

Mauricio Zuma Medeiros
Beatriz de Castro Fialho

Priscila Ferraz Soares
Daniel Pacheco Lacerda

organizadores

A PRIMEIRA VACINA 100% BRASILEIRA CONTRA A COVID-19

A CONQUISTA DE BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

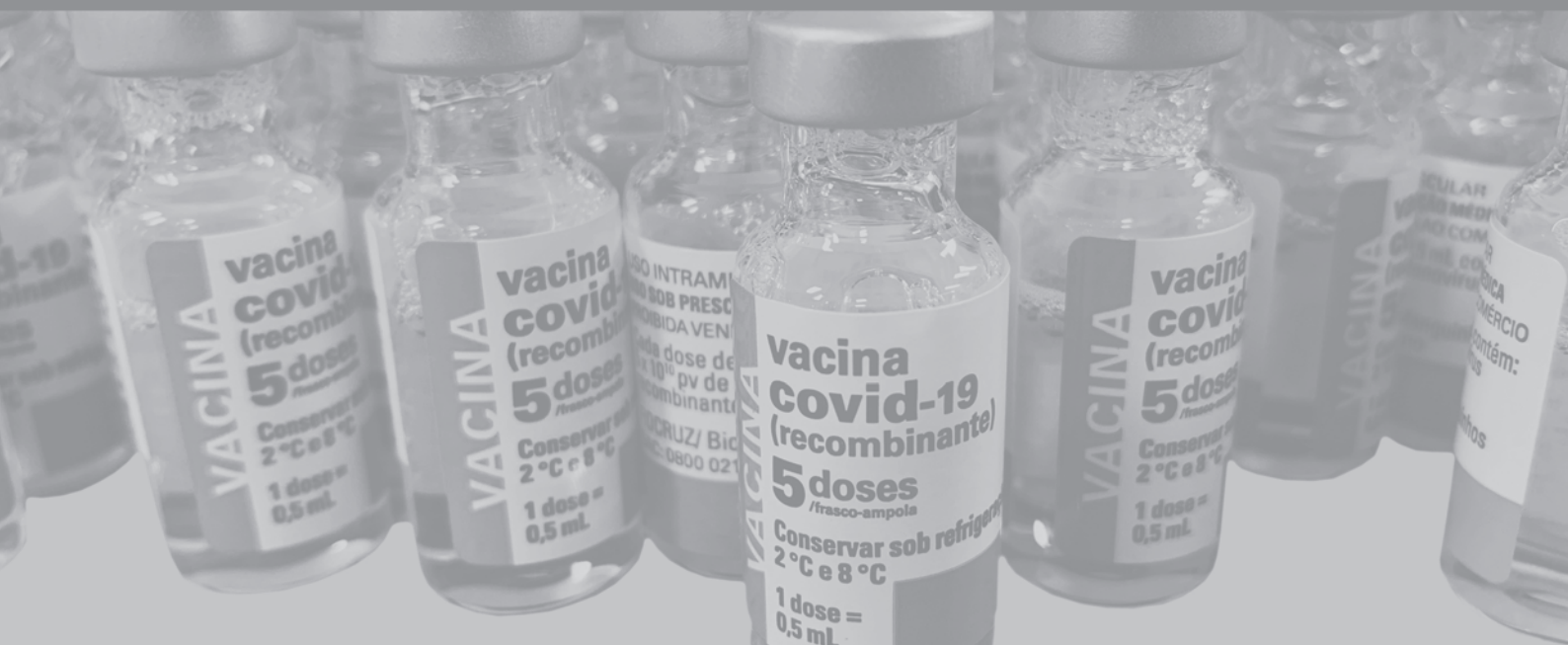


Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

A PRIMEIRA VACINA 100% BRASILEIRA CONTRA A COVID-19

A CONQUISTA DE BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ





Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ)

Presidente

Nísia Trindade Lima

Vice-presidente de Ambiente, Atenção e Promoção da Saúde

Patricia Canto Ribeiro

Vice-presidente de Educação, Informação e Comunicação

Cristiani Vieira Machado

Vice-presidente de Gestão e Desenvolvimento Institucional

Mário Santos Moreira

Vice-presidente de Pesquisa e Coleções Biológicas

Rodrigo Correa de Oliveira

Vice-presidente de Produção e Inovação em Saúde

Marco Aurelio Krieger



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (BIO-MANGUINHOS)

Diretor

Maurício Zuma Medeiros

Vice-diretor de Desenvolvimento Tecnológico

Sotiris Missailidis

Vice-diretor de Gestão e Mercado

Artur Roberto Couto

Vice-diretor de Produção

Luiz Alberto dos Santos Lima

Vice-diretora de Qualidade

Rosane Cuber Guimarães

Mauricio Zuma Medeiros
Beatriz de Castro Fialho

Priscila Ferraz Soares
Daniel Pacheco Lacerda

organizadores

A PRIMEIRA VACINA 100% BRASILEIRA CONTRA A COVID-19

A CONQUISTA DE BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

Copyright © 2022 dos autores
Todos os direitos desta edição reservados à
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ / BIO-MANGUINHOS

Revisão

Jorge Moutinho Lima

Normalização

Clarissa Bravo

Capa, projeto gráfico e editoração

Carlos Fernando Reis e Ana Carolina Peixoto da Costa

Produção editorial

Phelipe Gasiglia

Apoio editorial

Editora Fiocruz

Imagens da capa

*Rótulo e frasco da vacina Covid-19, Bio-Manguinhos/
Fiocruz. Foto de Rodrigo Pereira, 2021.*

*Vista da Sala de Biorreação, Departamento de
Processos Biotecnológicos de Bio-Manguinhos/Fiocruz.
Foto de Bernardo Portella, 2022.*

Apoio Técnico e de Gestão do Projeto

Ana Paula da Silva Carvalho

Cristiane Frensch Pereira

Cristiane Marques de Souza

Denise Maria Lobo Crivelli

Fabio Antonio Sartori Piran

Jaqueline Lilge Abreu

Leandro Gauss

Catálogo na fonte

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde

Biblioteca de Saúde Pública

P953p A primeira vacina 100% brasileira contra a Covid-19: a conquista de Bio-Manguinhos/
Fiocruz / organizado por Mauricio Zuma Medeiros, et al. — Rio de Janeiro : Fundação
Oswaldo Cruz, Bio-Manguinhos, 2022.

364 p. : il. ; tab.

ISBN: 978-65-89887-01-0

Inclui Bibliografia.

1. COVID-19. 2. Vacinas contra COVID-19. 3. Transferência de Tecnologia.
4. Farmacovigilância. 5. Crescimento e Desenvolvimento. 6. Sistema Único de Saúde.
7. Saúde Pública. I. Medeiros, Mauricio Zuma (Org.). II. Fialho, Beatriz de Castro (Org.).
III. Soares, Priscila Ferraz (Org.). IV. Lacerda, Daniel Pacheco (Org.). V. Título.

CDD - 23.ed. – 616.2

Glauce de Oliveira Pereira – Bibliotecária CRB 7/5642

2022

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS – BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

Av. Brasil, 4.035, Rio de Janeiro, RJ

CEP: 21040-900

Tel.: (21) 3882-9593

www.bio.fiocruz.br

Organizadores

Beatriz de Castro Fialho

Graduada em ciências econômicas pelo Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), doutora em engenharia de produção com ênfase em inovação pelo Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia (Coppe/UFRJ), assessora executiva da Diretoria de Bio-Manguinhos.

Daniel Pacheco Lacerda

Doutor em engenharia de produção pelo Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Coppe/UFRJ). Pesquisador em engenharia e gestão da produção, atuando como coordenador do Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (Unisinos) e do Grupo de Pesquisa em Modelagem para Aprendizagem da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (GMAP/Unisinos). Vice-presidente da Associação Brasileira de Engenharia de Produção e bolsista de produtividade em pesquisa pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Autor de livros nacionais e internacionais pelas editoras Springer, Taylor & Francis, Elsevier e Bookman.

Mauricio Zuma Medeiros

Administrador, doutor em gestão de tecnologia e inovação pela Universidade de Sussex, na Inglaterra. Diretor do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz).

Priscila Ferraz Soares

Graduada, mestre e doutora em engenharia de produção pelo Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Coppe/UFRJ). Pesquisadora em saúde pública atuando como docente em programas de pós-graduação *lato e stricto sensu* da Fundação Oswaldo Cruz. Foi vice-diretora de Gestão do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz). Vice-presidente adjunta de Gestão e Desenvolvimento Institucional da Fiocruz.

Autores

Akira Homma

Médico-veterinário pela Universidade Federal Fluminense (UFF) e doutor em ciências pelo Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Assessor científico sênior de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Alessandra Nicoli Hengles

Farmacêutica formada em ciências farmacêuticas e bioquímica na Universidade de São Paulo (USP), com especialização em administração para indústria farmacêutica e MBA em gerenciamento de negócios, ambos pela Fundação Getúlio Vargas (FGV). Diretora de Assuntos Regulatórios na AstraZeneca do Brasil.

Amilcar Tanuri

Médico virologista, doutor em ciências biológicas (genética) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro com pós-doutorado no Centro de Controle de Doenças (CDC, na sigla em inglês), nos Estados Unidos. Professor titular da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Ana Paula Cosenza

Advogada, especialista em propriedade intelectual pelo Centro Federal de Educação Tecnológica Celso Suckow da Fonseca (Cefet), mestre em políticas públicas, estratégias e desenvolvimento pelo Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento do Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (PPED/IE-UFRJ) e doutoranda do mesmo programa. Assessora jurídica da Diretoria de Bio-Manguinhos, especialista em propriedade intelectual, transferência de tecnologia e inovação.

Antonio de Padua R. Barbosa

Engenheiro químico, mestre em tecnologia de processos químicos e bioquímicos, com especialização em vacinologia. Doutor em gestão e inovação tecnológica. Coordenador da Carteira de Projetos de Transferência de Tecnologia (Bio-Manguinhos/Fiocruz).

Artur Belarmino de Amorim

Graduado em enfermagem, especialista em regulação no Sistema Único de Saúde (SUS), saúde coletiva e gestão de políticas públicas na saúde baseadas por evidências científicas. Secretário municipal de Saúde de Afogados da Ingazeira (PE), diretor executivo financeiro adjunto do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems), vice-presidente do Conselho de Secretarias Municipais de Saúde de Pernambuco (Cosems/PE) e membro titular do Grupo de Trabalho de Vigilância em Saúde (GVTS) da Comissão Intergestores Tripartite (CIT).

Barbara Emoingt Furtado

Médica graduada pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Especialista em pediatria pelo Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz e em onco-hematologia pediátrica pelo Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro. MBA em gestão de saúde pelo Instituto de Pós-Graduação e Pesquisa em Administração da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Coppead/UFRJ). MBA em gestão de pessoas pela Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz da Universidade de São Paulo (Esalq/USP). Atual líder médica do Pipeline Covid-19 na AstraZeneca Brasil.

Camile Giaretta Sachetti

Graduada em farmácia clínica industrial, mestre em ciências da saúde e doutoranda em saúde coletiva pela Universidade de Brasília (UnB). Assessora da Vice-Presidência de Gestão e Desenvolvimento Institucional (VPGDI)/Fiocruz. De 2016 a 2021, foi diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

Carlos Eduardo Costa de Carvalho

Engenheiro de produção, mestre em engenharia de produção pelo Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Coppe/UFRJ). Sócio-diretor da Bridge & Co., professor de pós-graduação em engenharia e gestão de processos de negócio (EGPN 360) na Escola Politécnica da UFRJ.

Caroline Moura Ramirez

Farmacêutica industrial, especialista em gestão pela qualidade total pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Mestre e doutora em vigilância sanitária pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/Fiocruz). Gerente do Departamento de Vacinas Virais em Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Christiane de Fátima Silva Marques

Bióloga, especialista em gestão industrial de imunobiológicos e mestre em biologia celular e molecular. Doutora em engenharia de produção (ênfase em gestão & inovação), tecnologista em saúde pública. Gerente de projetos do Laboratório de Tecnologia Diagnóstica (Lated, Bio-Manguinhos/Fiocruz) e pesquisadora do Laboratório de Inovação Tecnológica, Organizacional e em Serviços (LabrInTOS, Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia da Universidade Federal do Rio de Janeiro-Coppe/UFRJ).

Clara Lucy de Vasconcellos Ferroco

Enfermeira, especialista em saúde pública, mestra em pesquisa clínica. Analista de inovação e operações farmacêuticas na Assessoria Clínica do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz).

Cristiana M. Toscano

Médica, mestre em doenças infecciosas e parasitárias, doutora em epidemiologia, especialista em epidemiologia de campo e economia da saúde, com pós-doutorado em avaliação de tecnologias em saúde. Professora do Departamento de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Goiás (UFG). Membro do Grupo Técnico Assessor para Vacinas (TAG) da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas). Membro do Grupo de Trabalho de Vacinas para Covid-19 do Grupo Estratégico Internacional de Experts em Vacina e Vacinação (Sage) da Organização Mundial da Saúde (OMS). Membro do Comitê Técnico-Científico de Acompanhamento das Iniciativas da Fiocruz para Desenvolvimento de Vacinas para Covid-19.

Cristina Possas

Doutora em saúde pública, cientista social e pesquisadora da Fundação Oswaldo Cruz, onde coordenou o Núcleo de Estudos Especiais da Presidência (NEP) na gestão Sergio Arouca e os oito grupos técnicos da Comissão Nacional da Reforma Sanitária (CNRS). Foi coordenadora de programas de pós-graduação *stricto sensu* (mestrado, doutorado e pós-doutorado) na Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (Ensp/Fiocruz) – saúde pública – e no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz) – pesquisa clínica em doenças infecciosas. Pós-doutora em saúde internacional pela Universidade de Harvard, onde é *Takemi Fellow* e atuou por dez anos como *Visiting Scientist* e *Fulbright Scholar* no Harvard New Diseases Group. Pesquisadora e assessora sênior da Direção de Bio-Manguinhos/Fiocruz e docente na instituição do Programa Multi-institucional em Nanobiossistemas.

Daniel Bartha

Advogado, mestre em propriedade intelectual e inovação pelo Instituto Nacional de Propriedade Industrial e Inovação (INPI). Gerente da Área de Transferência de Tecnologia na Coordenação de Gestão Tecnológica da Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde (Gestec/VPPIIS), Núcleo de Inovação Tecnológica (NIT) da Fiocruz.

Debora Michele Morone D'Aiuto

Graduada em processos químicos pelo Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. Mestre em gestão, pesquisa e desenvolvimento pela Fundação Oswaldo Cruz, tecnologista em saúde pública no Departamento de Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos.

Diana Praia Borges Freire

Farmacêutica, mestra em tecnologia de imunobiológicos. Tecnologista em saúde pública do Grupo de Trabalho em Prospeção (GT-Prospecção) de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Eduardo Chaves Leal

Farmacêutico, mestre em biologia celular e molecular da Fundação Oswaldo Cruz. Assessor da Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde (VPPIIS/Fiocruz).

Eduardo F. S. Gnisci

Graduado em administração pela Universidade Federal Fluminense (UFF) e mestre em administração pública pela Fundação Getúlio Vargas (FGV). Doutorando em administração na Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FEA-RP/USP). Servidor público de Bio-Manguinhos/Fiocruz, gerente executivo do Projeto Vacina Covid.

Elaine Maria de Farias Teles

Graduada em engenharia química, especialista em bacteriologia médica. Mestre em tecnologia de imunobiológicos. Coordenadora substituta da Carteira de Projetos de Transferência de Tecnologia (Bio-Manguinhos/Fiocruz).

Elena Caride

Bióloga (ciências biológicas), com doutorado em química biológica. Tecnologista em saúde pública em Bio-Manguinhos/Fiocruz. Gerencia o Programa de Vacinas Virais da Vice-Diretoria de Desenvolvimento Tecnológico.

Eliane Matos dos Santos

Doutora em epidemiologia em saúde pública, médica da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Eliseu Alves Waldman

Médico. Mestre em doenças infecciosas e parasitárias, doutor em saúde pública, com pós-doutorado em epidemiologia. Professor sênior do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Ernesto T. A. Marques

Médico formado pela Universidade Federal de Pernambuco e doutor em farmacologia molecular por The Johns Hopkins University School of Medicine. Ph.D. em farmacologia e ciências moleculares. Pesquisador titular da Fiocruz e professor associado da University of Pittsburgh.

Eunice de Lima

Bacharel em ciências econômicas, pós-graduada em planejamento estratégico em eventos. Assessora do Gabinete da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde.

Fabio Henrique Ferreira dos Santos Gonzalez

Graduado em ciências biológicas pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj), mestre em engenharia química pela Uerj. Gerente de projeto no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos da Fundação Oswaldo Cruz (Bio-Manguinhos/Fiocruz).

Flávio Isidoro da Silva

Engenheiro de produção, mestre em logística, especialista em administração industrial. Chefe e tecnologista do Departamento de Logística de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Gabriel de Oliveira Mesquita

Bacharel em direito. Assessor de propriedade intelectual e transferência de tecnologia do Núcleo de Inovação Tecnológica de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Gustavo Mendes Lima Santos

Farmacêutico. Mestre em toxicologia aplicada à vigilância sanitária pela Universidade Estadual de Londrina (UEL). Gerente-geral de medicamentos e produtos biológicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Helaine Carneiro Capucho

Farmacêutica, doutora em ciências. Professora do Departamento de Farmácia da Universidade de Brasília (UnB), gerente de farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e presidente do Capítulo Latino-Americano da International Society of Pharmacovigilance (ISoP).

Hugo Garcia Tonioli Defendi

Farmacêutico industrial. Doutorando em gestão e inovação tecnológica de processos e produtos. Gerente do Programa de Biofármacos da Vice-Diretoria de Desenvolvimento Tecnológico de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Isabela Garrido Gonzalez

Médica, com mestrado em pediatria e ciências aplicadas à pediatria pela Universidade Federal de São Paulo e mestrado em vacinologia pela Universidade de Siena. Doutoranda em pediatria e ciências aplicadas à pediatria (Universidade Federal de São Paulo). Consultora científica e coordenadora do Programa de Mestrado em Vacinologia do Institute for Global Health, Universidade de Siena. Coordenadora médica da Unidade Oxford-Brasil. Médica consultora do Setor Imunizações do Laboratório Fleury, São Paulo.

Jadher Percio

Enfermeiro. Mestre em saúde coletiva com ênfase em epidemiologia de doenças infecciosas e parasitárias. Consultor nacional para a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (Opas/OMS) no Brasil.

Lely Guzmán

Mestre em bioética e epidemiologia. Assessora de imunização, Representação da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (Opas/OMS) no Brasil.

Lenice Guimarães Araújo

Administradora. Especialista em gestão pública e gestão de logística e operações em organizações públicas de saúde (Universidade de Brasília/UnB). Diretora substituta do Departamento de Logística em Saúde (DLOG), Secretaria Executiva, Ministério da Saúde.

Letícia Kegele Lignani

Farmacêutica e bioquímica, mestre em ciências. Tecnologista em saúde pública da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Lívia Rubatino de Faria

Farmacêutica industrial, com mestrado profissional em tecnologia de imunobiológicos (MPTI) em Bio-Manguinhos/Fiocruz. Analista de propriedade intelectual no Núcleo de Inovação Tecnológica de Bio-Manguinhos (NIT-Bio).

Luiz Alberto Lima

Engenheiro. Mestre em metrologia para qualidade industrial pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ). Vice-diretor de produção de Bio-Manguinhos.

Marco Aurelio Krieger

Graduado em licenciatura plena em ciências biológicas pela Universidade Federal do Paraná (UFPR), com mestrado em ciências biológicas (biofísica) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e doutorado em ciências biológicas (biofísica) pela UFRJ. Vice-presidente de produção e inovação em saúde da Fiocruz.

Marcos da Silva Freire

Médico-veterinário. Doutor em biologia parasitária pela Fundação Oswaldo Cruz, assessor científico de Bio-Manguinhos.

Maria de Lourdes de Sousa Maia

Médica. Mestra em pesquisa clínica pelo Instituto Nacional de Infectologia/Fiocruz, com especialização em doenças infectocontagiosas e em planejamento em saúde. Coordenadora da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Mario Santos Moreira

Administrador. Especialista em gestão pública pela Escola Brasileira de Administração Pública da Fundação Getúlio Vargas, MBA pelo Instituto de Pós-Graduação e Pesquisa em Administração da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Coppead/UFRJ), mestre em saúde pública pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz (Ensp/Fiocruz), mestre em gestão de tecnologias e inovação pela Sussex University e doutor em políticas públicas pela Universidade Federal do Paraná, com estágio doutoral na Universidade de Coimbra, em Portugal. Vice-presidente de Gestão e Desenvolvimento Institucional da Fiocruz.

Moisés Goldbaum

Médico. Especialista em saúde pública, doutor em medicina preventiva. Professor sênior do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).

Patrícia Cristina da Costa Neves

Biomédica. Doutora em biologia celular e molecular. Tecnologista na Vice-Diretoria de Desenvolvimento Tecnológico de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Patricia Mouta Nunes de Oliveira

Médica pediatra. Especialista em segurança do paciente pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz (Ensp/Fiocruz). Médica da farmacovigilância da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Patrícia Soares de Melo Freire Glowacki

Graduada em engenharia de controle e automação pela Universidade Paulista, mestre em engenharia elétrica pela Universidade Federal de Santa Catarina. Técnica do Programa Nacional de Vacinação (PNI) do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis (DEIDT) da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde.

Paulo Roberto Takey

Farmacêutico. Doutor em pesquisa clínica em doenças infecciosas. Responsável pela farmacovigilância e tecnovigilância do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos/Fundação Oswaldo Cruz (Bio-Manguinhos/Fiocruz).

Pedro Moreira Folegatti

Médico infectologista, mestre em saúde pública e doutorando em medicina na Universidade de Oxford. *Clinical Research Fellow* do Programa de Vacinas contra Influenza e Patógenos Emergentes no Jenner Institute, University of Oxford.

Ricardo da Costa Lopes

Licenciado em química, mestre em tecnologia de imunobiológicos. Chefe do Departamento de Processamento Final de Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz).

Rodrigo Coelho Ventura Pinto

Formado em microbiologia e imunologia no Instituto de Microbiologia Paulo de Góes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IMPG/UFRJ). Doutor em engenharia química (Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia-Coppe/UFRJ). Tecnologista da Coordenação Tecnológica de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Rosane Cuber Guimarães

Graduada em ciências biológicas modalidade médica, mestra em bioquímica e doutora em vigilância sanitária. Professora do Programa de Pós-Graduação de Bio-Manguinhos na Fundação Oswaldo Cruz e vice-diretora de qualidade de Bio-Manguinhos.

Sandra Maria Deotti Carvalho

Médica com especialidade em pediatria. Mestrado em saúde pública pelo Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. Coordenadora-geral do Programa Nacional de Imunizações da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde, prestadora de serviços pela Organização Pan-Americana da Saúde (Opas).

Sheila Barros Matsuoka

Farmacêutica, especialista em vigilância sanitária, mestre em tecnologia de imunobiológicos pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos da Fundação Oswaldo Cruz. Gerente de assuntos regulatórios de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Sheila Lima

Biomédica, mestra em química biológica, doutora em química biológica. Tecnologista do Laboratório de Tecnologia Viroológica do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz).

Sotiris Missailidis

Biólogo, mestre e doutor em química pela Universidade de York, com pós-doutorado em biologia molecular (Cambridge) e ciências farmacêuticas (Nottingham). Vice-diretor de desenvolvimento tecnológico em Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Sue Ann Costa Clemens

Médica infectologista, pediatra e pesquisadora especialista em doenças infecciosas e prevenção por vacinas. Professora doutora da Universidade de Oxford, conselheira de desenvolvimento de vacinas da Fundação Bill e Melinda Gates e uma das fundadoras do primeiro programa de vacinologia mundial, na Universidade de Siena.

Tânia Pinheiro Pato Cunha

Química. Doutora em bioquímica. Tecnologista em saúde pública, Departamento de Processos Biotecnológicos, Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Tatiana Guimarães de Noronha

Médica pediatra com especialização em doenças infecciosas e parasitárias, mestre em saúde pública e doutora em epidemiologia em saúde pública. Pesquisadora da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Professora de pediatria e da Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF).

Sumário

PREFÁCIO	15
APRESENTAÇÃO	21
<i>Maurício Zuma Medeiros, Beatriz de Castro Fialho, Priscila Ferraz Soares e Daniel Pacheco Lacerda</i>	
PARTE I – CADEIA DE PROSPECÇÃO, DESENVOLVIMENTO E REGISTRO DA VACINA	
1. Panorama Geral da Pandemia Covid-19	29
<i>Akira Homma, Cristina Possas, Eliseu Alves Waldman, Ernesto T. A. Marques e Amílcar Tanuri</i>	
2. Prospecção Tecnológica da Vacina contra Covid-19.....	51
<i>Beatriz de Castro Fialho, Diana Praia Borges Freire, Hugo Garcia Tonioli Defendi, Livia Rubatino de Faria, Camile Giaretta Sachetti e Christiane de Fátima Silva Marques</i>	
3. A Avaliação Tecnológica das Vacinas Candidatas contra a Covid-19	83
<i>Elena Caride, Hugo Garcia Tonioli Defendi, Marcos da Silva Freire, Letícia Kegele Lignani, Patrícia Cristina da Costa Neves e Beatriz de Castro Fialho</i>	
4. Encomenda Tecnológica (ETEC): instrumento jurídico	115
<i>Ana Paula Cosenza, Beatriz de Castro Fialho, Daniel Bartha e Gabriel de Oliveira Mesquita</i>	
5. Desenvolvimento da Vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz	129
<i>Patrícia Cristina da Costa Neves, Sheila Lima, Pedro Moreira Folegatti e Sotiris Missailidis</i>	
6. Ensaios Clínicos	145
<i>Maria de Lourdes de Sousa Maia, Tatiana Guimarães de Noronha, Eliane Matos dos Santos, Sue Ann Costa Clemens e Isabela Garrido Gonzalez</i>	

7. Estratégia Regulatória	163
---------------------------------	-----

Rosane Cuber Guimarães, Sheila Barros Matsuoka, Alessandra Nicoli Hengles e Gustavo Mendes Lima Santos

8. Transferência de Tecnologia	185
--------------------------------------	-----

Antonio de Padua R. Barbosa, Beatriz de Castro Fialho, Elaine Maria de Farias Teles e

Rodrigo Coelho Ventura Pinto

PARTE II – CADEIA DE PRODUÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E VIGILÂNCIA

9. Cadeia Produtiva e de Fornecimento	203
---	-----

Luiz Alberto Lima, Tânia Pinheiro Pato Cunha, Ricardo da Costa Lopes, Flávio Isidoro da Silva e

Debora Michele Morone D'Aiuto

10. Distribuição e Vacinação	243
------------------------------------	-----

Maria de Lourdes de Sousa Maia, Clara Lucy de Vasconcellos Ferroco, Patrícia Soares de Melo Freire Glowacki,

Eunice de Lima, Eduardo Chaves Leal, Artur Belarmino de Amorim e Lenice Guimarães Araújo

11. Farmacovigilância	263
-----------------------------	-----

Maria de Lourdes de Sousa Maia, Paulo Roberto Takey, Patricia Mouta Nunes de Oliveira, Barbara Emoingt Furtado,

Lely Guzmán, Helaine Carneiro Capucho, Sandra Maria Deotti Carvalho e Jadher Percio

PARTE III – GOVERNANÇA E SUPORTE

12. Gestão do Projeto da Vacina	285
---------------------------------------	-----

Priscila Ferraz Soares, Fabio Henrique Ferreira dos Santos Gonzalez, Caroline Moura Ramirez, Eduardo F. S. Gnisci e

Carlos Eduardo Costa de Carvalho

13. Governança do Projeto da Vacina e Atuação do Poder Executivo, do Legislativo e do Comitê Técnico-Científico	319
---	-----

Mauricio Zuma Medeiros, Mario Santos Moreira, Marco Aurelio Krieger, Cristiana M. Toscano e Moisés Goldbaum

PARTE IV – INOVAÇÕES NA CADEIA DE VALOR DA VACINA

14. Modelo de Análise das Inovações no Desenvolvimento e Transferência de Tecnologia Vacinal em Situações Emergenciais	331
--	-----

Mauricio Zuma Medeiros, Beatriz de Castro Fialho, Priscila Ferraz Soares e Daniel Pacheco Lacerda

UMA VACINA NACIONAL: TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA E PAPEL DA FIOCRUZ NO ENFRENTAMENTO DA PANDEMIA DA COVID-19

Neste desafiador século XXI, a pandemia da Covid-19 emergiu como uma catástrofe e um sinalizador dos avanços e graves problemas enfrentados pelas sociedades humanas. Entre os avanços, destacam-se o conhecimento científico e a capacidade tecnológica que nos permitem enfrentar parcialmente alguns dos principais dilemas de um mundo marcado por profundas desigualdades e por questões socioambientais determinantes para emergências sanitárias diversas, levando-nos, ao mesmo tempo, a pensar o desenvolvimento econômico e social em novas bases.

Poucos avanços têm a força e a importância das vacinas, conforme demonstrado desde a segunda metade do século XX, quando esse produto da ciência cujas origens remontam ao século XVIII se consolidou como importante instrumento de saúde pública, apresentando-se como um dos principais fatores responsáveis pela redução da mortalidade infantil e pelo aumento da expectativa de vida em todo o mundo. Vacina e vacinação, termos indissociáveis, representam assim um avanço civilizatório; por este motivo, a vacina deveria ser vista como bem público, mesmo em situação não epidêmica. E foi com essa sensibilidade histórica e a consciência da sua missão de produzir e compartilhar conhecimentos e tecnologias destinados ao atendimento às necessidades do Sistema Único de Saúde (SUS) que a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) encarou o desafio de produzir uma vacina para a Covid-19. Buscava-se o pleno domínio de seu desenvolvimento pela instituição e pelo país, além de garantir a produção em escala industrial da forma mais célere possível, diante da necessidade imposta pelo cenário da emergência global de saúde pública.

Este livro, coordenado e concebido com base na experiência vivida por Bio-Manguinhos, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos da Fiocruz, reúne, em um concerto exemplar, muitas vozes para narrar e analisar tal conquista. Demonstra a importância das instituições de ciência e tecnologia em saúde, no caso a Fiocruz, e da tomada de decisão, com ousadia e determinação. Naturalmente, não se trata de uma ação isolada. Uma ampla rede se formou para prospecção, avaliação e suporte à decisão e implementação da Encomenda

Tecnológica (ETEC): atores da Fiocruz, do governo federal, sobretudo do Ministério da Saúde, mas também do Ministério da Economia, do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), da Casa Civil, do Tribunal de Contas da União (TCU), da Procuradoria-Geral da República (PGR), da Advocacia-Geral da União (AGU), das gestões estaduais e municipais por meio do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) e do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems), do Fórum de Governadores, do Poder Legislativo, especialmente a Comissão Interna para Covid-19 da Câmara Federal, de outras instituições universitárias e de ciência e da sociedade civil, com destaque para a iniciativa *Unidos contra a Covid-19*. No campo regulatório, vale ressaltar o papel da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que acompanhou desde seu início o projeto de incorporação tecnológica da vacina. No âmbito interno da Fiocruz, destaca-se a ação coordenada da Presidência e da Direção de Bio-Manguinhos, o acompanhamento pelo Conselho Deliberativo e a constituição de um Comitê Técnico-Científico com renomados membros internos e externos, que avaliou os riscos envolvidos nos acordos de Encomenda Tecnológica e transferência de tecnologia e vem acompanhando a atuação específica da Fiocruz nesse campo, bem como os desafios para o futuro.

Com o objetivo de contribuir decisivamente para a autonomia do país em imunobiológicos necessários ante a Covid-19, mas também como plataforma para futuras doenças de potencial epidêmico e mesmo pandêmico, a Fiocruz tem atuado em duas frentes: conseguir acordos com menores preços e transferência de tecnologia (caso da parceria com AstraZeneca) e avançar no desenvolvimento próprio de tecnologias inovadoras, como ocorre com Bio-Manguinhos, recentemente selecionado pela Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (Opas/OMS) como *hub* de mRNA, para atender às necessidades de desenvolvimento e produção local na região da América Latina e Caribe. Esta obra dedica-se a narrar o desafiador processo relacionado à primeira frente.

O processo de Encomenda Tecnológica, seguido pela transferência total da tecnologia necessária à produção industrial da vacina Oxford/AstraZeneca, foi orientado pela visão de uma política pública de sustentabilidade e autonomia para o SUS, com a incorporação de tecnologia inovadora extensível para outros produtos. Tratou-se da escolha de uma nova plataforma tecnológica para o enfrentamento, em âmbito nacional, da grave crise sanitária provocada pela Covid-19. Ela teve como base a capacidade técnica existente e a infraestrutura já instalada, ambas fruto de investimentos direcionados à estrutura de C&T de Bio-Manguinhos. Outro elemento de preocupação consistiu na sustentabilidade das ações de vacinação, introduzindo uma vacina efetiva, cujo licenciamento da Universidade de Oxford para a AstraZeneca pautou-se pelo princípio da vacina como bem público em tempos de pandemia. Fez parte também da decisão a análise sobre a velocidade com que se deveria responder a uma emergência sanitária referida a uma doença com ampla transmissão e responsável por grande número de mortes. Na época da assinatura do memorando de entendimentos, que deu origem aos acordos de Encomenda Tecnológica e de transferência de tecnologia, a vacina da Universidade de Oxford se apresentava como a mais avançada nos estudos clínicos de fase III. Vale mencionar que a vacina produzida pela Fiocruz é a de menor preço entre todas aquelas adquiridas pelo Ministério da Saúde. Portanto, urgência, sustentabilidade, autonomia e soberania nacional foram os princípios norteadores desse empreendimento desafiador e exitoso. Ao apontar o êxito, não se pode ignorar, contudo, o gravíssimo impacto da pandemia no Brasil e os efeitos da desigualdade entre os países e no interior deles, no que se refere tanto ao acesso às vacinas como ao desenvolvimento científico e tecnológico, fator importante para a geração de muitas outras desigualdades. Nesse cenário extremamente desigual, há países com taxas de vacinação abaixo de 1% com a primeira dose, enquanto outros iniciaram a administração de quartas doses. Diante do fenômeno de novas variantes de preocupação e da urgência de promover a equidade entre os povos, torna-se premente o esforço pela ampliação do acesso, assim

como fundamental a revisão das ações em âmbito global no campo da produção de vacinas, medicamentos e testes diagnósticos, para o que é imprescindível o fortalecimento do multilateralismo e do papel da Organização Mundial da Saúde.

Conscientes da complexidade do desafio e de sua dimensão global, em um primeiro momento dedicamo-nos a atender às necessidades do país, ao mesmo tempo que defendíamos essas ideias em diferentes fóruns internacionais. Desde sua fase inicial, o projeto foi marcado por intenso diálogo com a farmacêutica AstraZeneca, detentora dos direitos de exploração comercial da vacina, de modo a que o compartilhamento de informações garantisse o pleno sucesso do empreendimento. Essa história recente e bem-sucedida da vacina, que se denomina, no Brasil, Vacina Covid-19 Recombinante-Bio-Manguinhos/Fiocruz, requer uma mirada mais ampla, permitindo que se avaliem corretamente as condições para a nacionalização de um imunizante que vem salvando vidas no Brasil e no mundo.

Em uma breve síntese, é possível afirmar que a conquista da nacionalização de mais uma vacina por Bio-Manguinhos/Fiocruz precisa ser vista em seu sentido lato, levando-nos a uma imersão histórica que tem como marco de origem a transferência da tecnologia para a Fiocruz da vacina de febre amarela pela Fundação Rockefeller na década de 1940, uma tecnologia que coloca hoje o Brasil na posição de principal exportador desse imunizante para os programas da Organização Mundial da Saúde. Em período mais recente, destacam-se a incorporação da vacina de meningite na década de 1970 e avanços que tiveram curso a partir de 1990 com o desenvolvimento de rotas tecnológicas desafiadoras e de sucesso, ampliando a estratégia tecnológica de Bio-Manguinhos para outros produtos. Todo esse esforço institucional fortaleceu a inserção de Bio-Manguinhos no ecossistema de inovação da Fiocruz, parte de uma cadeia virtual de conhecimentos e competências que envolve pesquisa, vigilância genômica e epidemiológica, pesquisa clínica e qualificação para a gestão de ciência e tecnologia.

Essa trajetória levou à construção de novas estruturas tecnológicas e fabris, aumentando a capacidade instalada de Bio-Manguinhos/Fiocruz, e ao desenvolvimento de competências nas mais diversas áreas relacionadas à produção e ao fornecimento dos produtos de seu portfólio. Um dos marcos mais importantes ocorreu em 2004, quando dois novos acordos de transferência de tecnologia foram assinados com o governo cubano, permitindo a incorporação de mais uma linha de produtos ao portfólio de Bio-Manguinhos/Fiocruz, os biofármacos. O principal deles destinava-se à produção da alfaepoetina, indicada para o tratamento de anemia associada a doença renal crônica. As plataformas tecnológicas de biofármacos puderam, logo a seguir, ser fortalecidas por acordos inovadores de transferência de tecnologia por meio de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDPs). Essas foram as bases para a construção do Centro Henrique Penna (CHP), inaugurado em 2016, onde se encontravam a infraestrutura e a qualificação técnica necessárias ao processo de incorporação da tecnologia de produção da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz contra a Covid-19, iniciado em abril de 2020.

É também a sensibilidade histórica que nos permite melhor discutir a tese de que nunca tivemos um desenvolvimento tão rápido de vacinas quanto nesses tempos pandêmicos, sem que as agências regulatórias de todo o mundo, inclusive a Anvisa, abrissem mão dos requisitos de segurança e efetividade. Tal conquista só pôde ocorrer por um investimento sistemático em pesquisas e inovação nos últimos cinco anos, ainda que restrito a alguns laboratórios, empresas e países. Daí as vacinas de vetor viral e mRNA terem alcançado aceleração em seu desenvolvimento a partir dessa base. Conforme observou o pesquisador Andrew Pollard, diretor do Grupo de Vacinas da Universidade de Oxford, em trecho de entrevista publicada neste livro:

[...] no momento em que a doença X surgiu, os pesquisadores de Oxford, bem como outros pesquisadores e empresas envolvidos no desenvolvimento de tecnologias vacinais, usaram todo o conhecimento adquirido previamente nos seus campos de atuação para combater a pandemia da Covid-19 e provar que tinham em mãos a chave para solucionar o problema em tempo recorde.

Como nos adverte Akira Homma, referência na Fiocruz, no país e no mundo para o campo de vacinas: não se pode falar nelas sem mencionar as políticas de imunização. E o Brasil tem uma história de êxitos e uma cultura construída há pelo menos cinquenta anos de adesão à vacinação. Foi o que se viu no enfrentamento da pandemia da Covid-19, a partir de 17 de janeiro de 2021, quando a Coronavac, sob responsabilidade do Instituto Butantan, e a AstraZeneca, sob responsabilidade da Fiocruz, receberam a autorização da Anvisa para seu uso emergencial. Nesse percurso, a Fiocruz obteve o registro definitivo para produzir a vacina fruto do Acordo de Transferência Tecnológica, em março de 2021, e a conquista da autorização para produção nacional do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) da mesma vacina em 6 de janeiro de 2022. Desse modo, o conjunto dos capítulos publicados nesta obra foi concluído antes do alcance de um marco histórico, tanto para a Fiocruz como para todo o sistema de Ciência, Tecnologia e Inovação (CT&I). Não é demais lembrar o impacto da vacina Covid-19 recombinante para salvar vidas e reduzir morbidades e, ao mesmo tempo, contribuir para a sustentabilidade e efetividade das ações do Programa Nacional de Imunizações (PNI): até janeiro de 2022, 154 milhões de doses foram entregues ao Ministério da Saúde.

O percurso aqui mencionado, em suas múltiplas dimensões, é tratado de forma cuidadosa nesta obra coletiva, constatando-se que nela se entrecruzam vivências e balanços críticos. Desafios tecnológicos, de gestão e um modelo para avaliação de inovações são apresentados aos leitores com riqueza de detalhes, mas em linguagem acessível para leigos. Apreendem-se assim os caminhos que vão da pesquisa aos estudos clínicos, ao rigoroso controle de qualidade, com base no testemunho de atores-chave em todo o processo. O percurso do livro, buscando integrar todas as etapas e atividades envolvidas, não se furta a tratar das dificuldades, desde aspectos de propriedade intelectual aos desafios de produção de vacinas com tecnologia nova, aos problemas na cadeia de insumos, sobretudo a importação do IFA, até completar a transferência de tecnologia e nos tornarmos, em janeiro de 2021, um sítio de produção de IFA da vacina Oxford/AstraZeneca/Fiocruz.

São muitos os desafios que permanecem para a autonomia do país no desenvolvimento científico e tecnológico e no escalonamento rápido de produção, crucial em momentos de emergência sanitária. Eles envolvem o apoio à pesquisa de desenvolvimento de novas vacinas, capacitação e fixação de quadros qualificados, o desenvolvimento da cadeia local de fornecedores, o fortalecimento da pesquisa clínica, o processo regulatório e finalmente a infraestrutura de produção. Diante da pandemia da Covid-19, eles se impuseram e nos incitam a buscar soluções efetivas e sustentáveis. No que se refere à pesquisa, superar gargalos para todas as etapas de experimentação constitui absoluta prioridade. No campo da produção em grande escala e adequadas condições de qualidade e segurança, a licitação do Complexo de Biotecnologia em Saúde, em Santa Cruz, no município do Rio de Janeiro, deve ser lembrada como outro marco que permitirá, a partir de 2024, a entrada em operação de instalações que levarão ao aumento de cinco a seis vezes a atual capacidade de produção de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Muito se discute se as sociedades aprendem com as lições deixadas por grandes desastres e pandemias. Ao observarmos a história recente, constatamos, entretanto, que pandemias como a de gripe espanhola, ocorrida em 1918, que causou mais mortes do que a Primeira Grande Guerra, rapidamente foram esquecidas, ainda que dela resultassem importantes políticas públicas e estruturas estatais, como foi o caso no Brasil da criação do Departamento Nacional de Saúde. Por seu impacto global sanitário, humanitário, econômico e social em todo

o mundo, mas atingindo sobremaneira as populações mais vulneráveis, deve-se esperar que de tão dramática experiência decorra um projeto de maior equidade no acesso a bens de saúde, mas também na sua produção, única garantia de sustentabilidade de todas as ações aqui discutidas.

Nenhuma das realizações, especialmente a produção da vacina Covid-19 100% nacional, seria possível sem forte engajamento da sociedade. Contudo, uma menção especial deve ser feita ao conjunto de trabalhadoras e trabalhadores de Bio-Manguinhos/Fiocruz. São eles que tornaram realidade o que inicialmente parecia uma quimera. Com seu trabalho, atualiza-se o legado de Oswaldo Cruz e de todas e todos que trabalham por essas gotas de esperança presentes em cada frasco de vacina, nas mãos dos que as aplicam e na sociedade que majoritariamente apoiou uma resposta vinda da ciência e do Sistema Único de Saúde.

Nísia Trindade Lima

Presidente da Fiocruz, membro da Academia Brasileira
de Ciências e da Academia Mundial de Ciências

Apresentação

Mauricio Zuma Medeiros, Beatriz de Castro Fialho,
Priscila Ferraz Soares e Daniel Pacheco Lacerda

Desde o início da pandemia da Covid-19 no mundo, diversos países, governos, institutos de pesquisas, empresas e universidades, entre outras instituições, têm empreendido esforços para proteger suas sociedades da doença e de seus efeitos. Uma vacina para a Covid-19 foi considerada a alternativa mais viável para endereçar uma solução para a pandemia. Assim, considerando a importância da vacina para melhor preparar a população dos impactos da Covid-19, pesquisadores e entidades vinculadas à saúde iniciaram em 2020 uma corrida para acelerar o seu desenvolvimento (Funk, Laferrière & Ardakani, 2020).

No entanto, alguns desafios se impuseram, dentre eles a redução dos prazos para o desenvolvimento da vacina. Normalmente, uma vacina é desenvolvida em aproximadamente 13 anos (Lurie *et al.*, 2020; Plotkin *et al.*, 2018; Velho *et al.*, 2017). Esse prazo era impensável para o caso da Covid-19, pois nesse período os efeitos seriam ainda mais devastadores. Assim, houve uma mobilização e união de esforços para se desenvolver uma vacina para reforçar a imunidade da população global em um período jamais visto.

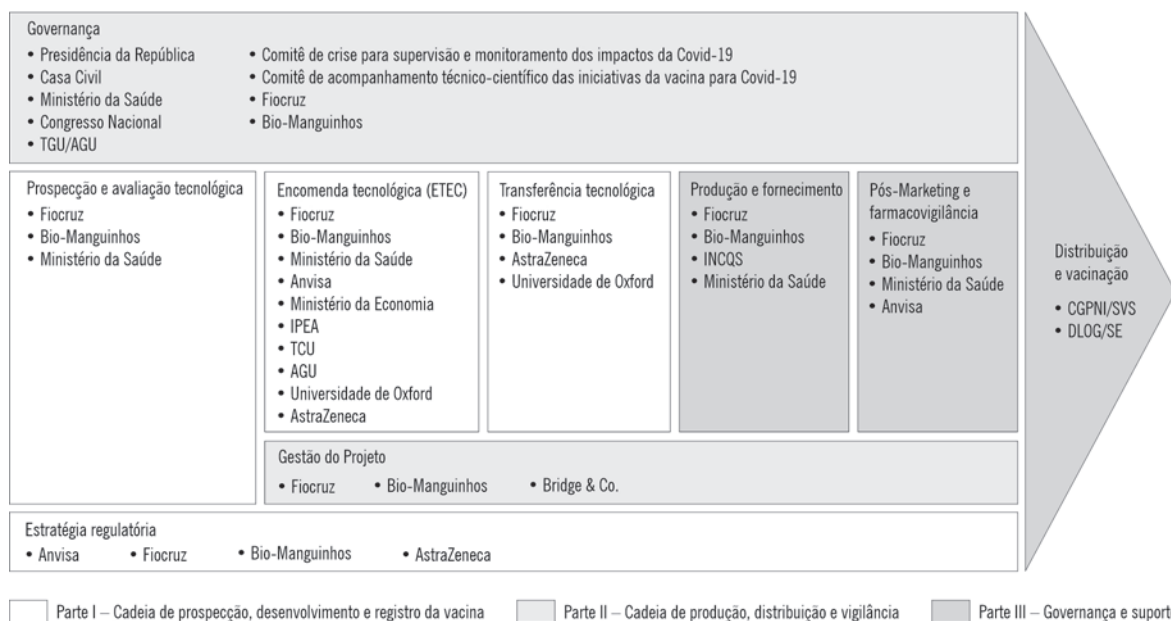
No Brasil, as circunstâncias econômicas, geográficas, históricas e institucionais conformaram um ambiente particular que requeria soluções específicas para sua realidade. Nesse cenário, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e Bio-Manguinhos/Fiocruz foram protagonistas na busca de soluções para enfrentar a pandemia, incluindo a vacina. A Fiocruz integra o Ministério da Saúde do Brasil, sendo uma das instituições de ciência e tecnologia em saúde de destaque na América Latina. Bio-Manguinhos/Fiocruz é a unidade técnica da fundação responsável pelo desenvolvimento tecnológico e produção de vacinas, kits diagnósticos e biofármacos. Bio-Manguinhos/Fiocruz foi responsável pela incorporação da tecnologia e pela produção da vacina de Oxford/AstraZeneca para a Covid-19 no Brasil, ajudando a tornar o país autossuficiente na produção de vacinas. Destaca-se que essa autossuficiência é escassa para países emergentes (Plotkin *et al.*, 2018). É importante ressaltar que em razão da tradição brasileira na produção de vacinas, considerando-se a emergência de saúde pública e o fato de haver vacinas candidatas em processo de desenvolvimento mais acelerado, a meta inicial era estabelecer um projeto para transferência da tecnologia para Bio-Manguinhos/Fiocruz. Assim, seria possível produzir a vacina no território nacional. Esse procedimento foi estabelecido com uma premissa *sine qua non* do projeto para a vacina para a Covid-19.

A magnitude do projeto da vacina transcendeu a Fiocruz e Bio-Manguinhos/Fiocruz. Um conjunto amplo de atores empreendeu esforços sinergicamente para viabilizar uma vacina para proteger a sociedade brasileira de maneira ágil. Uma união de esforços dessa amplitude nesse período é uma situação única quando se observa historicamente. Nesse contexto, este livro foi organizado para contar a história da vacina brasileira para a Covid-19, oportunizando aos protagonistas desse projeto trazerem um pouco dos esforços que empreenderam para a sociedade e para o Brasil.

Dessa forma, o objetivo deste livro é expor uma visão ampla, na perspectiva dos distintos atores envolvidos, do conjunto de esforços e inovações empreendidos para viabilizar uma vacina que proteja a sociedade brasileira da Covid-19. Para a elaboração desta obra, foram realizadas análises bibliográficas e documentais, além de entrevistas com atores envolvidos nos processos, para estruturar uma narrativa que proporcionasse uma visão desse projeto como um todo e, principalmente, seus aprendizados. O reconhecido modelo da cadeia de valor de Porter (1998) sustentou a identificação e o posicionamento dos atores, os quais expressam sua visão em capítulos específicos. Além da descrição detalhada em termos da cadeia de valor da vacina, os mecanismos de governança, gestão e suporte foram explicitados. Por fim, o livro ousa estruturar um modelo conceitual que busca identificar as inovações empreendidas nessa situação singular vivenciada pela humanidade, em geral, e pela sociedade brasileira, em particular.

Com base no modelo da cadeia de valor de Porter (1998), o livro foi estruturado em quatro partes englobando 14 capítulos. O modelo da cadeia de valor que ajudou na organização de suas respectivas partes e capítulos é mostrado na Figura 1. Essas partes e capítulos consideram uma sequência lógica considerando os processos de prospecção, encomenda e transferência tecnológica – além disso, desde a produção e o fornecimento, pós-marketing e farmacovigilância até a distribuição da vacina e a vacinação da população brasileira. Por fim, são explicitados os processos que permeiam toda a cadeia de valor, como a governança, a gestão do projeto e a estratégia regulatória.

Figura 1 – Modelo da cadeia de valor da vacina Oxford/AstraZeneca/Fiocruz para o Brasil



Fonte: elaborado com base em Porter, 1998.

A estrutura da cadeia de valor mostrada na Figura 1 foi o ponto de partida para a organização do livro. Assim, com base nas aprendizagens geradas ao longo da obra, é proposto pelos autores um modelo para a identificação das inovações, focado na cadeia de valor da vacina, exposto no capítulo 14. Além disso, buscando tornar essa história compreensível para o público não especializado em produção de vacinas ou saúde pública, foi utilizada a abordagem de *storytelling* (Çetin, 2021).

A parte I abrange oito capítulos. No primeiro, descreve-se um panorama geral da pandemia Covid-19. Neste capítulo, são abordados os aspectos relacionados ao que se sabia sobre o coronavírus SARS-CoV-2/ Covid-19 pré-pandemia. Além disso, registra-se a expansão da pandemia pelo mundo a partir do primeiro caso detectado (internacionalmente), em geral, e sua chegada ao Brasil, em particular. Em relação ao contexto brasileiro, são discutidas as medidas de enfrentamento da pandemia, assim como os efeitos imediatos ocasionados, considerando-se aspectos sociais e econômicos. Por fim, são relatadas algumas aprendizagens extraídas dessa experiência.

O tema do segundo capítulo é a prospecção tecnológica. Nele são abordadas as similaridades do processo de prospecção anterior à pandemia e durante ela, e como os fatores contextuais (por exemplo, o volume e a velocidade da informação) demandaram a reformulação de uma estrutura funcional para uma atuação em rede. O capítulo aborda também o universo de prospecção, os critérios de qualificação utilizados e, por fim, como tais critérios reduziram o universo de prospecção a um conjunto de alternativas candidatas.

O terceiro capítulo trata da avaliação tecnológica, apresentando a estrutura organizada pela Fundação Oswaldo Cruz e por Bio-Manguinhos para realizar os estudos relacionados à avaliação tecnológica. Além disso, são relatados os desafios enfrentados pelos grupos de trabalho e de discussão, que foram operacionalizados para suportar esse processo. Por fim, são descritos os procedimentos considerados na análise da viabilidade técnica e econômica do projeto.

No quarto capítulo, relata-se o processo da Encomenda Tecnológica (ETEC) como um instrumento jurídico necessário para a segurança jurídica de todo o projeto. Nesse capítulo, são destacados os principais motivadores para a adoção desse modelo jurídico, as adaptações implementadas no processo tradicional e a avaliação de risco, discorrendo-se ainda sobre a assinatura dos contratos de encomenda e transferência tecnológica.

O tema do quinto capítulo é o processo de desenvolvimento da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, destacando-se aspectos relacionados à base científica existente anteriormente à pandemia e como esse conhecimento científico suportou o desenvolvimento de uma vacina para a Covid-19 em tempo recorde. Além disso, apresenta-se o processo específico do desenvolvimento da vacina, com suas respectivas etapas, e como foi elaborado o escalonamento da produção. Por fim, relata-se como ocorreu o acordo da Universidade de Oxford com a Astra-Zeneca, o qual permitiu a comercialização da vacina sem fins lucrativos até o fim da pandemia, beneficiando países em desenvolvimento e facilitando o acesso à vacina.

No sexto capítulo, relatam-se os ensaios clínicos, apresentando-se as diferenças entre os ensaios clínicos para registro sanitário pela via tradicional e para uso emergencial. A condução dos ensaios clínicos emergenciais no Brasil, sua avaliação e os principais resultados também são apresentados.

No capítulo 7, aborda-se a estratégia regulatória. Expõe-se uma visão geral sobre o assunto, especificamente sobre o processo de submissão contínua (*Rolling Submission*). Nesse contexto, são explicitadas as diferenças em relação à submissão tradicional e os principais desafios impostos pela Covid-19 a tal processo. Adicionalmente, descreve-se como se desenvolveu a submissão contínua da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz no Brasil, desde os ensaios pré-clínicos, passando pelas diferentes fases de ensaio clínico, até a submissão formal.

Discorre-se ainda sobre o pedido de uso emergencial dessa mesma vacina no país, apresentando os resultados da estratégia regulatória no que tange ao registro definitivo e uso emergencial.

No oitavo capítulo, apresenta-se uma visão ampla sobre o processo de transferência tecnológica envolvendo a vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, com destaque para as diferenças entre o processo de transferência tradicional e o adotado para a internalização por Bio-Manguinhos/Fiocruz de uma tecnologia em desenvolvimento. Aborda-se o planejamento de cenários e suas principais implicações nas etapas de controle de qualidade, processamento final e produção do insumo farmacêutico ativo, ressaltando o alinhamento e a validação dos cenários escolhidos juntamente com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e o Ministério da Saúde.

No capítulo 9, explicam-se a produção e o fornecimento da vacina, apresentando uma visão geral sobre o processo de produção e fornecimento da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz no Brasil. São caracterizadas as etapas de controle de qualidade, processamento final e produção do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA). Adicionalmente, abordam-se as adaptações de infraestrutura e força de trabalho realizadas nessas importantes etapas do processo produtivo. Por fim, discute-se sobre a produção e o fornecimento dos primeiros lotes, com o IFA importado ou produzido no Brasil.

O tema do décimo capítulo é distribuição e vacinação, abordando-se como é realizada a análise laboratorial e feito o controle de qualidade a partir do recebimento da vacina por parte do governo federal. Além disso, expõe-se a estratégia logística e de distribuição da vacina no Brasil. A estratégia de comunicação para informar e sensibilizar a população para a aplicação da vacina é delineada. São detalhados os aspectos específicos relacionados à estratégia de vacinação. Destacam-se ainda aspectos relacionados aos registros das vacinas e à cobertura vacinal.

O pós-marketing e a farmacovigilância e sua importância para as vacinas, em geral, e para a vacina da Covid-19, especificamente, são explicitados no décimo primeiro capítulo. Considerando-se a farmacovigilância (foco principal), é detalhado o evento adverso e sua ocorrência. Além disso, destaca-se como os eventos adversos podem ser detectados, avaliados, compreendidos, prevenidos e comunicados. Ao final, expõe-se a estrutura operacional necessária para a gestão dos eventos adversos e como ela pode auxiliar na melhoria do sistema da farmacovigilância brasileira com foco na vacina da Covid-19.

No décimo segundo capítulo, explica-se a gestão do Projeto Vacina. São abordadas as principais diferenças entre projetos tradicionais de transferência de tecnologia e o da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, as premissas e restrições do projeto e como essas características induziram a construção de uma estrutura de governança e gestão particular para o projeto. São detalhadas as seis torres de gestão e expostos seus respectivos resultados. Por fim, estão as lições aprendidas e perspectivas futuras.

Por sua vez, o décimo terceiro capítulo discute sobre a governança do Poder Executivo e Legislativo e do Comitê Técnico-Científico. Sintetizam-se, na perspectiva da governança, os aspectos abordados do ponto de vista técnico. Também é relatada a importância da Fundação Oswaldo Cruz e de Bio-Manguinhos/Fiocruz no projeto. A tomada de decisão sobre qual seria, dentre os diversos projetos avaliados, o mais adequado à produção por Bio-Manguinhos/Fiocruz para viabilizar a disponibilização de vacinas no menor prazo possível é evidenciada. Destacam-se a articulação da sociedade para a governança do projeto e a importância de um comitê técnico-científico nesse processo. Além disso, são mostradas as fontes de financiamento do projeto. Por fim, é exposto como todo o processo de governança foi comunicado com transparência para a sociedade e como foram as primeiras entregas da vacina para a população.

No décimo quarto capítulo, propõe-se um modelo de análise das inovações no desenvolvimento e transferência de tecnologia vacinal em situações emergenciais. Neste capítulo, apresenta-se um modelo geral da cadeia de valor do desenvolvimento de vacinas. Além disso, nesse modelo é considerada a incorporação da transferência de tecnologia vacinal. Esse modelo geral serve de base para identificar as inovações observadas na cadeia de valor da vacina Covid-19 do ponto de vista de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Assim, desenvolve-se uma contextualização sobre a importância da inovação na cadeia de valor das vacinas. Posteriormente, apresentam-se os modelos de referência que foram utilizados; por fim, com base no modelo proposto, as inovações são identificadas e analisadas.

Enfim, certamente este livro não será completo nem preciso, uma vez que a sociedade e os profissionais envolvidos ainda levarão muitos anos para compreender o que foi vivenciado durante a pandemia da Covid-19. A distância histórica tornará mais claros as aprendizagens, os erros e os acertos ocorridos. Este livro é um primeiro passo nessa direção, em que se busca descrever e sintetizar as aprendizagens mais imediatas. Além disso, ele demonstra a capacidade brasileira de mobilizar e unir esforços em torno de um mesmo objetivo, reafirmando nossa capacidade de fazer o que nos propomos e tornar nosso país melhor.

Gostaríamos de agradecer a Bio-Manguinhos/Fiocruz pela oportunidade de contarmos essa história tão importante para a saúde pública brasileira. Agradecemos a todos que não mediram esforços para a disponibilização de uma vacina em tempo recorde e para que sua história fosse contada por meio deste livro. Um agradecimento especial à Assessoria de Comunicação (Ascom), à Gestão do Conhecimento, ao Núcleo de Inovação Tecnológica (NIT-Bio) e demais áreas de Bio-Manguinhos/Fiocruz que nos apoiaram ao longo dessa trajetória. Agradecemos, ainda, à Editora Fiocruz por nos assistir durante todo o processo editorial. Em especial, agradecemos aos autores dos capítulos por disporem de seu tempo para esse importante legado para a história do país.

REFERÊNCIAS

ÇETIN, E. Digital storytelling in teacher education and its effect on the digital literacy of pre-service teachers. *Thinking Skills and Creativity*, 39: 100760, 2021.

FUNK, C. D.; LAFERRIÈRE, C. & ARDAKANI, A. A snapshot of the global race for vaccines targeting SARS-CoV-2 and the Covid-19 pandemic. *Frontiers in Pharmacology*, 11: 1-17, 2020.

LURIE, N. *et al.* Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *New England Journal of Medicine*, 382(21): 1.969-1.973, 2020.

PLOTKIN, S. A. *et al.* *Plotkin's Vaccines*. 7. ed. Amsterdam: Elsevier, 2018.

PORTER, M. *Competitive Advantage: creating and sustaining superior performance*. New York: The Free Press, 1998.

VELHO, S. R. K. *et al.* Nível de Maturidade Tecnológica: uma sistemática para ordenar tecnologias. *Parcerias Estratégicas*, 22(45): 119-140, 2017.



PARTE I

CADEIA DE PROSPECÇÃO, DESENVOLVIMENTO E REGISTRO DA VACINA

Panorama Geral da Pandemia Covid-19

Akira Homma, Cristina Possas, Eliseu Alves Waldman,
Ernesto T. A. Marques e Amilcar Tanuri

1

Apresenta-se neste capítulo uma visão ampla da pandemia ocasionada pela Covid-19, abordando-se o conhecimento existente sobre os coronavírus no período pré-pandemia. Além disso, registra-se a expansão da pandemia da Covid-19 pelo mundo a partir do primeiro caso detectado (internacionalmente), em geral, e sua chegada ao Brasil, em particular. Sobre o contexto brasileiro, discutem-se as medidas de enfrentamento da pandemia e os efeitos imediatos ocasionados, considerando-se aspectos sociais e econômicos. Por fim, relatam-se algumas aprendizagens extraídas dessa experiência.

CONTEXTUALIZAÇÃO DA PANDEMIA DA COVID-19

A emergência de agentes infecciosos de caráter potencialmente pandêmico não é um fenômeno novo. Existem diversos registros na história. Dentre os mais frequentemente citados, destacam-se as pandemias de peste bubônica (final da Idade Média) e a gripe espanhola, em 1918 (Morens & Fauci, 2020). No entanto, nas últimas décadas houve um aumento drástico na frequência e na intensidade desses eventos (Morens & Fauci, 2020).

Ao lado da fome e das guerras, as doenças infecciosas situam-se historicamente entre os principais flagelos que assolam a população humana, podendo determinar forte impacto na estrutura demográfica das populações, afetando todos os campos de atividade humana e influenciando fortemente a trajetória histórica da humanidade (Fauci & Morens, 2012; Lederberg, 1996; Morens, Folkers & Fauci, 2004). Existem fatores que criaram condições favoráveis para a emergência de microrganismos que até então circulavam somente em populações animais. Dentre esses fatores, pode-se destacar: 1) o acelerado crescimento populacional; 2) a urbanização; 3) a globalização e o aumento do intercâmbio internacional; 4) a criação de grandes e complexos sistemas de transportes de massa; 5) a introdução de técnicas de criação intensiva de animais, a elevação do consumo de alimentos industrializados; 6) as mudanças ambientais e climáticas; 7) o desmatamento; 8) o aquecimento global – acrescidos da extraordinária capacidade de mutação e recombinação dos microrganismos (Morens & Fauci, 2020).

Chama a atenção, por um lado, o fato de que as amplas modificações verificadas no século XX permitiram uma rápida melhoria nas condições de bem-estar e o significativo aumento da expectativa de vida de ampla

parcela da população humana. Por outro lado, criaram paradoxalmente condições de extrema vulnerabilidade que colocam em risco a própria sobrevivência da humanidade (Fauci & Morens, 2012).

É nesse contexto que devem ser analisados os fatos ocorridos, a partir de dezembro de 2019, quando se assistiu à emergência, em Wuhan, na China, de um novo coronavírus, o SARS-CoV-2, que causa uma doença grave, a Covid-19, com manifestações predominantemente respiratórias, mas que podem atingir várias partes do organismo. Em casos mais graves, o coronavírus SARS-CoV-2 pode causar a denominada síndrome respiratória aguda grave (SRAG), que constitui um conjunto de sintomas e sinais clínicos também verificado em infecções determinadas por outros vírus respiratórios, como o vírus da gripe (vírus influenza) (Huang *et al.*, 2020).

A Covid-19 é uma doença infecciosa transmitida pelas vias respiratórias, que por sua elevada transmissibilidade rapidamente disseminou-se em todo o planeta, causando uma pandemia e trazendo um enorme desafio para a humanidade, criando a maior emergência sanitária global desde a gripe espanhola, em 1918 (Morens & Fauci, 2020; Wiersinga *et al.*, 2020). O coronavírus SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19, até onde se sabe, é um vírus que nunca circulou em populações humanas, sustentadamente, e caracteriza-se por possuir excepcional capacidade de transmissão, pessoa a pessoa, por meio de gotículas do aparelho respiratório – portanto, pressupõe o contato próximo entre as pessoas, especialmente em situações de aglomeração (Morens & Fauci, 2020).

Cale salientar que existem diversas definições de pandemia. Utilizamos o termo pandemia como uma epidemia que atinge, em um curto período de tempo, vários países de diferentes continentes (Porta *et al.*, 2014). As pandemias causam frequentemente forte impacto nas populações humanas, podendo alterar a estrutura demográfica da população, pela rápida elevação da mortalidade, e levar ao colapso o sistema de saúde, pelo aumento da demanda em curto espaço de tempo. Além disso, pode colocar em risco a capacidade de oferta de serviços de transporte e comunicações, causando forte impacto econômico, com acirramento da miséria e ampliação das disparidades sociais (Fauci & Morens, 2012; Lederberg, 1996; Morens, Folkers & Fauci, 2004).

A Covid-19 tem sido responsável, desde os primeiros meses de 2020, pelo rápido aumento, em todo o globo, de casos com quadro clínico predominantemente respiratório, mas que pode apresentar outras manifestações decorrentes de alterações de vários órgãos do corpo humano. Ao atingir uma comunidade, dissemina-se rapidamente causando um aumento abrupto de casos e óbitos. Suas manifestações clínicas podem variar desde formas assintomáticas ou leves acompanhadas de febre, mal-estar geral, dores musculares e tosse, abrangendo em torno de 85% dos casos, até formas graves, cujo tratamento é obrigatoriamente hospitalar (cerca de 15% dos casos), chegando a evoluir para formas críticas que tornam necessário o tratamento em unidades de terapia intensiva (UTIs). Os principais sintomas são: febre (88,30%); tosse (68,60%); mialgia (dor muscular) ou fadiga (35,80%); expectoração (23,20%); dispneia (21,90%); cefaleia ou tontura (12,10%); diarreia (4,80%); e vômitos ou náuseas (3,90%). A perda do olfato e a do paladar são duas manifestações frequentes, constituindo um dos sintomas que distinguem a Covid-19 de outras infecções respiratórias agudas. As manifestações clínicas em casos graves expressam-se, frequentemente, pela síndrome respiratória aguda grave (SRAG) (Lu *et al.*, 2020). Estima-se que a letalidade, ou seja, a proporção de óbitos entre o total de casos de Covid-19, incluindo formas leves ou assintomáticas, situa-se em torno de 1% (Morens & Fauci, 2020).

AS ORIGENS DO CORONAVÍRUS

Os primeiros relatos sobre os coronavírus foram feitos no sudoeste asiático, na década de 1930, descrevendo a sua presença em diferentes espécies animais como roedores, suínos, bovinos, aves, felinos, cães, civetas, pangolins e morcegos. Tal diversidade de hospedeiros, muitos deles vivendo em ambientes próximos aos humanos, sinalizava o risco de adaptação de uma variante ao homem (Ye *et al.*, 2020).

Em 1960, ocorreu o primeiro caso humano de infecção por um coronavírus, identificado como HCoV-229E/B814, isolado em amostra de secreção nasal de um paciente com manifestações de resfriado comum. Desde então, várias pesquisas relataram a existência de sete coronavírus circulando entre humanos. Quatro deles causam infecções respiratórias sem gravidade: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 e HCoV-NL63. Os outros três coronavírus, o SARS-CoV, o MERS-CoV e o SARS-CoV-2, assumiram relevância em saúde pública, em razão de serem altamente patogênicos, podendo causar intensa infecção do trato respiratório e evoluir para síndrome respiratória aguda grave (SARS, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*), muitas vezes associada a outras manifestações extrapulmonares, que chegam a levar o paciente ao óbito. Além disso, esses três novos coronavírus têm assumido importância em saúde pública, por seu potencial pandêmico e capacidade de determinar crises sanitárias de abrangência global, especialmente o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 (Ye *et al.*, 2020).

O primeiro deles, o SARS-CoV, responsável pela SARS, surgiu em 2002, na província chinesa de Guangdong, a qual rapidamente passou a constituir o epicentro de uma epidemia de síndrome respiratória aguda grave (SARS) que, em poucos meses, disseminou-se em vários continentes, assumindo a abrangência de uma pandemia. Os hospitais constituíram o mais importante local de transmissão e principal local de amplificação da transmissão, seguidos pelos domicílios de pacientes com SARS. Os profissionais de saúde foram responsáveis por um quinto dos casos. Verificaram-se cerca de oito mil casos distribuídos em 29 países de diferentes continentes, e a proporção de óbitos (letalidade) mostrou-se muito elevada, cerca de 10%; no entanto, a sua transmissibilidade era relativamente baixa (Parashar & Anderson, 2004). Investigações efetuadas na época confirmaram que o SARS-CoV se originou por mutação de um coronavírus que circulava em populações de morcegos e teria se adaptado ao homem (Liu, Kuo & Shih, 2020).

Passados dez anos, enfrentou-se uma nova epidemia associada à emergência de outro coronavírus de origem animal, o MERS-CoV, agente responsável pela síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS, do inglês *Middle East Respiratory Syndrome*), vírus transmitido por camelos, que podem ter sido infectados por morcegos. Como existem relatos de casos de MERS em que o paciente não informa contatos com camelos ou com pessoas que apresentaram formas sintomáticas da doença, os mecanismos de transmissão dessa doença carecem de mais estudos que nos permitam melhor conhecer a cadeia de transmissão, informação indispensável para o estabelecimento de medidas efetivas de prevenção (Killerby *et al.*, 2020).

O primeiro isolamento do MERS-CoV ocorreu em 2012, na Arábia Saudita, de um paciente de 60 anos de idade que havia desenvolvido pneumonia aguda e insuficiência renal. A maioria dos casos ocorreu no Oriente Médio, mas casos de MERS foram identificados também em alguns países da Europa e da Ásia. Na Coreia do Sul, ocorreram 186 casos em 2015 (Morens & Fauci, 2020). Até 2021, foram confirmados 2.500 casos, por meio de provas laboratoriais, com alta proporção de mortes (letalidade) – em torno de 34,4% – pelo MERS-CoV, um dos vírus mais patogênicos conhecidos (Cui, Li & Shi, 2019; Morens & Fauci, 2020). Felizmente, esses dois vírus, SARS-CoV e MERS-CoV, apresentam capacidade reduzida de transmissão e, por decorrência, limitada habilidade de expansão em relação ao primeiro deles, o SARS-CoV – que, no entanto, parece ter sido eliminado (Morens & Fauci, 2020).

Em dezembro de 2019, assistiu-se à emergência do coronavírus SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19, que causou inicialmente um surto de pneumonia em Wuhan, província de Hubei, na China (Morens *et al.*, 2020a). No final de dezembro, o governo da China notificou o evento à Organização Mundial da Saúde (OMS). Entre o início do surto de pneumonia e a identificação do agente etiológico (o coronavírus SARS-CoV-2), passaram-se poucas semanas. As primeiras informações relativas ao surto indicavam que seu início ocorrera em um mercado de frutos do mar e animais vivos, em Wuhan; entretanto, investigações posteriores praticamente afastaram essa hipótese (Morens & Fauci, 2020).

A OMS, buscando elucidar essa questão, enviou, no início de 2021, um grupo de peritos para Wuhan e arredores da cidade para estudar e analisar a origem do vírus. Esse grupo, chefiado pelo dr. Peter Ben Embarek, concluiu que o coronavírus SARS-CoV-2 tem origem animal, e não foram encontrados sinais de que o vírus tenha origem em laboratório (Maxmen & Mallapaty, 2021; WHO, 2020).

A rápida disseminação da Covid-19 em várias regiões do globo fez com que a OMS convocasse, em 30 de janeiro de 2020, o seu Comitê de Emergência, para com fundamento no Regulamento Sanitário Internacional (Anvisa & OMS, 2009) discutir o risco potencial da SARS-CoV-2 para a segurança sanitária global. Após cuidadosa análise do impacto da pandemia, o comitê declarou que a epidemia do novo coronavírus constituía uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (Jee, 2020). Por sua vez, em março de 2020, a OMS declarou que a Covid-19 tinha atingido um estágio de pandemia.

A pandemia da Covid-19 é a mais devastadora na história recente da humanidade, cujo mecanismo específico para a sua emergência, à semelhança dos eventos análogos do passado, permanece desconhecido. Porém, os estudos disponíveis, abrangendo vários campos do conhecimento (virologia, epidemiologia e ecologia, entre outros), apontam que o coronavírus SARS-CoV-2 evoluiu direta ou indiretamente do β -coronavírus, o qual é um grupo de coronavírus que, na Ásia e no Sudeste Asiático, infecta naturalmente morcegos e pangolins. A pandemia da Covid-19, apesar de surpreender a população humana despreparada para o seu enfrentamento, era um evento esperado, em razão da frequência com que, nas últimas décadas, registrou-se a emergência de coronavírus que até então circulavam exclusivamente em populações animais. De acordo com vários especialistas, o risco da emergência de outros coronavírus com impacto semelhante continua elevado, apontando a importância da ampliação dos recursos para o fortalecimento de pesquisas básicas e aplicadas, assim como o fortalecimento dos sistemas de saúde e da vigilância para eventos semelhantes no futuro (Morens & Fauci, 2020; Wacharapluesadee *et al.*, 2021).

Chama a atenção a frequência com que os morcegos são identificados como a fonte original de vírus que emergem na população humana, à semelhança do que ocorreu com os três novos coronavírus aqui citados. Além deles, destacam-se os vírus Ebola, Hendra e Nipah, que emergiram em diferentes regiões do globo (Morens, Folkers & Fauci, 2004; Tan *et al.*, 2021). Aceita-se que os fatores que permitem que os morcegos hematófagos assumam o papel de bons reservatórios de grupos distintos de vírus devem-se ao fato de se alimentarem do sangue de vários mamíferos, potenciais reservatórios de distintas viroses e, principalmente, por características especiais de seu sistema imune, que os torna tolerantes a tais infecções (Keesing *et al.*, 2010). Essa característica confere aos morcegos a qualidade de albergarem mais vírus por espécie animal do que qualquer outro mamífero (Luis *et al.*, 2013).

OS CORONAVÍRUS

Os coronavírus pertencem à ordem Nidovirales, família Coronaviridae, subfamília Orthocoronavirinae. É um vírus RNA, envelopado, de 60 a 120 nm, e seu material genético é constituído por uma única molécula de RNA de fita simples, sentido positivo (RNA+), com seu genoma contendo menos de 30 mil nucleotídeos. Identificam-se 29 diferentes proteínas virais, sendo as mais relevantes a glicoproteína de pico (*spike*), a proteína S, do envelope (E), da membrana (M) e a proteína N, do nucleocapsídeo viral. A glicoproteína de pico permite a entrada do vírus na célula hospedeira pela ligação com o receptor celular – enzima angiotensina 29 (ACE2) – e pela fusão da membrana (Machado *et al.*, 2021).

A proteína do nucleocapsídeo, por sua vez, regula o processo de replicação viral. Com base na sequência de proteínas, os coronavírus são classificados em quatro gêneros: 1) Alfa; 2) Beta; 3) Gama; 4) Delta. Os coronavírus dos morcegos e roedores pertencem aos gêneros Alfa e Beta, e os que infectam as aves são dos gêneros Gama e Delta (Tilocca *et al.*, 2020).

Por milhares de anos, os coronavírus devem ter interfecundado em espécies diferentes, propiciando a formação de mutações das quais emergiram novas variantes virais importantes para a infecção de humanos. Desse processo, conforme dito, surgiram sete cepas que infectam seres humanos, das quais três são muito relevantes em saúde pública (Ye *et al.*, 2020).

Variantes do coronavírus SARS-CoV-2 e suas implicações

Os coronavírus apresentam uma baixa taxa de mutação devido à presença de uma exonuclease (np14) que pode corrigir erros incluídos no RNA genômico durante sua replicação. A alta transmissibilidade do coronavírus SARS-CoV-2 e a seleção mediada pelo sistema imune do hospedeiro humano propiciam o surgimento de mutações genéticas e variantes virais, o que cria desafios adicionais ao enfrentamento da pandemia da Covid-19 e vem preocupando tanto pesquisadores da área como sanitaristas responsáveis pela gestão da pandemia. Destacam-se como variantes críticas: a que surgiu no Reino Unido, B.1.1.7, a qual recebeu a denominação de variante Alfa, associada a maior transmissibilidade, quando comparada à cepa original de Wuhan, além de oferecer risco mais elevado de mortalidade pela Covid-19 (+64%) (Krause *et al.*, 2021); a identificada na África do Sul, B.1.351 (variante Beta); a registrada inicialmente no Brasil, variante P1 ou variante Gama, que surgiu na Amazônia; e, finalmente, a variante Delta, que foi registrada inicialmente na Índia e dissemina-se rapidamente por países de diferentes continentes, graças a sua elevada transmissibilidade, quatro a cinco vezes maior do que a cepa originária de Wuhan (Callaway, 2021). A variante Delta tem determinado o recrudescimento da pandemia em muitos países, inclusive alguns que haviam atingido coberturas vacinais elevadas, como Reino Unido, Estados Unidos e Israel, sugerindo que os anticorpos produzidos pelas vacinas utilizadas nesses países possam não ser suficientemente protetores para novas variantes (Callaway, 2021). No entanto, existem publicações indicando que a vacina de mRNA da Pfizer/BioNTech protegeria contra a variante Beta e que a vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz protegeria contra a variante brasileira Gama (Wu *et al.*, 2021).

Se os diferentes países, especialmente os de grande população, não tomarem as medidas necessárias, ou seja, não conseguirem vacinar rapidamente a população e manter uma adesão elevada a medidas de distanciamento social, uso adequado de máscara e cuidados com a higiene das mãos, haverá por tempo prolongado altos índices de transmissão na população, portanto elevado risco de ocorrerem mutações genéticas mais importantes, com surgimento de novas variantes que tornem o vírus mais transmissível e letal, com potencial de tornar ineficazes as vacinas existentes (Wu *et al.*, 2021). Vale também salientar a relevância de se intensificar a denominada vigilância genômica, aquela que permite o isolamento e o sequenciamento genético dos coronavírus SARS-CoV-2 circulantes, identificando precocemente o surgimento de variantes que constituam risco de mitigação da pandemia (Robishaw *et al.*, 2021).

Covid-19: transmissão e as estratégias para seu controle ou mitigação

O coronavírus SARS-CoV-2 tem elevada capacidade de transmissão, a qual se mostra mais eficiente do que a do vírus influenza – contudo, menor que o vírus do sarampo, um dos que apresentam maior capacidade de transmissão entre os que infectam populações humanas (CDC, 2021).

A transmissão do coronavírus SARS-CoV-2 ocorre principalmente por meio da exposição às secreções do trato respiratório de um indivíduo infectado, com ou sem manifestações clínicas da Covid-19. Tais secreções são eliminadas quando se fala, tosse, espirra ou se é submetido a procedimentos no trato respiratório, podendo apresentar-se na forma de gotículas e de aerossóis.

A transmissão pode ocorrer pela inalação de gotículas de secreção respiratória que formam partículas de pequena dimensão, as quais permanecem pouco tempo em suspensão no ar e logo após depositam-se no chão ou em alguma superfície. Essas gotículas transmitem o coronavírus SARS-CoV-2 quando entram em contato com mucosas do nariz, da boca ou dos olhos. Isso pode ocorrer também quando houver a contaminação das mãos pelo contato delas com superfícies onde houve a deposição de gotículas (CDC, 2021; Wang *et al.*, 2021).

Podemos ter também a transmissão por meio de aerossóis, que são partículas menores do que as gotículas e podem ficar suspensas no ar por várias horas e deslocar-se em razão de correntes de ar. Por essa característica, a transmissão pode ocorrer mesmo na ausência do indivíduo infectado, ou seja, de uma fonte de infecção (CDC, 2021; Wang *et al.*, 2021; Zhang & Duchaine, 2021).

A transmissão do coronavírus ocorre por meio de três modos de exposição, não mutuamente exclusivos:

- 1) Pela inalação de ar com gotículas ou aerossóis contendo o coronavírus SARS-CoV-2; nesse caso, a probabilidade de transmissão é maior quando estamos a menos de 1,5 metro de uma pessoa que esteja eliminando o vírus, pois nesse raio, em torno da fonte de infecção, existe maior concentração de partículas de secreção respiratória com vírus.
- 2) Pela deposição do vírus contido em gotículas e aerossóis em mucosas (do nariz, da boca e dos olhos); nesse caso, pelos mesmos motivos citados, também o risco é maior a menos de 1,5 metro de distância da fonte de infecção.
- 3) Quando se toca com as mãos contaminadas as mucosas da boca, do nariz e dos olhos; a contaminação das mãos ocorre pelo contato com superfícies que tenham sido expostas a gotículas ou aerossóis infectantes. Aceita-se que superfícies contaminadas pelo coronavírus SARS-CoV-2 não têm papel relevante na transmissão (CDC, 2021).

Em síntese, pode-se dizer que a probabilidade de transmissão diminui à medida que aumentam a distância da fonte de infecção e o tempo desde a eliminação das partículas de secreção respiratória (CDC, 2021). Vale salientar que o coronavírus SARS-CoV-2 pode ser identificado nas fezes, no sangue e no sêmen, porém, pelo que se conhece atualmente, a transmissão por essas vias não é relevante (Abdollahpour, Badiie Aval & Khadivzadeh, 2021; Heller, Mota & Greco, 2020).

Cabe também um comentário a respeito de muitos registros sobre a transmissão do coronavírus SARS-CoV-2 de fonte de infecção humana para animais domésticos ou selvagens em cativeiro, destacando-se visons, cães e gatos. Considerando-se que a Covid-19 é uma zoonose, é relevante conhecer todas as implicações desses registros, inclusive se o coronavírus SARS-CoV-2 consegue circular continuamente nessas populações, assim como o risco de esses animais infectarem o homem e especialmente a potencial capacidade de introduzirem na população humana novas variantes (Bonilla-Aldana *et al.*, 2021).

Em relação à prevenção, até o final de 2021 o conhecimento disponível mantinha como válidas as recomendações indicadas desde o início da pandemia para prevenção da transmissão da Covid-19. Destacam-se manter o distanciamento entre as pessoas, utilizar máscaras bem ajustadas, manter os ambientes bem ventilados e evitar aglomerações, especialmente em espaços fechados. Com esses cuidados, são atenuados os riscos de ina-

lação do vírus e/ou a sua deposição em mucosas (nasal, ocular ou da boca). A transmissão pelo toque das mãos contaminadas em membranas mucosas pode ser evitada pela rigorosa higienização das mãos e dos ambientes potencialmente contaminados (CDC, 2021). Essas medidas individuais de prevenção da transmissão, quando amplamente utilizadas na população, contribuem para a diminuição da disseminação do vírus na comunidade.

MEDIDAS DE MITIGAÇÃO NÃO FARMACOLÓGICAS

Para que se alcance a redução da velocidade da disseminação do coronavírus SARS-CoV-2 na comunidade, são indispensáveis medidas de intervenção não farmacológicas (INF). Essas medidas visam diminuir drasticamente a mobilidade das pessoas, portanto, seu contato.

As INF incluem a proibição de eventos públicos e/ou reuniões com mais de dez pessoas, fechamento de escolas e de centros comerciais, bares e restaurantes e rígida recomendação para a população de permanecer em casa. Tais medidas costumam apresentar bons resultados, mas somente a partir da terceira semana após a sua implantação, período que corresponde a um ciclo de transmissão (Li *et al.*, 2021). Para o sucesso dessas medidas, é indispensável um eficiente monitoramento dos níveis de transmissão na comunidade, pois este deve ser o parâmetro para o início da aplicação das INF e para a sua suspensão. É um equívoco utilizar o nível de ocupação de enfermarias e UTIs com essa finalidade.

A aplicação de INF é efetiva (Li *et al.*, 2021), mas tem forte impacto na economia, em especial nos segmentos de comércio e serviços, principalmente nos segmentos da população socialmente vulneráveis. Portanto, para que tenha sucesso, são indispensáveis firme decisão política e articulação das diferentes esferas de governo e forte adesão da sociedade, o que implica medidas de transferência de renda para famílias socialmente vulneráveis e financiamento subsidiado do comércio e de serviços móveis.

MITIGAÇÃO DA COVID-19 POR MEIO DE INTERVENÇÕES DE SAÚDE PÚBLICA

Existem dois tipos de intervenções de saúde pública efetivos para a mitigação da pandemia da Covid-19 – um deles vinculado à investigação de casos suspeitos entre indivíduos que apresentam síndrome gripal (SG) e/ou síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e ao rastreamento dos contatos, e o outro referindo-se à vacinação de ampla parcela da população.

O primeiro tipo de intervenção pressupõe a existência de equipes de vigilância epidemiológica muito bem treinadas nas unidades básicas de saúde (UBS), para a investigação dos casos suspeitos e o rastreamento de contatos. Além disso, disponibilidade de kits de teste de diagnóstico para identificação de antígeno, especialmente o PCR, e equipamentos de proteção individual (EPIs), pois os procedimentos de coletas de amostra expõem os profissionais ao risco de infecção.

A busca de casos, geralmente, se inicia numa UBS para casos de SG e em hospitais para SRAG. Com base na identificação de um caso, deve-se efetuar o rastreamento entre os contatos domiciliares e, sempre que possível, entre contatos nos locais de trabalho e/ou estudo. Nesse rastreamento, busca-se a identificação de novos casos, os quais, juntamente com os casos índices, devem ser isolados. Por sua vez, os contatos assintomáticos e que se apresentam negativos ao teste para identificação de antígeno do coronavírus SARS-CoV-2 deverão submeter-se a quarentena (Keeling, Hollingsworth & Read, 2020). Em síntese, a diferença entre isolamento e quarentena é que no primeiro isolam-se os casos pelo período máximo de transmissibilidade, e na quarentena isolam-se os contatos sem a doença confirmada pelo período máximo de incubação.

A investigação de casos suspeitos e o rastreamento dos contatos, com o subsequente isolamento dos casos entre os contatos e a quarentena dos contatos assintomáticos e que se apresentam negativos ao teste, constituem uma medida eficaz para suprimir as cadeias de transmissão e diminuir significativamente a transmissão em uma comunidade. Contudo, esse resultado favorável está condicionado à rápida identificação de casos e contatos e à existência de equipes treinadas e quantitativamente expressivas (Keeling, Hollingsworth & Read, 2020; Sachdev *et al.*, 2021; Sun & Viboud, 2020).

A segunda intervenção em saúde pública aplicável na mitigação da pandemia é a vacinação, que somente passou a ser disponível para alguns países em dezembro de 2020 (questões específicas da vacina para Covid-19 serão abordadas posteriormente). Vários são os desafios para o uso efetivo da vacinação como uma intervenção em saúde pública, destacando-se a necessidade de se atingirem elevadas coberturas e de garantir a equidade no acesso e a segurança das vacinas (Delamonica, Minujin & Gulaid, 2005). Para enfrentar tais desafios, existe o pressuposto de o sistema de saúde dispor de uma rede de unidades básicas de saúde regionalizada e com grande capilaridade e de que o acesso seja universal e gratuito, além de contar com uma infraestrutura de Rede de Frio e de um sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacina (Waldman, 2008; Waldman *et al.*, 2011).

No caso específico da atual pandemia, há necessidade de se atingir uma cobertura superior ao limiar da imunidade de rebanho, ou seja, na qual a proporção de imunes na comunidade seja superior ao nível necessário para que os indivíduos imunes protejam os suscetíveis. A partir desse ponto, ao menos teoricamente, ocorrerá uma expressiva queda da pandemia. O nível inicialmente estimado situava-se em torno de 60% a 70%. No final de 2021, estimou-se que deveria ser superior a 80% – no entanto, ainda existem dúvidas se, de fato, será possível atingi-lo ao longo do tempo (Aschwanden, 2021).

SEGURANÇA SANITÁRIA E EMERGÊNCIA EM SAÚDE PÚBLICA

Pelo que foi visto, fica clara a complexidade dos fatores envolvidos na determinação do processo epidêmico e dos enormes desafios que se impõem ao enfrentamento de crises sanitárias. Apesar de o fenômeno da emergência de agentes infecciosos não ser novo, adquire recentemente contornos mais graves, em face do aumento da frequência e da intensidade com que ocorre.

Desde a década de 1990, grupos de pesquisadores começaram a enfatizar o assunto e apontar a necessidade de a comunidade internacional se mobilizar e preparar-se para uma situação como aquela com que nos deparamos (Lederberg, Shope & Oaks, 1992). Surgem alertas para que os países fortaleçam seus sistemas de saúde e formem recursos humanos para prepará-los a enfrentar emergências sanitárias (WHO, 2007). No sentido dessas recomendações, surgem também propostas que fortalecem o papel de organismos internacionais em situações de emergência em saúde pública, como a criação de um sistema de vigilância global e a reformulação do regulamento sanitário internacional, aprovado em 2005 pela Assembleia Geral da Organização Mundial da Saúde (Fidler & Gostin, 2006). Tais medidas ampliam significativamente a importância do papel de organismos internacionais e do setor Saúde nos diferentes países.

A elaboração de planos de mitigação de pandemias deve ter uma abordagem multidisciplinar e considerar uma intrincada confluência de determinantes sociais, políticos, econômicos, demográficos e ambientais, todos eles fortemente influenciados pelo comportamento humano, assim como de determinantes biológicos, os quais devem ser analisados isoladamente e no seu conjunto (Cherkasskii, 1988). Deve considerar também que a maior parte dos agentes infecciosos emergentes tem comportamento zoonótico.

É igualmente necessário se analisar a forma pela qual ocorrem os contatos entre as pessoas e seus determinantes, entre as pessoas e as populações animais e o ambiente e seus condicionantes (Di Giulio *et al.*, 2021; Fauci & Morens, 2012; Morens & Fauci, 2020). Não menos importante é analisar o processo evolutivo dos microrganismos e os fatores que o condicionam (Fauci & Morens, 2012).

Além de elaborar análises de risco considerando todos esses fatores, um sistema de saúde precisa ter capacidade para enfrentar emergências sanitárias de grande impacto com resultados satisfatórios. Assim, é indispensável que cumpra alguns pré-requisitos, em especial (Di Giulio *et al.*, 2021):

- 1) Que disponha de um sistema de saúde de acesso universal e gratuito, hierarquizado e descentralizado, com grande capilaridade em todo o seu território, para garantir a assistência à saúde da população nos diferentes níveis de complexidade, assim como de recursos humanos necessários para implementar as intervenções de saúde pública indicadas.
- 2) Que disponha de vigilância epidemiológica que identifique, em tempo oportuno, fatos potencialmente relevantes em saúde pública e seja suficientemente flexível para incorporar novos instrumentos e estratégias indispensáveis para subsidiar estratégias de controle/mitigação, como é o caso da vigilância genômica e da estratégia de saúde única (*One Health*) (Bedford et al., 2019).
- 3) Que a vigilância aja articuladamente com a rede básica de serviços de saúde e com o subsistema de pesquisa e inovação do sistema nacional de saúde, formado pelos institutos de pesquisa, de maneira a assumir o papel de elo entre ambos (Waldman, 1998).
- 4) Que o sistema de saúde disponha de um subsistema de pesquisa e inovação com infraestrutura e recursos humanos necessários para produzir conhecimento e desenvolver tecnologias necessárias para lhe conferir um grau apreciável de autossustentação. É indispensável que esteja articulado com o sistema acadêmico e com o complexo industrial que atua na produção de insumos básicos de saúde. Também é indispensável uma inserção internacional nas áreas de pesquisa e inovação e com os setores públicos e privados produtores de insumos básicos de saúde.

Além dos atributos citados, no âmbito do sistema de saúde os países devem apresentar um grau expressivo de governança com capacidade para assumir a coordenação e a articulação interna e externa de modo a garantir condutas efetivas e coerentes entre os diferentes órgãos e instituições públicas e privadas do setor Saúde (Possas *et al.*, 2019). É preciso considerar ainda os setores públicos e privados responsáveis pela produção de insumos essenciais de saúde.

A PANDEMIA NO BRASIL

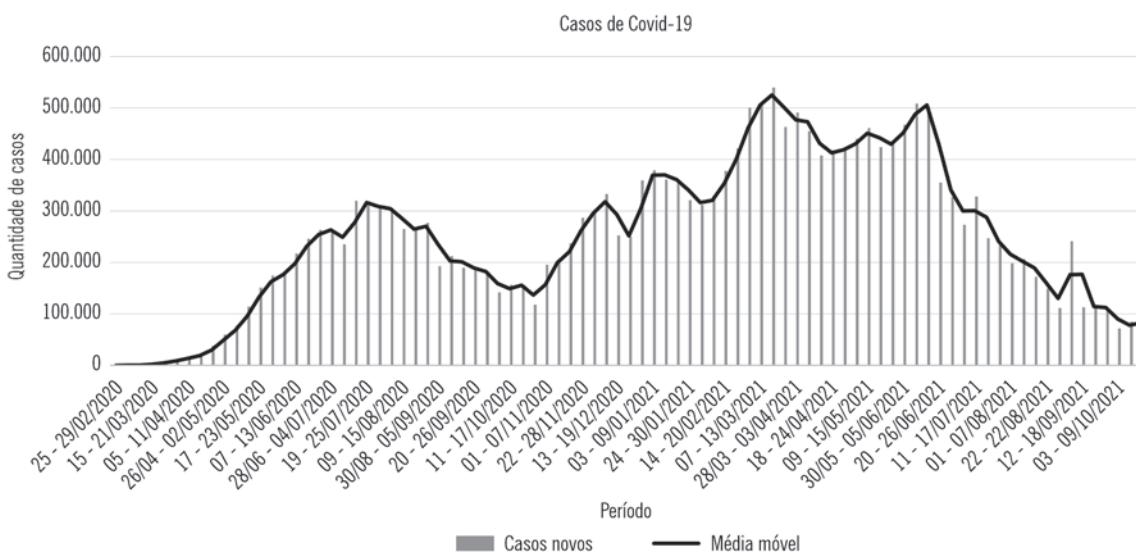
Aceitando-se as proposições da seção anterior e considerando-se que o Brasil é o único país com mais de cem milhões de habitantes que dispõem de um sistema nacional de saúde (SUS) de grande capilaridade e complexidade técnica, com acesso universal e gratuito (Rocha *et al.*, 2021) – e que o SUS apresenta os três pilares citados (boa rede de assistência, vigilância ágil e instituto de pesquisa com grande tradição) –, era de se esperar que tivesse condições de atravessar essa pandemia com um desempenho acima da média, em comparação com os demais países de média renda. No entanto, os desafios não foram pequenos.

A pandemia surge com força no Brasil em momento posterior à maior parte dos países do hemisfério Norte. Tal fato deu oportunidade de o país se preparar, ampliando rapidamente a quantidade de leitos hospitalares, inclusive os de UTI. Isso foi feito com sucesso, tendo contribuído a existência de uma boa articulação entre as diferentes esferas de poder na fase preparatória do enfrentamento (Rocha *et al.*, 2021).

Nos primeiros meses de pandemia, como boa parte dos países, o Brasil enfrentou sérias dificuldades para ter acesso a vários insumos básicos de saúde, destacando-se os equipamentos de proteção individual, testes para diagnóstico e equipamentos de respiração assistida, estes últimos indispensáveis para a necessária ampliação de UTI. Os gargalos identificados foram a insuficiente ou ausente produção nacional desses insumos e a excessiva centralização da produção em poucos países, assim como os obstáculos criados pela própria pandemia para o fluxo normal de produtos no mercado internacional. Essa escassez foi sendo progressivamente equacionada, mas aponta direções para políticas públicas que possam resolver ou mitigar tais obstáculos caso eventuais emergências sanitárias venham a ocorrer.

A trajetória da Covid-19 após 19 meses de pandemia (até outubro de 2021), em termos de morbimortalidade, pode ser analisada nas figuras 1 e 2. O Brasil sofreu duas ondas, sendo a segunda de maior impacto. À semelhança do que ocorreu com a gripe espanhola (Morens & Taubenberger, 2018), a Covid-19 apresenta clara sazonalidade com picos no inverno e quedas significativas no verão. No entanto, quando se analisam os dados médios de países, essa sazonalidade pode ser alterada pela introdução de variantes do coronavírus SARS-CoV-2, com elevada transmissibilidade. Esse comportamento, entre outros, aponta para a imprevisibilidade da trajetória da pandemia. Vale salientar que a imprevisibilidade é uma das características dos agentes infecciosos emergentes (Fauci & Morens, 2012).

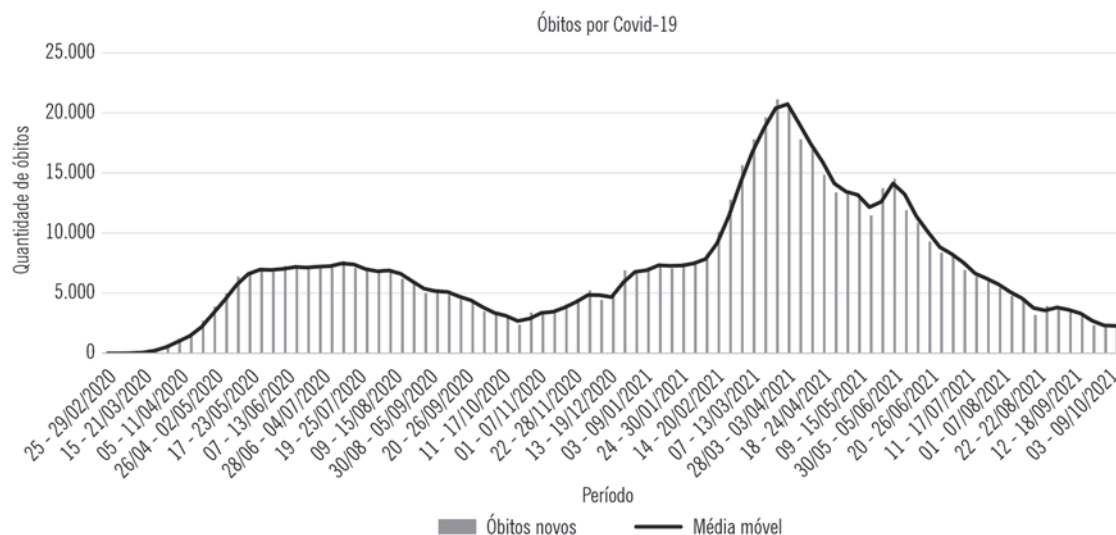
Figura 1 – Média móvel de casos de Covid-19 no Brasil



Fonte: elaborado pelos autores com base em Brasil, 2021c.

* Dados atualizados até 09/10/2021.

Figura 2 – Média móvel de óbitos de Covid-19 no Brasil



Fonte: elaborado pelos autores com base em Brasil, 2021c.

* Dados atualizados até 09/10/2021.

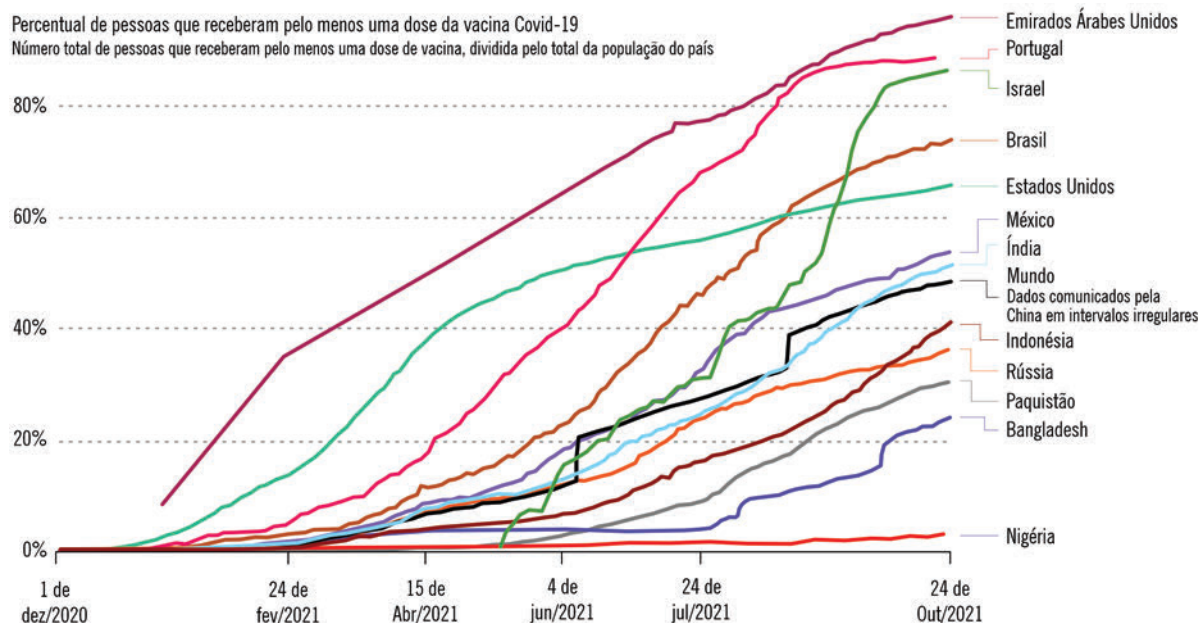
Em termos cronológicos, a pandemia iniciou-se nas regiões do país com maior intercâmbio internacional, tendo atingido particularmente São Paulo, Rio de Janeiro, Ceará e Amazonas. A disseminação pelo país ocorreu a partir das grandes cidades para as médias e, finalmente, as pequenas cidades, de maneira que no início do segundo semestre a transmissão ocorria sincronicamente em todo o país (Ranzani *et al.*, 2021).

Uma experiência desfavorável que merece registro, para que não se repita em possíveis eventos no futuro, diz respeito ao fato de alguns estados terem sido atingidos tardiamente, quando a população estava dando sinais de cansaço em relação às medidas mais rígidas de diminuição da mobilidade da população, o que prejudicou a adesão a essas medidas, justamente no momento mais necessário (Hallal *et al.*, 2021).

Vale destacar que a pandemia não atingiu homogeneamente as diferentes regiões e estados do país. A região mais atingida foi a Norte, justamente aquela onde a estrutura do SUS é mais frágil. Manaus foi impactada dramaticamente pela pandemia (Baqui *et al.*, 2020).

O impacto da pandemia também não foi homogêneo em diferentes segmentos da população, pois os grupos socialmente vulneráveis sofreram severamente, ainda que a ação do SUS tenha mitigado, aos menos em parte, essas diferenças (Ribeiro, Lima & Waldman, 2020; Rocha *et al.*, 2021). Na Figura 3, mostra-se a cobertura vacinal de dezembro de 2020 a outubro de 2021, considerando pelo menos uma dose de vacina para a Covid-19 em diferentes países. Mais de 5,5 bilhões de doses foram aplicadas, mas existe um expressivo problema de equidade na vacinação, pois enquanto os países ricos iniciaram a aplicação da terceira dose, apenas 1% da população dos países pobres foi imunizada. É urgente que os países ricos doem o excedente de vacinas para imunizar as populações dos países pobres (Moon, Alonso Ruiz & Vieira, 2021).

Figura 3 – Cobertura vacinal com ao menos uma dose de vacina para Covid-19 em diferentes países



Fonte: dados oficiais coletados por Our World in Data – Última atualização 25 de outubro de 2021, 18:30 (horário de Londres)

Fonte: traduzida de Mathieu *et al.*, 2021; Our World in Data, 2021.

Ainda em relação à vacinação, vale salientar o papel estratégico da Fiocruz e do Instituto Butantan, que oportunamente conseguiram parcerias com grandes empresas farmacêuticas, permitindo-lhes produzir em território nacional. Com a disponibilidade de vacinas produzidas no país e a estrutura e as equipes de vacinação do SUS, foi possível recuperar ao menos parte do tempo perdido, e em 2021 o Brasil estava em situação intermediária entre os países que mais vacinaram.

Deve-se assinalar o impacto demográfico da pandemia, com um excesso de mortalidade ainda por ser melhor avaliado, mas que deve situar-se em torno de 15% no ano de 2020, predominantemente em razão dos óbitos por Covid-19 ou por síndrome respiratória aguda grave (Marinho *et al.*, 2020). Houve ainda excesso de óbitos por outras causas, decorrentes do menor acesso aos serviços de saúde. Acresça-se a isso o excesso de óbitos no domicílio, pelos mesmos motivos. Observou-se também uma queda na expectativa de vida em cerca de 1,3 ano na expectativa de vida ao nascer, que seria bem maior caso a Covid-19 fosse mais grave entre jovens e crianças (Castro *et al.*, 2021).

Tem-se ainda, a ser mais bem dimensionado, o impacto no SUS dos casos de complicação pós-Covid-19, que se estima possa atingir em torno de 25% dos casos recuperados. Parte significativa desses casos, possivelmente, demandará tratamento de média e alta complexidades; seus custos e a necessidade de instalações e equipamentos especializados deverão ser cuidadosamente analisados e, provavelmente, necessitarão de políticas públicas específicas.

DESENVOLVIMENTO DAS VACINAS PARA A COVID-19

O aumento da frequência com que emergem na população humana novos microrganismos com potencial pandêmico traz enormes desafios também para a área de pesquisa e desenvolvimento de novas vacinas, em virtude do longo tempo de maturação desses projetos. Após a descoberta de um antígeno ou molécula que pode levar a uma vacina, são necessários dez a 15 anos de pesquisas para a obtenção de um produto que possa ser utilizado em seres humanos. O processo de desenvolvimento de uma vacina é muito complexo, com muitas etapas, e cada etapa tem requisitos científicos e tecnológicos específicos a cumprir. Essas atividades têm custo muito elevado e são consideradas investimentos de alto risco, pois apenas 1% a 5% dos projetos chegam a um produto. As atividades de desenvolvimento tecnológico propriamente dito terminam com a abertura dos resultados dos ensaios clínicos de fase III, que permitem estimar a eficácia da vacina (Homma *et al.*, 2003, 2011; Pagliusi, Dennehy & Homma, 2020). Em seguida, vem a produção da vacina, também com algumas etapas específicas altamente complexas e especializadas.

Para o desenvolvimento da vacina Covid-19, foi adotado um procedimento acelerado de desenvolvimento (*fast track*) que teve início tão logo foi anunciada a presença de um novo vírus, o coronavírus SARS-CoV-2, agente causador da doença Covid-19, e divulgada pelo governo chinês a sequência do genoma do vírus em 12 de janeiro de 2020 (Wu *et al.*, 2020). Com a adoção desse procedimento acelerado de desenvolvimento, em menos de um ano uma vacina foi desenvolvida, produzida e autorizada por agências regulatórias de vários países, para uso emergencial (mais informações no capítulo 5).

Nunca, em tempo algum, uma vacina foi desenvolvida tão rapidamente; e nunca, em tempo algum, houve tamanho investimento de países de alta renda, de fundos privados e entidades filantrópicas para desenvolvimento de uma vacina. Têm sido muito importantes os investimentos da BMGF (Bill e Melinda Gates Foundation) e do programa Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI), este último criado pelo governo da Noruega em 2017, os quais forneceram recursos financeiros para implementação das atividades de desenvolvimento tecnológico e produção de vacinas em vários países (Brende *et al.*, 2017). Segundo a OMS, em outubro de 2021 tínhamos 321 projetos de desenvolvimento de vacinas, dos quais 194 estão na fase de ensaios pré-clínicos e 127 na fase de ensaios clínicos, em dez plataformas tecnológicas diferentes (WHO, 2021). Além disso, existem no mundo dezenas de outros projetos de desenvolvimento de vacinas que não estão registrados no programa da OMS.

Em face da emergência sanitária, muitos laboratórios produtores iniciaram os preparativos para produção da vacina, construindo ou adequando as instalações laboratoriais. Isso ocorreu antes mesmo do término das atividades de desenvolvimento tecnológico, com os ensaios clínicos de fase III ainda em andamento, de modo a acelerar as atividades para produzir a vacina.

Esses laboratórios iniciaram suas operações de escalonamento de produção dos concentrados virais em um investimento de alto risco, pois se os resultados dos ensaios de fase III não tiverem sucesso, todos os investimentos realizados serão perdidos. A maioria desses investimentos foi realizada pelos governos de diferentes países, em um esforço para se chegar a uma vacina o mais rapidamente possível.

Sendo um vírus novo, há lacunas no conhecimento científico de várias questões, como em relação à interação vírus-hospedeiro, ao comportamento dos vírus em trabalhos *in vitro* e *in vivo*, assim como à ausência de conhecimentos tecnológicos requeridos para produção em grande escala. Isso demandou inúmeras repetições para se alcançar o ponto ideal para criar uma rotina para as várias etapas de produção em escala.

Muitas vacinas Covid-19 utilizam novas plataformas tecnológicas, não havendo, portanto, conhecimentos e experiências prévios de produção industrial, o que leva a se consumir mais tempo para os ajustes das operações. As várias etapas de produção da vacina, *upstream* e *downstream*, requerem conhecimentos tecnológicos específicos, instalações fabris cumprindo normas de Boas Práticas de Fabricação, com controle ambiental, gradiente de pressão, ar filtrado, equipamentos específicos certificados, insumos certificados, além de recursos humanos especializados. É um processo longo e complexo e de elevado custo e alto risco (Homma *et al.*, 2003).

Para o início da produção de rotina, é necessária a demonstração da capacidade de produção em escala industrial, com produtos de qualidade especificada, alto rendimento de produção, consistente e reproduzível, com demonstração de resultados de produção de três lotes consecutivos com a mesma qualidade. Nessa etapa é produzido o Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA), que, se aprovado, passa para o processamento final. Alguns laboratórios se especializam na produção do IFA e delegam para outros laboratórios as atividades de processamento final. O processamento final contempla a produção, a formulação com termoestabilizadores e adjuvantes (se for o caso); em seguida, o envase em frasco ou ampola, liofilização (se for o caso), lacre, rotulagem e empacotamento, submetidos ao controle de qualidade. Todas as instalações de produção, os processos de fabricação, documentações das células-semente do vírus-semente são submetidos à autoridade regulatória, que tem o poder de autorizar o funcionamento e a operação da planta. No Brasil, amostras da vacina devem ser enviadas para o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) para o controle de qualidade final e a autorização para liberação da vacina para uso na população (mais informações nos capítulos 8 e 9).

O desenvolvimento tecnológico da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz foi realizado nos laboratórios da Universidade de Oxford, tendo a AstraZeneca se apropriado da tecnologia. Essa vacina utiliza o vetor adenovírus de chimpanzé recombinante, com inserção da proteína da espícula (S) e não replicante. Tanto a Universidade de Oxford como a AstraZeneca não possuíam capacidade de produção, tendo então terceirizado a produção de IFA e do produto final em diversos laboratórios produtores de vacinas em vários países. Além de laboratórios no Reino Unido, contrataram-se laboratórios na Índia, nos EUA, na China, na Itália, no Brasil, na Argentina e no México.

Bio-Manguinhos/Fiocruz, com o apoio do Ministério da Saúde, começou em abril de 2020 a negociar o fornecimento de vacina e a transferência de tecnologia com a Oxford/AstraZeneca. Em março de 2021, importou dois milhões de doses da vacina de Oxford/AstraZeneca pronta do Serum Institute da Índia, para acelerar a introdução da vacina. Ainda que as negociações do fornecimento de vacinas e da transferência de tecnologia com a AstraZeneca/Oxford tivessem se iniciado em abril de 2020, o contrato foi assinado somente em junho de 2021. A parte técnica recebia as informações tecnológicas que possibilitaram o início do processamento final, tão logo houve o recebimento de IFA no início de fevereiro de 2021. Foram fornecidos noventa milhões de doses dessa vacina produzida a partir do IFA recebido do laboratório chinês Wuxi, que foi inspecionado e aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para fornecimento do IFA para Bio-Manguinhos/Fiocruz e tinha previsão de entrega de cem milhões de doses até o final de 2021. A produção do IFA totalmente nacional teve início em junho de 2021, com previsão de entregar a vacina Covid-19 totalmente nacional em novembro de 2021.

O Instituto Butantan forneceu ao Ministério da Saúde a vacina Coronavac de vírus inativado, desenvolvida pela Sinovac da China, e tinha o compromisso de entregar ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) cem milhões de doses até o fim de 2021. Nessa fase inicial, utilizava o IFA importado e realizava o processamento final da vacina, com previsão de iniciar a produção local em 2022.

Para 2021, o Ministério da Saúde tinha contratos firmados para suprimento de cerca de 580 milhões de doses da vacina Covid-19 até o final do ano. Bio-Manguinhos/Fiocruz deveria fornecer duzentos milhões de doses e o Instituto Butantan, cem milhões. Acresça-se a isso a contratação, por meio do programa Covax, da OMS, de 42 milhões de doses; de duzentos milhões de doses da vacina mRNA, da Pfizer/BioNTech; de 38 milhões de doses da Janssen/J&J – quantitativo suficiente para imunizar toda a população brasileira acima de 18 anos e adolescentes maiores de 12 anos (Brasil, 2021a).

A BUSCA DE GARANTIA DE SUPRIMENTO DE VACINAS

Na incerteza dos resultados dos projetos em andamento, alguns países de economia robusta, como os EUA, fizeram vultosos investimentos no desenvolvimento de vacinas em várias plataformas tecnológicas como mRNA, subunidades proteicas e outras. A maioria desses investimentos era atrelada ao fornecimento preferencial de vacinas, tão logo fossem aprovadas para uso. Dessa forma, os EUA destinaram elevados recursos, por meio do National Institute of Health (NIH). O BioMedical Advanced Research Development Authority (Barda) desembolsou somente com a Operation Warp Speed mais de US\$ 2 bilhões (Slaoui & Hepburn, 2020).

Esses países passaram a monopolizar as vacinas Covid-19 para serem utilizadas primeiro em sua população, movimento de cunho nacionalista que é imposto pelo poder econômico, ficando longe a solidariedade e o espírito humanista. Apenas quando toda a população dos países de origem estiver vacinada e protegida, o excedente existente de vacinas será remanejado para outros países. Recentemente, para garantir a vacina para sua população, o governo italiano proibiu a exportação de vacinas para a Covid-19 produzidas no seu país (Itália, 2021).

O Canadá, por exemplo, além de investir em projetos próprios de desenvolvimento tecnológico de vacinas para a Covid-19, contratou a compra de quatro vacinas de tecnologias diferentes e um quantitativo que poderia vacinar toda a sua população por cinco vezes. Mas, em geral, todos os laboratórios produtores somados não estão conseguindo entregar os quantitativos de vacinas ao mesmo tempo para todos os países que contrataram. Tudo indica que os vendedores desses laboratórios foram muito além do que poderiam fornecer, pois contrataram para entregar mais de duzentos milhões de doses em 2020, e na realidade conseguiram entregar somente vinte milhões de doses.

No entanto, deve ser enfatizado que se trata de uma vacina nunca produzida, e que no processo do seu escalonamento e produção podem surgir acontecimentos inesperados. Em muitas ocasiões, é necessário nesse processo recomeçar todas as etapas de produção, havendo então atrasos no cronograma das atividades de produção.

A VACINAÇÃO DO COVID-19 PELOS PAÍSES: ESTRATÉGIAS

Com a carência global e a oferta mínima de vacinas, os países definiram as suas prioridades para vacinação, contemplando os grupos de alto risco como os profissionais de saúde e os mais idosos para serem vacinados em primeiro lugar e, gradativamente, outros grupos populacionais. Outros fatores também foram considerados para definir os grupos prioritários, como a existência de comorbidades, os idosos reclusos, os privados de liberdade e a população indígena. No entanto, todos os países estão enfrentando enormes dificuldades em obter as vacinas em quantitativos requeridos para vacinação da sua população (Maxmen, 2021).

A vacinação começou no Reino Unido em dezembro de 2020, tendo a sua autoridade regulatória autorizado o uso emergencial da vacina Pfizer/BioNTech. Gradualmente, outros países também autorizaram emergencialmente e iniciaram a vacinação com as vacinas disponíveis (Mills & Salisbury, 2021). Ainda que a vacinação

tenha efeito positivo na diminuição de casos, as autoridades de saúde vêm recomendando a continuação das medidas não farmacológicas: distanciamento social, proibição de aglomerações, uso de máscara, lavagem das mãos e outras medidas (Brasil, 2021b).

Existe grande expectativa de aumento da disponibilidade de vacinas no mundo, com os laboratórios de produção de vacinas atingindo o clímax da rotinização das atividades produtivas. Nesse contexto, o programa Covax Facility, organizado pela Organização Mundial da Saúde/Aliança Mundial para Vacinas e Imunização (OMS/GAVI) e apoiado por governos e instituições como Coalizão para Promoção de Inovações em prol da Preparação para Epidemias (CEPI) e Fundação Bill & Melinda Gates (BMGF) para suprir vacinas para países mais pobres, iniciou a distribuição de imunizantes, inclusive para o Brasil. No entanto, a previsão era de que somente em 2022 os países mais pobres teriam as vacinas necessárias para proteger a totalidade de sua população (Maxmen, 2021). Novas vacinas de diferentes tecnologias deverão ser aprovadas para uso, e a tendência é haver um aumento substantivo de vacinas Covid-19 em 2022, capaz de atender a demanda global, sobretudo de países menos desenvolvidos, que têm recebido um quantitativo muito aquém de suas necessidades. Para conter a pandemia, é necessário imunizar a população de todo o planeta.

EXPECTATIVA DO FUTURO DA COVID-19: ERRADICAÇÃO OU DOENÇA ENDÊMICA?

Há no Brasil a opinião incontestada de que, existindo suficiente disponibilidade de vacinas para a Covid-19, o Programa Nacional de Imunizações é capaz de imunizar toda a população do país em três meses, pois conta com infraestrutura permanente de 38 mil salas de vacinação, pessoal operacional treinado e modelos gerenciais consolidados ao longo de várias décadas (Silveira *et al.*, 2020; Temporão, 2003). O PNI instituiu a estratégia de Dias Nacionais de Vacinação, que durante trinta anos consecutivos logrou vacinar, duas vezes ao ano, toda a população de crianças menores de 5 anos de idade no país. Tal resultado foi possível pela mobilização das estruturas governamentais nos diversos níveis, envolvendo entidades públicas e privadas diversas, inclusive associações profissionais especializadas. Um dos resultados mais expressivos foi a eliminação da poliomielite há trinta anos, seguida da eliminação do sarampo e da rubéola. Temos hoje a menor quantidade de doenças de notificação compulsória na história da saúde pública do país (Barreto *et al.*, 2011; Domingues & Teixeira, 2013).

O Brasil, país de dimensões continentais, tem grande diversidade de condições econômico-sociais que interferem no impacto da Covid-19 em suas populações, tornando muito complexa a aplicação de uma mesma medida para todos. Deveria ser estudada uma estratégia para atender as diferentes regiões do país de acordo com a gravidade da pandemia.

A atual pandemia tem gerado também uma ampla gama de informações sobre a doença, via mídia digital, escrita e falada, muitas delas contraditórias, o que está sendo denominado de *infodemia*, retomando no atual cenário da pandemia o conceito de *infodemic* durante o surgimento do SARS (Rothkopf, 2003). Entende-se ainda que deveria ser estruturado um sistema oficial de informação e comunicação para disseminação muito mais precisa e clara sobre as questões vivenciadas pela população, com informações oficiais sobre a Covid-19, esclarecimentos sobre o vírus, a doença e o adequado encaminhamento dos principais problemas (ver capítulo 10).

Os EUA, além do Biomedical Advanced Research and Development Authority (Barda), criaram o programa Operation Warp Speed, investindo mais de US\$ 2 bilhões para se chegar a uma vacina o mais rápido possível.

Esses investimentos fizeram surgir, segundo a Organização Mundial da Saúde, dez plataformas tecnológicas diferentes, com 299 projetos de vacinas em desenvolvimento, estando 182 projetos em ensaios pré-clínicos e 81 em ensaios clínicos (destes, 12 estão em fase III, os ensaios de eficácia da vacina). A OMS autorizou para

uso emergencial três dessas vacinas. No Brasil, as vacinas Coronavac e Oxford/AstraZeneca/Fiocruz foram aprovadas para uso emergencial no início de 2021. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária concedeu o registro definitivo para a vacina da Pfizer/BioNTech e para a vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, e em 31 de março de 2021, autorização emergencial para a vacina da Janssen.

LIÇÕES APRENDIDAS

A possibilidade da ocorrência de eventos semelhantes à atual pandemia, em um futuro não muito distante, torna relevante a análise cuidadosa das lições aprendidas. Vale lembrar que as lições aprendidas há cem anos, com a pandemia de gripe espanhola, guiaram as condutas para a mitigação da atual pandemia (Morens *et al.*, 2020b).

Considerando-se o impacto global da pandemia, não só no acirramento da pobreza, mas também na ampliação da disparidade entre os países e internamente em cada país, é particularmente relevante o fortalecimento de organismos internacionais. Os organismos internacionais colaboram para o desenvolvimento de políticas que fortaleçam os sistemas nacionais de saúde e a vigilância de eventos com potencial de criar situações de emergência em saúde pública, para estabelecer políticas globais voltadas à descentralização e ao fortalecimento de núcleos de pesquisa e desenvolvimento, articulados com instituições públicas e privadas, com foco principal na produção de insumos básicos de saúde (Gates, 2020).

Em relação especificamente ao Brasil, a experiência no enfrentamento dessa pandemia propicia várias lições. Entre elas, vale destacar a importância do fortalecimento do SUS, não somente de sua rede de unidades de assistência integral à saúde, mas também da vigilância, especialmente a vigilância por síndromes, que tem mostrado a sua importância em situações de emergência de novos agentes e dos institutos de pesquisa, como ficou ilustrado pela participação dessas instituições na produção de vacinas e no próprio monitoramento da pandemia, efetuado de forma efetiva pelo Observatório Covid-19 da Fiocruz. Além disso, é necessário fortalecer a articulação entre as três esferas de poder, garantindo uma ação harmoniosa, indispensável ao desempenho satisfatório.

O importante desempenho do SUS no enfrentamento da pandemia exemplifica a importância de políticas de estado de longo prazo, entre as quais o próprio PNI, salientando, porém, a relevância de políticas públicas intersetoriais. Para destacar alguns exemplos, o SUS provavelmente não alcançaria a capilaridade que tem se não houvesse uma política pública na área de educação que induzisse a descentralização do ensino superior. Os institutos de pesquisa não alcançariam os mesmos resultados sem as políticas públicas também da área de educação que fortaleceram, a partir da década de 1990, a pós-graduação, transformando-a em nossa principal plataforma de fortalecimento da pesquisa.

Cabe ressaltar a importância que a imprensa brasileira e internacional alcançou nessa epidemia, não só por informar, mas também por sua participação na popularização do conhecimento científico – sem falar no papel educativo de incentivo a atitudes saudáveis, que no Brasil se destacaram na promoção da maior adesão à vacinação e na contribuição nos desmentidos diários de informações falsas.

Existe ainda a necessidade da criação ou do fortalecimento de centros de pesquisa e grupos de pesquisadores voltados a ensaios de eficácia/efetividade de vacinas, assim como de políticas públicas que induzam a formação de plataformas tecnológicas para o desenvolvimento de novas vacinas. Outro aspecto importante é a implementação de políticas públicas com foco na articulação de centros de pesquisa e inovação, de institutos de pesquisa e de universidades, com setores produtivos, públicos e privados das áreas de insumos e equipamentos básicos de saúde.

Também há necessidade de se fortalecer o Curso de Especialização em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do SUS (EpiSUS) e novas áreas de treinamento com foco em vigilância genômica, vigilância por síndromes e farmacovigilância, assim como de se formarem equipes integradas de vigilância humana e animal com fundamento na estratégia de saúde única (*One Health*).

Outra medida importante seria a revisão do sistema nacional de laboratórios de saúde pública, criado em 1977, portanto em um contexto bem distinto do atual. Uma das questões a serem equacionadas é a ampliação da capacidade de os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacens) realizarem exames de diagnósticos, em massa, em situações epidêmicas, o que implica a mecanização desses exames, portanto, modernização dessas unidades. Além disso, seria indicado fortalecê-las para atuar na vigilância genômica.

Por fim, sugere-se fortalecer a atuação do Brasil no campo da saúde global, implementando-se um sistema eficiente e integrado de antecipação, preparo (*preparedness*) e resposta a pandemias, apoiado em inteligência artificial e vigilância genômica com perspectiva ecossocial de saúde única (Possas *et al.*, 2021). Com esse objetivo, deverá ser buscada uma integração maior com países vizinhos (*diplomacia da saúde*) fortalecendo ações conjuntas mais efetivas no enfrentamento de emergências de saúde pública – e, em consequência, os próprios sistemas de saúde.

REFERÊNCIAS

ABDOLLAHPOUR, S.; BADIEE AVAL, S. & KHADIVZADEH, T. Do not neglect the Covid-19 transmission through sexual intercourse. *Journal of Sex and Marital Therapy*, 47(7): 731-737, 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) & ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Regulamento Sanitário Internacional - RSI 2005. Versão em português aprovada pelo Congresso Nacional por meio do Decreto Legislativo 395/2009. *Diário Oficial da União*, Brasília, 10 jul. 2009.

ASCHWANDEN, C. Five reasons why Covid herd immunity is probably impossible. *Nature*, 591(7.851): 520-522, 2021.

BAQUI, P. *et al.* Articles Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *The Lancet Global Health*, 20: 6-8, 2020.

BARRETO, M. L. *et al.* Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: Social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *The Lancet*, 377(9.780): 1.877-1.889, 2011.

BEDFORD, J. *et al.* A new twenty-first century science for effective epidemic response. *Nature*, 575(7.781): 130-136, 2019.

BONILLA-ALDANA, D. K. *et al.* SARS-CoV-2 natural infection in animals: a systematic review of studies and case reports and series. *Veterinary Quarterly*, 41(1): 250-267, 2021.

BRASIL. Brasil - Pátria Vacinada. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/>. Acesso em: 16 out. 2021a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Nota técnica n. 40 / 2021-Secovid / GAB / Secovid / MS, 2021b. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contr-a-covid-19/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-no-40-2021-secovid-gab-secovid-ms.pdf/view>. Acesso em: 30 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 30 out. 2021c.

BRENDE, B. *et al.* CEPI-a new global R&D organisation for epidemic preparedness and response. *The Lancet*, 389(10.066): 233-235, 2017.

CALLAWAY, E. Delta coronavirus variant: scientists brace for impact. *Nature*, 595: 17-18, 2021.

CASTRO, M. C. *et al.* Reduction in life expectancy in Brazil after COVID-19. *Nature Medicine*, 27(9): 1.629-1.635, 2021.

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). How Covid-19 Spreads. Disponível em: <www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-COVID-spreads.html#print>. Acesso em: 17 out. 2021.
- CHERKASSKII, B. L. The system of the epidemic process. *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology, and Immunology*, 32(3): 321-328, 1988.
- CUI, J.; LI, F. & SHI, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3): 181-192, 2019.
- DELAMONICA, E.; MINUJIN, A. & GULAID, J. Monitoring equity in immunization coverage. *Bulletin of the World Health Organization*, 83(5): 384-391, 2005.
- DI GIULIO, G. M. *et al.* Global health and planetary health: perspectives for a transition to a more sustainable world post Covid-19. *Ciência & Saúde Coletiva*, 26(10): 4.373-4.382, 2021.
- DOMINGUES, C. M. A. S. & TEIXEIRA, A. M. S. Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do Programa Nacional de Imunizações. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 22(1): 9-27, 2013.
- FAUCI, A. S. & MORENS, D. M. The Perpetual Challenge of Infectious Diseases. *New England Journal of Medicine*, 366(5): 454-461, 2012.
- FIDLER, D. P. & GOSTIN, L. O. The new international health regulations: an historic development for international law and public health. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 34(1): 85-94, 2006.
- GATES, B. Responding to Covid-19 - a once-in-a-century Pandemic? *The New England Journal of Medicine*, 382(18): 1.677-1.679, 2020.
- HALLAL, P. C. *et al.* Slow spread of SARS-CoV-2 in Southern Brazil over a 6-month period: report on 8 sequential statewide serological surveys including 35 611 participants. *American Journal of Public Health*, 111(8): 1.542-1.550, 2021.
- HELLER, L.; MOTA, C. R. & GRECO, D. B. Covid-19 faecal-oral transmission: are we asking the right questions? *Science of the Total Environment*, 729: 138919, 2020.
- HOMMA, A. *et al.* Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, 10, supl. 2: 671-696, 2003.
- HOMMA, A. *et al.* Atualização em vacinas, imunizações e inovação tecnológica. *Ciência & Saúde Coletiva*, 16(2): 445-458, 2011.
- HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10.223): 497-506, 2020.
- ITÁLIA bloqueia exportação de vacinas contra Covid-19. *DW*, 4 mar. 2021. Disponível em: <https://p.dw.com/p/3qEEQ>. Acesso em: 22 out. 2021.
- JEE, Y. WHO International Health Regulations Emergency Committee for the Covid-19 outbreak. *Epidemiology and Health*, 42: e2020013, 2020.
- KEELING, M. J.; HOLLINGSWORTH, T. D. & READ, J. M. Efficacy of contact tracing for the containment of the 2019 novel coronavirus (Covid-19). *Journal of Epidemiology and Community Health*, 74(10): 861-866, 2020.
- KEESING, F. *et al.* Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases. *Nature*, 468(7.324): 647-652, 2010.
- KILLERBY, M. *et al.* Middle east respiratory syndrome coronavirus. *ERS Monograph*, 9781849840705: 21-34, 2020.
- KRAUSE, P. *et al.* SARS-CoV-2 variants and vaccines. *New England Journal of Medicine*, 385: 179-186, 2021.
- LEDERBERG, J. Infectious disease – a threat to global health and security. *Jama*, 276(5): 417-419, 1996.
- LEDERBERG, J.; SHOPE, R. E. & OAKS, S. C. J. (Eds.). *Emerging Infections: microbial threats to health in the United States*. Washington: National Academies Press, 1992.
- LI, Y. *et al.* The temporal association of introducing and lifting non-pharmaceutical interventions with the time-varying reproduction number (R) of SARS-CoV-2: a modelling study across 131 countries. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(2): 193-202, 2021.
- LIU, Y. C.; KUO, R. L. & SHIH, S. R. Covid-19: the first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*, 43(4): 328-333, 2020.
- LU, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10.224): 565-574, 2020.
- LUIS, A. D. *et al.* A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses: Are bats special? *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 280(1.756), 2013.

- MACHADO, D. *et al.* Fundamental evolution of all Orthocoronavirinae including three deadly lineages descendent from Chiroptera-hosted coronaviruses: SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2. *Cladistics*, 37(5): 461-488, 2021.
- MARINHO, F. *et al.* Aumento das mortes no Brasil, regiões, estados e capitais em tempo de Covid-19: excesso de óbitos por causas naturais que não deveria ter acontecido [nota técnica]. *Vital Strategies*, 2020.
- MATHIEU, E. *et al.* A global database of Covid-19 vaccinations. *Nature Human Behaviour*, 5(7): 947-953, 2021.
- MAXMEN, A. The fight to manufacture Covid vaccines in Low-income countries. *Nature*, 597, 2021.
- MAXMEN, A. & MALLAPATY, S. The Covid lab-leak hypothesis: what scientists do and don't know. *Nature*, 594: 313-315, 2021.
- MILLS, M. C. & SALISBURY, D. The challenges of distributing Covid-19 vaccinations. *EClinicalMedicine*, 31, 2021.
- MOON, S.; ALONSO RUIZ, A. & VIEIRA, M. Averting Future Vaccine Injustice. *The New England Journal of Medicine*, 385(3): 193-196, 2021.
- MORENS, D. M. & FAUCI, A. S. Emerging pandemic diseases: how we got to Covid-19. *Cell*, 182(5): 1.077-1.092, 2020.
- MORENS, D. M. & TAUBENBERGER, J. K. The mother of all pandemics is 100 years old (and Going Strong)! *American Journal of Public Health*, 108(11): 1.449-1.454, 2018.
- MORENS, D. M.; FOLKERS, G. K. & FAUCI, A. S. Newly emerging and newly recognized infections. *Nature*, 430(6.996): 242-249, 2004.
- MORENS, D. M. *et al.* The origin of Covid-19 and why it matters. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(3): 955-959, 2020a.
- MORENS, D. M. *et al.* Pandemic Covid-19 Joins History's pandemic legion. *Clinical Science and Epidemiology*, 11(3): 1-9, 2020b.
- OUR WORLD IN DATA. Coronavirus (Covid-19) vaccinations. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>>. Acesso em: 2021.
- PAGLIUSI, S.; DENNEHY, M. & HOMMA, A. Two decades of vaccine innovations for global public good: report of the Developing Countries' Vaccine Manufacturers Network 20th meeting, 21-23 october 2019, Rio de Janeiro, Brazil. *Vaccine*, 38(36): 5.851-5.860, 2020.
- PARASHAR, U. D. & ANDERSON, L. J. Severe acute respiratory syndrome: review and lessons of the 2003 outbreak. *International Journal of Epidemiology*, 33(4): 628-634, 2004.
- PORTA, M. S. *et al.* *A Dictionary of Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 2014.
- POSSAS, C. *et al.* Vaccines: biotechnology market, coverage, and regulatory challenges for achieving sustainable development goals. *Bioeconomy for Sustainable Development*, 279-301, 2019.
- POSSAS, C. *et al.* Covid-19 and future disease X in circular economy transition: redesigning pandemic preparedness to prevent a global disaster. *Circular Economy and Sustainability*, 2021.
- RANZANI, O. T. *et al.* Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for Covid-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet*, 9(4): 407-418, 2021.
- RIBEIRO, H.; LIMA, V. M. & WALDMAN, E. A. In the Covid-19 pandemic in Brazil, do brown lives matter? *The Lancet Global Health*, 8(8): 976-977, 2020.
- ROBISHAW, J. D. *et al.* Genomic surveillance to combat Covid-19: challenges and opportunities. *The Lancet Microbe*, 2(9): e481-e484, 2021.
- ROCHA, R. *et al.* Effect of socioeconomic inequalities and vulnerabilities on health-system preparedness and response to Covid-19 in Brazil : a comprehensive analysis. *The Lancet*, 9: 782-792, 2021.
- ROTHKOPF, D. When the Buzz bites back. *The Washington Post*, Washington, 11 May 2003. Disponível em: <www.washingtonpost.com/archive/opinions/2003/05/11/when-the-buzz-bites-back/bc8cd84f-cab6-4648-bf58-0277261af6cd/>. Acesso em: 17 out. 2021.
- SACHDEV, D. D. *et al.* Outcomes of contact tracing in San Francisco, California-Test and Trace During Shelter-in-Place. *Jama Internal Medicine*, 181(3): 381-383, 2021.

- SILVEIRA, M. F. *et al.* The emergence of vaccine hesitancy among upper-class Brazilians: results from four birth cohorts, 1982–2015. *Vaccine*, 38(3): 482-488, 2020.
- SLAOUI, M. & HEPBURN, M. Developing safe and effective Covid vaccines - operation warp speed's strategy and approach. *New England Journal of Medicine*, 31(1): 1.969-1.973, 2020.
- SUN, K. & VIBOUD, C. Impact of contact tracing on SARS-CoV-2 transmission. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(8): 876-877, 2020.
- TAN, C. W. *et al.* Bat virome research: the past, the present and the future. *Current Opinion in Virology*, 49: 68-80, 2021.
- TEMPORÃO, J. G. O Programa Nacional de Imunizações (PNI): origens e desenvolvimento. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, 10, supl. 2: 601-617, 2003.
- TILOCCA, B. *et al.* Molecular basis of Covid-19 relationships in different species: a one health perspective. *Microbes and Infection*, 22(4-5): 218-220, 2020.
- WACHARAPLUESADEE, S. *et al.* Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia. *Nature Communications*, 12(1), 2021.
- WALDMAN, E. A. *Vigilância em Saúde Pública*. São Paulo: Fundação Peirópolis, 1998.
- WALDMAN, E. A. Mesa-redonda: desigualdades sociais e cobertura vacinal: uso de inquéritos domiciliares. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 11, supl. 1: 129-132, 2008.
- WALDMAN, E. A. *et al.* Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. *Revista de Saúde Pública*, 45(1): 173-184, 2011.
- WANG, C. C. *et al.* Airborne transmission of respiratory viruses. *Science*, 373(6.558): eabd9149, 2021.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *The World Health Report 2007: a safer future global public health security in the 21ST century*. Geneva: WHO, 2007.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). ACT-Accelerator: status report & plan. Geneva: WHO, Sept. 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Covid-19 vaccine tracker and landscape. Disponível em: <WHO.int/publications/m/item/draft-landscape-of-COVID-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 22 out. 2021.
- WIERSINGA, W. J. *et al.* Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (Covid-19): a review. *Jama*, 324(8): 782-793, 2020.
- WU, F. *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7.798): 265-269, 2020.
- WU, T. *et al.* Original hosts, clinical features, transmission routes, and vaccine development for coronavirus disease (Covid-19). *Frontiers in Medicine*, 8: 1-17, 2021.
- YE, Z. W. *et al.* Zoonotic origins of human coronaviruses. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10): 1.686-1.697, 2020.
- ZHANG, X. S. & DUCHAINE, C. SARS-CoV-2 and health care worker protection in low-risk settings: a review of modes of transmission and a novel airborne model involving inhalable particles. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(2): 1, 2021.

Prospecção Tecnológica da Vacina contra Covid-19

Beatriz de Castro Fialho, Diana Praia Borges Freire,
Hugo Garcia Tonioli Defendi, Livia Rubatino de Faria,
Camile Giarretta Sachetti e Christiane de Fátima Silva Marques

2

Apresenta-se neste capítulo uma visão geral do processo de prospecção tecnológica para a vacina da Covid-19. Abordam-se as similaridades do processo de prospecção antes e durante a pandemia e como alguns fatores contextuais, como volume e velocidade da informação, demandaram a reformulação da estrutura funcional de prospecção para o formato em rede. Mostram-se também o universo de prospecção, os critérios de qualificação utilizados e, por fim, como tais critérios reduziram o universo de prospecção a um conjunto de alternativas candidatas.

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA EM BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

A busca por autonomia tecnológica e industrial e a necessidade de atender rapidamente às demandas de saúde pública têm direcionado a atuação de Bio-Manguinhos/Fiocruz e seus investimentos tecnológicos. Por um lado, a transferência de tecnologia vem sendo uma importante estratégia de Bio-Manguinhos/Fiocruz visando à introdução de produtos para atender a demandas de saúde pública, portanto, do Ministério da Saúde (MS). Porém, a necessidade de alavancar a capacitação tecnológica interna levou o instituto a também investir em atividades de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) próprias e em parceria, conforme exposto na introdução, porque o ritmo e a velocidade do processo inovativo na indústria biofarmacêutica e as diversas limitações enfrentadas pelo país (ex.: vulnerabilidade macroeconômica, alta iniquidade no acesso e desigualdade socioeconômica) tornam complementares essas duas estratégias. Para tanto, Bio-Manguinhos/Fiocruz tem buscado formas de identificar e avaliar produtos ou tecnologias, bem como de definir modelos de parceria.

Até a emergência da pandemia da Covid-19, a identificação e a avaliação de novos produtos e tecnologias, assim como de parcerias, vinham sendo realizadas por meio de diversas atividades e fluxos de trabalho, baseados na revisão do Plano Estratégico de Bio-Manguinhos/Fiocruz, ou em decisões de investimento específicas com base na estratégia. Porém, não havia uma estruturação sistemática dessas atividades. Em 2019, Bio-Manguinhos/Fiocruz decidiu criar uma área dedicada à atividade de prospecção, reunindo as diferentes experiências e iniciativas realizadas até o momento. A perspectiva era estruturar as atividades dessa nova área no decorrer de 2020. Porém, esse foi um ano atípico. Em virtude da pandemia da Covid-19

causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, as prioridades institucionais foram redirecionadas, o que atrasou o processo de estruturação em perspectiva mais ampla.

Diante do cenário que se configurava, a Diretoria de Bio-Manguinhos/Fiocruz demandou, no final de janeiro de 2020, a realização de um trabalho de prospecção visando à análise do cenário dos produtos em desenvolvimento para assim subsidiar as decisões de investimento na área de vacinas e medicamentos biológicos para Covid-19. Para atender a essa demanda, o plano de trabalho para a estruturação das atividades de prospecção foi interrompido, e em razão da emergência em saúde pública, o grupo que trabalhava na prospecção de produtos baseados em plataforma vegetal (Figura 1a, Figura 1b) foi mobilizado. Esse grupo de trabalho possuía, inclusive, o conhecimento de iniciativas voltadas às doenças *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) e *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) utilizando plataformas vegetais.

Figura 1 – A prospecção em plataforma vegetal

A

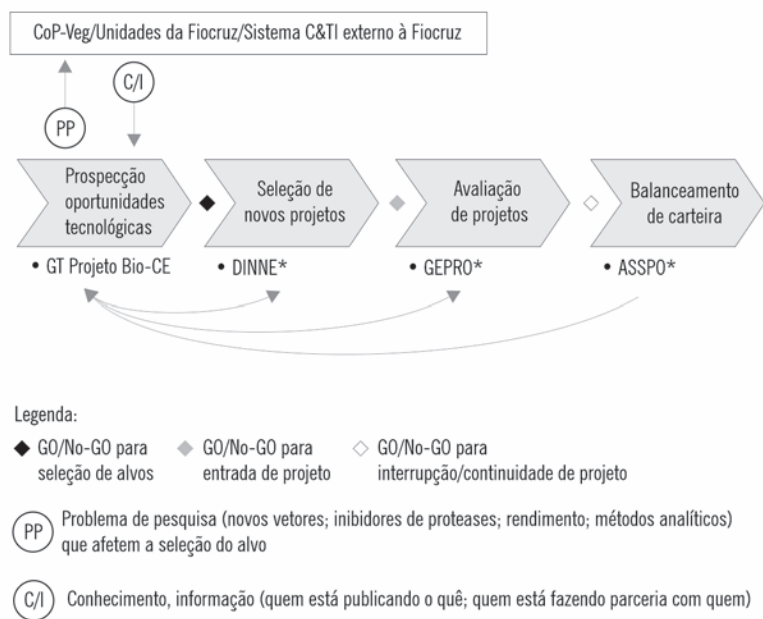
Entre 2011 e 2013, Bio-Manguinhos assinou dois acordos de parceria tecnológica envolvendo o desenvolvimento e transferência de tecnologia de produtos baseados em plataforma vegetal. Esta plataforma utiliza a planta inteira ou células vegetais como biorreatores para expressar as moléculas de interesse.

Por se tratar de uma nova plataforma, era preciso também viabilizar a infraestrutura necessária ao desenvolvimento e produção de tais produtos. Assim, em 2012 foi criado o projeto Bio-CE com o propósito de implementar o Centro Tecnológico de Plataformas Vegetais no Campus Eusébio, a ser construído no Piloto Tecnológico e Industrial da Saúde no Ceará.

Foi também identificada a necessidade de levantar as oportunidades de desenvolvimento de novos produtos nessa plataforma e assim construir um portfólio que atendesse às demandas do Ministério da Saúde. Isso resultou na ampliação do escopo do projeto Bio-CE, tendo montado um piloto visando à posterior implantação de uma atividade de prospecção estruturada.

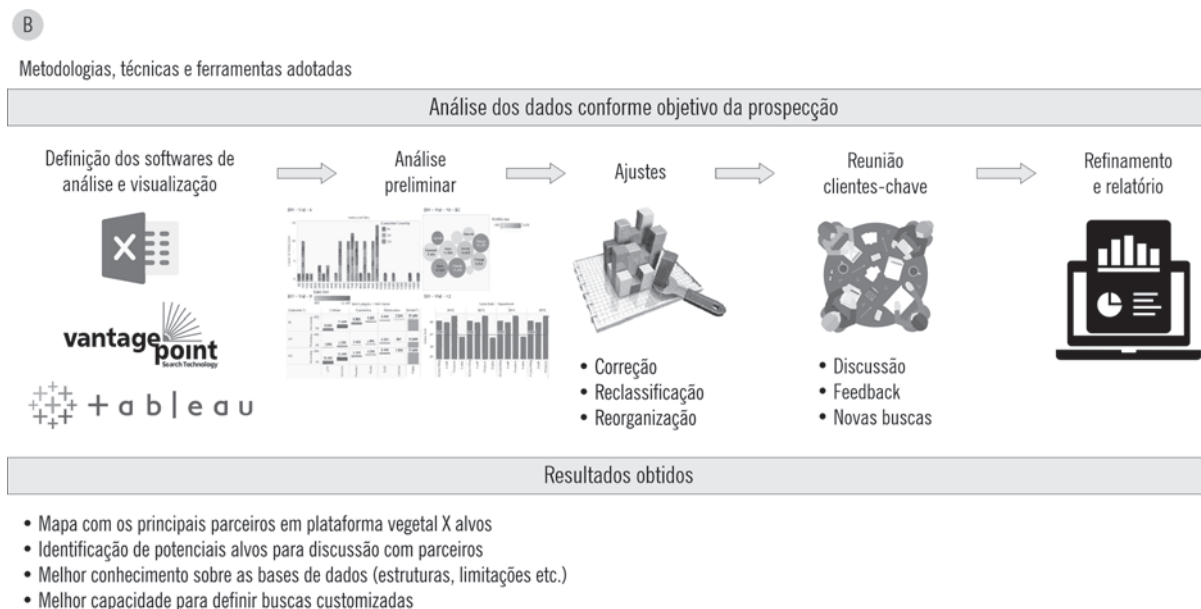
Além do desenho de um protocolo de levantamento de necessidades junto aos Gerentes de Programa, foi desenhada uma metodologia de levantamento e tratamento dos dados nas bases disponíveis à época. Como resultado, foram apresentados cenários à Diretoria com oportunidades de parceria para desenvolvimento de novos produtos baseados em plataformas vegetais.

Foram também realizados dois encontros tecnológicos em 2013 e 2018, com a presença de pesquisadores nacionais e internacionais envolvidos em plataformas vegetais.



Fonte: elaborado pelos autores com base em Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2018.

Figura 1 – A prospecção em plataforma vegetal (continuação)

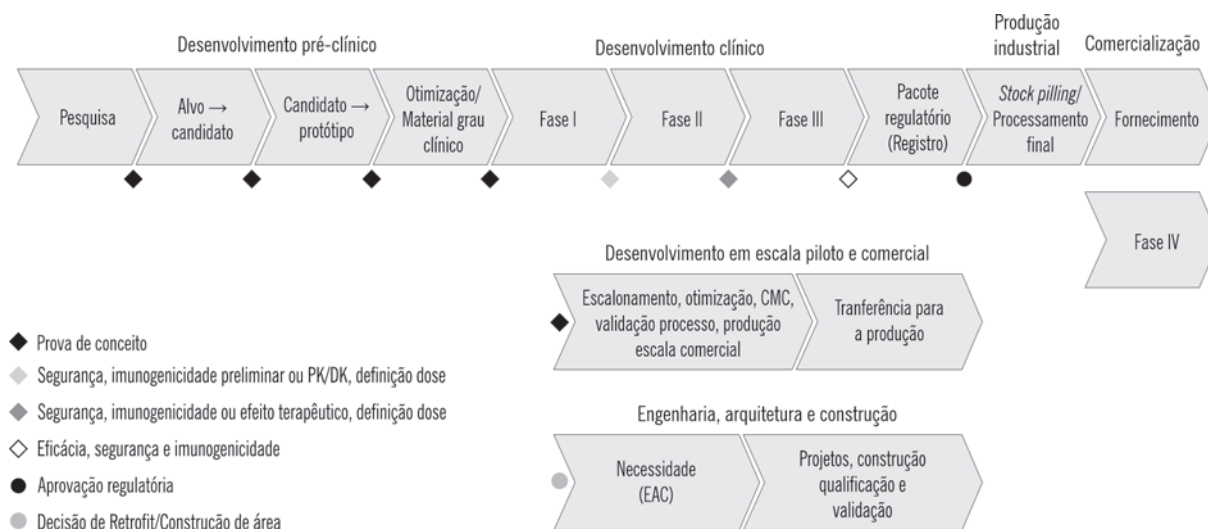


Fonte: Freire *et al.*, 2019.

Com base na experiência acumulada na prospecção em plataforma vegetal, foi necessário ajustar o ambiente colaborativo, cujo desenho havia sido iniciado em 2019, desenhar as estratégias de busca e rever a construção das tabelas de dados, de acordo com as novas bases de dados disponíveis. Ao final de março de 2020, a primeira análise de cenário de produtos e tecnologias voltados à Covid-19 foi apresentada à Diretoria de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Em abril, o cenário foi atualizado e discutido com a Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde da Presidência da Fiocruz (VPPIS). Na ocasião, haviam sido identificadas 45 vacinas em fase de pesquisa fundamental, quatro vacinas em fase pré-clínica e uma vacina candidata, que se encontrava em fase I de ensaios clínicos. Além disso, parte das instituições com vacinas candidatas em fase pré-clínica ou em pesquisa havia sinalizado que elas entrariam em ensaio clínico de fase I no primeiro semestre de 2020.

Algumas instituições estavam naquele momento realizando fases em paralelo, como a finalização das análises de resultados dos ensaios pré-clínicos e início da fase I, ou realização de fase I/II. Nas figuras 2, 3 e 4, apresenta-se o ciclo de vida de P&D em cenário convencional (sem emergência sanitária) e em momentos de pandemia. Na Figura 2, mostra-se o ciclo tradicional de P&D que, embora não linear em razão do processo de retroalimentação característico do processo de inovação, tem uma sequência de etapas com marcos de decisão sobre continuação dos projetos.

Figura 2 – Ciclo de vida do produto em um cenário tradicional (não pandêmico)

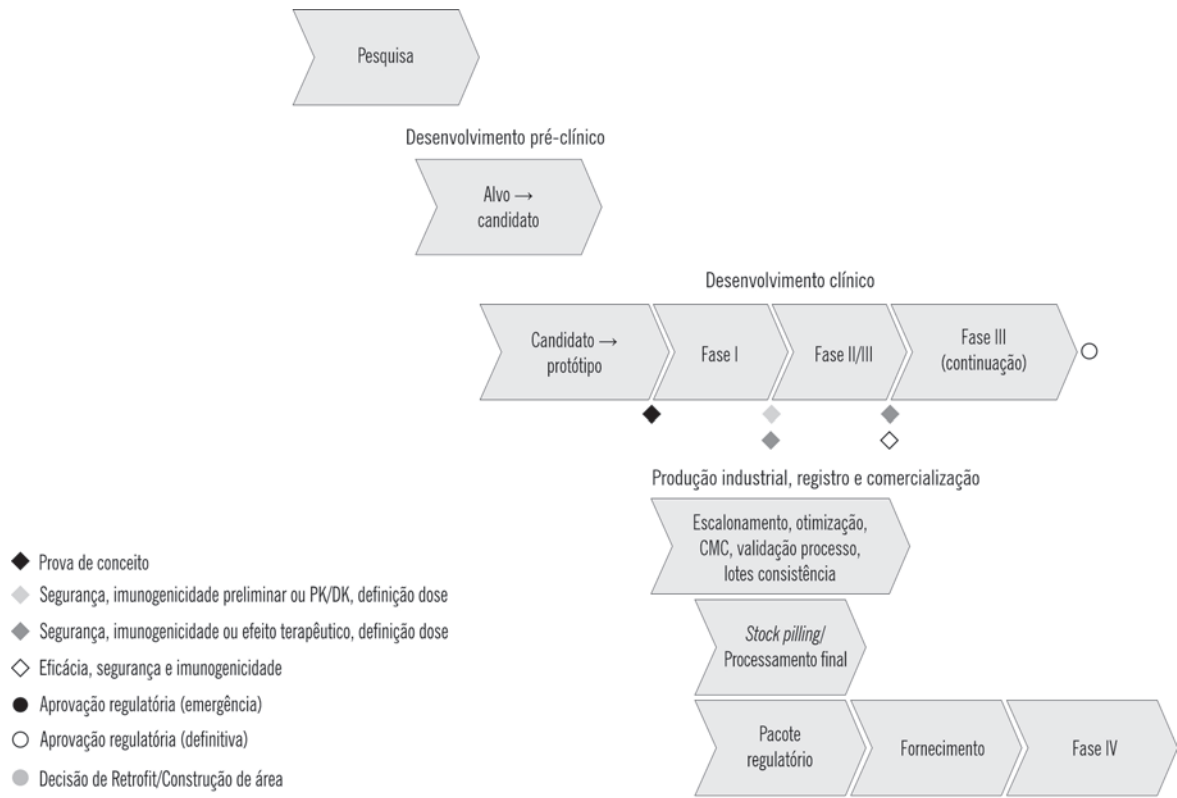


Fonte: Grupo de Prospecção de Bio-Manguinhos/Fiocruz (2020), adaptado de Lurie *et al.*, 2020.

Desde meados da década de 1990, a indústria vem vivenciando ciclos de contração e expansão da intensidade de introdução de novos produtos. Tal fator, associado à intensa competição, tem levado à busca de novas tecnologias, ferramentas e metodologias que permitissem acelerar o processo de P&D. A emergência de surtos e epidemias, assim como a crescente preocupação de organismos internacionais e instituições filantrópicas sobre as iniquidades no desenvolvimento de produtos para doenças negligenciadas, também vem sendo um elemento adicional nesse esforço.

Com a emergência da pandemia da Covid-19, tornou-se ainda mais premente a necessidade de se acelerar esse processo, assegurando o cumprimento de todas as normas e requisitos necessários à introdução de produtos seguros e eficazes. Nas figuras 3 e 4, apresenta-se de maneira esquemática o que vem sendo observado no desenvolvimento de produtos voltados à Covid-19, com destaque para o paralelismo entre fases e antecipação de etapas, de forma a estabelecer prontidão de produção e distribuição no caso de o produto atender aos requisitos mínimos de eficácia e segurança. O detalhamento das fases I, II e III é mostrado na Figura 5.

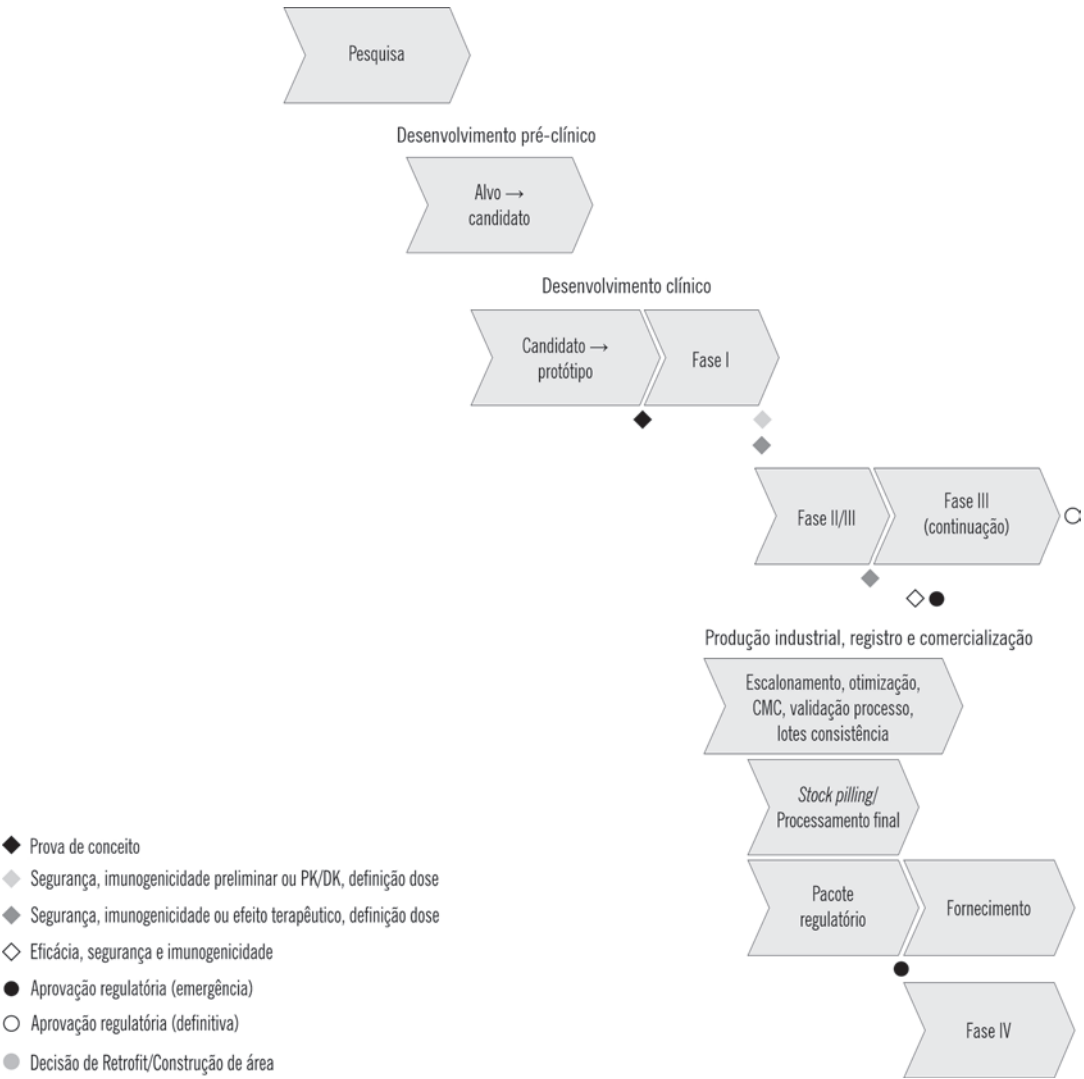
Figura 3 – Ciclo de vida do produto em um cenário pandêmico (alternativa 1)



Nota: neste caso, as fases 2 e 3 são reunidas em único protocolo, sendo possível solicitação de autorização de uso emergencial com dados parciais do estudo de fase 3.

Fonte: Grupo de Prospecção de Bio-Manguinhos/Fiocruz (2020), adaptado de Lurie *et al.*, 2020.








Figura 4 – Ciclo de vida do produto em um cenário pandêmico (alternativa 2)



Nota: neste caso, as fases 1 e 2 são reunidas em único protocolo, podendo também haver um protocolo para fases 2 e 3, ou apenas fase 3. Também nesse cenário, seria possível solicitação de autorização de uso emergencial com dados parciais do estudo de fase 3.

Fonte: Grupo de Prospecção de Bio-Manguinhos/Fiocruz (2020), adaptado de Lurie *et al.*, 2020.

Figura 5 – Detalhamento das fases I, II e III

	Marcos de decisão	Quantidade de participantes	Duração dos estudos	Probabilidade de sucesso ⁽⁴⁾	Probabilidade de aprovação ⁽⁴⁾
Fase 1					
– Tradicional	• Segurança,			F1 → F2:	F1 → A:
– Durante a pandemia	• Imunogenicidade preliminar ou PK/DK, • Definição da dose	20 a 80 10 a 4.644 ⁽⁵⁾	4 meses a 6 meses ⁽¹⁾	63% a 83% ⁽²⁾	9,6% ⁽²⁾
Fase 2					
– Tradicional	• Segurança,			F2 → F3:	F2 → A:
– Durante a pandemia	• Imunogenicidade ou efeito terapêutico, • Definição da dose	361 a 7.400 96 a 4.400 ⁽⁵⁾	6 meses a 1 ano ⁽¹⁾	31% a 66% ⁽²⁾	15,3% ⁽²⁾
Fase 3					
– Tradicional	• Segurança,			F3 → Apr.:	F3 → Apr.:
– Durante a pandemia	• Eficácia e • Imunogenicidade	2.358 a 80.427 100 a 60.000 ⁽⁵⁾	1 a 2 anos ⁽¹⁾	40% a 80% ⁽²⁾	49,6% ⁽²⁾
Aprovação regulatória					
– Tradicional	• Atendimento às normas vigentes	—		⁽³⁾	⁽³⁾
– Durante a pandemia			3 a 6 meses ⁽¹⁾		

Notas:

- 1) Esse prazo variará muito em razão da doença, do cenário epidemiológico, tecnologia etc.; prazos observados em alguns produtos voltados à Covid-19.
- 2) Não há ainda dados históricos na literatura para estimar esse percentual.
- 3) Não se aplica nesse caso, uma vez que ou o produto é ou não aprovado pelo órgão regulador; no entanto, no caso de aprovação para uso emergencial, o produto poderá posteriormente acabar não obtendo registro definitivo.
- 4) A probabilidade de sucesso técnico vai variar em razão de área terapêutica e conhecimento do mecanismo da doença, entre outros fatores; percentuais ilustrativos para doenças infecciosas apenas.
- 5) Valores observados em estudos clínicos de vacinas preventivas candidatas contra Covid-19, em países diferentes; no caso de fases 1/2, esses valores situaram-se entre 20 e 3.580, e na fase 2/3, entre 250 e 36.500.

Ilustrado por: Diego Destro.

Fonte: elaborado pelos autores com base em Gouglas *et al.*, 2018; Lo, Siah & Wong, 2020; Thomas *et al.*, 2016, 2021.

Um dos maiores desafios na época era monitorar ao mesmo tempo o desenvolvimento técnico-científico das vacinas candidatas, o qual se alterava dinamicamente, e a geração de conhecimento sobre os mecanismos da doença e da transmissão do vírus. Era, portanto, um cenário de elevadas incertezas científicas e tecnológicas.

A maioria das vacinas candidatas se encontrava nas fases iniciais de desenvolvimento, não havendo, portanto, nenhuma vacina para a Covid-19 registrada no mundo. Além disso, existiam diversas plataformas tecnológicas sendo usadas e em desenvolvimento, algumas nunca utilizadas anteriormente, dificultando prever probabilidades de sucesso técnico da P&D até a introdução do produto. Também havia riscos quanto à produção em larga escala e quanto às condições de armazenamento. Todos esses fatores influenciam, em paralelo, a decisão tecnológica sobre os investimentos em produtos e processos, que precisa também considerar os impactos na logística de distribuição de vacinas.

Além do paralelismo das fases adotado por diversas instituições, observava-se o estabelecimento de complexas redes e consórcios, não somente para acelerar a entrada dos produtos no mercado como também para estabelecer um diferencial competitivo. Outras características marcantes desse cenário foram o acesso gratuito a vários periódicos, a publicação de informações e a disponibilização de resultados por instituições de pesquisa, principalmente por meio de *sites de pre-print* (trabalhos ainda sem avaliação por pares), implicando uma enorme massa de dados para ser tratada e analisada.

Diante do cenário cada vez mais complexo, o direcionamento inicial focou no aprofundamento das análises das vacinas em estágio mais avançado e na manutenção do monitoramento da evolução das vacinas candidatas. Se, por um lado, volumes cada vez maiores de informação científica tornavam-se disponíveis, por outro, informações e detalhes sobre os produtos em desenvolvimento eram menos acessíveis. A fim de contornar essa complexidade e viabilizar melhor tratamento e análise das informações e dados relacionados, montou-se uma rede de prospecção interna – detalhada na próxima seção – composta de três níveis. No primeiro, os grupos teriam maior liberdade e amplitude de discussão sem implicar uma funcionalização da atividade. Nos dois níveis acima, o trabalho seria estruturado com base em papéis e responsabilidades definidos na estrutura organizacional.

Paralelamente ao trabalho realizado pela Fiocruz, o MS, por intermédio do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (Decit/SCTIE/MS), priorizou ações estratégicas para futuro acesso às vacinas contra o coronavírus SARS-CoV-2. As discussões sobre o desenvolvimento dessas vacinas, de modo geral, iniciaram-se no âmbito desse departamento, na medida em que o processo de acompanhamento das vacinas limitava-se às buscas sistemáticas de evidências científicas e ao apoio ao desenvolvimento de estudos pré-clínicos e clínicos para desenvolver vacinas nacionais preventivas e/ou terapêuticas contra a Covid-19. Essa responsabilidade do Decit/SCTIE/MS visa ao cumprimento de suas competências normativas e regimentais acerca da coordenação e execução de ações no campo da pesquisa e desenvolvimento, dispostas no art. 32 do decreto n. 9.795, de 17 de maio de 2019, que, dentre outras disposições, elenca as competências no âmbito do MS.

Nesse sentido, todos os esforços do Decit/SCTIE/MS na época voltaram-se a entender a história natural da doença, bem como apoiar o desenvolvimento de tecnologias para prevenção e tratamento da Covid-19. O trabalho conjunto entre o Decit/SCTIE/MS e Bio-Manguinhos/Fiocruz foi fundamental para reunir informações visando à avaliação estratégica e à tomada de decisão pela gestão.

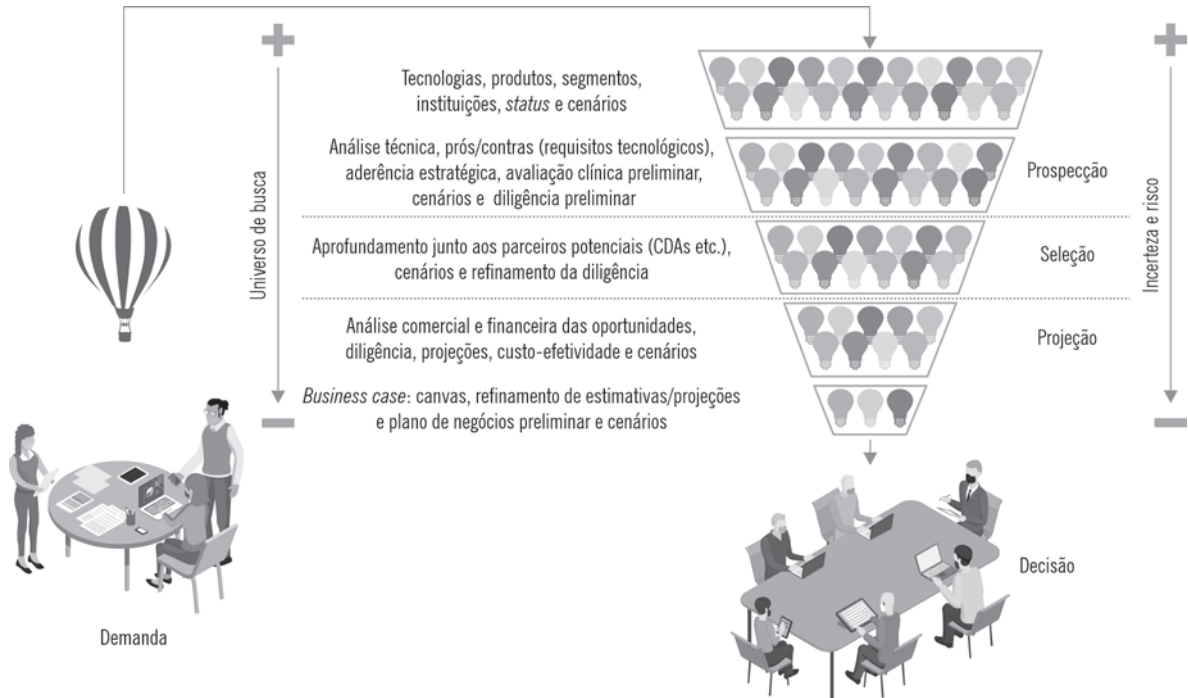
Importante destacar que o trabalho do grupo de prospecção e a interface com o Decit também subsidiaram as ações do comitê técnico interno de Bio-Manguinhos/Fiocruz para a contratação da Encomenda Tecnológica (ETEC) da vacina para Covid-19 (Fiocruz, 2020a, 2020b), que por sua vez subsidiou o Comitê Técnico-Científico instituído pela Presidência da Fiocruz para essa ETEC.¹

O PROCESSO DE PROSPECÇÃO

O termo prospecção pode ser associado, em geral, a três atividades principais interdependentes: 1) mapeamento de tendências de futuro; 2) identificação de parceiros; 3) cenários qualitativos e projeção de cenários quantitativos. Portanto, a prospecção deve ser entendida como um processo (Figura 6) com várias etapas que se sobrepõem e se retroalimentam, nas quais diferentes técnicas e ferramentas podem ser utilizadas.

¹ Portaria Presidência da Fiocruz n. 5.622, de 8 set. 2020.

Figura 6 – Visão geral do processo de prospecção



Fonte: elaborado pelos autores.

Embora a prospecção possa atender a diferentes objetivos e demandas organizacionais, suas características centrais são: 1) capacidade de apresentar, de maneira analítica, as diferentes alternativas para a tomada de decisão; 2) capacidade de sinalizar eventos que possam implicar reavaliação de investimentos realizados, o que permite apoiar a contínua evolução e transformação da organização.

Fluxo de processo e estrutura funcional

Na perspectiva de processo, em geral, a prospecção se desenvolve em oito etapas principais: 1) formulação do problema; 2) coleta de dados; 3) preparação dos dados; 4) exploração dos dados; 5) modelagem e validação; 6) avaliação e monitoramento; 7) visualização e reporte; 8) disseminação (Figura 7).

Figura 7 – Principais etapas de um processo de prospecção



Ilustrado por: Diego Destro.

Fonte: elaborado pelos autores com base em Sigma Data Systems, 2020; University of North Western, 2020.

Uma formulação clara do problema é fundamental para a obtenção de resultados satisfatórios. Portanto, torna-se necessário observar o escopo geral do trabalho, os objetivos, as informações que as partes interessadas estão buscando, o tipo de análise e as entregas desejadas (Miles, Saritas & Sokolov, 2016). A clareza na delimitação do escopo da prospecção possibilita identificar, nas bases de dados, públicas e/ou contratadas pela organização, a existência das informações necessárias e a forma de coleta/extração dos dados. Nesse momento, são feitas as primeiras considerações sobre as variáveis de análise, como a natureza dos dados necessários, as fontes onde esses dados podem ser obtidos, o tipo e formato de visualização dos resultados.

Em seguida, passa-se ao processo de preparação dos dados, no qual, além da limpeza e transformação dos dados primários – conferência para montagem de tabelas de dados estruturados –, identificam-se as necessidades de enriquecimento, isto é, buscam-se informações adicionais conforme categorias de análise que porventura não sejam extraídas diretamente das bases no padrão definido internamente, entre outras ações. Posteriormente, na etapa de exploração dos dados, são identificados tendências, padrões e necessidades de refinamento.

A etapa de modelagem e validação envolve a elaboração de modelos preditivos e a avaliação da acurácia dos dados. Essa etapa estará presente conforme a natureza do dado, se estruturado ou não, se quantificável ou não, e conforme a capacidade das ferramentas de tratamento e análise. Depois que um modelo preditivo é escolhido e implantado no uso diário, sua sensibilidade é avaliada e vai sendo monitorada e revisada, conforme necessário, para garantir o fornecimento dos resultados esperados.

Após ter cumprido todas as etapas, a visualização dos dados é realizada para reportar os resultados do trabalho e, em seguida, disseminar para outras partes interessadas. O reporte e a disseminação podem utilizar diferentes artefatos, tais como relatórios, apresentações e mapas, e ocorrem de maneiras distintas, limitando-se exclusivamente à organização ou ampliando-se para o ambiente externo à organização.

A estruturação organizacional da atividade de prospecção pode ocorrer de diversas formas, em razão de demanda, objetivo, relação com outros processos organizacionais etc. Em Bio-Manguinhos/Fiocruz, a prospecção era realizada assistemática e não integrada, com diferentes níveis de aprofundamento e metodologias, sendo conduzida por áreas distintas, de acordo com a fonte e com a demanda que origina o estudo e aciona o processo.

A estrutura do trabalho de prospecção montada para Covid-19 baseou-se principalmente na experiência em plataforma vegetal, no âmbito do Projeto de Implantação do Centro Tecnológico de Plataformas Vegetais (Projeto Bio-Ceará). Essa estrutura se baseava em duas premissas principais: trabalho colaborativo matricial e foco em produtos em estágio ainda inicial.

Por um lado, estar no âmbito de um projeto, em uma estrutura não funcional, facilitava o trabalho colaborativo; por outro, a ausência de um processo sistematizado nas diferentes etapas que envolvem a decisão de investimento em novos produtos e processos dificultava o trabalho em relação a outras prioridades, uma vez que a equipe era essencialmente matricial e os membros acumulavam outras funções. Além do gerente do projeto e de um membro alocado diretamente à equipe, o grupo de prospecção envolvia representantes de outras quatro áreas: a Divisão de Novos Negócios (DINNE), o Núcleo de Inovação Tecnológica (NIT-Bio), a Vice-Diretoria de Desenvolvimento Tecnológico (VDTEC) e a Gestão do Conhecimento (GC). Como se tratava de tecnologias e propostas em fase inicial, não havia o envolvimento da Assessoria Clínica (Asclin). Os clientes da informação eram o vice-diretor de desenvolvimento e os gerentes de programa.

Além da definição dos fluxos entre as áreas de interface, foram estruturados os processos de levantamento de necessidades de informação e principais informações e variáveis de análise, e definida uma metodologia de trabalho utilizando a base de dados *MedTrack*² disponível na época, juntamente com outras fontes públicas.² Nesse ínterim, o grupo realizou dois encontros com palestrantes nacionais e internacionais, publicou dois pôsteres (Freire *et al.*, 2019; Matos *et al.*, 2016; Ribeiro *et al.*, 2015) com os resultados alcançados e apresentou à Diretoria um mapeamento de potenciais produtos de interesse e possíveis parceiros em plataforma vegetal. Era com esse cenário de fundo que Bio-Manguinhos/Fiocruz contava na imposição de novos desafios e demandas relacionados à prospecção trazidos pela pandemia que se instalou em 2020.

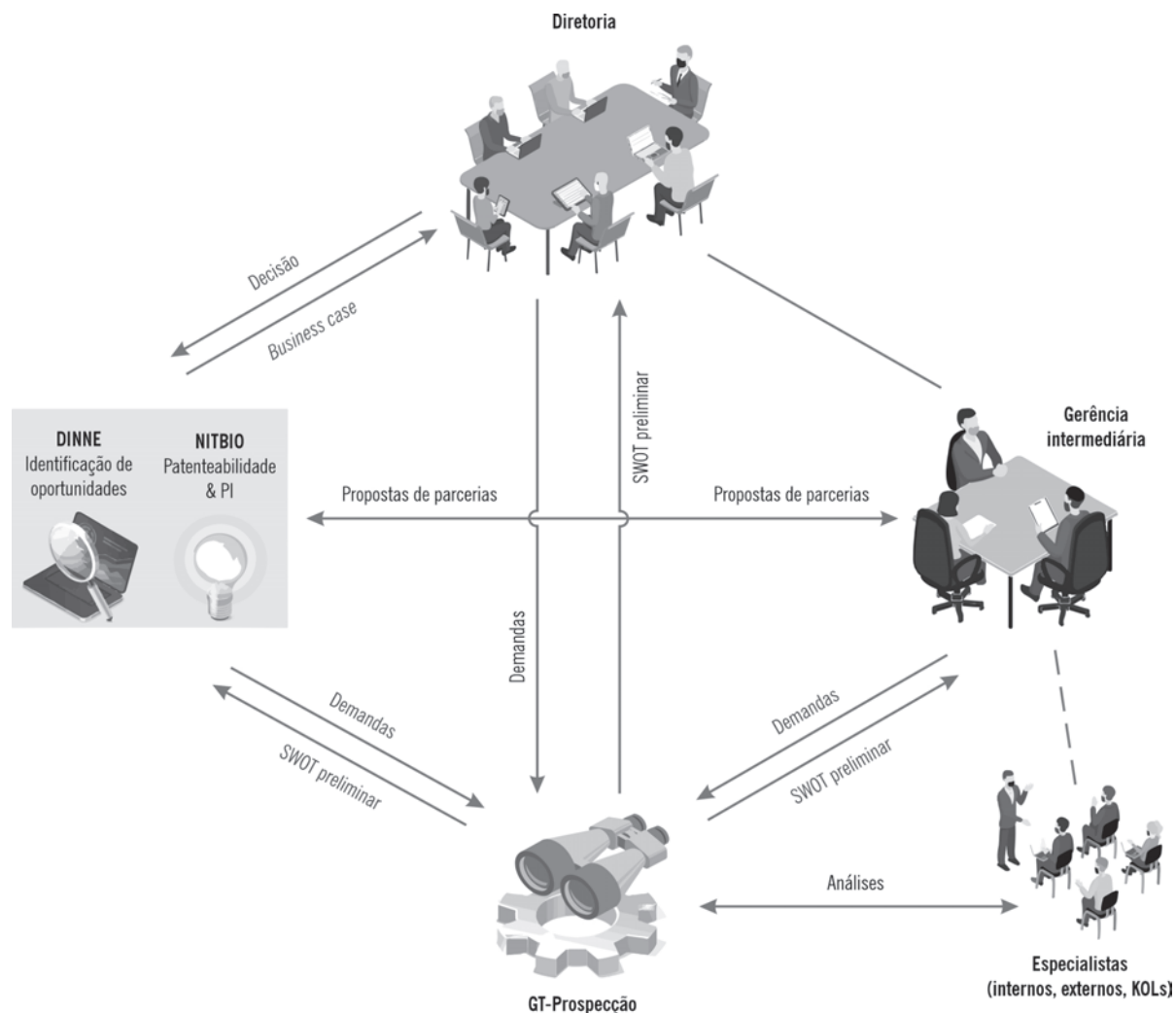
REDE DE PROSPECÇÃO PARA A VACINA DA COVID-19

A rede de prospecção de produtos voltados à Covid-19 foi estruturada para possibilitar: 1) uma resposta ágil; 2) processamento de uma ampla gama de dados e informações que começavam a se tornar públicos; e 3) aprofundamento do conhecimento de uma doença sobre a qual ainda se sabia muito pouco.

Para tanto, foi criada uma rede de prospecção, baseada no piloto de prospecção em plataforma vegetal. A rede criada se baseou também na proposta de Laloux (2017) e em outras abordagens da sociologia da inovação, como a de Latour (1987). O objetivo desse tipo de estrutura é permitir autonomia e flexibilidade de maneira não funcionalizada, com retroalimentação entre os diversos grupos. Na Figura 8, apresenta-se a lógica funcional de implantação da rede de prospecção dentro da cadeia de valor voltada à inovação de produtos e serviços.

² *MedTrack*[®], atualmente *BioMedTracker*[®]: base de dados de produtos existentes no mercado e em desenvolvimento mantida pela empresa InformaPharmaIntelligence.

Figura 8 – Lógica funcional da implementação da rede de prospecção em Bio-Manguinhos/Fiocruz



Ilustrado por: Diego Destro.

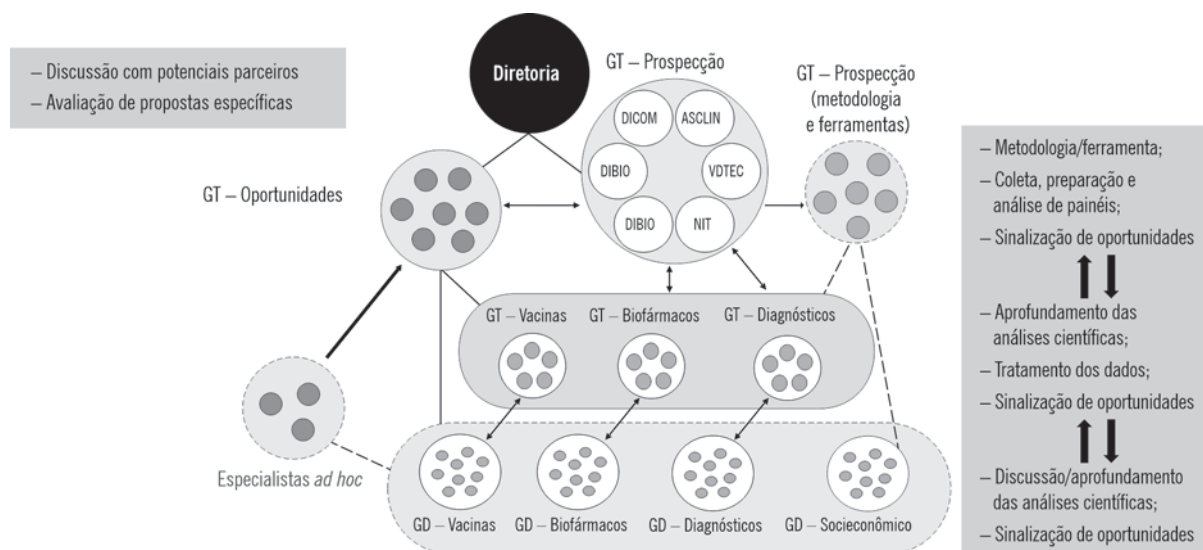
Fonte: adaptado de Fialho, 2020.

Outro fator importante na constituição da rede de prospecção foi a delimitação do escopo de trabalho, uma vez que poderia haver sobreposições entre as etapas subsequentes de prospecção, avaliação e seleção de alternativas e que a segmentação ou divisão do trabalho poderia afetar negativamente o processo de tomada de decisão. Nesse sentido, as premissas centrais da rede de prospecção foram a colaboração, a interação e o compartilhamento de informações para a geração de cenários de análises integradas. Esse processo ajudou a subsidiar a identificação de parceiros potenciais para estabelecimento de contatos e aprofundamento das discussões técnicas, para que, em seguida, pudessem ser criados *business cases* que subsidiassem a discussão e a definição dos possíveis modelos de negócio.

Diante do cenário complexo imposto pela pandemia, era preciso não somente prospectar o produto, mas também compreender sua tecnologia, em quanto tempo estaria disponível, quem eram os desenvolvedores (empresas e consórcios estabelecidos) e onde estavam localizados. Era essencial ainda que a Diretoria pudesse decidir sobre o desenvolvimento de novos produtos e parcerias nas três linhas de atuação de Bio-Manguinhos/Fiocruz (vacinas, biofármacos e diagnósticos) para combater a Covid-19.

Para atender a essa demanda, a rede de prospecção foi estruturada mediante três componentes interligados, com lógicas de operação e objetivos distintos e específicos: grupos de discussão (GDs), grupos de trabalho em prospecção (GTs) e grupo de oportunidades (GO) (Figura 9).

Figura 9 – Rede de prospecção estruturada para Covid-19



Ilustrado por: Diego Destro.

Fonte: Fialho, 2020.

No caso do GT-Prospecção, além da coordenação pela Assessora Executiva da Diretoria de Bio-Manguinhos/Fiocruz, fazem parte desse grupo representantes das seguintes áreas: VDTEC, DINNE, NIT e Asclin. Outros profissionais podem ser mobilizados, conforme a necessidade e em diálogo com as áreas funcionais. A diferença em relação à estrutura montada para plataforma vegetal caracteriza-se pela inclusão da Asclin no grupo, uma vez que o processo de P&D tem sido encurtado e a emergência de saúde pública requer a expertise clínica. Em plataforma vegetal, os projetos estavam em estágio inicial de desenvolvimento.

Foram criados três subgrupos do GT-Prospecção para analisar o cenário nos segmentos biofármacos, vacinas e diagnósticos, dadas as especificidades existentes em cada um. Além dos representantes do GT-Prospecção, participam outros colaboradores em razão da especificidade do conhecimento necessário. No caso da Covid-19, estão envolvidos cerca de vinte colaboradores.

A equipe de prospecção coleta, trata e analisa dados e outros materiais de referência, obtidos em buscas em bases de dados on-line, as quais incluem informações sobre *pipeline* de produtos em desenvolvimento/registados, estudos clínicos em andamento e patentes. Esse trabalho resulta em planilhas consolidadas de tecnologias,

produtos e parceiros que são depois trabalhadas em programas de visualização de dados como o Power BI. As planilhas são constantemente atualizadas e subsidiam informações para elaboração de cenários que, por sua vez, suportam a Diretoria na tomada de decisão referente às oportunidades de atuação de Bio-Manguinhos/Fiocruz e concentração de esforços.

No caso dos grupos de discussão criados para Covid-19, participam colaboradores de diversas áreas voluntariamente, com liderança escolhida pelo próprio grupo. Cada grupo temático define a sua própria metodologia de trabalho. Os membros desses grupos têm como objetivo analisar e discutir publicações relacionadas à Covid-19 em diferentes fontes, na forma de artigos, *press releases*, *preprints*, por exemplo. Foram inicialmente criados cinco grupos temáticos: 1) Vacinas; 2) Medicamentos Biológicos; 3) Diagnóstico; 4) Epidemiologia; 5) Aspectos Socioeconômicos da Pandemia. Como as questões epidemiológicas são um tema transversal, não havia a mesma regularidade de encontros, sendo realizada uma rodada multidisciplinar conforme identificada a necessidade nos grupos. Além de sempre haver um representante dos GTs nos GDs, o alinhamento é garantido em reuniões periódicas com os líderes dos grupos de discussão.

No entanto, para acessar informações técnicas detalhadas, é necessário também interagir com as instituições envolvidas no desenvolvimento de produtos. Para tanto, foi constituído outro grupo de trabalho, o GT-Oportunidades (GO), liderado pela DINNE, para interagir com as instituições com projetos em desenvolvimento, contatadas diretamente por Bio-Manguinhos/Fiocruz ou que contatavam o instituto, interessadas em iniciar discussões técnicas para uma eventual aliança estratégica. Esse grupo conta com membros do GT-Prospecção e outros especialistas de Bio-Manguinhos/Fiocruz, havendo uma interface entre o trabalho do GT com o GO de maneira a subsidiar e aprofundar análises de produtos específicos, assim como as discussões com potenciais parceiros.

Em todos esses fóruns, de acordo com o escopo de cada um, há representação de diversas áreas do instituto, buscando assegurar que haja participação redundante e complementar. Isso foi feito para que as discussões nos diferentes grupos possam contribuir para análise dos cenários, consolidação e disseminação institucional do conhecimento.

No caso dos GTs, têm sido constituídas equipes matriciais com profissionais identificados nas áreas de interface. Por sua vez, nos GDs a participação nos grupos é livre. Em ambos os casos, embora haja líderes em cada grupo, a filosofia de trabalho se baseia na liderança compartilhada e busca o consenso, criando um ambiente propício à colaboração e troca de conhecimento. No GT-Oportunidades, além de representantes do GT-Prospecção, a DINNE conta com a colaboração de outros profissionais do instituto, conforme a necessidade.

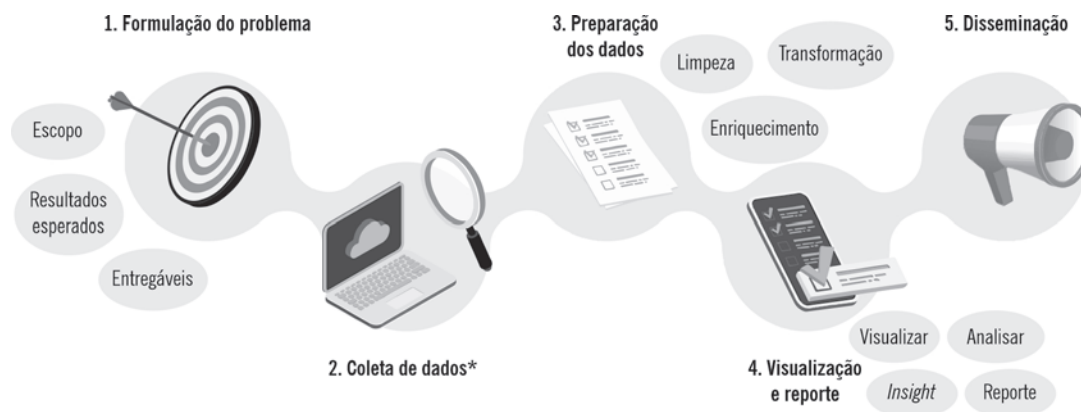
Em 2020, com o avanço das discussões nos grupos (GTs e GDs) sobre a Covid-19, além da análise de aspectos técnicos e científicos de cada alternativa, era analisada a capacidade de absorção e implementação das alternativas por Bio-Manguinhos/Fiocruz. Dentre outros pontos relevantes, eram verificadas a sinergia com competências instaladas, a estratégia tecnológica e a sustentabilidade de longo prazo para fornecimento ao Programa Nacional de Imunizações (PNI). Desde a elaboração dos primeiros cenários, essas análises foram discutidas com o Decit/SCTIE/MS, com o objetivo de garantir o alinhamento com as estratégias que estavam sendo elaboradas pelo MS visando ao acesso da população a uma vacina segura, eficaz e em tempo oportuno.

UNIVERSO DE PROSPECÇÃO

Considerando o fluxo apresentado na Figura 9, a prospecção de produtos e tecnologias relacionados à Covid-19 nos segmentos de atuação de Bio-Manguinhos/Fiocruz foi realizada conforme as etapas apresentadas na Figura 10. As etapas de modelagem e validação, avaliação e monitoramento, conforme descritas na

Figura 10, ainda não foram realizadas, pois os dados utilizados na ocasião eram essencialmente qualitativos e o grau de incerteza muito elevado para poder se estabelecer um modelo preditivo.

Figura 10 – Etapas do processo de prospecção para Covid-19



*As bases de dados atualmente consultadas pela equipe fornecem dados referentes aos produtos e tecnologias (AdisInsight, FIND, Cortellis, ClinicalTrialsGov, ICTRP, Derwent e Orbit) e aos artigos científicos (BioRxiv, ArXiv, MedRxiv, PubMed, Scopus e Embase). No caso específico do processo de prospecção para Covid-19, são consultados outros sites e também relatórios, como os disponibilizados pela Organização Mundial da Saúde.

Ilustrado por: Diego Destro.

Fonte: elaborado com base em Fialho, 2020.

Estruturar e implementar todos os processos da atividade de prospecção poderia retardar a análise e a tomada de decisão, considerando-se que essa atividade, em caráter sistemático, ainda estava em implementação, que a Covid-19 é uma situação de excepcionalidade, emergência, e o que o grau de incerteza é elevado. Nesse sentido, optou-se por um processo de análise combinando limpeza, transformação e enriquecimento dos dados relacionados e análise multidisciplinar qualitativa. No caso do processo de prospecção em Covid-19, o problema foi definido em razão de uma demanda emergencial, e as questões iniciais de pesquisa, as quais permitiram o início da coleta de dados, foram: 1) Quais eram os produtos em desenvolvimento para Covid-19? 2) Quem eram os desenvolvedores desses produtos? 3) Em quais países estavam sendo desenvolvidos esses produtos? 4) Qual a tecnologia envolvida? 5) Qual o status de desenvolvimento desses produtos? 6) Quais instituições colaboram no desenvolvimento?

Para a coleta de dados, utilizou-se a base de dados estruturada privada AdisInsight®, adquirida por Bio-Manguinhos/Fiocruz, buscando identificar o *pipeline* de produtos, incluindo projetos e tecnologias. Também foram utilizadas bases de dados semiestruturadas públicas como Clinical Trials Gov® e International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)® para identificar os estudos clínicos relacionados aos produtos. Para identificar as patentes, utilizou-se a base de dados Questel Orbit®, também adquirida pela Fiocruz.⁵ Foram consultados ainda sites especializados da indústria, artigos científicos (publicados e *preprints*), sites das instituições envolvidas etc.

⁵ AdisInsight®: base de dados sobre produtos e projetos de desenvolvimento em ciências da vida produzida pela Adis International Ltd. (empresa do grupo Springer Science+Business Media, da Springer Nature); Clinical Trials Gov: base de dados de estudos clínicos mantida pela National Library of Medicine (U.S. National Institutes of Health, Department of Health and Human Services); de estudos clínicos International Clinical Trials Registry Platform: base de dados mantida pela World Health Organization; Questel-Orbit: base de dados de propriedade intelectual mantida pela empresa Questel.

Todos os dados extraídos passaram por um processo de tratamento, a partir do qual foram identificados registros duplicados, incompletos ou imprecisos. Adicionalmente, por se tratar de um monitoramento contínuo, também foram identificadas as atualizações dos produtos ao longo do tempo.

Após essa primeira etapa, com o objetivo de validar a consistência dos dados obtidos, a equipe realizou uma comparação destes com outros que não constavam originalmente nas bases consultadas. A necessidade de complementação dos dados foi discutida no âmbito do GT-Prospecção, conforme a necessidade de cada segmento (ex.: plataformas, detalhes da tecnologia, geração tecnológica e se o medicamento era um reposicionamento ou não). Foi um trabalho minucioso que visava identificar incorreções e assim tornar a análise de cenários mais robusta. Após a finalização desse processo, os dados foram analisados mediante visualizações utilizando um *software* de *Business Intelligence* (BI).

Além de identificar as principais tendências e atores, outra ação importante na prospecção foi identificar a rede de colaboração e as instituições, pois esta pode envolver questões de propriedade intelectual e acesso ao conhecimento. Tais informações foram pesquisadas na base de dados de patentes *Questel Orbit®*. Como resultado, a tabela de dados foi enriquecida com informações contendo o(s) nome(s) das instituições envolvidas, documentos de patentes e identificação de tecnologias concorrentes, por exemplo. Um importante resultado do trabalho de prospecção, baseado na multidisciplinaridade e colaboração, tem sido a definição de categorias de análise em relação a fases de desenvolvimento, segmentos de mercado e tecnologias utilizadas tanto em vacinas quanto em medicamentos.

No caso das fases de desenvolvimento, utiliza-se o faseamento tradicional, sendo que as fases clínicas são divididas em fase inicial de desenvolvimento clínico (fases I, II e I/II) e fases finais de desenvolvimento clínico (fases II/III e fase III). Em relação aos segmentos de mercado, as vacinas são divididas em preventivas e terapêuticas. De todas essas categorias, sem dúvida a mais complexa é a identificação da tecnologia utilizada, principalmente no caso da Covid-19, pois muitas instituições divulgam seus projetos e avanços de projetos por meio de *newsletters*, por exemplo, muitas vezes sem detalhamento.

Essa etapa de enriquecimento dos dados tem permitido não somente melhorar a compreensão do cenário tecnológico como também alimentar o trabalho dos grupos de discussão e assim propiciar melhor refinamento das análises. Além da definição de categorias para o enquadramento das vacinas, o grupo trabalha com o conceito de geração tecnológica, com base em referências da literatura com vistas a poder compreender melhor a trajetória do desenvolvimento dos produtos e perspectivas futuras. O cenário tecnológico em vacinas contra Covid-19 aponta sete tecnologias agrupadas em três gerações tecnológicas (Figura 11).

Figura II – Plataformas tecnológicas e mecanismos de ação de vacinas para a Covid-19 desenvolvidas e em desenvolvimento

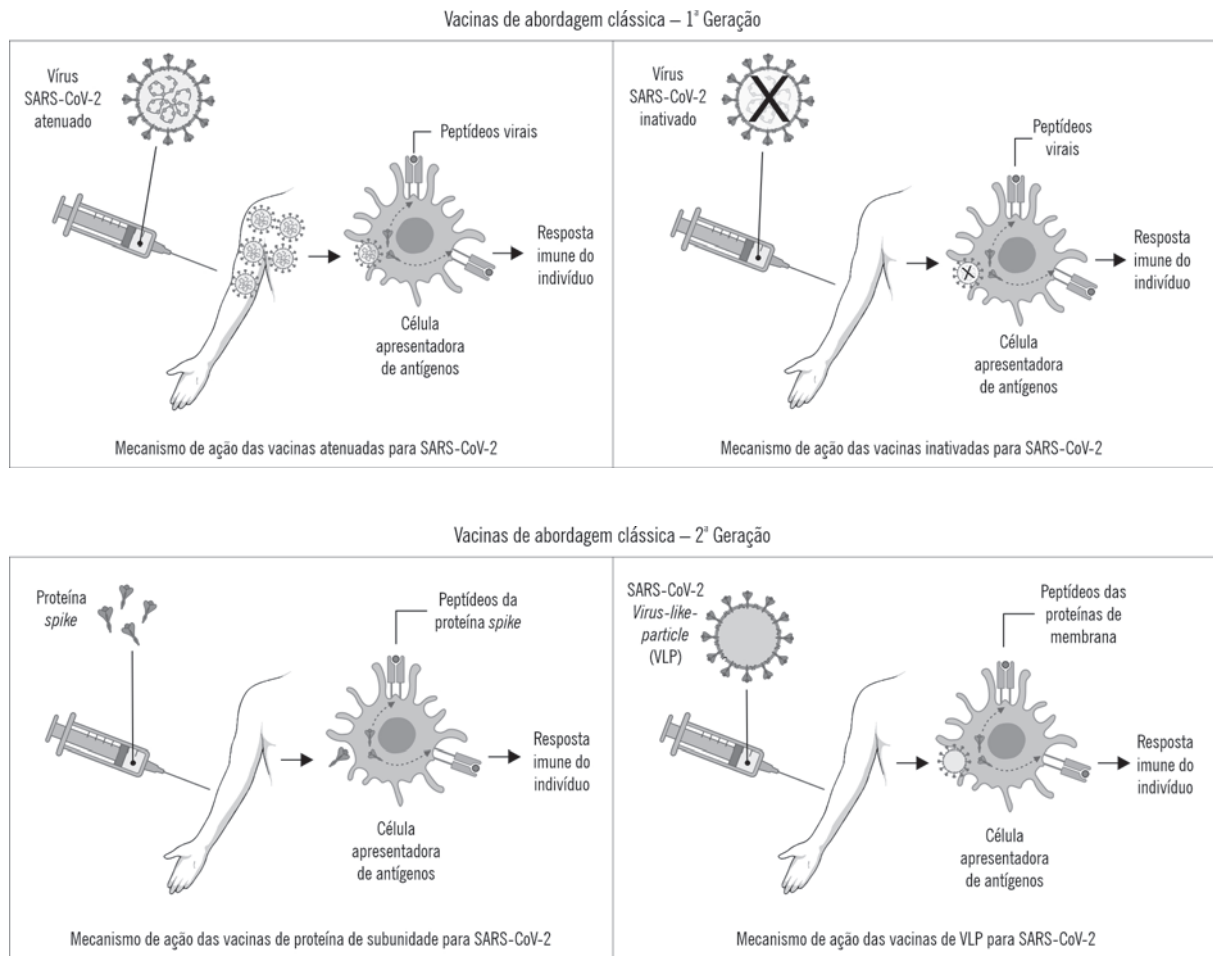
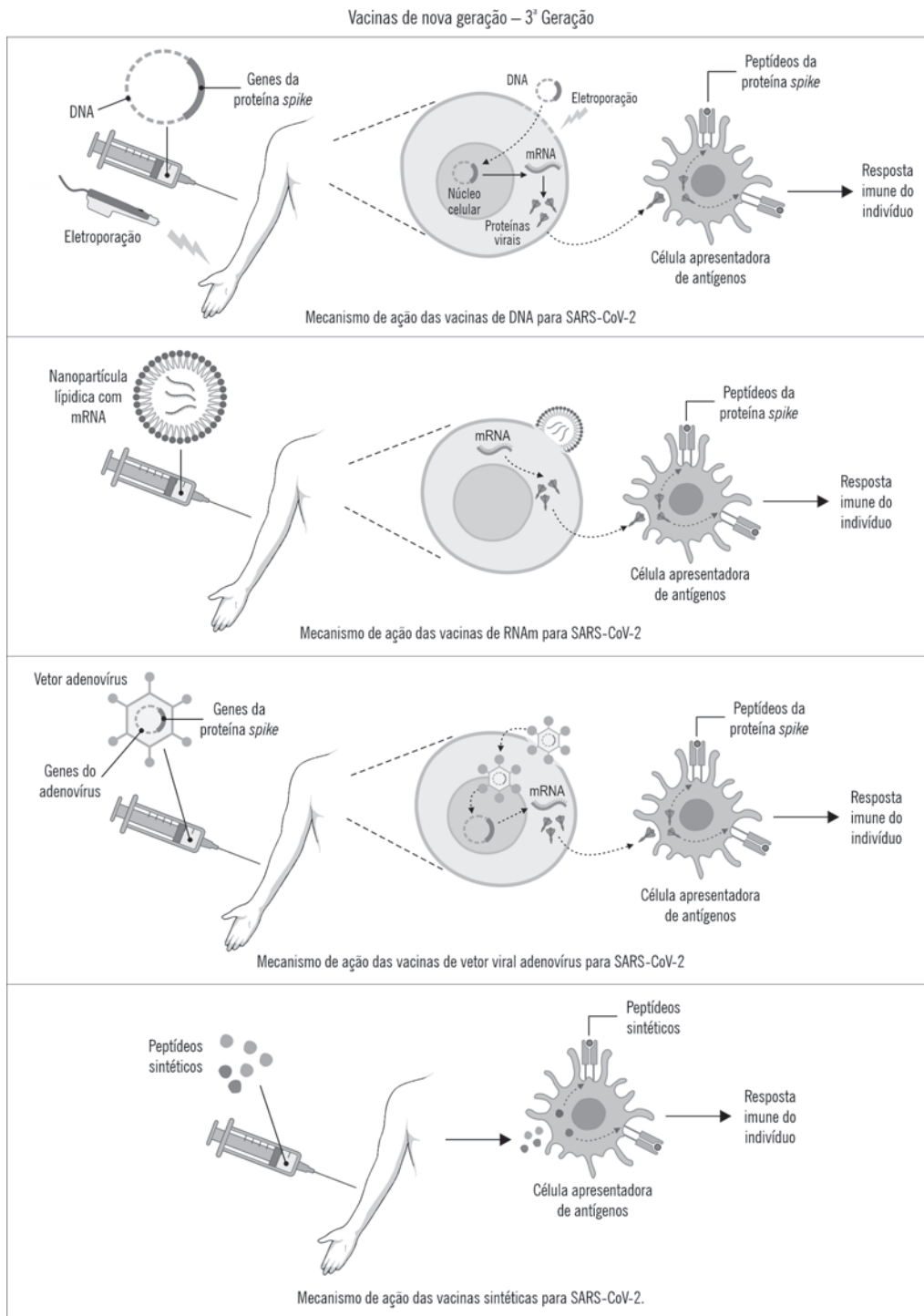


Figura II – Plataformas tecnológicas e mecanismos de ação de vacinas para a Covid-19 desenvolvidas e em desenvolvimento (continuação)



Fonte: elaborado pelos autores.

Apesar de melhorias para automatizar a limpeza, esse processo é ainda bastante manual e requer compatibilizações, também manuais, frequentes. Se, por um lado, isso permitiu melhor conhecimento da robustez e qualidade de dados e informações públicas, ou não, por outro dificulta a escalabilidade para futuras demandas. Com base nas experiências adquiridas ao longo do tempo, mas principalmente com o aprimoramento do processo na prospecção para Covid-19, foi possível iniciar um trabalho na Divisão de Tecnologia da Informação de Bio-Manguinhos/Fiocruz para a criação dos bancos de dados, que permitirá também explorar e desenhar modelos preditivos para subseqüente avaliação e monitoramento.

CENÁRIOS DE PROSPECÇÃO EM COVID-19

Desde a demanda inicial até a assinatura da ETEC, foram elaborados dez cenários com o panorama e a evolução dos produtos em desenvolvimento, principais organizações, aspectos tecnológicos das vacinas candidatas e análise de vantagens e desvantagens *vis-à-vis* às competências e instalações existentes em Bio-Manguinhos/Fiocruz. O primeiro painel foi apresentado à Diretoria em março de 2020, em que o cenário de vacinas candidatas incluía 24 produtos utilizando cinco tecnologias diferentes, das quais apenas uma vacina se encontrava em fase pré-clínica e clínica em paralelo.

A partir de maio de 2020, tornaram-se constantes as reuniões entre Decit/SCTIE/MS, Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde e Vice- Presidência de Gestão e Desenvolvimento Institucional da Fiocruz para discutir as diferentes alternativas vacinais. O resultado do trabalho conjunto foi apresentado em reuniões presenciais ao então ministro da Saúde e à presidente da Fiocruz; pactuou-se que para cada uma das candidatas a vacinas consideradas estratégicas seria avaliada a possibilidade de o Brasil participar em alguma iniciava, parceria e/ou negociação.

Paralelamente à elaboração dos cenários, tiveram início interações com potenciais parceiros para aprofundamento técnico. As reuniões foram conduzidas pela DINNE, que lidera o GT-Oportunidades. Até o início de setembro de 2020, havia sido estabelecido contato com cerca de vinte empresas que estavam liderando o desenvolvimento de vacinas contra Covid-19. Destas, Bio-Manguinhos/Fiocruz assinou sete acordos de confidencialidade, entre os quais um com a AstraZeneca, que havia firmado acordo de licenciamento com a Universidade de Oxford em abril de 2020. A aproximação com parceiros potenciais propiciou o acesso a informações detalhadas sobre as plataformas tecnológicas, status de desenvolvimento e características das candidatas a vacinas contra Covid-19.

Vale destacar que, com algumas empresas, as discussões e trocas de informações detalhadas não avançaram por motivos relacionados à falta de retorno e interesse da própria empresa, ou ao estágio mais embrionário de desenvolvimento das vacinas candidatas. Ao mesmo tempo, foram realizadas diversas reuniões, em alguns casos várias com uma mesma empresa, com o intuito de explorar as abordagens tecnológicas utilizadas no desenvolvimento e produção das respectivas vacinas, como também estudar a compatibilidade e complementaridade das capacitações e infraestrutura instalada de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Essa estratégia permitiu uma avaliação ágil da viabilidade técnica das possíveis oportunidades de parceria por Bio-Manguinhos/Fiocruz, incrementando a construção dos potenciais cenários.

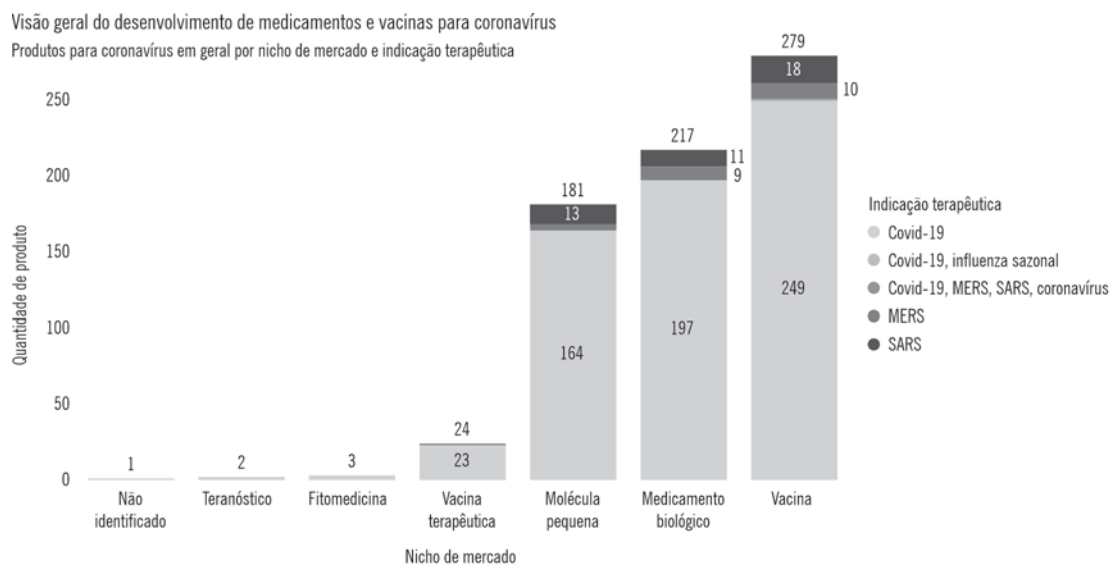
Adicionalmente, a Fiocruz, a convite do MS, participava de reuniões com as empresas desenvolvedoras de vacinas, buscando avaliar aquelas que apresentavam interesse em promover parcerias com o governo brasileiro. A análise técnico-científica realizada pelo MS, com apoio de Bio-Manguinhos/Fiocruz, primou por avaliar qual empresa cumpria os requisitos que pudessem apontá-la como candidata com potencial para

que uma entrega efetiva fosse realizada. A Fiocruz foi parceira essencial do MS ao contribuir na avaliação técnico-científica e no que diz respeito às possibilidades de absorção da tecnologia e produção local de vacinas candidatas contra o SARS-CoV-2.

Ao longo da elaboração dos cenários, o grupo foi aprimorando a metodologia de enriquecimento dos dados, criando e padronizando classificações. O nono painel, elaborado em 30 de julho de 2020, foi então compartilhado com o comitê técnico criado em 22 de julho de 2020 por Bio-Manguinhos//Fiocruz para análise do nível de prontidão tecnológica e elaboração de parte da documentação técnica da ETEC, para composição do estudo preliminar. Nessa ocasião, havia 264 vacinas candidatas para Covid-19 em desenvolvimento, sendo 247 vacinas preventivas e 17 vacinas terapêuticas. Das 264 vacinas candidatas, 239 estavam em fase pré-clínica ou pesquisa fundamental e 37 em fase clínica.

Em 27 de agosto de 2020, atualizou-se o cenário para subsidiar a elaboração da versão final do termo de referência. Nesse décimo cenário, haviam sido então identificadas 275 vacinas em desenvolvimento, sendo 252 preventivas e 23 terapêuticas, utilizando 13 abordagens diferentes. Das 275 vacinas candidatas, 46 estavam em fase clínica e 240 em pesquisa fundamental ou fase pré-clínica. Ressalta-se que há dupla contagem, uma vez que vários produtos foram e estão sendo desenvolvidos com base no paralelismo de fases. Nos gráficos que compõem a Figura 12, apresentam-se os principais dados e características das vacinas candidatas até 27 de agosto de 2020.

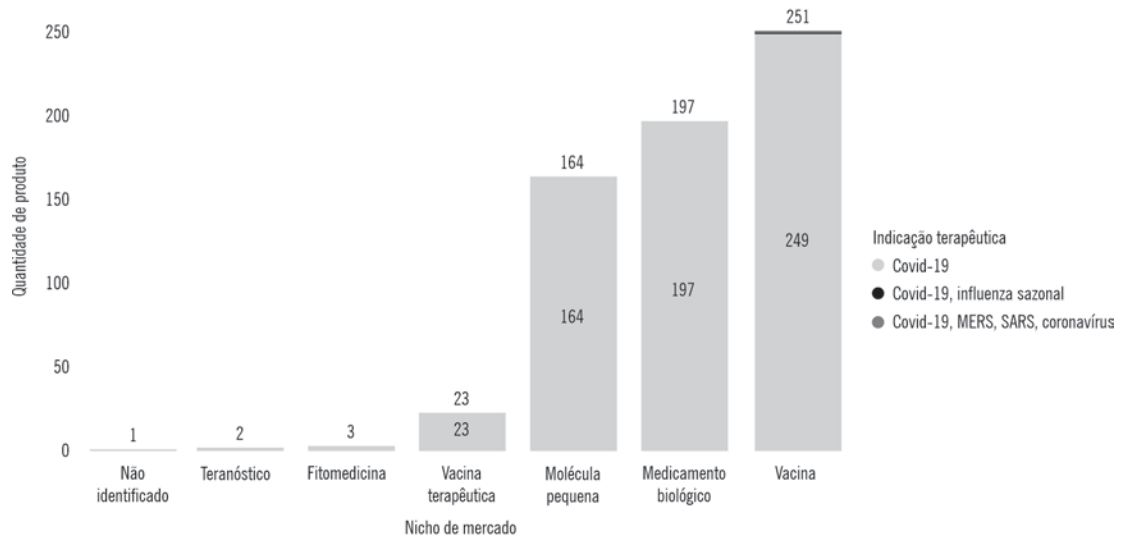
Figura 12 – Dados e características das vacinas candidatas para a Covid-19 em 27 de agosto de 2020



Nota: pode haver dupla contagem, pois algumas organizações estão utilizando o mesmo alvo para mais de uma indicação relacionada a Covid-19 e/ou coronavírus, MERS, SARS e outras doenças.

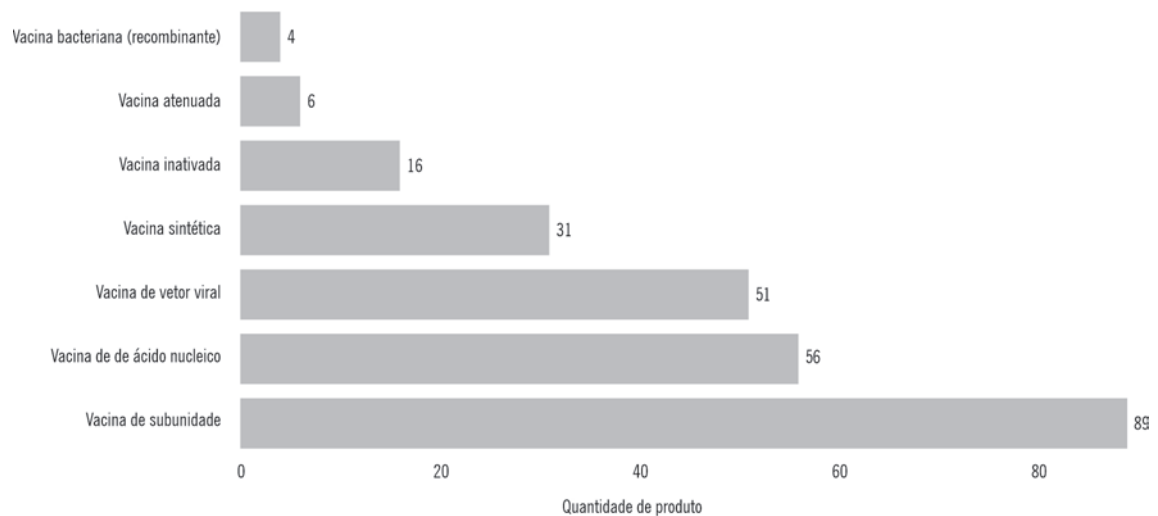
Figura 12 – Dados e características das vacinas candidatas para a Covid-19 em 27 de agosto de 2020 (continuação)

Visão geral do desenvolvimento de medicamentos e vacinas para Covid-19
Produtos para Covid-19 por nicho de mercado e indicação terapêutica



Nota: pode haver dupla contagem, pois algumas organizações estão utilizando o mesmo alvo para mais de uma indicação relacionada a Covid-19 e/ou coronavírus.

Visão geral do desenvolvimento de vacinas preventivas para Covid-19 por tecnologia
Quantidade de produto por plataforma tecnológica

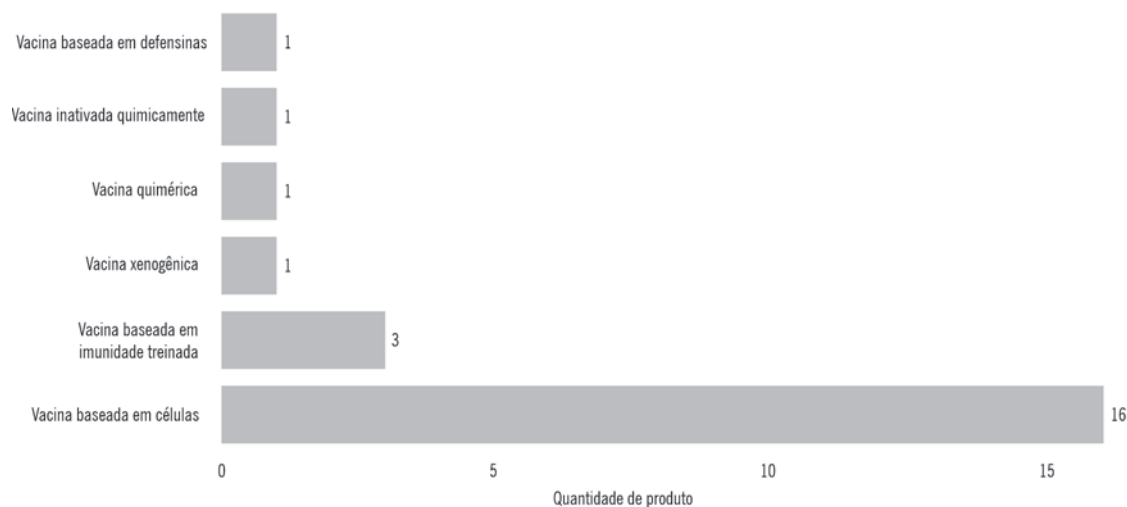


Nota: pode haver dupla contagem. Alguns projetos estão utilizando o mesmo alvo com abordagens tecnológicas distintas. Inclui produtos em fase clínica desconhecida.

Figura 12 – Dados e características das vacinas candidatas para a Covid-19 em 27 de agosto de 2020 (continuação)

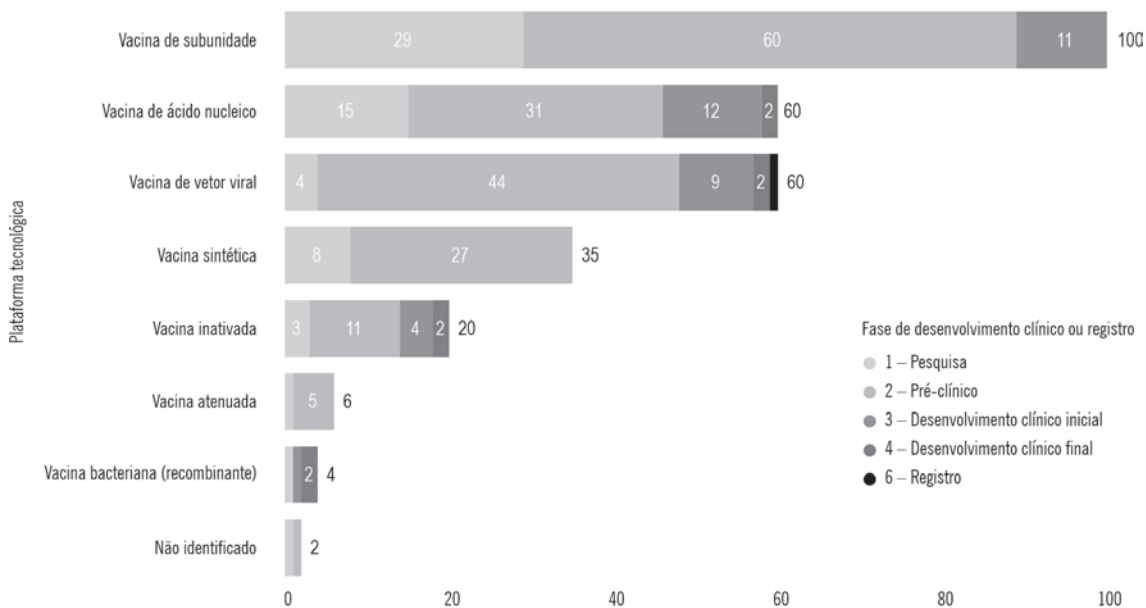
Visão geral do desenvolvimento de vacinas terapêuticas para Covid-19 por tecnologia

Quantidade de produto por plataforma tecnológica



Visão geral das fases finais de desenvolvimento e registro de vacinas preventivas para Covid-19

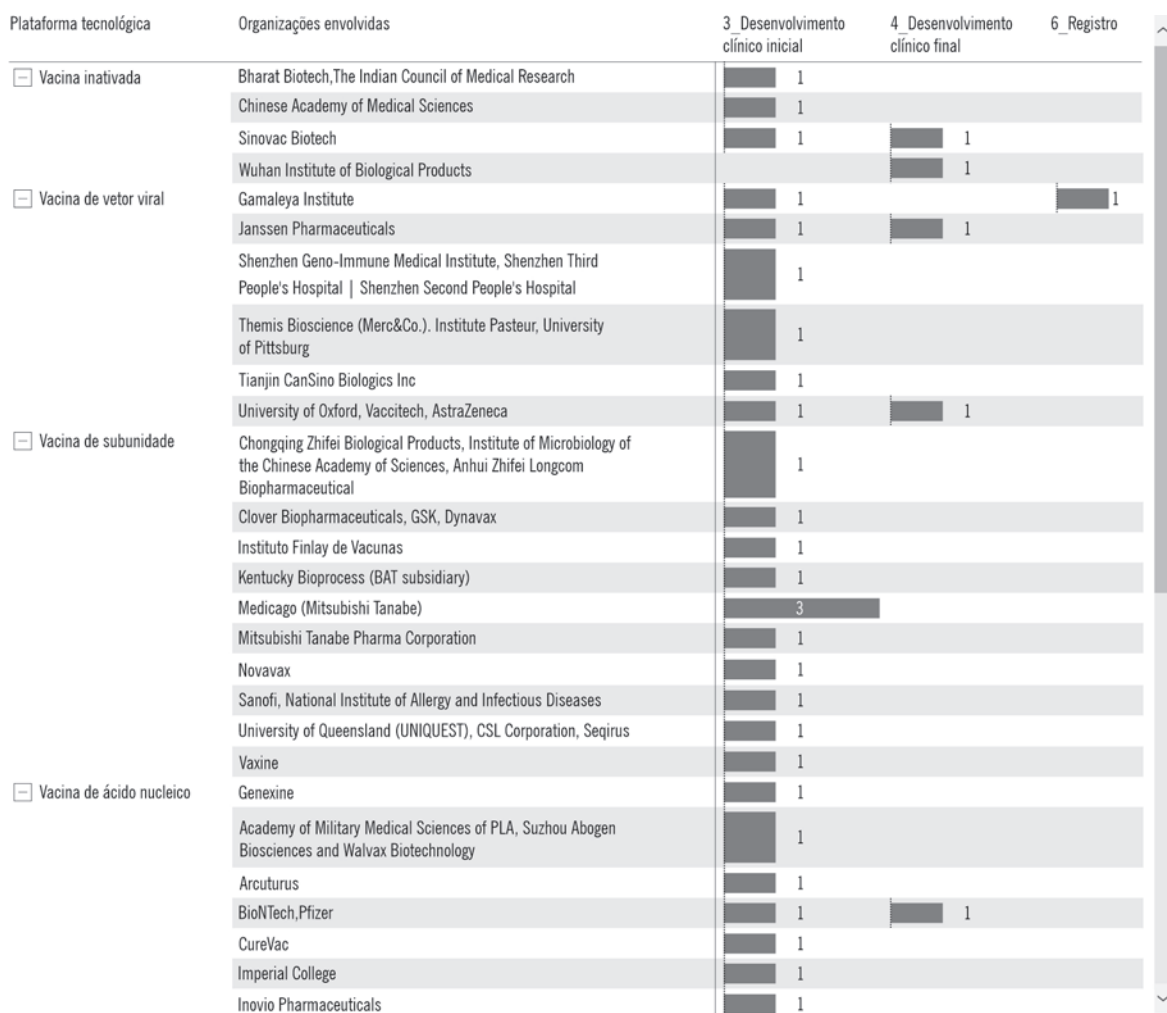
Quantidade de produto por plataforma tecnológica e fase de desenvolvimento



Fonte: Grupo de Prospecção de Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020, com base em dados extraídos de AdisInsight, 2021; WHO, 2021; Evaluate Vantage, 2021.

Sobre as principais organizações envolvidas, destacavam-se na época aquelas relacionadas às vacinas candidatas baseadas em vetores virais, ácidos nucleicos e inativação (Figura 13). Havia ainda, naquele momento, estudos clínicos em andamento voltados ao reposicionamento de vacinas registradas, em particular a BCG. As organizações envolvidas nesses estudos sinalizaram inicialmente que o foco era prevenção, porém, posteriormente, foi possível concluir que o objetivo era aumentar a imunidade, em particular dos profissionais de saúde. Embora tivesse sido observado naquela ocasião que a vacina desenvolvida pelo Gamaleya Institute havia sido registrada na Rússia, isso ocorreu apenas com os resultados de fase I/II, realizado com uma quantidade reduzida de participantes. Até o final de 2021, essa vacina, embora registrada em diversos países, incluindo o Brasil, ainda não obteve autorização da OMS. Importante destacar que a Anvisa, até dezembro de 2020, requeria que para a obtenção de registro era preciso que os estudos clínicos fossem realizados também no Brasil. Poucas vacinas na época atendiam a esse critério, em particular a desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com a AstraZeneca e a Sinovac; as vacinas desenvolvidas pela Janssen e pela Pfizer estavam próximas de iniciar estudos no país.

Figura 13 – Vacinas candidatas para Covid-19 em fase clínica, organizações envolvidas



Fonte: Grupo de Prospecção de Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020, com base em dados extraídos de AdisInsight, 2021; WHO, 2021; Evaluate Vantage, 2021.

Naquela ocasião, além das vacinas preventivas e vacinas terapêuticas, medicamentos sintéticos e biológicos, haviam sido identificados 1.137 kits para diagnóstico, aproximadamente três mil estudos clínicos, 16 mil artigos científicos, 1.500 *preprints*, 5.168 patentes, entre outras iniciativas (Fialho, 2020). Estes dados expressam a dimensão do grande volume de dados relacionados à Covid-19 disponíveis em diferentes bases de dados públicas e gratuitas com as quais o grupo vem trabalhando.

Todo o trabalho de prospecção desenvolvido em Bio-Manguinhos/Fiocruz se justifica ao se verificar o universo de informações prospectadas pela equipe. Em 13 de agosto de 2021, foi realizada uma nova atualização do cenário de vacinas a fim de indicar perspectivas de futuro relacionadas tanto a vacinas contra Covid-19 quanto às tecnologias nas quais essas vacinas se baseiam, havendo três com investimentos em andamento por Bio-Manguinhos/Fiocruz: vacina baseadas em adenovírus objeto da ETEC com a AstraZeneca, vacinas baseadas em proteína de subunidade, vacina baseada em peptídeos sintéticos e vacina de mRNA em desenvolvimento interno.

Vale ressaltar que esses volumes crescem diariamente, o que exige da equipe prontidão e atualização constante dos dados, para inserir novas informações ou para corrigir/atualizar informações que foram alteradas no decorrer do processo. Isso ajuda a manter a rastreabilidade das informações e evitar duplicidades. Como exemplos de alterações ocorridas no decorrer do processo, estão a mudança dos nomes da maioria dos produtos para Covid-19, a atualização da evolução (mudança de fases) dos estudos clínicos e a entrada de novos colaboradores.

Ao mesmo tempo que várias vacinas obtiveram registro entre o final de 2020 e o início de 2021, alterações no cenário epidemiológico, resultados de mundo real das vacinas que estão sendo disponibilizadas no mundo e competição tecnológica entre vacinas baseadas em diferentes plataformas indicam incertezas no cenário de vacinas contra Covid-19. Observam-se também uma grande dificuldade na consecução dos estudos clínicos iniciados no final de 2020, principalmente no recrutamento de voluntários, a inexistência ainda de correlatos de proteção e a questão da ética envolvendo o uso de placebo como comparador na presença de vacinas já aprovadas.

CRITÉRIOS QUALIFICADORES E AS VACINAS CANDIDATAS

O caráter de processo dado à prospecção traz à tona a necessidade de que ela seja gerida na forma de entradas, saídas, atividades e subprocessos, meios de controle, objetivos, parâmetros (critérios) e recursos. É fato que a entrada de dados e informações nesse processo sempre será (e deve ser) maior do que a saída. E esse conjunto de dados da entrada, por sua vez, será mais organizado e inter-relacionado na saída, processo que transforma dados em informações e, na sequência, em conhecimento.

É essencial que os objetivos de um estudo de prospecção tecnológica estejam bem definidos e que sejam estabelecidos critérios qualificadores. Esse alinhamento permite organizar informações e dados, que podem inicialmente estar desarticulados, para um cenário de maior organização e entendimento dos caminhos possíveis. O principal papel dos critérios qualificadores é agregar os dados do universo de prospecção em um conjunto de parâmetros que permitam comparar as diferentes alternativas e assim subsidiar a tomada de decisão. No caso das vacinas para Covid-19, o conjunto dos parâmetros utilizados apresenta uma ampla natureza qualificadora, considerando aspectos tecnológicos, gerenciais e estratégicos.

No que diz respeito aos critérios tecnológicos aplicados no caso da vacina candidata para Covid-19, foram realizados dois tipos de avaliações. Um dizia respeito à rápida resposta de internalização da tecnologia de produção por Bio-Manguinhos/Fiocruz e que considerou, principalmente, a compatibilidade entre as características das soluções tecnológicas prospectadas com as capacitações e experiências prévias adquiridas. Avaliaram-se as competências técnicas em termos de processo produtivo, as plataformas tecnológicas e a infraestrutura já instalada em Bio-Manguinhos/Fiocruz e a capacidade produtiva para atender a uma alta demanda de doses da vacina, de acordo com as plataformas tecnológicas em análise.

Outro conjunto de critérios de caráter tecnológico foi direcionado às características inerentes às possíveis soluções sem relação com as competências e capacidades da instituição. Destacam-se: 1) a flexibilidade e a versatilidade das plataformas tecnológicas em avaliação, em termos de facilidade de ajustes nos alvos vacinais; 2) as condições de armazenamento do produto acabado, consideradas mais adequadas para a situação nacional no que diz respeito à estrutura da Rede de Frio para a sua distribuição; 3) o estágio de desenvolvimento das soluções (maturidade tecnológica) como característica importante para o processo de transferência de tecnologia. Um detalhamento dos critérios qualificadores mencionados, os quais tiveram um importante papel na avaliação tecnológica, será apresentado no capítulo 3.

No que diz respeito aos critérios qualificadores de caráter estratégico e gerencial, a experiência prévia da instituição em projetos de transferência de tecnologia de vacinas foi decisiva. Essa experiência possibilitou aprimorar a capacidade organizacional na interação com distintos parceiros ao redor do mundo, o que ajudou Bio-Manguinhos/Fiocruz a definir o modelo de cooperação para um rápido acesso à vacina e avaliar os potenciais parceiros em diferentes perspectivas consideradas importantes para a seleção do parceiro tecnológico.

Em relação aos cenários que subsidiaram a análise conjunta entre Bio-Manguinhos/Fiocruz e o Decit/SCTIE/MS e a posterior tomada de decisão pelo MS, foi feita uma análise considerando-se os critérios qualificadores apresentados. Nos quadros 1 e 2, apresenta-se o panorama analítico de referência das vacinas candidatas, que serão detalhadas no capítulo 3.

Quadro 1 – Vacinas contra Covid-19 em fase clínica de desenvolvimento de acordo com a plataforma tecnológica (até 26/06/2020 – data da tomada de decisão pela parceria com a AstraZeneca)

Plataforma tecnológica	Organização desenvolvedora	Fase de desenvolvimento
Vetor viral não replicante	University of Oxford/AstraZeneca	II/III
	CanSino Biological	II
	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of the Russian Federation	I
	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	I
Ácido nucleico (mRNA)	Moderna	II
	Pfizer/BioNTech	I/II
	CureVac AG	I
	Walvax Biotechnology/Suzhou Abogen Biosciences/PLA Academy of Military Sciences	I/II
Ácido nucleico (DNA)	Inovio Pharmaceuticals	I
	Genexine, Inc.	I/II
Vírus inativado	Sinovac Biotech	I/II
	Sinopharm	I/II
	Chinese Academy of Medical Sciences	I/II
Subunidade proteica	Novavax Inc	I/II
	Clover Biopharmaceuticals	I
	Anhui Zhifei Longcom Biologic Pharmacy Co., Ltd.	I

Fonte: elaborado pelos autores.

Naquele momento, pelas informações disponíveis, a AstraZeneca era a única farmacêutica cujos aspectos avaliados se mostravam favoráveis a firmar parceria com o governo brasileiro, incluindo transferência de tecnologia e disponibilização de dados técnico-científicos e produtivos para avaliação. Além disso, era a vacina candidata em desenvolvimento clínico mais adiantado (fase II/III), e os ensaios clínicos também estavam sendo realizados no Brasil. Tais fatores, entre outros, contribuíram sobremaneira para a decisão de se prosseguir com o acordo para viabilização da vacina de Oxford/AstraZeneca.

Quadro 2 – Pipeline das principais vacinas em desenvolvimento contra Covid-19 (até 26/06/2020 – data da tomada de decisão pela parceria com a AstraZeneca)

Organização desenvolvedora	Nome da vacina	País	Plataforma tecnológica	Fase de desenvolvimento da vacina em 26/06/20	Início do estudo (primeiro paciente recrutado na fase indicada)	Nível de maturidade tecnológica	Publicação dos resultados dos estudos até 26/06/20	Ensaio clínico no Brasil (até 26/06/20)	Flexibilidade e versatilidade das plataformas tecnológicas em termos de eventuais ajustes nos alvos vacinais	Condições de armazenamento do produto acabado mais adequadas para a situação nacional (ex.: Rede de Frio)	Existência de vacina humana licenciada com a mesma plataforma
University of Oxford/ AstraZeneca	ChAdOx1 nCoV-19 (Abs 260)	Reino Unido	Vetor viral não replicante (ChAdV25)	Fase II/III	28/05/2020 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04400838	TRL7	Sim (dois preprints com resultados de dados pré-clínicos)	Sim (iniciou em 20 de junho)	++++	2 - 8°C	Não
CanSino Biological	CTIH-nCoV	China	Vetor viral não replicante (Ad5)	Fase II	12/04/2020 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04341389	TRL 6/7	Sim (publicação de ensaio clínico de fase I)	Não	++++	2 - 8°C	Sim
Moderna	mRNA-1273	EUA	Ácido nucleico (mRNA)	Fase II	29/05/2020 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04405076	TRL 6 /7	Sim (preprint com resultados do estudo pré-clínico)	Não	++++	-25°C a -15°C	Não
Janssen	INJ-78436735	Bélgica	Vetor viral não replicante (Ad26)	Pré-clínico	Não se aplica	TRL 4/5	Não	Não	++++	2 - 8°C	Não
Pfizer/BioNTech	BNT162	EUA e Alemanha	Ácido nucleico (mRNA)	Fase I/II	29/04/2020 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04368728	TRL 6/7	Não	Não	++++	-80°C a -60°C	Não
Sinovac Biotech	CoronaVac/ PicoVacc	China	Vírus inativado	Fase I/II	16/04/2020 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04352608		Sim (publicação de estudo pré-clínico)	Não	++	2 - 8°C	Sim
Novavax Inc	NVX-CoV2373	EUA	Subunidade proteica	Fase I/II	25/05/2020 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04368988		Não	Não	+++	2 - 8°C	Sim

Quadro 2 – Pipeline das principais vacinas em desenvolvimento contra Covid-19 (até 26/06/2020 – data da tomada de decisão pela parceria com a AstraZeneca) (continuação)

Organização desenvolvedora	Nome da vacina	País	Plataforma tecnológica	Fase de desenvolvimento da vacina em 26/06/20	Início do estudo (primeiro paciente recrutado na fase indicada)	Nível de maturidade tecnológica	Publicação dos resultados dos estudos até 26/06/20	Ensaio clínico no Brasil (até 26/06/20)	Flexibilidade e versatilidade das plataformas tecnológicas em termos de eventuais ajustes nos alvos vacinais	Condições de armazenamento do produto acabado mais adequadas para a situação nacional (ex.: Rede de Frio)	Existência de vacina humana licenciada com a mesma plataforma
Inovio Pharmaceuticals	INO-4800	EUA	Ácido nucleico (DNA)	Fase I	03/04/2020 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04336410	TRL 5/6	Sim (publicação de estudo pré-clínico)	Não	+++	Temperatura ambiente	Não
Clover Biopharmaceuticals	SCB-2019	China	Subunidade proteica	Fase I	19/06/2020 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04405908	TRL 5/6	Não	Não	+++	2 - 8°C	Sim
University of Queensland	SARS-CoV-2 Sclamp	Austrália	Subunidade proteica	Pré-clínico	Não se aplica	TRL 4/5	Não	Não	+++	2 - 8°C	Sim
Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of the Russian Federation	Gam-COVID-Vac/ Sputnik V	Rússia	Vetor viral não replicante (Ad26 e Ad5)	Fase I	17/06/2020 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04436471	TRL 5/6	Não	Não	++++	-18°C	Não
Sinopharm	BBIBP-CorV	China	Vírus inativado	Fase I/II	06/2020 Chinese Clinical Trial ChiCTR2000032459	TRL 6 /7	Sim (publicação de estudo pré-clínico)	Não	++	2 - 8°C	Sim
Bharat Biotech	Covaxin/ BBV152	Índia	Vírus inativado	Pré-clínico	Não se aplica	TRL 4/5	Não	Não	++	2 - 8°C	Sim

Fonte: elaborado pelos autores.

CONCLUSÃO

A busca por uma vacina efetiva e segura contra a Covid-19 tornou-se um dos principais objetivos de pesquisadores e gestores em saúde em todo o mundo. A quantidade de vacinas candidatas, com diferentes abordagens tecnológicas inovadoras jamais comercializadas e provenientes de diversos países, demonstrou o esforço global na obtenção de uma tecnologia tão importante e necessária.

O trabalho de prospecção realizado contribuiu para a construção e análise ágil de cenários, abrangendo todas as iniciativas de desenvolvimento de vacinas candidatas desde o início da pandemia, para apoiar a tomada de decisão tecnológica. Esse trabalho permitiu consolidar a capacidade de prospecção de Bio-Manguinhos/Fiocruz, acumulada em iniciativas anteriores, e começar a modelar um banco de dados próprio, essencial para o momento posterior à pandemia e para a estratégia, que visa ao fortalecimento do SUS e à promoção da saúde pública global.

O enriquecimento desses dados durante a etapa de tratamento permitiu analisar plataformas de produtos e tecnologias, detalhes tecnológicos e respectivas fases de desenvolvimento, localização geográfica dos esforços de P&D, redes de colaboração, atores e estratégias de posicionamento de mercado. Além disso, em setembro de 2020 foi lançado o *Bio In-nova ação*, uma iniciativa criada por Bio-Manguinhos/Fiocruz, realizada pela Vice-Diretoria de Desenvolvimento Tecnológico e o Grupo de Prospecção Tecnológica, apoiada pela Gestão do Conhecimento. Esta iniciativa teve uma série de painéis temáticos, com a presença de especialistas debatendo as diferentes contribuições de Bio-Manguinhos/Fiocruz no entendimento e enfrentamento da Covid-19.⁴ O primeiro desses encontros apresentou o trabalho da rede de prospecção.⁵

A qualidade da construção de cenários e a geração e disseminação do conhecimento institucional em diferentes áreas foram possíveis a partir do trabalho colaborativo multidisciplinar dos grupos da rede de prospecção. Também é importante destacar que esses grupos têm mantido as atualizações dos cenários e acompanhado a evolução das vacinas candidatas.

O trabalho de prospecção, que é por natureza uma atividade sistemática ao longo do ciclo de vida do produto, vem sendo mantido e os cenários, atualizados. A continuidade do trabalho de monitoramento e atualização das informações tem permitido a análise sistemática e contínua das questões técnicas e científicas, tanto da solução contratada por meio da ETEC como das demais vacinas candidatas que tenham obtido registro definitivo e/ou emergencial no Brasil ou em outros países, bem como das possíveis implicações para o cenário nacional.

No entanto, a prospecção não se encerra na identificação do produto, da tecnologia ou do parceiro tecnológico e na definição de um produto a ser desenvolvido internamente, em colaboração ou licenciado de outra organização, porque trata-se de um processo essencial para a estratégia institucional de longo prazo. A prospecção deve incluir o monitoramento do cenário e de tendências como um processo contínuo que permita a avaliação do impacto nas decisões estratégicas previamente tomadas e a introdução de melhorias e/ou novos produtos, serviços e tecnologias.

No caso das vacinas candidatas contra Covid-19, reforça-se tal necessidade, tendo em vista que estamos vivenciando uma pandemia cujas vacinas candidatas têm sido registradas por meio de autorização emer-

⁴ Essas sessões virtuais (lives) estão disponíveis no canal do YouTube de Bio-Manguinhos/Fiocruz (disponível em: <www.youtube.com/results?search_query=Bio+In-nova+a%C3%A7%C3%A3o>. Acesso em: 30 out. 2021).

⁵ Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/video/bio-nova-acao-COVID-19-em-foco-prospecao-tecnologica-em-bio-manguinhos>>. Acesso em: 30 out. 2021.

gencial, sobrepondo-se o final dos estudos clínicos de fase III com os estudos de fase IV (farmacovigilância), cujo conhecimento sobre a doença ainda apresenta diversas lacunas.

Por último, e talvez mais importante, todo esse processo ocorreu durante a pandemia, com muitos colaboradores em trabalho remoto, tendo que lidar com novas dinâmicas de interação e processos que estavam sendo implantados e melhorados, ao mesmo tempo que respostas rápidas, consistentes, assertivas e sustentáveis eram demandadas, já que subsidiariam uma importante tomada de decisão. Muitos profissionais colaboraram entre si sem uma única interação pessoal presencial anterior, além de terem aprendido e disseminado novas ferramentas e metodologias.

Caráter colaborativo e integrado, definição de escopo de atuação, liberdade e autonomia com retroalimentação nos diversos níveis da rede foram essenciais ao trabalho. O sentimento de urgência e a consciência da importância do papel de Bio-Manguinhos/Fiocruz na indústria de vacinas também foram fatores importantes. Mas sobretudo destaca-se a dedicação de todos os atores e a abertura a novos olhares e novos aprendizados para a superação do maior desafio de saúde pública dos últimos cem anos.

REFERÊNCIAS

ADISINSIGHT. Search Results. Disponível em: <<https://adisinsight.springer.com/search>>. Acesso em: 13 ago. 2021.

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. Apresentação Geral do Projeto Bio-CE, 2018. (Mimeo.)

EVALUATE VANTAGE. Press Releases. Disponível em: <www.evaluate.com/about/media/press-releases>. Acesso em: 13 ago. 2021.

FIALHO, B. Prospecção Tecnológica em Bio-Manguinhos, 1 set. 2020. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/video/bio-nova-acao-covid-19-em-foco-prospeccao-tecnologica-em-bio-manguinhos>>. Acesso em: 30 out. 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Portaria Diretoria de Bio-Manguinhos/Fiocruz n. 439, de 22 jul. 2020. Institui o Comitê Técnico de Análise de Prontidão Tecnológica das vacinas em COVID-19 (“Comitê”). Rio de Janeiro: Fiocruz, 2020a. (Processo n. 25386.000162/2020-43.; SEI n. 0165719).

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Portaria Presidência da Fiocruz n. 5.622, de 8 set. 2020. Institui o Comitê Técnico-Científico de Acompanhamento das Iniciativas da Fiocruz para Desenvolvimento de Vacinas para Covid-19 (“Comitê”). Rio de Janeiro, Fiocruz, 2020b. (Processo n. 25380.001707/2020-99; SEI n. 0236105). Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/documento/portaria-da-presidencia-no-5622>>. Acesso em: 20 ago. 2021.

FREIRE, D. *et al.* Technology foresight for the identification of new targets, opportunities and partnerships in plant-based platforms. *In*: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON IMMUNOBIOLOGICAL; SEMINÁRIO ANUAL CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO DE BIO-MANGUINHOS, 4, 2019, Rio de Janeiro.

GOUGLAS, D. *et al.* Estimating the cost of vaccine development against epidemic infectious diseases: a cost minimisation study. *The Lancet Global Health*, 6(12): E1.386-E1.396, 2018.

GRUPO DE PROSPECÇÃO DE BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. Prospecção Bio-Manguinhos/Fiocruz. Rio de Janeiro, 2020. (Mimeo.)

LALOUX, F. *Reinventando as Organizações: um guia para criar organizações inspiradas no próximo estágio da consciência humana*. Belo Horizonte: Voo, 2017.

LATOUR, B. *Science in Action: how to follow scientists and engineers through*. Cambridge: Harvard University Press, 1987.

LO, A. W.; SIAH, K. W. & WONG, C. H. Estimating probabilities of success of vaccine and other anti-infective therapeutic development programs. *SSRN Electronic Journal*, 2020.

LURIE, N. *et al.* Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *New England Journal of Medicine*, 382(21): 1.969-1.973, 2020.

MATOS, D. *et al.* Mapeamento de tendências nos projetos acadêmicos, produtos e processos em plataformas vegetais. *In: SEMINÁRIO ANUAL CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO DE BIO-MANGUINHOS*, 4, 2016.

MILES, I.; SARITAS, O. & SOKOLOV, A. *Foresight for Science, Technology and Innovation*. Bern: Springer, 2016.

RIBEIRO, D. A. *et al.* Mapeamento de instituições acadêmicas, empresas e produtos em plataformas vegetais. *In: SEMINÁRIO ANUAL CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO DE BIO-MANGUINHOS*, 3, 2015, Rio de Janeiro. *Anais...* Rio de Janeiro: Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, 2015.

SIGMA DATA SYSTEMS. Transform Your Lending With Insightful Forecast and Smarter Analytics. Disponível em: <www.sigmadatasys.com/services/predictive-analytics-services/>. Acesso em: 30 jun. 2021.

THOMAS, D. W. *et al.* Clinical development success rates 2006-2015. *Biotechnology Innovation Organization (BIO)*, 2016.

THOMAS, D. W. *et al.* Clinical development success rates and contributing factors 2011-2020. *Biotechnology Innovation Organization (BIO)*, 34, 2021.

UNIVERSITY OF NORTH WESTERN. Graduate Programs Staff. How do I start a data project: understanding a project lifecycle. Disponível em: <www.northeastern.edu/graduate/blog/data-analysis-project-lifecycle/>. Acesso em: 10 ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Covid-19 vaccine tracker and landscape. Disponível em: <www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 13 ago. 2021.

A Avaliação Tecnológica das Vacinas Candidatas contra a Covid-19

Elena Caride, Hugo Garcia Tonioli Defendi,
Marcos da Silva Freire, Letícia Kegele Lignani,
Patrícia Cristina da Costa Neves e Beatriz de Castro Fialho

3

Neste capítulo, apresenta-se a história da avaliação das vacinas em desenvolvimento para a Covid-19, em meio a uma corrida contra o tempo, para salvar vidas no Brasil e trazer uma solução completa de curto, médio e longo prazos. Essa história inicia-se juntamente com a pandemia, quando os primeiros casos de Covid-19 começam a se espalhar pelo mundo, com o número de casos e mortes aumentando rapidamente, o que leva a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar situação de pandemia mundial.

CONTEXTO GERAL EM RELAÇÃO À NECESSIDADE DA AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA DE UMA VACINA

Diante de um cenário que demandava respostas rápidas de empresas, instituições científicas e governos para o enfrentamento da pandemia da Covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz mobilizou o grupo anteriormente envolvido na prospecção em plataforma vegetal para mapear e monitorar continuamente o cenário tecnológico em Covid-19 em relação a diagnósticos, medicamentos e vacinas. Assim, estruturou-se uma rede de prospecção com diferentes níveis e grupos com escopos específicos e complementares, a qual se baseou em outras iniciativas que haviam sido realizadas no instituto em diferentes momentos (conforme detalhado no capítulo 2).

Um importante ponto a se destacar é que embora o instituto tenha de longa data grande conhecimento em doenças infecciosas, a principal ênfase vinha sendo em arboviroses e outras doenças como meningite e pneumococos de origem bacteriana. Diferentemente de vírus transmitidos por arbovírus, o SARS-CoV-2 é um vírus transmitido por via respiratória, e as proporções dessa pandemia da Covid-19 não se comparavam ao que o instituto já havia enfrentado.

Profissionais experientes das áreas produtivas, de desenvolvimento tecnológico, estudos clínicos, farmacovigilância, departamentos da qualidade, desenvolvimento de negócios e mercados, como também consultores seniores, se juntaram para cooperar de forma coletiva e multidisciplinar. Essa estrutura teve o desafio de prover informações rapidamente e propor soluções viáveis para Bio-Manguinhos/Fiocruz que fossem aderentes às necessidades e realidades do nosso país. A relação entre esse grupo de especialistas e os grupos de trabalho (GTs) em Prospecção e Oportunidade ocorria na forma de demandas diretas de avaliações tecnoló-

gicas pelos líderes dos GTs. Dado o dinamismo com que os avanços ocorriam no campo do desenvolvimento das vacinas e nos contatos com diversos potenciais parceiros, o acionamento desse grupo era realizado por e-mails, aplicativos de mensagens instantâneas e conversas diretas, muitas fora dos horários de trabalho. A mobilização e o senso de urgência dos colaboradores, assim como o caráter colaborativo e multidisciplinar do grupo, foram essenciais para as rápidas respostas que subsidiaram o direcionamento na escolha da melhor solução tecnológica.

O desenvolvimento de produtos como as vacinas em cenário de alto grau de incerteza é um enorme desafio que, combinado com as necessidades decorrentes de uma emergência de saúde pública, principalmente de caráter pandêmico, torna mais complexa a avaliação de alternativas tecnológicas. Essa complexidade aumenta quando se está na presença de competição entre abordagens com graus de maturidade diferenciadas. E foi justamente em tal cenário altamente complexo que ocorreu o processo de prospecção e avaliação das vacinas candidatas contra a Covid-19.

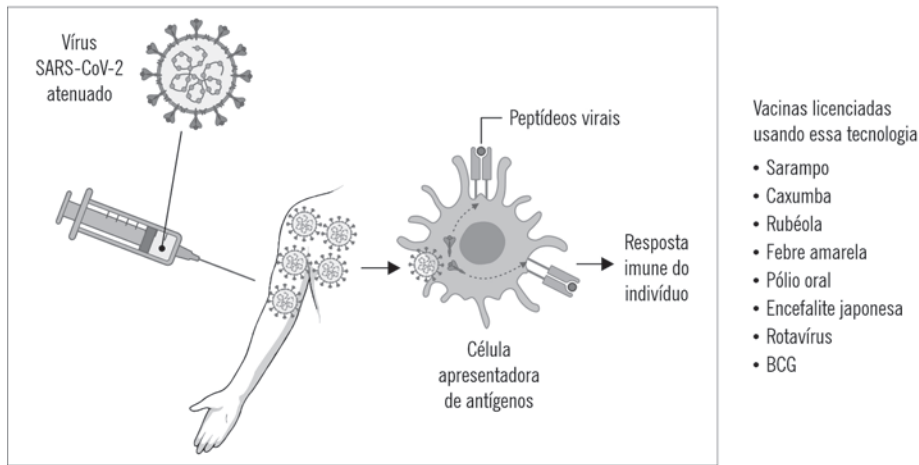
O PROCESSO DE AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA

Com base nos cenários apresentados e identificando-se as vacinas candidatas em desenvolvimento, tecnologias e instituições envolvidas, entre outros aspectos, foram também relacionados artigos e publicações científicas em diversas áreas de conhecimento para subsidiar as análises em diferentes perspectivas (ver capítulo 2). Realizaram-se diversos estudos, desde análises pontuais científicas até avaliações mais específicas em relação a plataformas tecnológicas utilizadas por potencial parceiro desenvolvedor de vacina para Covid-19. Esse grupo teve um importante papel na construção de cenários prospectivos e direcionamento de colaborações para a tomada de decisão pela alta gestão de Bio-Manguinhos e pela Presidência da Fiocruz, alinhadas ao Ministério da Saúde.

Os grupos analisaram também o que havia sido desenvolvido anteriormente para MERS e SARS com o objetivo de estabelecer uma correlação entre sucessos e insucessos para esses outros coronavírus e o SARS-CoV-2. Em março de 2020, estavam sendo divulgadas as primeiras iniciativas de desenvolvimento desses produtos no mundo. Considerando-se que a maioria dos projetos estava ainda em fase pré-clínica ou de pesquisa, para uma avaliação mais criteriosa era necessário acesso a informações científicas e técnicas das diferentes vacinas candidatas e às tecnologias utilizadas. Na ocasião, havia cinquenta vacinas candidatas em desenvolvimento e apenas uma vacina candidata em fase I, a de mRNA da empresa Moderna. O que chamava a atenção do grupo eram as diferentes plataformas tecnológicas usadas no desenvolvimento, incluindo ácidos nucleicos (DNA e RNA), VLP (em inglês, *virus like particle*), peptídeos, vetor viral (replicante e não replicante), proteína recombinante e vírus inativado. Na Figura 1, apresentam-se as tecnologias utilizadas nas vacinas contra Covid-19.

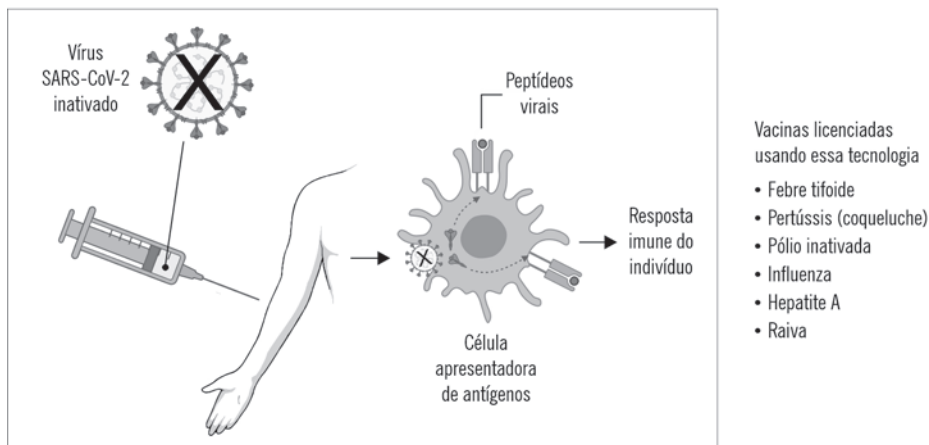
Figura 1 – Tecnologias das vacinas desenvolvidas e em desenvolvimento contra Covid-19

Mecanismo de ação das vacinas atenuadas para Covid-19



A vacina atenuada é aquela em que o vírus se encontra ativo, porém, sem capacidade de produzir a doença. Raras vezes, esses vírus podem reverter para a forma selvagem causando a doença. Tais vacinas são contraindicadas para imunodeprimidos e gestantes. Vírus atenuados levam essa denominação pois passam por um processo no qual sua virulência é reduzida a níveis considerados seguros para a aplicação clínica (vacinação). O método mais utilizado para a obtenção de vírus atenuados baseia-se em promover infecções sequenciais de vírus patogênicos em culturas celulares *in vitro*, em ovos embrionados ou até mesmo em animais, no caso de vacinas muito antigas. O que se obtém após a série de passagens são cepas virais menos virulentas (atenuadas), as quais sofreram mutações genéticas pontuais que comprometem o funcionamento de fatores virais necessários à patogenicidade, sem, no entanto, gerar prejuízos à capacidade “replicativa” do vírus. Essas mutações pontuais também podem ser obtidas por meio de técnicas de biologia molecular, atenuando-se cepas patogênicas geneticamente. Essa atenuação também pode ser alcançada por intermédio da retirada de fragmentos maiores do genoma do vírus. Essas vacinas são classificadas como vacinas geneticamente atenuadas. Quando aplicado no corpo de um indivíduo, o vírus atenuado é capaz de se replicar, porém de maneira lenta, sem causar maiores danos ao organismo. A prolongada exposição ao vírus durante a lenta replicação viral induz uma resposta imune. Essa resposta leva à produção de células de memória (linfócito B e T), as quais garantem o estabelecimento de imunidade contra o vírus em questão. Vacinas atenuadas não dependem do uso de adjuvantes (componentes que ajudam na estimulação do sistema) e usualmente estabelecem uma resposta imunológica de longo prazo. Apenas três vacinas vivas atenuadas para Covid-19 estão atualmente em desenvolvimento, todas atenuadas geneticamente pela desotimização de códons, sendo uma delas desenvolvida em colaboração entre a Codagenix e o Serum Institute of India.

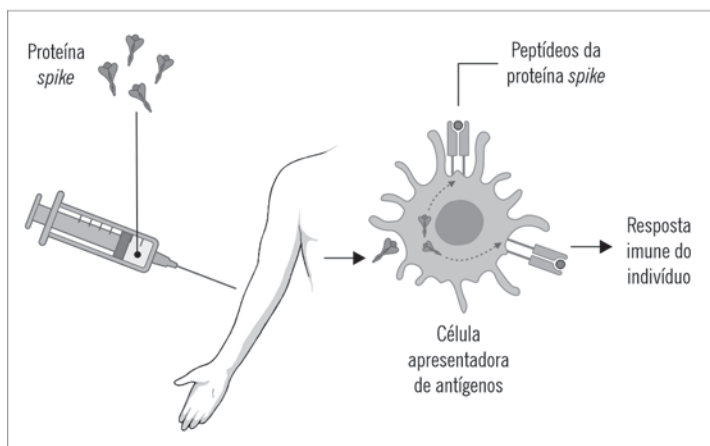
Mecanismo de ação das vacinas inativadas para Covid-19



A vacina inativada contém o vírus inativado por agentes químicos e/ou físicos. As vacinas inativadas não chegam a “imitar” a doença como as atenuadas; o que fazem é “enganar” o sistema imune, pois este acredita que o agente infeccioso morto representa perigo real e desencadeia o processo de proteção. São vacinas sem risco de causar infecção em pessoas imunodeprimidas ou em gestante e seu feto. Por trabalhar com patógenos completamente incapacitados de provocar sintomas de uma doença, as vacinas inativadas, que de modo geral são formuladas com adjuvantes (componentes que ajudam na estimulação do sistema), tendem a ter esquemas vacinais multidoses e em alguns casos geram imunidade de curta duração, necessitando de doses de reforço. São vacinas antigenicamente semelhantes ao vírus vivo, pois mantêm a estrutura da partícula viral intacta. No caso do SARS-CoV-2, grandes quantidades de vírus precisariam sejam cultivadas, geralmente em células Vero, sob condições de nível de biossegurança 3 (BSL3), para se obter uma vacina inativada, além de testes extensivos de segurança necessários para garantir que os vírus sejam totalmente inativados. Exemplos de vacinas candidatas inativadas para Covid-19 incluem CoronaVac (inicialmente conhecido como PiCoVacc), em desenvolvimento pela Sinovac Biotech e o Instituto Butantan, bem como vários outros candidatos que estão sendo desenvolvidos na China; pela Bharat Biotech, na Índia; e pelo Instituto de Pesquisa Biológica, no Cazaquistão.

Figura 1 – Tecnologias das vacinas desenvolvidas e em desenvolvimento contra Covid-19 (continuação)

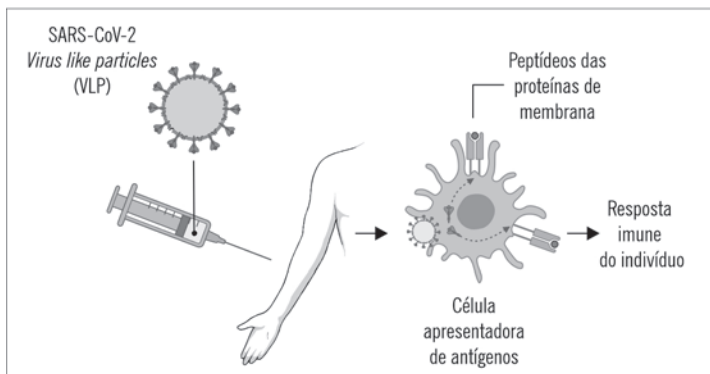
Mecanismo de ação das vacinas de proteína de subunidade para Covid-19



Vacinas licenciadas usando essa tecnologia

- Antraz
- Pertússis (coqueluche)
- Hepatite B
- Influenza
- Meningococo
- Pneumococo

As vacinas de subunidades são constituídas de uma proteína, ou parte de uma proteína viral, tendo como foco principal o antígeno (ou antígenos) que desencadeia a resposta imune ao vírus. Vacinas de subunidades podem ser obtidas por engenharia genética, como a vacina para hepatite B, mas algumas vacinas de subunidade ainda são obtidas a partir do patógeno inteiro e fracionado por tratamentos químicos. Vacinas de subunidade recombinantes são obtidas a partir da informação genética do patógeno, usando proteínas que representem antígenos relevantes para a proteção. Hoje é possível produzir proteínas recombinantes por meio de sistemas de expressão heteróloga usando outros micro-organismos como bactérias, leveduras, células de mamíferos, insetos e até mesmo vegetais. A maioria das vacinas de subunidades contra o SARS-CoV-2 tem como foco a proteína *spike*, já que esta desempenha papel-chave no processo de entrada do vírus na célula hospedeira, ligando-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Uma das vacinas mais avançadas nessa abordagem é a vacina da Novavax, que usa nanopartículas recobertas por proteínas *spike* associadas a um adjuvante. Outra vacina com desenvolvimento avançado é a vacina Clover Biopharmaceuticals, que contém a proteína *spike* e o adjuvante da farmacêutica Dynavax.

Mecanismo de ação das vacinas de *virus like particles* (VLP) para Covid-19

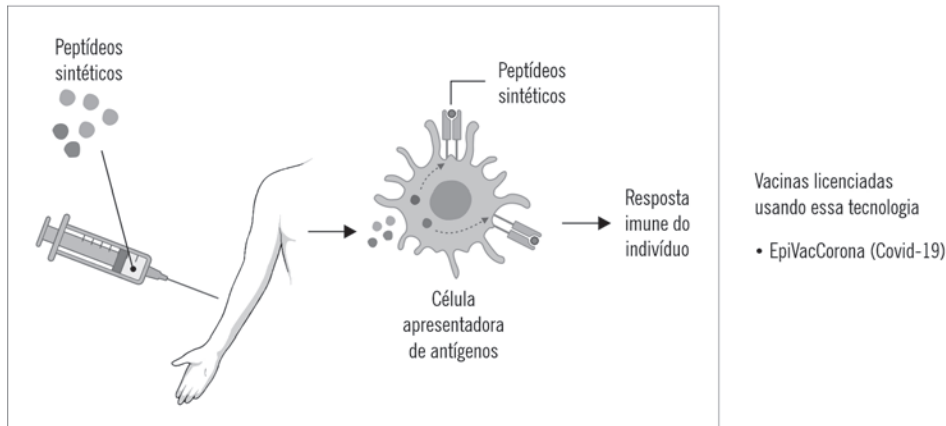
Vacinas licenciadas usando essa tecnologia

- Papilomavírus humano (HPV)

As vacinas baseadas em VLPs são constituídas de uma proteína, ou proteínas, obtidas por tecnologia do DNA recombinante, e dispostas em uma estrutura lipídica (nanopartícula), necessária para formar uma partícula semelhante a um vírus, porém, sem conter o material genético do agente infeccioso, o que impossibilita a sua replicação. Como as VLPs possuem características semelhantes às de um vírus, são facilmente reconhecidas pelas células do sistema imune. Vacinas baseadas em VLPs têm recebido interesse crescente nos últimos anos devido ao seu bom perfil de segurança e alto potencial imunogênico. Uma vacina para quatro tipos de HPV foi desenvolvida e licenciada usando essa tecnologia em 2006. Outras duas vacinas para HPV, para dois e nove tipos de HPV, foram licenciadas em 2009 e 2017, respectivamente. Alguns candidatos a vacina para SARS-CoV-2 usando a tecnologia de VLP estão atualmente em desenvolvimento. Uma das mais avançadas é a vacina da Medicago, que obtém a VLP em uma planta chamada *Nicotiana benthamiana*, uma espécie selvagem relacionada ao tabaco.

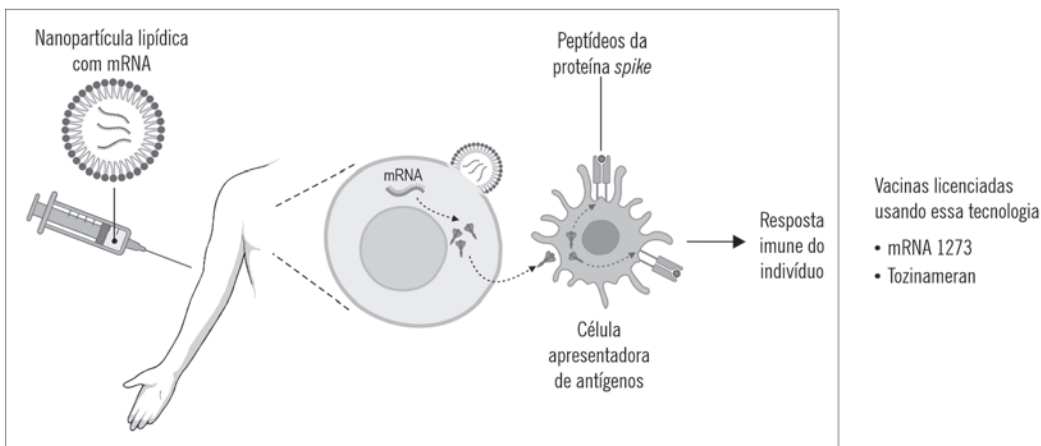
Figura 1 – Tecnologias das vacinas desenvolvidas e em desenvolvimento contra Covid-19 (continuação)

Mecanismo de ação das vacinas sintéticas para Covid-19



As vacinas baseadas em peptídeos produzidos sinteticamente reproduzem regiões antigênicas (epítomos) das proteínas naturais de patógenos. Essas vacinas são muito específicas, o que minimiza os riscos de reações alérgicas ou autoimunes, no entanto são moléculas muito instáveis em nosso organismo, podendo gerar uma baixa resposta imune. Usualmente, utilizam nanopartículas lipídicas para estabilizar os peptídeos vacinais. Recentemente a Rússia aprovou a EpiVacCorona contra a Covid-19 desenvolvida pelo Vector Institute, e outras vacinas candidatas contra SARS-CoV-2 ainda estão em desenvolvimento, baseadas em regiões da proteína *spike*, principalmente a região RBD.

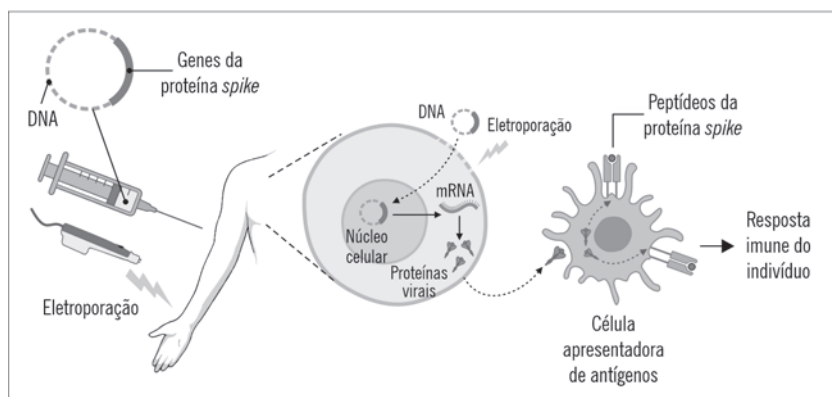
Mecanismo de ação das vacinas de RNA para Covid-19



As vacinas baseadas em ácido nucleico podem ser constituídas de DNA ou mRNA e adaptadas rapidamente quando novos vírus surgem, razão pela qual estas foram das primeiras vacinas Covid-19 a entrar em testes clínicos. As vacinas baseadas em mRNA não precisam passar pela fase de translocação para o núcleo da célula, onde o mRNA é usado diretamente pela célula como molde para produção do antígeno vacinal. Uma vez que o mRNA não é muito estável, essas construções incluem nucleosídeos modificados para prevenir a degradação. Uma molécula transportadora é necessária para permitir a entrada do mRNA nas células; nanopartículas lipídicas são mais comumente usadas. As vacinas baseadas em ácido nucleico induzem uma resposta imune humoral e celular, mas doses múltiplas são necessárias. Como vacinas para SARS-CoV-2, as vacinas da Pfizer/BioNTech e Moderna já foram implementadas em vários países, inclusive no Brasil, mas ainda existem outras vacinas em desenvolvimento pela CureVac e Arcturus.

Figura 1 – Tecnologias das vacinas desenvolvidas e em desenvolvimento contra Covid-19 (continuação)

Mecanismo de ação das vacinas de DNA para Covid-19

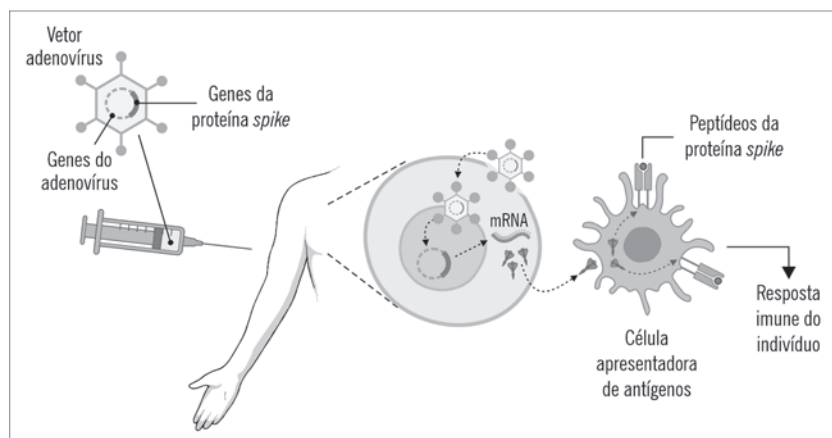


Vacinas licenciadas usando essa tecnologia

- ZyCov (Covid)

As vacinas baseadas em ácido nucleico podem ser constituídas de DNA ou mRNA e adaptadas rapidamente quando novos vírus surgem, razão pela qual estas foram das primeiras vacinas Covid-19 a entrar em testes clínicos. As vacinas de DNA consistem em uma construção de DNA sintético que codifica o antígeno da vacina. Para a absorção eficiente do construto nas células, a injeção deve ser seguida por eletroporação. Após a absorção nas células, o antígeno da vacina é expresso a partir da construção de DNA pela translocação nuclear da construção de DNA e transcrição em mRNA, usando a maquinaria celular. Recentemente, a ZydusCadilla aprovou na Índia a ZyCov.

Mecanismo de ação das vacinas de vetor viral para Covid-19



Vacinas licenciadas usando essa tecnologia

- Gam-Evac (Ebola)
- Ad5-EBOV (Ebola)
- Ad26.ZEBOV (Ebola)
- Vaxzevria (SARS-CoV-2)
- Ad26SCov (SARS-CoV-2)
- Ad5-nCoV (SARS-CoV-2)

As vacinas de vetor viral consistem em um vírus recombinante (vetor viral), muitas vezes não relacionado com a doença para qual se desenvolve a vacina, frequentemente atenuado para reduzir sua patogenicidade, no qual os genes que codificam o(s) antígeno(s) do patógeno foram clonados usando técnicas de DNA recombinante. As vacinas de vetor viral podem ser replicativas ou não replicativas. As vacinas de vetor replicativo infectam células nas quais o antígeno da vacina é produzido. Podem também carregar o antígeno da vacina na superfície da partícula viral gerada durante a infecção celular, sendo capazes de infectar novas células. As vacinas de vetor não replicativo inicialmente entram nas células e produzem o antígeno da vacina usando a maquinaria celular, mas nenhuma nova partícula de vírus é formada. Como as vacinas de vetor viral resultam na produção de antígeno endógeno, as respostas imunes humoral e celular são estimuladas, sem a necessidade de uso de adjuvantes na sua formulação. Uma desvantagem é que alguns desses vetores são afetados e parcialmente neutralizados pela imunidade ao vetor preexistente. Isso é contornado pelo uso de tipos de vetores que são raros em humanos ou são derivados de vírus animais. As primeiras vacinas registradas para uso emergencial com base nessa tecnologia foram vacinas contra ebola (Gam-Evac do Gamaleya Institute registrada na Rússia, Ad5-EboV da Cansino registrada na China e a Ad26.ZEBOV). No caso da Covid-19, vários candidatos a vacina de vetor não replicativo foram desenvolvidos para SARS-CoV-2, como a vacina ChAdOx1 nCoV-19 (com base em um chimpanzé) desenvolvida pela universidade de Oxford/AstraZeneca e produzida pela Fiocruz, pela Janssen (usando um vetor viral humano baseado em AdV26), pela CanSino (AdV5), pela Gamaleya Research Institute (Ad5 / Ad26) e pela Reitera (AdV de gorila).

Ilustrado por: Livia Rubatino Abreu.

Fonte: elaborado pelos autores com base em Comitê Técnico de Avaliação do Nível de Prontidão Tecnológica, Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020.

Diante desse cenário complexo, o foco foi o aprofundamento das análises das vacinas em estágios mais avançados, mantendo-se o monitoramento da evolução das vacinas candidatas. Por um lado, volumes cada vez maiores de informação científica (artigos revisados por pares e artigos em processo de submissão, mas ainda não revisados) tornavam-se disponíveis; por outro, informações e detalhes sobre os produtos em desenvolvimento eram escassos. Diante da dificuldade de acesso a informações sobre produtos em desenvolvimento e da subsequente liberação de conteúdo científico sobre a doença e sobre o vírus, o Grupo de Discussão (GD) analisou, além da literatura científica, *press releases* das empresas e apresentações realizadas em webinars. A quantidade de seminários on-line foi aumentando, de tal forma que muitas vezes eles aconteciam em horários sobrepostos e eram acompanhados em um computador e um celular simultaneamente.

Nesse período de prospecção, o grupo de discussão em vacinas se encontrou virtual e periodicamente para revisar e apresentar o material levantado pelo GT Prospecção. Foram muitos artigos, patentes e *press releases* resumidos e apresentados por diversos colegas em rodízio. Cada passo dado na direção de fases mais avançadas de estudo das vacinas foi acompanhado proximamente, e as discussões eram profícuas e gratificantes. Um dos fatores críticos de sucesso para o grupo de discussão que têm sido destacados em questionários internos de avaliação do trabalho foi o engajamento e participação de indivíduos das mais diferentes áreas de conhecimento de Bio-Manguinhos/Fiocruz. O grupo heterogêneo e independente de hierarquia institucional favoreceu a discussão de ideias e a proposição de solução para diferentes possíveis pontos críticos, não só para a vacina que seria escolhida para uma transferência de tecnologia, mas também para o acompanhamento da literatura e do estado da arte de tudo que vinha sendo testado no cenário caótico que estávamos vivenciando. Apesar dos desafios de trabalhar no ambiente residencial, onde a vida doméstica se entrelaçava com a enorme responsabilidade imposta, cada participante sentia estar contribuindo em um momento histórico para a humanidade, talvez o maior deste século, portanto cada sacrifício em tal cenário foi válido para garantir a contribuição com seu conhecimento. Certamente essa forma livre de trabalho, ao invés da imposição de grupos hierárquicos, contribuiu inequivocamente para a inovação e a geração de ideias em Bio-Manguinhos/Fiocruz (para mais informações, ver capítulo 2).

A análise de dados e informações sobre tecnologias, estágio de desenvolvimento dos produtos e instituições envolvidas, artigos e patentes é norteadora de decisões que podem resultar em acordos de transferência de tecnologia, codesenvolvimento e desenvolvimento próprio. Diante de um cenário altamente dinâmico, foi necessário analisar todo tipo de informação e conhecimento que se tornava disponível em *press releases*, apresentações e artigos ainda sem revisão por pares. No caso das patentes, uma importante fonte de informação para decisões tecnológicas, em razão do período de sigilo, buscou-se identificar depósitos associados às plataformas tecnológicas de uma forma mais abrangente e para produtos voltados a outras doenças como SARS e MERS. A análise desse material, em um momento de incertezas, foi norteadora para a avaliação das abordagens com maior probabilidade de sucesso tecnológico.

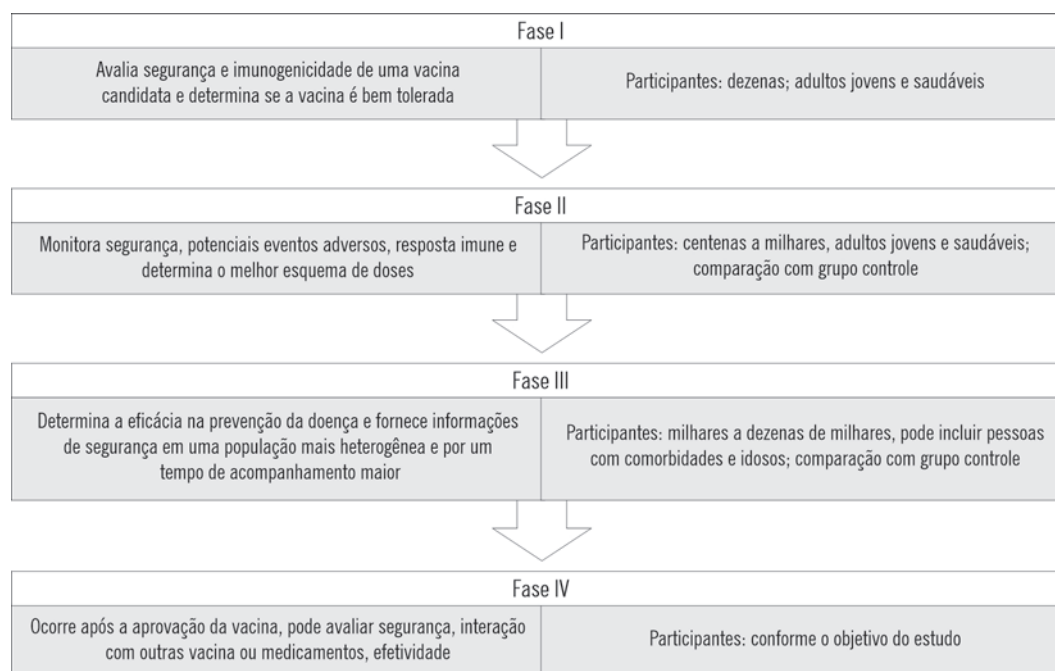
Na busca de uma vacina para o enfrentamento da Covid-19, várias plataformas foram exploradas por diferentes instituições. As plataformas consolidadas na produção de vacinas, como as vacinas inativadas e de subunidade, a princípio teriam seus caminhos regulatórios mais curtos, pois estas dispõem de dados sobre eficácia e segurança para subsidiar análises pelas agências regulatórias. Porém, pouco se conhecia sobre aplicação e segurança de vacinas produzidas para o coronavírus; nesse contexto, vários artigos foram publicados, em velocidade nunca vista anteriormente, com resultados pré-clínicos e mesmo clínicos.

Com o avanço da pandemia, países como o Brasil, que têm capacidade produtiva de vacinas instalada, iniciaram análises de plataformas e possibilidades de incorporação tecnológica. Assim, viabilizar a produção nacional

de vacinas seria uma forma de acelerar o enfrentamento da pandemia com uma produção nacional, reduzindo, dessa forma, a dependência externa para um combate eficaz à pandemia.

O desenvolvimento tecnológico de vacinas é usualmente longo, levando em torno de dez a vinte anos para o lançamento de um produto. A maioria das vacinas candidatas falha durante o denominado *vale da morte*, entre os estudos pré-clínicos e os estudos clínicos de fase II, sendo que a maioria dos estudos falha nas fases pré-clínicas em animais (Figura 2). Estima-se que de cada 250 projetos desenvolvidos, apenas um chegará ao registro (Zurdo, 2013). Desse modo, o desenvolvimento de uma vacina candidata para Covid-19 não poderia seguir a rota tradicional, pois deveria ser desenvolvida no menor prazo possível, atendendo a requisitos de segurança e eficácia, para frear a pandemia.

Figura 2 – As fases no desenvolvimento de vacinas



Fonte: elaborado pelos autores com base em WHO, 2013.

Importante destacar que para absorção e implementação de tecnologia de produção de vacina é necessária uma capacidade de produção instalada, em que técnicos treinados possam estabelecer o processo de produção de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Com essa consideração, os especialistas de Bio-Manguinhos/Fiocruz tiveram que avaliar, dentre as abordagens que estavam sendo usadas para o desenvolvimento de vacinas para a Covid-19, qual ou quais dessas plataformas se encaixariam melhor em Bio-Manguinhos/Fiocruz, levando em conta o conhecimento e as instalações presentes na instituição, de modo a acelerar o processo de incorporação da tecnologia escolhida.

Os grupos de discussão, de prospecção e de oportunidades se dedicaram principalmente à análise das plataformas nas quais as vacinas candidatas para Covid-19 estavam sendo desenvolvidas, com atenção particular às vacinas candidatas em fase clínica e às vacinas candidatas cujas instituições sinalizaram entrada próxima

em fase clínica. As vacinas mais avançadas em desenvolvimento na época usavam plataformas tecnológicas diferentes, entre elas: ácidos nucleicos (mRNA, DNA), inativadas, vetores virais e de subunidade. Iniciou-se a análise listando as possíveis vantagens e desvantagens de cada plataforma, focando principalmente nas plataformas que pudessem ser incorporadas em nossa infraestrutura existente e proporcionasse autossuficiência nacional em produção (Quadro 1).

Quadro 1 – Vantagens e desvantagens de cada plataforma

Vacina	Plataforma	Processo de produção	Vantagem	Desvantagem
Ácido nucleico mRNA	<ul style="list-style-type: none"> • Vacina não viva • Uso de nanopartícula de lipídeos • Genes virais usados na imunização (sem vetor) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>In vitro</i>, enzimático • Área de produção não disponível em BM 	<ul style="list-style-type: none"> • Vacina de desenvolvimento rápido • Área de produção multiproduto • Segurança – não integrada no genoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Plataforma inovadora • Estabilidade reduzida, Rede de Frio complexa • Necessidade de encapsulamento lipídico • Necessidade de múltiplas doses para imunização
Ácido nucleico DNA	<ul style="list-style-type: none"> • Vacina não viva • Genes virais clonados em vetor usados na imunização 	<ul style="list-style-type: none"> • Fermentadores bacterianos (disponíveis em BM) 	<ul style="list-style-type: none"> • Estabilidade da vacina a temperatura ambiente 	<ul style="list-style-type: none"> • Plataforma inovadora • Necessidade de aparelho especial para vacinação (eletroporador)
Inativada	<ul style="list-style-type: none"> • Vacina não viva • Uso de adjuvantes 	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo do vírus em células em biorreatores • Área de produção não disponível em BM por conta do nível de biossegurança 	<ul style="list-style-type: none"> • Plataforma usada em diversas vacinas comerciais • Estrutura da partícula viral mantida (antigenicamente semelhante ao vírus vivo) 	<ul style="list-style-type: none"> • Produção do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) em biossegurança NB3 • Necessidade de múltiplas doses para imunização • Possível imunidade de curta duração
Vetor viral de adenovírus	<ul style="list-style-type: none"> • Vacina não viva • <i>Infecta</i>, mas não pode se propagar sem genes auxiliares 	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo do vírus em células em biorreatores • Área de produção disponível em BM 	<ul style="list-style-type: none"> • Gera resposta imune celular e de anticorpos • Não precisa de adjuvantes 	<ul style="list-style-type: none"> • Plataforma inovadora • Nível de biossegurança NB2 (possivelmente todas as etapas de produção) • Pré-imunidade ao vetor • Possível necessidade de múltiplas doses com outro vetor viral
Proteína subunidade	<ul style="list-style-type: none"> • Vacina não viva • Uso de adjuvantes 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser obtida usando-se diferentes plataformas: levedura, vegetais, células • Área de produção disponível em BM (exceto vegetal) 	<ul style="list-style-type: none"> • Plataforma usada em vacinas comerciais • Alvos muito específicos, o que minimiza os riscos de reações adversas 	<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de múltiplas doses para imunização • Possível imunidade de curta duração

Fonte: adaptado de Comitê Técnico de Avaliação do Nível de Prontidão Tecnológica, Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020.

Essa avaliação foi complexa devido ao grau de incerteza do momento em que apenas poucas vacinas estavam em fase clínica, em paralelo ao escalonamento do processo produtivo. Para uma tomada de decisão segura, se tornaria necessária a avaliação dos dados sobre eficácia e segurança, mas estes somente seriam conhecidos após o final dos estudos de fase III, e em alguns casos apenas os estudos de fase IV. No Quadro 2, mostram-se as etapas de desenvolvimento de uma vacina.

Quadro 2 – Etapas de desenvolvimento de uma vacina

<p>Saiba mais sobre as etapas de desenvolvimento de uma vacina – O tempo para desenvolver e introduzir uma vacina no mercado é de dez a 15 anos; e para cada sucesso, existem muitos fracassos, na maioria dos casos nas etapas iniciais de desenvolvimento, nos estágios pré-clínicos e clínicos de fase I. Usualmente, o desenvolvimento das vacinas segue um padrão de etapas. As primeiras são os estudos em laboratório, que buscam identificar características do patógeno, sua patogenia e modo de cultivo. Nessa etapa inicial do desenvolvimento, os pesquisadores procuram entender o mecanismo de infecção desse patógeno e desenvolver modelos animais da doença, que mais tarde serão usados nos testes das vacinas desenvolvidas. Após a fase de pesquisa inicial, os pesquisadores buscam identificar o melhor modelo ou plataforma para desenvolver a vacina desejada. Vimos no Quadro 1 as tecnologias usadas para o desenvolvimento das vacinas. Mais de uma delas, usualmente, podem ser testadas de forma a identificar qual se aplica melhor ao patógeno em estudo. A partir desse processo, são selecionados antígenos candidatos a vacina (protótipo vacinal) obtidos em uma escala laboratorial pequena, chamada de escala de bancada. Nessa fase de estudos iniciais são utilizados testes em animais (pré-clínicos), que irão avaliar a segurança da potencial vacina, assim como sua capacidade de gerar resposta imune. Os testes pré-clínicos devem ser realizados em pelo menos duas espécies animais, normalmente camundongos ou macacos. Desse modo, os pesquisadores têm uma ideia mais clara da resposta imune que pode ocorrer em humanos. É nessa fase também que pode partir a sugestão de dose inicial. Os estudos pré-clínicos são exigidos pelas autoridades regulatórias, como a Anvisa, antes de se autorizar o estudo em seres humanos (estudo clínico). Após a demonstração da prova de princípio do uso daquele antígeno como vacina em animais, os pesquisadores precisam desenvolver os processos produtivos dessa vacina, bem como seus controles de qualidade. Dessa forma, a pesquisa passa de uma escala de bancada para uma escala-piloto, visando estabelecer os processos produtivos e de controle de qualidade para produzir lotes de vacinas em uma escala maior e suficiente para realizar os primeiros estudos em humanos e, no futuro, a produção comercial.</p>
<p>Fase pré-clínica – Os cientistas testam uma nova vacina nas células e depois a administram a animais como camundongos ou macacos para ver se ela produz uma resposta imunológica.</p>
<p>Estudo clínico de fase I – Os cientistas administram a vacina a um pequeno número de pessoas para testar principalmente a segurança, bem como para confirmar se ela estimula o sistema imunológico. Essa é a primeira etapa de testes em humanos para avaliar a segurança e possíveis reações indesejáveis no local da aplicação da vacina ou no organismo. Nessa fase também pode ser verificada, de forma preliminar, a imunogenicidade da vacina, ou seja, sua capacidade de gerar anticorpos contra o novo coronavírus.</p>
<p>Estudo clínico de fase II – Os cientistas administram a vacina a centenas de pessoas divididas em grupos para ver se a vacina age de maneira diferente neles. Esses testes verificam ainda mais a segurança da vacina. É hora de avaliar a dose, a forma de vacinação e a capacidade de gerar anticorpos (contra o novo coronavírus) na população (faixa etária, por exemplo) que deverá ser indicada para receber a vacina. A segurança continua em análise aqui.</p>
<p>Estudo clínico de fase III – Os cientistas aplicam a vacina em milhares de pessoas e esperam para ver quantas serão infectadas, em comparação com voluntários que receberam um placebo. Esses testes podem determinar se a vacina protege contra o coronavírus, medindo o que é conhecido como eficácia. Os ensaios de fase III também são grandes o suficiente para revelar evidências de efeitos colaterais relativamente raros. A vacina precisa provar que, de fato, é capaz de nos proteger da doença.</p>

Quadro 2 – Etapas de desenvolvimento de uma vacina (continuação)

<p>Pedido de uso emergencial (Anvisa) – Feito antes do registro final para aplicar a vacina em um grupo específico da população. Precisa ser enviado à Anvisa pela empresa fabricante ou importadora da vacina, presente no território brasileiro. Pode ser realizado com a fase III em andamento.</p>
<p>Registro (Anvisa) – Profissionais especializados da agência vão revisar todos os documentos técnicos e regulatórios e verificar os dados de segurança e eficácia, bem como avaliar a qualidade da vacina. O registro concedido pela Anvisa é o sinal verde para que a vacina seja comercializada e disponibilizada no país. Precisa ser solicitado à Anvisa pela empresa fabricante da vacina.</p>
<p>Precisam ser apresentadas à agência as seguintes informações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dados de eficácia e segurança: essas informações compreendem estudos clínicos e não clínicos. Estão incluídos aqui dados referentes aos estudos realizados em animais e humanos. • Dados de tecnologia farmacêutica: são dados referentes à qualidade, ao processo de fabricação e ao controle de qualidade. Eles têm como objetivo demonstrar que o produto será fabricado com qualidade e de forma consistente, dentro das especificações de uso. Esses dados também determinam o prazo de validade do produto. • Certificação de Boas Práticas de Fabricação: avaliação realizada por inspetores qualificados para garantir que uma fábrica, em qualquer lugar do mundo, cumpre com os requisitos determinados pela legislação brasileira. São avaliadas as estruturas físicas das áreas de produção, armazenamento e laboratórios de controle de qualidade, além de toda a documentação do sistema de garantia de qualidade da empresa.
<p>Fase IV ou pós-marketing – É composta pelo mesmo processo de detecção, acompanhamento e controle de problemas decorrentes do uso de medicamentos já legalmente autorizados e utilizados nos estudos de fase IV. Entende-se como farmacovigilância de vacinas e de outros imunobiológicos o processo de detecção, avaliação, compreensão, prevenção e comunicação de eventos adversos pós-vacinação ou qualquer outro problema relacionado à vacina ou à imunização.</p>

Fonte: Anvisa, 2020.

A publicação de resultados de pesquisas em revistas científicas passa antes pelo processo conhecido como *revisão por pares*, que consiste na revisão dos resultados por especialistas da mesma área. O rigor desse processo tem seu tempo, e para realmente acompanhar o desenvolvimento das vacinas candidatas, foi necessário buscar também outras fontes de informação. Assim, além das publicações em revistas científicas, foram monitorados comunicados das empresas à imprensa (*press releases*) e manuscritos de artigos ainda sem revisão (*pre-prints*). As bases de registros de protocolos de ensaios clínicos, como Clinical Trials e International Clinical Trials Register Platform (ICTRP), eram consultadas para obtenção de informações sobre os desenhos de estudo e início do recrutamento de participantes. Os países costumam manter suas bases de registro de estudos clínicos, por isso nem sempre a informação desejada estava disponível nas bases internacionais de registro em inglês. Algumas vezes foi necessário utilizar ferramentas de tradução para se chegar a informações publicadas apenas em idiomas como russo e chinês. Como um quebra-cabeça, as informações publicadas sobre ensaios clínicos finalizados e em andamento, obtidas por meio de artigos e nas bases de registro de protocolo, ajudavam a formar uma base de conhecimento sobre cada produto.

O primeiro ensaio clínico com uma vacina para Covid-19 foi iniciado cerca de três meses após o sequenciamento do genoma do coronavírus SARS-CoV-2 ter sido publicado, em janeiro de 2020. O estudo clínico de fase I da vacina de mRNA desenvolvida pela Moderna teve início em março, conduzido em parceria com o National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID) dos EUA. Nessa época, outras vacinas haviam sido desenvol-

vidas e provavelmente iniciariam os ensaios clínicos ainda no primeiro semestre de 2020. A vacina desenvolvida pela Universidade de Oxford (ChAdOx1 nCoV), baseada em adenovírus símio recombinante, ainda se encontrava na etapa de testes pré-clínicos. Entretanto, o estudo de fase I/II dessa vacina logo foi iniciado no Reino Unido em abril de 2020. Nesse mesmo mês, Bio-Manguinhos/Fiocruz recebeu diversos materiais e referências em relação à utilização dos adenovírus como vetores vacinais e estudos anteriores realizados com formulações para as infecções causadas por outros betacoronavírus de alta letalidade, o SARS e o MERS.

Uma das experiências anteriores mais marcantes para a utilização de adenovírus como vetores vacinais havia sido durante o desenvolvimento de uma vacina para o combate à infecção pelo HIV. Era uma vacina, na época, considerada promissora, uma vez que os estudos em modelos de primatas indicavam eficácia na proteção e os estudos iniciais em humanos geraram os dados esperados para imunogenicidade. No entanto, esse estudo ficou conhecido por seu grande fracasso na fase III, em que o grupo vacinado apresentou maior número de infecções do que o grupo controle. Na época, o fracasso foi atribuído a uma possível imunidade prévia da população contra o adenovírus tipo 5, o vetor utilizado, que circulava em humanos.

Apesar dessa experiência anterior que não obteve êxito, a análise da literatura mostrava que desenvolvimentos adicionais haviam sido feitos. Nesse sentido, justamente para evitar a imunidade prévia, a Universidade de Oxford vinha trabalhando com um adenovírus de chimpanzé (ChAdOx1), que não circula entre os humanos. Os dados demonstravam bons resultados para outras doenças, o que reforçou a viabilidade da tecnologia. Havia ainda uma questão adicional: os testes pré-clínicos das vacinas de SARS (2002) demonstravam que, caso a resposta imunológica tomasse um rumo conhecido como resposta de linfócitos T do tipo 2, os animais, em vez de ficarem protegidos, apresentariam uma doença ainda pior após a vacinação. Nesse contexto, o adenovírus se apresentava como uma opção ainda melhor, pois é um vetor bastante conhecido por gerar uma resposta de linfócitos T do tipo 1, que é oposta ao tipo 2, portanto, a melhor resposta desejada para uma vacina contra a Covid-19.

Nesse mesmo período, Bio-Manguinhos/Fiocruz realizava a aproximação com empresas que demonstravam interesse em realizar parcerias para uma transferência de tecnologia. Na época, a legislação vigente tinha como exigência regulatória a realização de estudos clínicos de fase III no Brasil para registro e comercialização de vacinas no território nacional. Quatro vacinas entraram em fase clínica no Brasil entre junho e agosto de 2020: a vacina desenvolvida pela Universidade de Oxford e produzida pelo laboratório AstraZeneca (adenovírus de chimpanzé); a Coronavac, desenvolvida pela empresa Sinovac Research & Development Co. Ltd., em parceria com o Instituto Butantan (vírus inativado); a vacina desenvolvida BioNTech e Wyeth/Pfizer (mRNA); e a vacina da Janssen-Cilag, produzida pela divisão farmacêutica da Johnson-Johnson (adenovírus humano).

Bio-Manguinhos/Fiocruz realizou diversas análises para subsidiar a decisão a respeito do investimento em uma vacina candidata contra Covid-19. O foco inicial dessa tomada de decisão centrou-se em uma aliança estratégica, envolvendo transferência de tecnologia com base nos seguintes elementos: 1) vacina candidata realizando, ou com intensão de realizar, estudos clínicos no país; 2) resultados pré-clínicos demonstrando segurança e proteção; 3) tecnologia substanciada por resultados pré-clínicos e clínicos positivos para outras doenças; 4) plataforma produtiva de rápida adequação ao parque industrial existente em Bio-Manguinhos/Fiocruz; 5) nível de biossegurança compatível com as áreas produtivas existentes; 6) preço do produto acabado adequado para fornecimento ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) e formulação vacinal compatível com a Rede de Frio; 7) distribuição e armazenamento de vacinas.

O esforço global de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) em resposta à pandemia da Covid-19 foi sem precedentes, em termos de escala e velocidade, o que representou uma mudança fundamental na trajetória tradicional de

desenvolvimento de vacinas e exigiu novos paradigmas de desenvolvimento, envolvendo paralelismo em diversas fases (estudos pré-clínicos, clínicos e escalonamento), processos regulatórios inovadores e capacidade de produção em larga escala mundial. Para reduzir a probabilidade de falha e antecipar a avaliação de segurança e eficácia das vacinas, modelos animais específicos para Covid-19 foram desenvolvidos, incluindo camundongos transgênicos ACE2+ (receptor celular humano), hamsters, furões e primatas não humanos – os resultados pré-clínicos foram disponibilizados paralelamente às avaliações clínicas em humanos. Todo esse cenário trouxe um risco intrínseco à tomada de decisão pela melhor tecnologia a ser transferida para o Brasil.

Com tantas plataformas vacinais sendo exploradas para o desenvolvimento de vacinas para Covid-19, em que os resultados de eficácia ainda demorariam meses a serem obtidos, a avaliação dos resultados centrou-se na indução da produção de anticorpos neutralizantes e na geração de respostas potentes de linfócitos T. Na época, ainda se sabia pouco sobre a resposta imunológica necessária à proteção, tampouco havia correlatos de proteção estabelecidos. No entanto, além do poder imunogênico, outras características eram importantes na avaliação de uma vacina candidata, como sua velocidade e flexibilização de produção, segurança, reatogenicidade, duração da imunidade, escala, custo de produção, estabilidade e requisitos da cadeia de frio. Além disso, especulava-se que algumas plataformas de vacina pudessem ser mais adequadas a subtipos específicos da população como idosos, crianças, mulheres grávidas ou pacientes imunocomprometidos. Cada plataforma vacinal apresentava vantagens e desvantagens (Quadro 2), e era provável que nenhuma vacina candidata ou plataforma sozinha atendesse à necessidade global, sendo necessário esforço global para investir em mais de uma abordagem. Deve-se considerar também que algumas dessas vacinas candidatas podem falhar durante o desenvolvimento.

Especificamente para vacinas candidatas indicadas apenas para Covid-19, segundo os dados relacionados na época (até 20/8/2020), existiam 255 vacinas candidatas em desenvolvimento utilizando cerca de 15 abordagens diferentes. Desses candidatos a vacina, 66 estavam em fase em pesquisa, 174 produtos em fase pré-clínica (não sendo possível diferenciar os projetos que estavam em estudos *in vitro* e estudos em animais) e 46 produtos em fase clínica.

As mais avançadas na época eram da Universidade de Oxford com a AstraZeneca (adenovírus de chimpanzé), a SinoVac Biotech (inativada), a da Sinopharm (inativada) e a da Moderna (mRNA). A vacina candidata da BioNTech/Pfizer (mRNA) e a da Janssen (adenovírus humano tipo 26) foram as que entraram mais tardiamente em fase II/III. Em 11 de agosto de 2020, foi divulgado na imprensa que o órgão de vigilância sanitária da Rússia havia registrado a vacina desenvolvida pelo Instituto Gamaleya, uma vacina de vetor viral não replicativo, baseada em dois adenovírus humanos (tipo 5 e tipo 26). Embora houvesse poucas informações sobre essa vacina, o Instituto Gamaleya havia desenvolvido uma vacina para ebola baseada na mesma tecnologia, tendo obtido registro provisório. Outras três empresas encontravam-se em fase II e muito próximas de entrarem em fase III, conforme informado na mídia especializada – as vacinas candidatas da Cansino (adenovírus humano tipo 5), da Chongqing Zhifei (subunidade) e a vacina candidata da Immunotek (vacina terapêutica).

A primeira vacina que entrou em fase clínica era baseada em mRNA desenvolvida pela Moderna. A vacina candidata mRNA-1273 é composta de um mRNA encapsulado em nanopartícula lipídica, que mantém o mRNA protegido, aumentando sua estabilidade, e melhora a entrada na célula. O mRNA carrega a mensagem (sequência) que codifica a forma estabilizada da proteína *spike* do coronavírus SARS-CoV-2. Em estudos pré-clínicos em animais, a vacina apresentou bons resultados (Corbett, Edwards & Leist, 2020), e os resultados do estudo clínico de fase I em 45 participantes com idades entre 18 e 55 anos demonstraram que a vacina foi capaz de induzir anticorpos anti-SARS-CoV-2 em todos os participantes (dose dependente). A vacina candidata demonstrou ser segura e bem tolerada (Jackson *et al.*, 2020). A vacina de mRNA BNT162B1, desenvolvida pela BioNtech em

parceria com a Pfizer, encontrava-se em estudo clínico de fase I/II, e os resultados preliminares dessa fase indicavam que a vacina candidata era bem tolerada e imunogênica (Mulligan *et al.*, 2020). Os pesquisadores demonstraram que a vacina candidata induziu anticorpos neutralizantes em níveis 1,8 a 2,8 vezes maiores do que os encontrados em pacientes recuperados (convalescentes). No entanto, a empresa não havia publicado os resultados dos estudos pré-clínicos em primatas não humanos. A Pfizer anunciou em um comunicado à imprensa (dados não publicados) que a vacina candidata também havia induzido à produção de linfócitos T específicos. Essa era uma questão na época; muitos dados eram anunciados pelas empresas em comunicados à imprensa, sem a publicação de dados em revistas científicas. Na mesma semana, o governo Trump havia anunciado um contrato de US\$ 1,95 bilhão com a Pfizer e a BioNTech para produzir pelo menos cem milhões de doses dessa vacina candidata até o final de 2020, caso se provasse segura e eficaz. Anteriormente, as duas empresas anunciaram um acordo com o Reino Unido para venda de trinta milhões de doses da vacina candidata.

Outra proposta de vacinas candidatas baseadas em ácido nucleico era o desenvolvimento de uma vacina de DNA pela Inovio, principal empresa envolvida no desenvolvimento desse tipo de vacina e que utilizou sua experiência prévia com a vacina de DNA para MERS. Essa vacina candidata, a INO-4800, encontrava-se em estudo clínico fase I/II e havia demonstrado bons resultados em ensaios pré-clínicos (Smith *et al.*, 2020) e de fase I. Uma abordagem alternativa às vacinas de mRNA é o RNA autorreplicativo (*Self-amplifying mRNA, saRNA*). Nessa abordagem, o mRNA é amplificado dentro das células, aumentando a resposta à vacina. O Imperial College possuía um candidato vacinal baseado em RNA autorreplicativo carregado em nanopartícula lipídica, o Covac I, que se encontrava em estudo clínico fase I. Os resultados pré-clínicos demonstraram que a vacina era imunogênica em modelo murino, com indução de anticorpos neutralizantes e resposta celular (Mckay *et al.*, 2020). Essa abordagem foi descontinuada, quando o instituto anunciou não ser o momento certo para iniciar um novo teste de eficácia para outra vacina no Reino Unido. Em vez de competir com vacinas autorizadas, concentraram-se esforços para criar candidatas que funcionassem bem contra variantes emergentes do coronavírus.

Outra plataforma muito explorada para o desenvolvimento de vacinas candidatas para Covid-19 foi a de inativação viral. Vacinas inativadas são desenvolvidas usando o próprio patógeno inativado quimicamente – no caso, o coronavírus SARS-CoV-2. Uma vantagem dessas vacinas é terem a partícula viral preservada e antígenicamente semelhante ao vírus. No entanto, necessitam ser combinadas com adjuvantes (Quadro 3) para aumentar a resposta ao antígeno.

Quadro 3 – Mais informações sobre adjuvantes

As vacinas não vivas são frequentemente combinadas com um adjuvante para melhorar sua capacidade de induzir uma resposta imune (imunogenicidade). Existem apenas alguns adjuvantes que são usados rotineiramente em vacinas licenciadas. No entanto, o portfólio de adjuvantes está em constante expansão, com adjuvantes à base de lipossomas e emulsões de óleo em água sendo licenciados nas últimas décadas. O mecanismo de ação dos sais de alumínio (alúmen), embora amplamente utilizado como um adjuvante por mais de oitenta anos, permanece incompletamente compreendido, mas há evidências crescentes de que as respostas imunológicas e a proteção podem ser aumentadas pela adição de adjuvantes mais novos que fornecem outros sinais para o sistema imunológico. Exemplos desses novos adjuvantes são a emulsão óleo em água MF59, que é usada em algumas vacinas contra a gripe; AS01, que é usado em uma das vacinas contra herpes-zóster e na vacina contra malária; e AS04, que é usado em uma vacina contra o papilomavírus humano (HPV).

Fonte: elaborado pelos autores com base em Kaslow & Biernaux, 2015; Marrack, Mckee & Munks, 2009; Pedersen et al., 2007; Rappuoli et al., 2011; Reinhardt, 2007; Wilkins, 2017.

Vacinas candidatas inativadas para SARS-CoV (1) com hidróxido de alumínio se mostraram protetoras em animais depois de um desafio com o vírus selvagem. No entanto, induziram eosinofilia e uma resposta celular de linfócitos T do tipo Th2. Dentre as vacinas inativadas candidatas em julho de 2020, a chamada PiCoVacc (hoje Coronavac), desenvolvida pela Sinovac Biotech, com sede em Pequim, protegeu os macacos *rhesus* da infecção pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, de acordo com um estudo publicado em 3 de julho daquele ano na revista *Science*. A Sinovac havia iniciado os testes de fase I/II em abril de 2020 na província de Jiangsu, na China, e os resultados publicados mostraram uma vacina candidata bem tolerada, sem questões de segurança relacionadas à dosagem e sem relato de eventos adversos graves. Foi demonstrada boa imunogenicidade com as duas doses nos dois esquemas vacinais avaliados, com indução de anticorpos neutralizantes após 28 dias de vacinação. Os títulos de anticorpos neutralizantes se mostraram menores com o aumento da idade do participante, o que na época sugeria que poderia ser necessária uma dose extra em idosos. A avaliação de imunidade celular não havia sido publicada. Os resultados apoiaram a condução de um estudo de fase II (Zhang *et al.*, 2020), e em julho de 2020 a empresa recebeu autorização da Anvisa para iniciar o ensaio clínico no Brasil em parceria com o Instituto Butantan. O China National Pharmaceutical Group (Sinopharm), de propriedade estatal, também tinha duas vacinas inativas candidatas em andamento. Essas vacinas candidatas foram desenvolvidas pelo Instituto de Produtos Biológicos de Pequim (BBIBP-CorV) e pelo Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan (WIBP) e se tornaram as primeiras vacinas candidatas inativadas a entrarem nos ensaios clínicos de fase III. O ensaio de fase I/II mostrou que a vacina BBIBP-CorV não causou efeitos colaterais graves e permitiu que as pessoas produzissem anticorpos contra o coronavírus. Um teste de fase III começou nos Emirados Árabes Unidos em julho de 2020 e em Marrocos e Peru no mês seguinte. O ensaio de fase I/II da vacina WIBP mostrou que a vacina produziu anticorpos em voluntários, alguns dos quais experimentaram febres e outros efeitos colaterais. A Sinopharm lançou em julho de 2020 um ensaio global de fase III da vacina de Wuhan.

Outra plataforma bastante explorada para o desenvolvimento de vacinas para Covid-19 é a plataforma de vetor viral ou vacinas vetorizadas; uma das mais promissoras é a de vacinas baseadas em vetores adenovírus. A Cansino desenvolveu uma vacina candidata baseada em vetor humano do tipo 5 (Ad5) e em julho de 2020 conduzia os estudos clínicos de fase II. A vacina Ad5-nCoV havia se mostrado segura e bem tolerada, segundo os resultados publicados (Zhu *et al.*, 2020a) do estudo clínico de fase I. Cerca de 90% dos participantes desenvolveram respostas de células de linfócitos T, e aproximadamente 85% desenvolveram anticorpos neutralizantes, de acordo com o estudo. A vacina candidata foi capaz de induzir resposta imune humoral e celular; entretanto, o aumento da idade e a presença de imunidade preexistente antiadenovírus 5 diminuíram significativamente a resposta imune à vacina candidata (Zhu *et al.*, 2020a, 2020b). A abordagem baseada em Ad5 foi ainda utilizada para o desenvolvimento de uma vacina para o ebola. A vacina Ad5-nBOV também foi bem tolerada nos ensaios clínicos de fase I em africanos e na China. No entanto, a presença de anticorpos neutralizantes preexistentes na população para Ad5 demonstrou enfraquecer tanto a resposta humoral quanto a resposta de linfócitos T à vacina (Wu *et al.*, 2020).

A Janssen, empresa farmacêutica da Johnson & Johnson, também desenvolveu uma vacina candidata baseada em vetor de adenovírus para o coronavírus SARS-CoV-2; no entanto, utiliza o humano tipo 26 (Ad26). Em julho de 2020, a vacina ainda estava em estágio pré-clínico de desenvolvimento, com os ensaios clínicos realizados até o final daquele ano. O programa de vacinas candidatas da Janssen contra a Covid-19 foi impulsionado pelas consolidadas tecnologias AdVac® e PER.C6® da empresa, também utilizadas para o desenvolvimento de vacinas candidatas para ebola, zika e HIV (Johnson & Johnson, 2020).

Uma das vacinas candidatas mais avançadas e promissoras para Covid-19 na época era a ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com a AstraZeneca. Essa vacina candidata foi desenvolvida utilizando um vetor de adenovírus símio (chimpanzé) não replicante (ChAdOx1), que transporta em seu DNA o gene da proteína *spike* do coronavírus SARS-CoV-2. Essa vacina candidata de adenovírus apresenta vantagem em relação às concorrentes da Cansino e da Janssen por ser rara a pré-imunidade ao vetor viral na população em geral. Hoje a vacina é conhecida na Europa como *Vaxzevria* (produzida pela AstraZeneca), na Índia como *Covishield* (produzida pelo Serum Institute of India) e no Brasil como vacina Covid-19 recombinante (produzida por Bio-Manguinhos/Fiocruz).

A Universidade de Oxford e a AstraZeneca realizaram diversos estudos pré-clínicos obtendo os dados mais robustos na literatura, com estudos realizados em diferentes espécies, incluindo camundongos, primatas não humanos, porcos e furões. Nos ensaios pré-clínicos em camundongos, uma dose da vacina candidata ChAdOx1 nCoV19 foi capaz de induzir tanto anticorpos como linfócitos T. A resposta celular de linfócitos foi predominantemente Th1, com altos níveis de IFN- γ e TNF- α . Em macacos *rhesus*, uma única dose de ChAdOx1 nCoV-19 protegeu os animais de patologias pulmonares após desafio com vírus selvagem. Além disso, foi capaz de reduzir significativamente a carga viral no líquido de lavagem broncoalveolar e nos pulmões, quando comparada ao controle. No entanto, não conferiu uma imunidade estéril, ou seja, ainda foi possível encontrar vírus no *swab* nasal dos animais.

Outro ponto que vale ressaltar é que não foi observada exacerbação da doença (em inglês, *enhancement*) em nenhum dos animais vacinados (Van Doremalen *et al.*, 2020). Além dos estudos em camundongos e primatas não humanos, a empresa realizou estudos pré-clínicos em porcos e furões. Nesses modelos, foram testados esquemas vacinais em duas doses (zero e 28 dias) que demonstraram que os animais produzem mais anticorpos neutralizantes do que com uma dose única (Graham, 2020). O estudo em furões (Marsh *et al.*, 2021) foi conduzido utilizando também a rota de imunização intranasal. A avaliação preliminar dos resultados desse estudo demonstrou que os animais que receberam duas doses não apresentaram alterações significativas na patologia pulmonar.

Essa plataforma vacinal proposta para o coronavírus SARS-CoV-2 estava sendo utilizada pela Universidade de Oxford para o desenvolvimento de uma vacina candidata para MERS-CoV, outro coronavírus. O estudo pré-clínico em macacos *rhesus* da vacina candidata ChAdOx1 MERS demonstrou que uma única dose foi capaz de proteger os animais contra a progressão da doença e replicação do vírus após desafio. No entanto, o regime com duas doses, além de aumentar os títulos de anticorpos neutralizantes, foi capaz de reduzir ainda mais a replicação viral, demonstrando ausência de vírus em praticamente todos os tecidos (Van Doremalen *et al.*, 2020). Essa vacina candidata para MERS foi testada também em 24 voluntários em um estudo clínico de fase I apresentando ótimos resultados de segurança, sem eventos adversos graves, e 70% dos pacientes que tomaram a dose mais alta apresentaram anticorpos neutralizantes. Os títulos IgG e a resposta celular se mantiveram acima do limite de detecção mesmo após um ano de vacinação (Folegatti *et al.*, 2020a). Os resultados obtidos com a vacina candidata ChAdOx1 MERS, juntamente com os dados recentes em porcos e furões da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), indicavam que uma imunidade mais robusta seria alcançada com duas doses de vacina. Em abril de 2020, os pesquisadores começaram a testar a vacina candidata em voluntários e publicaram os primeiros resultados dos estudos de fase I/II em 20 de julho. Nesse estudo, 1.077 participantes adultos saudáveis com idades entre 18 e 55 anos receberam uma dose da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19 ou MenACWY intramuscular, para avaliação de segurança e imunogenicidade. Dez participantes receberam uma segunda dose de reforço de ChAdOx1 nCoV-19, 28 dias após a primeira dose.

Observaram-se eventos adversos leves nos participantes, como dor muscular e calafrios, e nenhum evento adverso grave. O estudo avaliou a quantidade e a qualidade de anticorpos por meio de sua capacidade de neutralizar o vírus. A dose única provocou resposta celular e humoral contra o coronavírus SARS-CoV-2, e nos dez participantes que receberam uma dose de reforço, houve aumento dos títulos de anticorpos neutralizantes. A vacina candidata induziu a produção de linfócitos T específicos para o coronavírus SARS-CoV-2, anticorpos neutralizantes em 91% dos participantes que receberam uma dose e em 100% dos participantes que receberam duas doses (Folegatti *et al.*, 2020b). Os dados obtidos subsidiaram o esquema vacinal proposto para o estudo clínico de fase III e posterior implementação da vacina em duas doses. Os resultados apoiaram a progressão do desenvolvimento clínico para a fase II/III, realizados em diversos lugares do mundo como Reino Unido, África do Sul e Brasil, entre outros países, incluindo mais de sessenta mil participantes.

Uma quarta plataforma na qual vêm sendo desenvolvidas vacinas candidatas para Covid-19 é a de vacinas de subunidade, em diferentes sistemas de expressão. Algumas instituições nacionais também estão participando da corrida para o desenvolvimento de uma vacina candidata para Covid-19, mesmo ainda se encontrando em estágios mais iniciais de desenvolvimento. Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou o estudo pré-clínico de uma vacina sintética com base em peptídeos antigênicos de células T e B e outra de subunidade. Cabe ainda destacar que, para algumas plataformas (inativada e de subunidade), os adjuvantes podem aumentar a imunogenicidade e viabilizar doses menores, possibilitando a vacinação de mais pessoas sem comprometer a proteção. Até julho de 2020, pelo menos dez desenvolvedores indicaram planos para desenvolver adjuvantes para vacinas candidatas contra Covid-19, e desenvolvedores de vacinas, incluindo GlaxoSmithKline, Sanofi, Seqirus e Dynavax, disponibilizaram adjuvantes licenciados (AS03, MF59 e CpG 1018, respectivamente) para uso em vacinas candidatas para Covid-19 desenvolvidas por terceiros.

CRITÉRIOS NORTEADORES DA AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA

Ao se considerar esse cenário tecnológico, em que a maioria das vacinas ainda não havia iniciado a fase III de estudos clínicos, diversos critérios foram usados para subsidiar a tomada de decisão. Dentre as vacinas inativadas em desenvolvimento, todas requeriam a existência de uma área produtiva com nível de segurança NB3 para o cultivo do coronavírus SARS-CoV-2 em grandes volumes, o que inviabilizava uma transferência de tecnologia completa para Bio-Manguinhos.

Em relação às vacinas de mRNA, estas possuem um processo produtivo em base sintética inédito no Brasil em escalas industriais. Para absorção desse tipo de tecnologia, seria necessário um grande investimento em novas áreas produtivas. Adicionalmente, essas empresas contactadas não demonstraram interesse em transferir a tecnologia para Bio-Manguinhos/Fiocruz. Na época, vacinas baseadas na tecnologia de subunidade não estavam no estágio de desenvolvimento clínico avançado, necessário a uma incorporação a curto prazo. As vacinas de adenovírus apresentaram alta aderência com os elementos apresentados.

A empresa AstraZeneca demonstrou interesse em realizar a total transferência de tecnologia de produção da solução tecnológica desde o início das discussões, além de possuir competências e recursos compatíveis para o cumprimento do processo, em termos de prazo e volume. A vacina candidata desenvolvida pela Universidade de Oxford também foi a primeira a entrar em fase II/III de estudo clínico e em fase 3 no Brasil. Embora fosse a vacina mais avançada em fase clínica, não havia concluído todas as etapas e análises pertinentes dos estudos clínicos em andamento de fase I/II, mas apresentava os resultados de anticorpos neutralizantes dos sujeitos de pesquisa, demonstrando excelente soroconversão. Dentre as principais premissas para o embasamento da definição da solução tecnológica a ser contratada, destacaram-se as seguintes:

- estágio do desenvolvimento da vacina candidata;
- resultados pré-clínicos;
- estudos clínicos realizados no Brasil;
- provas de conceito da plataforma tecnológica para vacinas em desenvolvimento para outros alvos (ex.: SARS e MERS);
- tempo de lançamento do produto e perspectiva de entrada no mercado nacional/internacional;
- sustentabilidade do programa nacional de imunizações;
- aderência ao Target Product Profile (TPP) da OMS;¹
- viabilidade técnica da produção nacional no menor tempo possível começando pela capacidade de processamento final do IFA;
- estabelecimento de acordo de transferência de tecnologia de todo o processo produtivo;
- capacidade produtiva da organização transferidora da tecnologia (própria ou por meio de Contract Manufacturing Organizations/CMOs) em atender a demanda inicial;
- histórico do desenvolvimento da tecnologia na qual se baseia a vacina candidata para Covid-19;
- sinergia da tecnologia em desenvolvimento com as competências técnicas instaladas;
- referencial de preço do produto para atendimento, garantia e equidade no acesso para a população brasileira;
- nível de investimento necessário para viabilizar a produção nacional;
- capacidade de transbordamento do conhecimento a ser adquirido no processo de transferência de tecnologia.

Um dos momentos mais decisivos do processo de seleção da solução tecnológica foi a intermediação inicial com o potencial parceiro, que posteriormente se tornou oficial, viabilizada pelo GT Oportunidades, Divisão de Negócios e grupo de especialistas, com o suporte de toda a rede de prospecção. Esse processo teve um caráter quase que de *auditoria* pela empresa parceira sobre a capacidade e competência de Bio-Manguinhos/Fiocruz no campo das vacinas, o que exigiu prontidão para discutir e apresentar, rapidamente, informações sobre os aspectos técnicos, organizacionais e estratégicos. Pode-se dizer que o período entre o início da intermediação mais direta entre Bio-Manguinhos/Fiocruz e AstraZeneca e a decisão de seguir na negociação levou não mais do que duas semanas. As discussões nesse período permearam assuntos como capacidade produtiva, tecnológica, cadeia de fornecimento, controle de qualidade, custos operacionais e possíveis modelos de negócio que poderiam ser adotados, e contaram com uma expressiva mobilização dos colaboradores de Bio-Manguinhos/Fiocruz envolvidos no processo.

Foram elaborados sumários executivos com as informações e propostas de Bio-Manguinhos, que rapidamente eram compartilhados com o parceiro. Da mesma forma, várias reuniões ocorreram para o aprofundamento das questões técnicas tanto da vacina em desenvolvimento quanto das capacidades de Bio-Manguinhos/Fiocruz em atender a proposta de colaboração. Essa interação foi crucial para o fortalecimento da confiança da parceria em construção, pois demonstrou a capacidade técnica e operacional de Bio-Manguinhos/Fiocruz, ao mesmo tempo que permitiu maior conhecimento da empresa parceira e da tecnologia em desenvolvimento a ser transferida.

¹ Alinhamento ao TPP da OMS (perfil do produto): proteção a longo prazo de pessoas com alto risco de infecção por Covid-19, como profissionais de saúde; uso reativo em situações de surto com início rápido da imunidade; indicação de uso; contraindicação; população-alvo; segurança e reatogenicidade; eficácia; regime de doses; duração da proteção; rota de administração; estabilidade do produto; coadministração com outras vacinas; apresentação; acessibilidade (capacidade de escalonamento, custo por dose, capacidade de produção).

A plataforma de produção da vacina Oxford/AstraZeneca baseia-se em cultivo de células em biorreatores para o qual Bio-Manguinhos possui experiência técnica e equipes treinadas. Havia também área física construída que comportasse a produção da IFA, e estavam planejadas aquisições de equipamentos aplicáveis ao processo produtivo da vacina candidata. Assim, os investimentos necessários para viabilizar a produção nacional eram comparativamente menores em relação às demais tecnologias cujas vacinas estavam mais adiantadas. O nível de biossegurança da vacina de adenovírus era compatível com as áreas produtivas existentes em Bio-Manguinhos. Considerando-se também que a transferência de tecnologia se iniciaria com o fornecimento de IFA pela empresa, para antecipar a entrega e a distribuição de vacinas ao PNI, avaliou-se ainda a capacidade de processamento final. A etapa de processamento final requeria pequenos ajustes para viabilizar a produção em menor tempo. Sendo uma vacina de formulação líquida, não dependendo da etapa de liofilização do produto, isso permitiu a disponibilização de diferentes áreas de Bio-Manguinhos, resultando em uma capacidade de processamento final próxima a um milhão de doses/dia. Finalmente, as estimativas do preço do produto acabado para fornecimento ao PNI eram significativamente inferiores à média das demais vacinas, assegurando o acesso à vacina em maior volume.

A análise da viabilidade econômica de um projeto de desenvolvimento não é algo trivial. Diferentes critérios e variáveis podem ser abordados, e diferentes metodologias adotadas. Tecnologias ainda em fase inicial, portanto, com níveis de prontidão tecnológica (em inglês, *Technology Readiness Level* – TRL) e de prontidão industrial (em inglês, *Manufacturing Readiness Level* – MRL) reduzidos, valoração de custos, formação de preços e análise baseados no valor a ser percebido pelas diferentes partes interessadas, são extremamente complexas em razão de maiores incertezas e riscos. Porém, mesmo quando o produto está em um TRL mais avançado, pode ser que não esteja em um MRL que permita o levantamento e a análise desses elementos para uma avaliação econômica mais acurada.

Se essa não é uma questão trivial para os desenvolvedores de uma tecnologia, é ainda mais complexa quando se está negociando licenciamento e transferência de tecnologia de um produto ainda em desenvolvimento. Além da necessidade de estimar custos operacionais, é preciso valorar a tecnologia a ser transferida, que por sua vez não só foi objeto de investimentos anteriores, mas ainda possui investimentos em curso. Embora desenvolvedores de uma tecnologia e/ou produto detenham todas as informações sobre o produto desde sua concepção, quando um projeto ainda está em desenvolvimento não é possível estimar aquilo que ainda não se sabe com precisão. Em emergências de saúde pública, a questão de acesso torna-se ainda mais relevante e ao mesmo tempo mais complexa, principalmente na ótica da sociedade, para poder assegurar o acesso a um produto de qualidade no menor tempo possível.

Diante desse cenário, para se realizar uma avaliação econômica que subsidiasse a negociação com a empresa, o preço final baseou-se em custos de processamento final por dose de Bio-Manguinhos somados aos custos do IFA da AstraZeneca, correspondentes por dose. Além disso, foi levada em consideração a experiência anterior do Advanced Market Commitment para a vacina de pneumococos, pois essa iniciativa tinha como proposta acelerar a introdução de uma vacina a preços acessíveis para países mais pobres, cujo acesso é financiado pela Aliança Mundial para Vacinas e Imunização (GAVI). Outro fator importante no contexto da pandemia foi a busca de comparativos com base em informações públicas divulgadas pelas próprias empresas sobre acordos com outros países e instituições. No Quadro 4, apresenta-se o cenário encontrado na ocasião.

Quadro 4 – Acordos de fornecimento de vacinas candidatas para Covid-19 – agosto de 2020

Vacina	Desenvolvedor/ Produtor	Acordo	Quantidade (doses)	Valor do acordo (US\$)	Estimativa preço por dose (US\$)	Fonte
ChAdOx1 nCoV-19, AZD 1222	Universidade de Oxford/ AstraZeneca	CEPI (foco: para países de baixa e média rendas)	300 mi	750 mi	2,5	Blankenship (2020)
ChAdOx1 nCoV-19, AZD 1222	Universidade de Oxford/ AstraZeneca	Europe's Inclusive Vaccines Alliance (França, Alemanha, Holanda e Itália)*	300 mi	843 mi	2,8	Ellyat (2020)
ChAdOx1 nCoV-19, AZD 1222	Universidade de Oxford/ AstraZeneca	Barda (Operação WarpSpeed)	300 mi	1,20 bi	4,0	Barda (2020)
BTN162	BioNTech/ Pfizer	Barda (Operação WarpSpeed)**	100 mi	1,95 bi	19,5	Barda (2020)
NVX-CoV2373	Novavax	Barda (Operação WarpSpeed)	100 mi	1,60 bi	16,0	Barda (2020)

*Para adquirir mais doses, novo acordo/programação a ser feito país a país.

** Compromisso de acesso a outros 500 milhões de doses.

Fonte: elaborado pelos autores com base no Comitê Técnico de Avaliação do Nível de Prontidão Tecnológica, Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020.

Além de cada projeto encontrar-se em fases diferentes de desenvolvimento na ocasião, cada empresa possui estrutura de custos e estratégia de formação de preços diferenciadas. Importante observar que na ocasião também se tinha conhecimento de outros acordos que estavam sendo negociados, como era o caso da Autoridade de Pesquisa e Desenvolvimento de Avanço Biomédico dos Estados Unidos (Barda) e de outras empresas. Contudo, como eram projetos que ainda estavam mais atrasados, os valores eram referentes a aporte de investimento para acelerar o desenvolvimento e não havia informação pública sobre existência de compromissos de fornecimento, quantitativos de doses e valores.

No caso da vacina objeto da Encomenda Tecnológica (ETEC), o preço por dose situava-se entre US\$ 2,50 e US\$ 4,00, compatível com a estratégia de proximidade ao custo, conforme anunciado pela empresa (AstraZeneca, 2020). Um fator importante a se destacar é que no caso da ETEC firmada por Bio-Manguinhos/Fiocruz, além do escalonamento de 100,4 milhões de doses para fornecimento ao Ministério da Saúde, o acordo abrangeu a transferência de tecnologia do processamento final e metodologias analíticas dessa etapa, e ratificou-se o compromisso da assinatura de um acordo posterior para a transferência de tecnologia da produção do IFA.

A análise econômica realizada por Bio-Manguinhos/Fiocruz, considerando incertezas e riscos de uma tecnologia ainda em desenvolvimento, levou em conta estruturas de custos utilizadas e premissas de processos similares de outras vacinas produzidas nas mesmas instalações, o que permitiu agilmente formar o preço do produto acabado no que dizia respeito ao processamento final de 100,4 milhões de doses de vacinas. Além disso, permitiu subsidiar as negociações da AstraZeneca com o Ministério da Saúde para viabilizar o quanto antes a contratação do escalonamento da vacina e um quantitativo de doses cujo processamento final seria possível

realizar-se em Bio-Manguinhos/Fiocruz sem comprometer compromissos firmados com o Ministério da Saúde para outras vacinas do calendário do PNI. Por conseguinte, foi possível assegurar de maneira oportuna e ágil não somente o acesso à vacina, mas também a transferência de tecnologia, em um contexto de alta demanda e concorrência mundial por esses insumos. Toda a negociação de preço ocorreu exclusivamente entre AstraZeneca e Ministério da Saúde. Bio-Manguinhos/Fiocruz apenas forneceu as informações de custo do processo inerente a sua atividade nessa etapa do projeto para a AstraZeneca formar o preço final da vacina a ser ofertada.

Conforme abordado no capítulo 2, o processo de prospecção, como método de afunilamento do universo de soluções e possibilidades, requer o estabelecimento de critérios qualificadores, que funcionam como filtros ao longo do processo. Em relação aos critérios de natureza tecnológica, foi necessário um olhar interno, com o objetivo de avaliar as capacidades tanto técnicas incorporadas na organização quanto produtivas, em termos de infraestrutura instalada, que fossem compatíveis com as soluções tecnológicas em avaliação ou adaptáveis a elas.

Vale ressaltar que o universo de possibilidades prospectado guarda forte relação com o momento ou período em que esse processo ocorre, e que a temporalidade, por sua vez, é pressionada por muitos outros aspectos de naturezas distintas que, no contexto da pandemia, incluem (mas não se limitam a): 1) pressões da sociedade para a busca de soluções; 2) existência e maturidade das tecnologias em desenvolvimento; 3) antecipação decisória pressionada pela alta demanda existente, dada a característica global do problema; 4) oportunidade de ação. As decisões tomadas com o apoio dessa rede de colaboração, prospecção e monitoramento do ambiente interno e externo foram adequadas para o contexto de cada momento.

Nas seguintes subseções, são explorados alguns dos principais critérios qualificadores de natureza tecnológica que ajudaram na seleção da tecnologia mais adequada à realidade de Bio-Manguinhos, como também a necessidade de rápido acesso a uma vacina eficaz e segura para o Brasil.

Saiba mais

Conceitos importantes

- **Technology Readiness Level (TRL):** introduzida pela Nasa, agência espacial americana, na década de 70, compreende um conjunto de métricas de gestão que facilitam a avaliação de uma determinada tecnologia e a comparação da maturidade entre diferentes tipos de tecnologias. A escala TRL original tem nove níveis (de 1 a 9), começando pelo 1, que representa uma tecnologia no estágio de conceituação, até o 9, que implica a implantação bem-sucedida da tecnologia em um ambiente operacional (Liu, 2018).
- **Manufacturing Readiness Level (MRL):** é uma medida desenvolvida pelo Departamento de Defesa dos Estados Unidos para avaliar a maturidade da prontidão de fabricação (semelhante ao TRL). A escala MRL original tem dez níveis (de 1 a 9), começando pelo 1, que representa um processo de fabricação no estágio de conceituação, até o 9, que implica um processo de fabricação mais maduro (Liu, 2018).
- No Brasil, a classificação das tecnologias ocorre por meio da avaliação dos níveis de maturidade da tecnologia, expressos na norma ABNT NBR ISO 16.290/2015, e vem sendo empregada pelo Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (Inpe), pela Associação Brasileira de Pesquisa e Inovação Industrial (Embrapii) e pelo Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial (Senai) (Rauen & Barbosa, 2019; Velho, 2017).

Experiência prévia estabelecida em termos de processo produtivo (*upstream* e *downstream*)

Esse foi um dos critérios considerados mais importantes, pois se desdobra em possíveis impactos, de ordem gerencial, que estão principalmente relacionados com o aspecto temporal, de gerenciamento de risco, incertezas e financiamento. Isso porque, dada a complexidade do processo produtivo de vacinas, que geralmente usa organismos vivos, a experiência prévia em determinada plataforma tecnológica se torna crucial no processo de assimilação e absorção tecnológica do processo produtivo de novos produtos que se utilizam da mesma plataforma. Bio-Manguinhos/Fiocruz, apesar de não trabalhar com vacinas de vetores virais, consideradas inovadoras, como é o caso da vacina desenvolvida pela Universidade de Oxford e AstraZeneca, possuía larga experiência em processos de cultivo celular, manipulação de organismos geneticamente modificados e técnicas de crescimento viral (*upstream*), que são bases para o domínio da produção de vacinas provenientes de plataformas tecnológicas de vetores virais. Da mesma forma, a experiência prévia de Bio-Manguinhos/Fiocruz nos processos de purificação (*downstream*) de vírus vivos traz uma importante capacidade de absorção tecnológica para esse tipo de vacina, a qual tem como IFA um vírus que é considerado o vetor do gene que codifica a proteína *spike* do coronavírus SARS-CoV-2.

Em relação ao processo de formulação, envase, rotulagem e embalagem, apesar de serem atividades menos complexas e mais genéricas, estas também foram alvo de avaliação por Bio-Manguinhos/Fiocruz, uma vez que acelerariam o prazo de início do processo de manufatura a partir de possível importação do IFA. Tal estratégia se torna mais importante à medida que a demanda por vacinas se apresenta bem maior que a capacidade produtiva mundial, considerando todas as etapas de produção. Além dos aspectos relativos à produção, vale lembrar que as competências de Bio-Manguinhos/Fiocruz em relação ao Sistema de Qualidade, especificamente ao controle de qualidade de vacinas virais, eram existentes na organização.

Experiência prévia em projetos de transferência de tecnologia

Bio-Manguinhos/Fiocruz têm uma história que se confunde com a criação do Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde (MS), que ocorreu apenas três anos antes de sua fundação. Essa coincidência tem relação com o fortalecimento da política de imunizações e dos conceitos de saúde pública e vigilância epidemiológica, momento pelo qual o Brasil e o mundo estavam passando na época (Temporão, 2003). A criação de Bio-Manguinhos/Fiocruz em 1976 ocorreu em um momento de consolidação do mercado de vacinas no país e da necessidade de busca por autonomia na produção desses insumos estratégicos. Esse mesmo ano é marcado pelo primeiro contrato de transferência de tecnologia assinado pelo instituto para aquisição da tecnologia de produção da vacina meningocócica AC do Instituto Mérieux. A partir de então, muitos contratos de transferência de tecnologia foram assinados, com o objetivo de rapidamente introduzir no país competências e autonomia de produção no campo das vacinas para atendimento ao PNI (Bio-Manguinhos, 2021).

Essa larga experiência em projetos de transferência de tecnologia permitiu que Bio-Manguinhos/Fiocruz adquirisse conhecimentos explícitos e tácitos, ao longo dos anos, de natureza tanto tecnológica como gerencial e organizacional. Os projetos de transferência de tecnologia são considerados complexos e geralmente requerem um longo cronograma para o plano de trabalho, como também significativos recursos. São projetos que envolvem um processo altamente interativo, que deve considerar a complexidade da tecnologia, a capacidade do transferidor em transferir conhecimento, a capacidade de aprendizagem do receptor e sua complexa interação (Lee, Wang & Lin, 2010). Assim, o conhecimento prévio nesse campo, juntamente com a intenção de um rápido acesso à vacina contra Covid-19, faz da transferência de tecnologia um importante modelo de negócio, portanto, se caracteriza como um critério qualificador para a seleção de parceiros no processo de aquisição da autonomia de produção nacional desse imunizante.

Plataforma tecnológica flexível para o desenvolvimento de novas vacinas

A pandemia da Covid-19 e os eventos desencadeados são considerados sem precedentes em vários aspectos. A rapidez com que ocorre o processo de desenvolvimento de vacinas em resposta a essa crise sanitária mundial é um deles e chama a atenção para o potencial existente que pode emergir da cooperação sinérgica entre vários atores. Somam-se a isso as estratégias de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) adotadas pelas empresas desenvolvedoras desses imunizantes, os vultosos aportes financeiros a esses programas de desenvolvimento, o imenso esforço e procedimentos flexíveis adotados pelas agências regulatórias nos processos de aprovação de estudos clínicos e registros sanitários e o surgimento e avanço de novas tecnologias de vacinas (Defendi, Madeira & Borshiver, 2021).

O desenvolvimento dessas novas plataformas tecnológicas de vacinas, como de ácidos nucleicos e vetores virais, emerge em um momento de acúmulo de conhecimentos voltados à biologia molecular e, mais recentemente, aos avanços no campo da engenharia genética e biologia computacional. Adicionalmente, o desenvolvimento de técnicas automatizadas e equipamentos de alta performance propicia grande suporte nesse processo de desenvolvimento de vacinas baseadas nessas plataformas, que têm como principais características a flexibilidade de mudança do alvo vacinal e a rapidez nos processos de prova de conceito e princípio de novos antígenos (Defendi, Madeira & Borshiver, 2021).

Essas plataformas são consideradas por Bio-Manguinhos/Fiocruz como tecnologias de futuro, não só para o campo da vacinologia, mas também para os segmentos de biofármaco e diagnóstico. Dessa forma, se estabelecem como direcionadores de negócio, o que atribui um peso significativo no critério qualificador tecnológico para o contexto da Covid-19.

Infraestrutura e capacidade instalada e compatibilidade com as soluções tecnológicas (candidatas a vacina contra Covid-19)

A pandemia da Covid-19 é um problema de impacto mundial que exige esforços de mesma ordem por múltiplos atores, em todo o território terrestre, para que se atinja o sucesso no seu enfrentamento. As vacinas são consideradas por muitos como um dos insumos mais estratégicos para se combater essa crise sanitária, e pela alta demanda contratada, mesmo antes da oferta, se tornaram um bem escasso.

Bio-Manguinhos/Fiocruz, ante os desafios apresentados, de internalizar uma nova tecnologia de vacina e escalonar sua produção para um patamar de centenas de milhões de doses, optou por buscar tecnologias compatíveis com a capacidade produtiva e a infraestrutura instaladas, ou que fossem fáceis de serem adequadas. Esse critério qualificador assumiu um caráter estratégico, à medida que direcionou o processo decisório para soluções viáveis em termos de tempo e capacidade de produção da vacina específica, com base na infraestrutura instalada, sem prejudicar a produção rotineira de outras vacinas e produtos que são destinados ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Vale ressaltar que, apesar de buscar a compatibilidade nos processos produtivos entre a tecnologia de produção da vacina candidata e a unidade receptora (Bio-Manguinhos/Fiocruz), a especificidade do IFA pode requerer ajustes nos processos fabris e instalações, como também a aquisição de equipamentos específicos. Esse critério teve um papel importante na avaliação do risco a ser assumido, mitigado ou gerenciado, principalmente no que diz respeito à complexidade da mudança da infraestrutura instalada.

Maturidade tecnológica das vacinas candidatas contra Covid-19

Ao se considerar que no período em que ocorreu o processo de seleção da referida solução tecnológica não havia ainda vacinas contra Covid-19 registradas, pelo menos em países com agências regulatórias que compõem o bloco do International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) – Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano –, o critério de maturidade tecnológica adotado foi um importante qualificador das soluções existentes naquele momento. Para tanto, a rede de colaboração estruturada para prospecção desempenhou um relevante papel no contínuo monitoramento das vacinas candidatas à Covid-19 e seus respectivos estágios de desenvolvimento.

Dada a intenção de busca por um modelo de negócio voltado para transferência de tecnologia, o que proporcionaria rapidez no acesso à vacina, o foco em soluções tecnológicas mais avançadas no processo de desenvolvimento foi uma premissa adotada na prospecção desses parceiros e tecnologias. A análise dos ciclos de vida do produto ao longo do processo de inovação e os níveis de maturidade tecnológica são fatores essenciais para a competitividade tecnológica, bem como para a melhor compreensão e avaliação dos riscos e incertezas envolvidos. De fato, tecnologias ainda nos seus níveis iniciais não só requerem mais investimentos financeiros como esforços maiores de pesquisa e desenvolvimento tecnológico, além de tempo mais longo até chegar ao mercado – o que, nesse contexto, custa vidas.

Uma das principais ferramentas para avaliação do nível de maturidade de uma nova tecnologia é o TRL. O uso do TRL, além de ter sido importante para viabilizar a ETEC, instrumento de contratação e repasse de recursos, sob risco, pelo governo federal, é considerado uma relevante ferramenta para projetos de transferência de tecnologia, pois permite melhor entendimento das partes (unidade receptora e transferidora da tecnologia) em relação ao planejamento das atividades, capacidades e habilidades necessárias, e ainda uma avaliação de riscos mais acurada, com base no estágio de incerteza inerente ao protótipo em desenvolvimento (Liu, 2018). Essa avaliação de maturidade tecnológica das vacinas candidatas, no contexto acelerado do processo de desenvolvimento, trouxe um desafio adicional de avaliação pelas equipes de Bio-Manguinhos/Fiocruz envolvidas, uma vez que na maior parte do tempo não havia informações científicas publicadas em tempo hábil. Portanto, adicionalmente ao monitoramento das informações, provenientes de bases analíticas do segmento e de sites públicos, a área de novos negócios, juntamente com um grupo de especialistas, realizou diversas reuniões com as empresas desenvolvedoras, com o objetivo de coletar informações técnicas das respectivas vacinas em desenvolvimento, como também estudar a compatibilidade e complementaridade das capacitações e da infraestrutura instalada de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Essa estratégia permitiu uma avaliação ágil de viabilidade técnica das oportunidades a serem decididas.

Condições de armazenamento do produto acabado

Um dos grandes desafios na comercialização e distribuição de produtos biológicos, incluindo as vacinas, é o gerenciamento da Rede de Frio, que está relacionada à cadeia de transporte e armazenamento em condição de baixa temperatura necessária para manter a estabilidade desse tipo de produto. Apesar da vasta experiência e da estrutura construída no SUS ao longo dos anos pelo PNI, ainda assim são muitas as dificuldades encontradas para a distribuição de vacinas, principalmente pelo fato de o Brasil ser um país de características continentais, apresentando significativa amplitude de temperatura ao longo do seu território, além de locais de difícil acesso e infraestrutura precária. A Rede de Frio para vacinas consiste tanto no transporte logístico quanto no armazenamento local, que, em geral, requer temperaturas na faixa de 2° a 8° C.

Assim, diante da necessidade de uma rápida preparação do país para o desafio de distribuir centenas de milhões de doses em curto período, levando em consideração a infraestrutura existente, como refrigeradores e transportes adequados, que rotineiramente atendem ao PNI, Bio-Manguinhos/Fiocruz considerou que essa característica de condição de armazenamento seria um aspecto importante no processo de prospecção de parceiros. Tal parâmetro não foi tratado como um critério de eliminação, mas entendido pelo grupo envolvido nesse processo como um critério importante para identificação de soluções que exigissem menor complexidade em relação às condições de armazenamento do produto.

Além do aspecto logístico e de infraestrutura, outro ponto importante é a estabilidade da formulação – e, consequentemente, o prazo de validade do produto acabado. Considerando-se que a avaliação desses critérios ante as soluções apresentadas ocorreu em momento preliminar de testes e validações, muitas das empresas com as quais Bio-Manguinhos/Fiocruz teve contato não possuíam resultados definitivos de estudos de estabilidade, como também não puderam garantir estabilidade dos seus candidatos a vacina contra Covid-19 em temperaturas dentro da faixa habitual de 2° a 8° C. Os exemplos clássicos de candidatas a vacina que necessitam de temperaturas negativas são as baseadas em plataformas de ácidos nucleicos, as quais chegam a temperaturas recomendadas de - 70° C.

Capacidade da unidade transferidora em prover conhecimento e insumos necessários

A corrida para o desenvolvimento e produção em larga escala de vacinas contra Covid-19 está promovendo o movimento de várias empresas, como pequenas *biotechs*, *start-ups* e institutos de pesquisa de base tecnológica, como também de grandes multinacionais farmacêuticas para o segmento de vacinas, mesmo não tendo como competência central o domínio tecnológico nessa área. Obviamente, muitas tecnologias de caráter transversal, como engenharia genética, biologia molecular e tecnologias de bioprocessos, além de competências tradicionais do setor farmacêutico, como em cadeia de suprimentos, desenvolvimento de negócios e alianças e capacidade produtiva, suportam esse movimento – principalmente em um contexto de esforços colaborativos para um objetivo comum, que é o alcance de uma vacina eficaz e segura contra a Covid-19.

A avaliação da capacidade técnica e produtiva, como também gerencial e estratégica, das empresas envolvidas nesses consórcios cooperativos foi um dos critérios qualificadores utilizados por Bio-Manguinhos/Fiocruz no processo de seleção de parceiros para uma transferência de tecnologia. Ressalta-se que tal critério tem uma forte relação com a capacidade dessas empresas em cumprir as exigências inerentes do processo de transferência de tecnologia, porque esses projetos demandam recursos, tanto materiais – como no caso de lotes para validação de processo produtivo na unidade receptora, materiais de referência para testes de qualidade e materiais proprietários como o próprio IFA (necessário para as etapas iniciais da transferência de tecnologia) – como também recursos humanos para condução do projeto, de caráter gerencial e técnico.

Dessa forma, Bio-Manguinhos/Fiocruz, considerando o direcionador de negócio de curto prazo, adotou esse critério qualificador para a seleção de empresas que pudessem garantir, mesmo que sob risco, melhores condições para os processos de transferência de tecnologia, o que foi feito por meio de uma avaliação estratégica e de experiência prévia dessas empresas. Não obstante, outras potenciais soluções, baseadas em direcionadores de médio e longo prazos, foram consideradas como alternativas complementares, principalmente aquelas com tecnologias promissoras, as quais, preferencialmente, pudessem cooperar com Bio-Manguinhos em um modelo de codesenvolvimento. Destaca-se também que o investimento realizado na plataforma tecnológica desenvolvida pela Universidade de Oxford tem como objetivo viabilizar ajustes na sequência genética do vetor, de forma a permitir a modificação do antígeno (*spike*) caso seja necessário atualizar as vacinas por conta do aparecimento de variantes que escapem ao sistema imune.

Os aspectos descritos foram discutidos entre Bio-Manguinhos, Presidência da Fiocruz e Ministério da Saúde até a tomada de decisão em final de junho de 2020, com o envio de carta de intenções pelo Ministério da Saúde ao embaixador do Reino Unido. Em agosto de 2020, iniciou-se a troca de informações entre a empresa AstraZeneca e Bio-Manguinhos para adequação da área fabril e aquisição de equipamentos adequados à produção da vacina ChAdOx1 nCoV-19.

Ao se considerarem os critérios qualificadores adotados no processo de prospecção das soluções disponíveis, o avanço nos contatos e negociações com os potenciais parceiros e a compatibilidade dos interesses, a solução escolhida pelo conjunto de atores (Bio-Manguinhos, Fiocruz, Ministério da Saúde) para o contexto da época foi a transferência de tecnologia da vacina contra Covid-19 da Oxford/AstraZeneca. Dentre as principais características da solução tecnológica, a qual foi contratada via ETEC, destacam-se:

- A vacina candidata de Oxford/AstraZeneca foi a primeira a entrar em fase II/III de estudo clínico e em fase III no Brasil.
- A tecnologia na qual se baseava a vacina candidata foi empregada no desenvolvimento de vacinas candidatas para MERS e SARS pela Universidade de Oxford, bem como para outros alvos.
- A vacina candidata ainda não havia concluído o escalonamento do processo produtivo, isto é, nem todas as atividades necessárias ao estabelecimento da escala de produção industrial estavam definidas.
- Embora fosse a vacina mais avançada em fase clínica, não havia concluído todas as etapas e análises pertinentes à última fase de estudos clínicos, necessárias ao registro de um produto.
- As estimativas do preço do produto acabado para fornecimento ao PNI eram significativamente abaixo da média das demais vacinas, o que permitiria assegurar o acesso à vacina.
- Os investimentos necessários para viabilizar a produção nacional eram comparativamente menores que os das demais tecnologias cujas vacinas estavam mais adiantadas.
- Nível de biossegurança da vacina era compatível com as áreas produtivas existentes em Bio-Manguinhos.
- A etapa de processamento final requeria pequenos ajustes para viabilizar a produção em menor tempo.
- Havia área física construída que comportasse a produção do IFA, e já estavam planejadas aquisições de equipamentos aplicáveis ao processo produtivo da vacina candidata.

Em 8 de setembro de 2020, após amplo esforço de prospecção tecnológica e discussão de estratégias, realizado tanto pela Fiocruz quanto pelo Ministério da Saúde, foi emitida a nota técnica n. 6/2020-SCTIE/GAB/SCTIE/MS, assinada pelo secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, pelo secretário de Vigilância Sanitária em Saúde, pelo secretário-executivo do Ministério da Saúde e pela presidente da Fiocruz. A partir desse marco, foi assinado um contrato de Encomenda Tecnológica com a empresa AstraZeneca (contrato n. 01/2020, processo n. 25386.000534/2020-31), a ser abordado no capítulo 4. Finalmente, em 1 de junho de 2021, foi assinado o contrato de transferência de tecnologia entre AstraZeneca e Bio-Manguinhos/Fiocruz (CTT), objetivando a produção totalmente nacionalizada da vacina para Covid-19 recombinante ChAdOx1 nCoV-19 (mais informações no capítulo 8).

Em 8 de dezembro, Oxford e AstraZeneca publicaram o primeiro artigo científico em um ensaio clínico de fase III de uma vacina contra o coronavírus. A análise foi feita em estudos no Reino Unido e no Brasil e demonstrou eficácia de até 90%. A vacina foi eficaz na prevenção do Covid-19, sem hospitalizações ou casos graves nas pessoas que a receberam. Houve um total de 131 casos positivos para Covid-19 no grupo de análise provisório. Um regime de dosagem foi administrado em meia dose e demonstrou eficácia de 90%, seguido por uma dose

completa com pelo menos um mês de intervalo. Outro regime de dosagem demonstrou eficácia de 62% quando administradas duas doses completas com pelo menos um mês de intervalo. A análise combinada mostrou eficácia média de 70%.

A partir dessa primeira publicação, a eficácia da vacina foi substanciada pela publicação de outros artigos completos revisados por pares (Quadro 5), incluindo análises da eficácia contra as variantes do coronavírus SARS-CoV-2.

Quadro 5 – Lista de publicações com resultados dos estudos clínicos da vacina ChAdOx1 nCoV-19

Fase clínica	Número de registro do ensaio clínico	Referência bibliográfica	Data da publicação
I/II	NCT04324606	Folegatti <i>et al.</i> , 2020b	20/07/2020
II	NCT04400838	Ramasamy <i>et al.</i> , 2020	18/11/2020
III	NCT04324606	Voysey <i>et al.</i> , 2021	08/12/2020
I/II	NCT04324606	Ewer <i>et al.</i> , 2021	17/12/2020
I/II	NCT04324606	Ewer <i>et al.</i> , 2021	17/12/2020
III	NCT04324606	Voysey <i>et al.</i> , 2021	19/02/2021
I/II	NCT04444674	Madhi <i>et al.</i> , 2021	16/03/2021
II/III	NCT04400838	Emery <i>et al.</i> , 2021	30/03/2021
II/III	NCT04400838	Frater <i>et al.</i> , 2021	18/06/2021
II/III	NCT04400838	Swanson <i>et al.</i> , 2021	23/06/2021

Fonte: elaborado pelos autores.

A CONTINUIDADE DA AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA

Nenhuma decisão tecnológica é permanente, principalmente no tocante a bens de saúde, como é o caso das vacinas. As tecnologias e o conhecimento científico evoluem, o cenário epidemiológico muda, o comportamento da sociedade se modifica, as variáveis econômicas podem ser alteradas, a dinâmica da indústria também se modifica ao longo do tempo etc. Por isso, é necessário manter o monitoramento do cenário tecnológico das vacinas contra Covid-19.

Em razão da alta volatilidade e da complexidade de informações exclusivamente técnicas, foi mantido o trabalho de monitoramento, inclusive como ação de mitigação para acompanhamento da eficácia do imunizante. Os cenários vêm sendo atualizados, assim como são mantidas as reuniões periódicas do grupo de discussão. Esse tipo de dinâmica permite agilidade e acompanhamento permanente da evolução das vacinas candidatas em desenvolvimento, com ênfase nas vacinas em estágio mais avançado, para permitir que sejam supridas algumas lacunas de informação tecnológica não disponíveis no momento do contrato da ETEC. Dentre os diversos fatores característicos da evolução recente no cenário tecnológico, destacam-se a autorização emergencial de novas

vacinas candidatas e os respectivos estudos de eficácia, os resultados do mundo real com a disponibilização de diferentes vacinas ao redor do planeta pelas campanhas de imunização, os resultados dos estudos de efetividade, o surgimento de variantes e a discussão sobre novas gerações de vacina.

Até 2021, existiam 12 vacinas com registro emergencial em diversos países. Destas, cinco tiveram seu processo finalizado e obtiveram autorização junto à OMS, sendo uma delas a produzida pela AstraZeneca, e outras 14 estão em processo de análise ou sinalizaram intenção de entrar com pedido de autorização emergencial. Considerando-se a demanda mundial por vacinas para Covid-19 e a evolução da pandemia, em particular com o surgimento de novas variantes, além da perspectiva de novas gerações de vacinas e dos resultados preliminares da vacinação em andamento trazendo dados do mundo real (efetividade), o conhecimento que vem sendo gerado pela rede de prospecção em Covid-19 tem permitido subsidiar também a discussão de melhorias da vacina ChAdOx1 nCoV-19, AZD 1222, bem como combinações com outras vacinas e alternativas futuras.

Reino Unido e Argentina foram os primeiros países a conceder a autorização de uso emergencial da vacina, em 30 de dezembro de 2020. Em 3 de janeiro de 2021, a Índia aprovou a vacina Covishield, produzida pelo Serum Institute of India. Em 16 de fevereiro de 2021, a Organização Mundial da Saúde recomendou a vacina para uso emergencial em adultos de 18 anos ou mais. O Brasil aprovou a vacina em 13 de março. No mesmo mês, a coalisão Covax começou a distribuir milhões de doses da vacina para países de baixa e média rendas. Em fevereiro de 2021, a AstraZeneca publicou uma análise primária da vacina demonstrando uma eficácia de 76% contra Covid-19 sintomático, eficácia de 100% contra doença grave ou crítica e hospitalizações e eficácia de 85% contra Covid-19 sintomático em pessoas com 65 anos ou mais (Voysey *et al.*, 2021). Os resultados dessa análise primária de duas doses de ChAdOx1 nCoV-19 foram consistentes com os observados na análise intermediária dos ensaios e confirmam que a vacina é eficaz, com resultados variando por intervalo de dose em análises exploratórias.

Os resultados mostraram melhor eficácia nos indivíduos que foram vacinados utilizando um regime com intervalos de três meses entre as doses. Esse intervalo pode ter vantagens sobre um programa com intervalo de dose curto para implantação de uma vacina em situações de pandemia, protegendo o maior volume de indivíduos na população o mais cedo possível, quando os suprimentos são escassos. A vacina também está sendo testada desde fevereiro de 2021 em crianças de apenas 6 anos. Outro aspecto importante na implementação de diferentes vacinas no campo para o mesmo agravo é a intercambialidade.

A AstraZeneca iniciou em fevereiro de 2021 uma colaboração com o Instituto Gamaleya, o desenvolvedor da vacina Sputnik V, que também usa adenovírus. O objetivo é avaliar se a combinação com o Sputnik V poderia aumentar a eficácia da vacina Oxford/AstraZeneca. No caso da implementação na vacina Sputnik V no Brasil, esses resultados poderão subsidiar o uso de esquemas mistos. Outro ensaio de combinação está em andamento entre as vacinas Oxford/AstraZeneca, Pfizer, Moderna e Novavax. Resultados preliminares desse estudo sugerem que uma dose de Vaxzevria seguida pela vacina Pfizer/BioNTech é segura e eficaz. Pesquisadores de Oxford descobriram que Vaxzevria funciona bem como uma terceira dose de reforço.

O prolongamento da pandemia – e consequentemente da circulação do vírus entre as pessoas – aumentou a probabilidade de ocorrerem mutações no coronavírus SARS-CoV-2, que causa a Covid-19. Dependendo do tipo da mutação, há a possibilidade de aumento da taxa de transmissão e da severidade da doença (WHO, 2021a). Entre maio e novembro de 2020, foram identificadas quatro variantes de preocupação (*variants of concern*, VOC), no Reino Unido (B.1.1.7), denominada Alfa, e na África do Sul (B.1.351), denominada Beta, e em dezembro duas novas variantes, uma no Brasil (B.1.1.28.1 ou P.1), denominada Gamma, e outra na Índia (B.1.617.2),

denominada Delta, além de outras seis variantes de interesse (*variants of interest*, VOI). Essas variantes estão circulando já em diversos países, inclusive o Brasil (WHO, 2021b). Além das medidas de saúde pública (ex.: uso de máscaras, distanciamento social, etiqueta respiratória, higiene etc.), a vacinação é uma medida essencial para se controlar a pandemia.

Alguns estudos *in vitro* e com dados do mundo real indicam que as vacinas atualmente usadas em programas de imunização ao redor do mundo têm se mostrado eficazes para a variante Alfa (B.1.1.7), mas ainda há poucas evidências sobre as demais variantes (B.1.1.28.1 ou Gamma, Beta, B.1617.2) (WHO, 2021; Gomez *et al.*, 2021; Bernal *et al.*, 2021; Emary *et al.*, 2021; Madhi *et al.*, 2021; Dejnirattisai *et al.*, 2021).

Destaca-se que o investimento realizado na plataforma tecnológica desenvolvida pela Universidade de Oxford tem também como potencial viabilizar ajustes na sequência genética do vetor, de forma a permitir a modificação do antígeno (*spike*) caso seja necessário atualizar as vacinas por conta do aparecimento de variantes que escapem ao sistema imune. Um estudo recente (Emary *et al.*, 2021) demonstrou que duas doses da vacina AstraZeneca protegem contra a variante Covid-19 detectada na Índia e no Reino Unido. A administração de duas doses da vacina AstraZeneca mostrou-se 60% eficaz contra a variante Delta (B.1.617.2) e 66% eficaz contra a variante Alfa (B.1.1.7). Apenas uma dose apresentou uma eficácia reduzida – três semanas após a primeira dose, a vacina demonstrou 33% de eficácia contra a variante Delta e 50% de eficácia contra a variante Alfa (Bernal *et al.*, 2021).

Para a variante Delta, estudo publicado em *The New England Journal of Medicine* em 16 de março de 2021 (Madhi *et al.*, 2021) indica que um regime de duas doses teve uma eficácia de apenas 10,4% contra infecção por Covid-19 leve a moderada em quase 1.500 adultos jovens. No entanto, a eficácia contra a infecção Covid-19 grave dessa variante não foi avaliada. Para a variante B.1.1.28.1 ou Gamma, detectada pela primeira vez no Japão importada do Brasil, um estudo de laboratório usando soros de vacinados sugere que os títulos de anticorpos foram reduzidos em 2,9 vezes contra tal variante. AstraZeneca e Oxford também estão trabalhando em uma nova versão da vacina contra a variante Beta e testando uma versão que pode ser fornecida como *spray* nasal. A empresa espera uma capacidade total de fabricação anual de dois bilhões de doses.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho de prospecção e de avaliação tecnológica foi peça fundamental para a análise das tecnologias usadas no desenvolvimento de vacinas para Covid-19 à luz dos resultados pré-clínicos, clínicos, patentes e *press releases*. No entanto, esse trabalho não se limitou aos resultados para Covid-19; foram analisadas plataformas tecnológicas e seu desempenho ao longo dos últimos vinte anos. Avaliaram-se estudos em animais e em humanos para outras doenças com o intuito de analisar de forma crítica a possibilidade de sucesso de cada vacina em desenvolvimento e reduzir o risco de seleção de uma delas, em um cenário em que os resultados de eficácia das vacinas ainda estavam por vir.

O trabalho em sinergia de muitos colaboradores de Bio-Manguinhos/Fiocruz foi fundamental para a estruturação de informações e a análise de cenários, subsidiando a Diretoria de Bio-Manguinhos/Fiocruz, a Presidência da Fiocruz e o Ministério da Saúde do Brasil na tomada de decisão pela incorporação da vacina Oxford/AstraZeneca. Foi uma corrida contra o tempo, em que os colaboradores muitas vezes abdicaram de sua vida pessoal para não perder a janela de oportunidade de trazer um produto seguro e promissor para o Brasil, a fim de salvar vidas.

Bio-Manguinhos/Fiocruz já tem um longo histórico de respostas rápidas às emergências de saúde pública, como a epidemia de meningite em 1976, o aparecimento de HIV/Aids no Brasil em 1986, surtos de poliomielite em 1986, surtos de febre amarela em 1998 e 2017, surtos de zika, dengue e chicungunha em 2016 e de sarampo em 2019. Ainda assim, foi necessário reorganizar, reconstruir, superar barreiras e hierarquias, trabalhando colaborativamente, pois o mais importante era o conhecimento, a experiência, e não o setor, divisão ou departamento. Houve um engajamento geral nesse momento histórico da humanidade, sentindo-se o peso da responsabilidade e a esperança depositada em uma das mais destacadas instituições de ciência e tecnologia em saúde da América Latina. Bio-Manguinhos/Fiocruz desenvolveu, ao longo da sua história, capacidade instalada de produção e controle de qualidade de imunobiológicos, o que a tornou uma das instituições capacitadas a receber tecnologia e produzir em escala nacional vacinas para Covid-19. Além disso, a experiência das equipes de Bio-Manguinhos/Fiocruz em negociações de contratos tecnológicos com empresas multinacionais garantiu ao Brasil não apenas a distribuição de uma vacina para Covid-19, mas também a incorporação completa da tecnologia de produção, trazendo autossuficiência e soberania nacional.

Como dito, nenhuma decisão é definitiva e permanente. O trabalho de prospecção e avaliação tecnológica continua monitorando e recomendando melhorias a serem incorporadas na vacina atual, com o propósito de diminuir eventos adversos, melhorar a eficácia em um contexto de circulação de novas variantes e de ampliação do público-alvo, como crianças e adolescentes. Também o monitoramento do desenvolvimento de novas vacinas utilizando outras tecnologias permanece contínuo, com o objetivo de expandir possibilidades e garantir ao Brasil sempre a melhor escolha, pensando na incorporação de vacinas de nova geração. Finalmente, o resultado deste trabalho procurou evidenciar a capacidade e a maturidade dos colaboradores de Bio-Manguinhos/Fiocruz, formados em diferentes áreas de conhecimento, desde a biologia até a economia, em trabalhar por um único propósito, em prol do SUS.

AGRADECIMENTO

Agradecemos a todos os colaboradores de Bio-Manguinhos/Fiocruz que direta ou indiretamente contribuíram para a elaboração deste capítulo, em especial aos membros do Grupo de Discussão (GD) Vacinas e aos membros do grupo GT-Prospecção Vacinas, que subsidiaram discussões e avaliações, usando sua experiência e seus conhecimentos, dedicando seu tempo que muitas vezes extrapolou o horário de trabalho e as madrugadas, na análise de centenas de documentos, bases de dados, artigos científicos e todo o material disponível.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Andamento da análise das vacinas na Anvisa, 10 dez. 2020. Disponível em: <www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/andamento-da-analise-das-vacinas-na-anvisa>. Acesso em: 15 ago. 2021.

BERNAL, J. *et al.* Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *New England Journal of Medicine*, 385(7): 585-594, 2021. Disponível em: <[Doi:10.1056/NEJMoa2108891](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108891)>. Acesso em: 15 ago. 2021.

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. Comitê Técnico de Avaliação do Nível de Prontidão Tecnológica Termo de Referência - encomenda tecnológica da vacina candidata para Covid-19. Rio de Janeiro, 2020. (Mimeo.)

CORBETT, K.; EDWARDS, D. & LEIST, S. SARS-CoV-2 mRNA Vaccine development enabled by prototype pathogen preparedness. *Preprint. bioRxiv.*, 2020.

- DEFENDI, H. G. T.; MADEIRA, L. S. & BORSHIVER, S. Analysis of the Covid-19 vaccine development process: an exploratory study of accelerating factors and innovative environments. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 1-17, 2021.
- DEJNIRATTISAI W *et al.* Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. *Cell*, 184(11): 2.939-2954, 2021.
- EMARY, K. R. W. *et al.* Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*, 397(10.282): 1.351-1.362, 2021.
- EWER, K. J. *et al.* T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nature Medicine*, 27(2): 270-278, 2021.
- FOLEGATTI, P. M. *et al.* Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(7): 816-826, 2020a.
- FOLEGATTI, P. M. *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10.249): 467-478, 2020b.
- FRATER, J. *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in HIV infection: a single-arm substudy of a phase 2/3 clinical trial. *The Lancet HIV*, 8(8): e474-e485, 2021.
- GOMEZ, C. E. *et al.* (2021). Emerging SARS-CoV-2 variants and impact in global vaccination programs against SARS-CoV-2/COVID-19. *Vaccines*, 9(3): 243, 2021.
- GRAHAM, B. S. Rapid Covid-19 vaccine development availability includes the avoidance of safety pitfalls. *Science*, 368(6.494): 945-946, 2020.
- JACKSON, L. A. *et al.* An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — preliminary report. *New England Journal of Medicine*, 383(20): 1.920-1.931, 2020.
- JOHNSON & JOHNSON. Johnson & Johnson announces a lead vaccine candidate for Covid-19; Landmark new partnership with U.S. Department of Health & Human Services; and commitment to supply one billion vaccines worldwide for emergency pandemic use, Mar. 30th 2020. Disponível em: <www.jnj.com/johnson-johnson-announces-a-lead-vaccine-candidate-for-covid-19-landmark-new-partnership-with-u-s-department-of-health-human-services-and-commitment-to-supply-one-billion-vaccines-worldwide-for-emergency-pandemic-use>. Acesso em: 25 jul. 2021.
- KASLOW, D. C. & BIERNAUX, S. RTS,S: toward a first landmark on the Malaria Vaccine Technology Roadmap. *Vaccine*, 33(52): 7.425-7.432, 2015.
- LEE, A. H. I.; WANG, W. M. & LIN, T. Y. An evaluation framework for technology transfer of new equipment in high technology industry. *Technological Forecasting and Social Change*, 77(1): 135-150, 2010.
- LIU, A.; SUBRAMANIAN, A. M. & HANG, C. Marrying the best of both worlds: an integrated framework for matching technology transfer sources and recipients. *IEEE Transact. on Engin. Manag.*, 67(1): 70-80, 2018.
- MADHI, S. A. *et al.* Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *New England Journal of Medicine*, 384(20): 1.885-1.898, 2021.
- MARRACK, P.; MCKEE, A. S. & MUNKS, M. W. Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium. *Nature Reviews - Immunology*, 9(4): 287-293, 2009.
- MARSH, E. B. *et al.* Covid-19 and vaccination in the setting of neurologic disease. *Neurology*, 97(15): 720-728, 2021.
- MCKAY, P. F. *et al.* Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine candidate induces high neutralizing antibody titers in mice. *Nature Communications*, 11(1): 3.523, 2020.
- MULLIGAN, M. J. *et al.* Phase 1/2 study to describe the safety and immunogenicity of a Covid-19 RNA vaccine candidate (BNT162b1) in adults 18 to 55 years of age: interim report. *medRxiv*, 1-16, 2020.
- PEDERSEN, C. *et al.* Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*, 40(6): 564-571, 2007.
- RAMASAMY, M. N. *et al.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet*, 396(10.267): 1.979-1.993, 2020.
- RAPPUOLI, R. *et al.* Vaccines for the twenty-first century society. *Nature Reviews, Immunology*, 11: 865-872, 2011.
- RAUEN, A. T. & BARBOSA, C. M. M. Encomendas tecnológicas no Brasil: guia geral de boas práticas. Brasília, 2019. Disponível em: <www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=34554:encomendas-tecnologicas-no-brasil-guia-geral-de-boas-praticas&catid=420:2019&directory=1>. Acesso em: 25 jul. 2021.

- REINHARDT, J. Novartis vaccines leading through innovation and technology. *Drug Discovery World*, 9(1): 69-73, 2007.
- SMITH, T. R. F. *et al.* Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for Covid-19. *Nature Communications*, 11(1): 2.601, 2020.
- SWANSON, P. A. *et al.* T-cell mediated immunity after AZD1222 vaccination: a polyfunctional spike-specific Th1 response with a diverse TCR repertoire. *medRxiv*, 2021.
- VAN DOREMALEN, N. *et al.* A single dose of ChAdOx1 MERS provides protective immunity in rhesus macaques. *Science Advances*, 6(24): eaba8399, 2020.
- VELHO, S. R. K. *et al.* Nível de Maturidade Tecnológica: uma sistemática para ordenar tecnologias. *Parcerias Estratégicas*, 22(45): 119-140, 2017.
- VOYSEY, M. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 397(10.269): 99-111, 2021.
- WILKINS, A. L. *et al.* AS03- and MF59-adjuvanted influenza vaccines in children. *Frontiers in immunology*, 8: 1.760, 2017.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Vaccine Safety Basics: learning manual*. Geneva: WHO, 2013.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The effects of virus variants on covid-19 vaccines, 1 Mar. 2021a. Disponível em: <www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-COVID-19-vaccines>. Acesso em: 10 ago. 2021a.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Weekly epidemiological update on Covid-19. Disponível em: <www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-COVID-19---11-may-2021>. Acesso em: 21 ago. 2021b.
- WU, J. *et al.* Coronavirus disease 2019 test results after clinical recovery and hospital discharge among patients in China. *Jama Network Open*, 3(5): e209759-e209759, 2020.
- ZHANG, Y. *et al.* Immunogenicity and safety of a SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years: report of the randomized, double-blind, and placebo-controlled phase 2 clinical trial. *medRxiv*, 2020.
- ZHU, F.-C. *et al.* Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored Covid-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, 396(10.249): 479-488, 2020a.
- ZHU, F.-C. *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored Covid-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet*, 395(10.240): 1.845-1.854, 2020b.
- ZURDO, J. Developability assessment as an early de-risking tool for biopharmaceutical development. *Pharmaceutical Bioprocessing*, 1(1): 29-50, 2013.

Encomenda Tecnológica (ETEC): Instrumento Jurídico

Ana Paula Cosenza, Beatriz de Castro Fialho,
Daniel Bartha e Gabriel de Oliveira Mesquita

4

Neste capítulo, apresenta-se uma visão ampla sobre a proposta de encomenda tecnológica (ETEC) para a vacina candidata contra a Covid-19. São abordados os principais motivadores para a adoção desse modelo jurídico e as adaptações implementadas no processo tradicional, bem como sua avaliação de risco. Por fim, discorre-se sobre a assinatura dos contratos de encomenda e transferência tecnológica.

CONTEXTUALIZAÇÃO SOBRE UMA ETEC

Oriundas de políticas de Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) orientadas à missão (em inglês, *mission oriented R&D policy*), as políticas de inovação pelo lado da demanda têm se tornado uma tendência no Brasil e no mundo. Essas políticas de inovação podem ser entendidas como um conjunto de ações que empregam racionalmente várias formas de participação do Estado na economia com o intuito de estimular a demanda por produtos e/ou serviços inovadores, com destaque para compras públicas, regulação e políticas de *clusters*, por exemplo (Rauen, 2017).

Segundo a Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD), o foco sobre as políticas de inovação pelo lado da demanda vem crescendo porque essa abordagem vai além do modelo linear de inovação focado em P&D para uma abordagem sistêmica, reconhecendo a necessidade de *feedbacks* entre oferta e demanda nos processos de inovação e a insuficiência das políticas de inovação apenas focadas na oferta. Destaca-se também o caráter complementar das políticas de inovação pelo lado da demanda, enfatizando a inovação como produto da interação da oferta e da demanda, em que maior fluxo de informações entre usuários, consumidores e empresas é primordial (OECD, 2011 *apud* Macedo, 2017).

Nos últimos anos, essas políticas, em particular a de contratação do desenvolvimento de uma solução tecnológica (em inglês, *pre-procurement technology agreements*), vêm sendo um dos principais pilares da estratégia de inovação norte-americana e europeia, em razão de tais instrumentos terem se demonstrado importantes na indução de atividades voltadas à inovação, visando à solução de problemas específicos que envolvam risco tecnológico. Na Europa e nos EUA, onde o Estado tem influência sobre a economia, a constituição das políticas

de inovação pelo lado da demanda vem sendo um dos pilares da política industrial moderna (Europa) e da utilização de encomendas tecnológicas (Estados Unidos) (Rauen, 2017).

A criação de instrumentos de estímulo à inovação pelo lado da demanda na esfera pública implica a instituição de regramentos legais e a definição de objetivos políticos explícitos e implícitos que direcionam a demanda de soluções tecnológicas e inovações (Rauen, 2017). No Brasil, com o intuito de fomentar a atividade inovativa das instituições científicas e tecnológicas (ICTs) e das empresas, a Lei de Inovação (n. 10.973/04) trouxe em seu bojo as encomendas tecnológicas (ETECs), atualmente atualizadas pelo marco legal de CT&I, lei n. 13.243/16, regulamentada pelo decreto n. 9.283/18. Configura-se a ETEC como um instrumento de política de inovação pelo lado da demanda, devendo ser utilizada para os fins e objetivos da Lei de Inovação que buscam garantir a capacitação tecnológica, o alcance da autonomia tecnológica e o desenvolvimento do sistema produtivo nacional e regional do país.

A ETEC deve ser compreendida como um instrumento alternativo da política de desenvolvimento tecnológico, substituindo a lógica tradicional por uma efetiva intervenção pública na ciência, na tecnologia e na inovação nacional. É um importante meio pelo qual o órgão ou entidades da administração pública, em matéria de interesse público, poderão contratar um serviço de pesquisa, desenvolvimento e inovação para solução de problema técnico específico ou obtenção de produto, serviço ou processo inovador (Fiuza & Rauen, 2019). Garante ao gestor público o acesso a um conjunto de possibilidades de atuação como: 1) pode-se contratar mais de uma empresa para realizar o mesmo objeto; 2) pode-se fazer a seleção em razão da maior chance de sucesso, não do menor preço; 3) pode-se negociar a propriedade intelectual; 4) pode-se remunerar por meio de reembolso de custos; 5) pode-se inserir a opção de compra dos resultados em grande quantidade; 6) pode-se fracassar, ou seja, não conseguir desenvolver a solução segundo os critérios inicialmente planejados (Rauen, 2020).

Saiba mais

Conceitos importantes

- **Política de Inovação pelo Lado da Demanda:** consiste no consciente emprego das potencialidades governamentais, não para garantir que as firmas ofertem inovações, mas para criar, direcionar e estimular a demanda por elas (Rauen, 2017).

MOTIVADORES PARA A ADOÇÃO DA ETEC NO CASO DA VACINA PARA A COVID-19

O surgimento, em dezembro de 2019, de uma nova doença respiratória, posteriormente denominada Covid-19, a partir da confirmação da identificação de um caso de infecção por um novo tipo de coronavírus denominado SARS-CoV-2, reacendeu no mundo a preocupação com a possibilidade de uma nova epidemia à semelhança do que ocorrera com o SARS e o MERS. Diante de uma elevada taxa de transmissão, em janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) considerou a Covid-19 como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional. Dois meses depois, em março de 2020, a OMS declarou situação de pandemia relacionada à Covid-19.

No Brasil, a Covid-19 foi declarada Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) pelo governo federal em fevereiro (portaria n. 188 do MS), dispondo por meio da lei n. 13.979, de 06/02/2020, as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus res-

ponsável pelo surto de 2019. Entre janeiro e abril de 2020, haviam sido registrados aproximadamente 876 mil casos e 440.680 óbitos. Em agosto do mesmo ano, mais 3,28 milhões de casos e 891 mil óbitos haviam sido registrados (Our World in Data, 2020). Nos primeiros meses, a evolução da pandemia denotava a gravidade da doença e a necessidade de ações rápidas e eficientes por parte dos governos (Lana *et al.*, 2020).

Além das óbvias implicações sociais dessa tragédia humana, mesmo tendo sido aprovadas, até agosto de 2021, 18 vacinas para uso emergencial e sido definidos alguns protocolos de tratamento, existem importantes efeitos econômicos negativos associados à Covid-19 e que indicam o reforço de iniquidades existentes de longa data no acesso à saúde (Ferreira, 2021; Ferreira Jr. & Rita, 2020; World Bank, 2021).

Ao longo dos últimos vinte anos, organismos multilaterais passaram a dar mais ênfase ao papel da transferência de tecnologia como um importante mecanismo para estabelecer capacidades tecnológicas e industriais e com isso reduzir a defasagem e a dependência tecnológica. Além disso, passou-se a discutir o estabelecimento de mercados avançados visando criar incentivos na ótica de demanda para ampliar o acesso a novos produtos de maior impacto de saúde pública em países mais pobres (Berndt *et al.*, 2007; Boston Consulting Group, 2015; WHO, 2011).

A pandemia da Covid-19 trouxe a necessidade de mecanismos inovadores capazes de comportar risco e incerteza de forma transparente e responsável na aplicação de recursos públicos. Se, por um lado, as políticas de inovação na ótica da demanda adquiriram caráter de destaque nos países mais desenvolvidos, por outro, tornou-se também importante discutir formas de encurtar o tempo de introdução de uma nova vacina de maneira segura e eficaz (Krubiner, Chalkidou & Yadav, 2020; Lurie *et al.*, 2020).

O desenvolvimento de um produto até sua introdução envolve várias etapas de diferentes níveis de complexidade e pode levar vários anos. Entre os fatores críticos para o sucesso desse processo, destacam-se: 1) o conhecimento existente sobre o alvo e mecanismo da doença; 2) plataformas tecnológicas e metodologias analíticas disponíveis; 3) acesso às tecnologias; 4) conhecimento e infraestrutura; 5) atendimento aos requisitos e normas regulatórias vigentes (Baxter & Lockey, 2001; Davis, Deshmukh & Lepore, 2012; Getz & Campo, 2017; Ou-Yang *et al.*, 2012; Papachrisanthou & Davis, 2019; Rathore, 2009).

Acelerar ou encurtar as fases de desenvolvimento de um produto, principalmente em uma pandemia, não é algo trivial. Tornar paralelas as atividades de desenvolvimento pré-clínico e clínico, promover o estabelecimento e a otimização do processo produtivo, entre outras ações, aumentam consideravelmente a complexidade, além de implicar maior esforço de colaboração diante da multiplicidade de conhecimentos necessários. A proximidade dos órgãos regulatórios também se torna essencial para se chegar a um produto seguro e eficaz e assim atender à demanda de saúde pública no tempo necessário (Gouglas & Marsh, 2021; Lurie *et al.*, 2020). Além disso, a existência de falhas de mercado (ex.: assimetria de informação, formação de monopólios, comportamento anticompetitivo), a divisão internacional do trabalho inovativo e a existência de barreiras a entradas técnicas e não técnicas aumentam o desafio de inovação e a capacidade de assegurar o acesso a insumos estratégicos de saúde (Hasenclever *et al.*, 2010; Scherer, 2004).

O desenvolvimento rápido e emergencial de uma vacina candidata implicou a emergência de novos paradigmas tecnológicos e regulatórios em um ambiente de alta incerteza e riscos. Foram menos de 12 meses entre o início da pandemia e o registro de uso emergencial das duas primeiras vacinas a chegarem no mercado, aproximadamente um décimo do período normalmente observado, à exceção de doenças como o HIV, para o qual ainda não há uma vacina registrada (mais informações nos capítulos 5, 6 e 7).

Os expressivos desafios vivenciados com a pandemia da Covid-19 demonstram que o apoio governamental apropriado e esforços colaborativos concatenados podem ser uma alternativa para solucionar problemas de saúde pública para os quais ainda não há tecnologias ou produtos disponíveis (Kim, Dema & Reyes-Sandoval, 2020; Lu, 2020; Pregelj *et al.*, 2020). Não se pode desconsiderar que para que tenha sido possível desenvolver vacinas em tempo recorde, os investimentos anteriores e de longa data em capacitação tecnológica e industrial foram essenciais; porém, tais investimentos se concentram em um conjunto reduzido de países, tornando difícil o acesso a novas tecnologias e produtos por países em desenvolvimento.

Ainda que tenham ocorrido, progressivamente, altos investimentos do setor privado no desenvolvimento de novas tecnologias e novos produtos, uma parte considerável tem como base os investimentos governamentais em pesquisa básica e aplicada em universidades e institutos de pesquisa – o que somente reforça o papel do Estado no suporte e direcionamento das atividades inovativas pelos diversos atores envolvidos na geração de conhecimento, tecnologias e novos produtos (Cockburn & Henderson, 2000; Sampat, 2021).

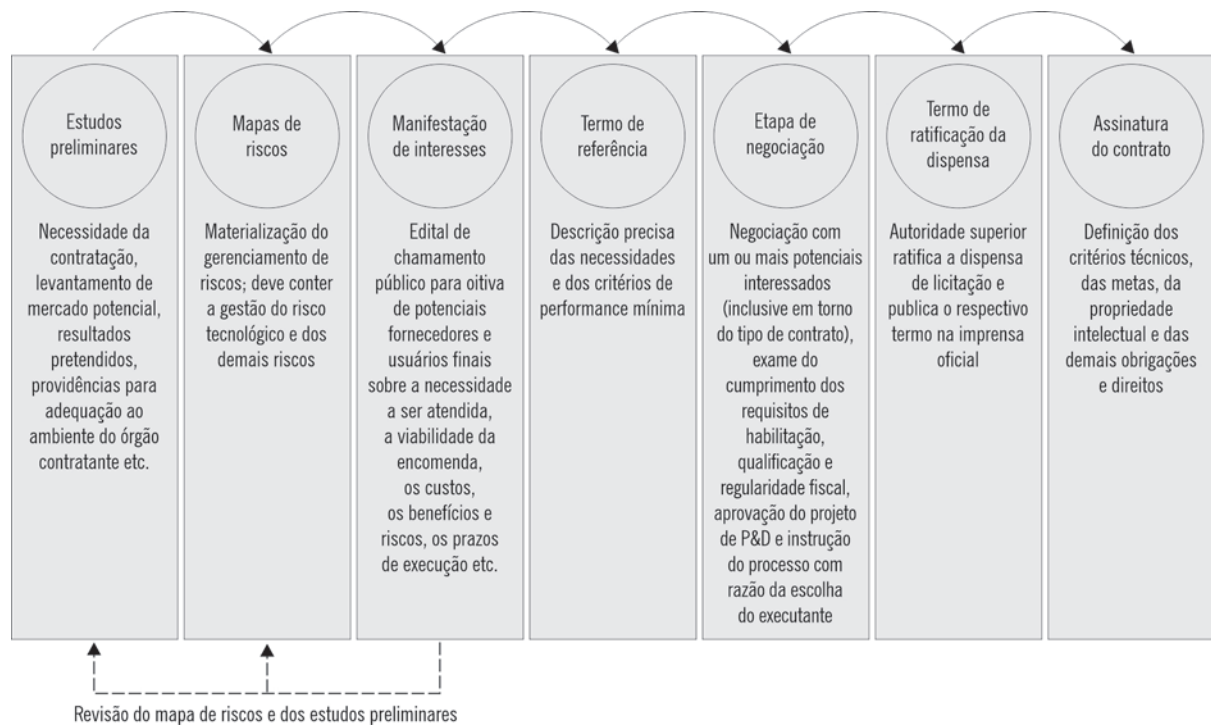
Além das políticas de estímulo, programas de financiamento, incentivos fiscais e investimento em formação de pessoal qualificado, por exemplo, o estabelecimento de modalidades de compras públicas voltadas à seleção de soluções tecnológicas em desenvolvimento tem se tornado um importante instrumento para alavancar a inovação em diversos países. Nesse cenário, a ETEC é um importante instrumento que permite induzir atividades de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I) de relevante interesse público e social, além de fortalecer a inovação como política pública, na busca de uma solução tecnológica para determinado problema. No caso da pandemia da Covid-19, a ETEC foi uma das alternativas encontradas para acelerar e fomentar o desenvolvimento de uma vacina candidata para a doença, uma vez que não havia alternativa de produto registrado no Brasil (Rauen, 2020).

ETEC: PROCESSO TRADICIONAL E O PROCESSO DURANTE UMA EMERGÊNCIA DE SAÚDE PÚBLICA

Apesar de a Lei de Inovação tratar de matéria específica, isto é, inovação, e afetar as contratações envolvendo órgãos da administração pública, não apresenta um procedimento exaustivo sobre como conduzir a contratação da encomenda tecnológica pelo agente público. A despeito de essa lei não descrever o processo de contratação de uma encomenda tecnológica, o processo de negociação está bem delineado pelo decreto n. 9.283/2018, em seu artigo 27. Ato contínuo, por ter a encomenda tecnológica em geral natureza jurídica de um contrato de serviços, aplica-se supletivamente o regramento jurídico contido na instrução normativa (IN) n. 5/2017, naquilo que for aplicável. Esta IN, em seu art. 20, § 1º, exige o cumprimento das etapas de planejamento da contratação no que couber. Ainda de acordo com esse dispositivo, a contratação de uma prestação de serviços comum deve conter as etapas de estudos preliminares, gerenciamento de riscos e termo de referência ou projeto básico.

Com o intuito de auxiliar a contratação de uma ETEC, Rauen e Barbosa (2019) propuseram um processo com macroetapas (Figura 1), o qual se propõe denominar de *processo tradicional*, uma vez que segue o rito de contratação de serviços contido na IN n. 5/2017, mesmo que adaptado ao regramento do decreto n. 9.283/2018.

Figura 1 – Etapas de uma encomenda tecnológica



Fonte: Rauen & Barbosa, 2019.

Em relação à fase pré-contratual, conforme ilustrado na Figura 1, as sete etapas podem ser agrupadas em duas subfases, uma anterior à negociação e outra relacionada à negociação propriamente dita. Na fase anterior à negociação, é preciso inicialmente identificar a aplicabilidade de uma ETEC com base na definição do problema que se pretende solucionar; é necessário assegurar que não há soluções existentes no mercado para atingir os resultados esperados. Isso é materializado em um estudo preliminar. De acordo com esse estudo, deve-se elaborar um mapa de riscos e em seguida fazer uma sondagem em potenciais fornecedores para que estes possam entender o problema e manifestar seu interesse em apresentar uma solução. Com base nesse procedimento, é então elaborado um termo de referência, para que seja possível seguir para a etapa de negociação com os parceiros selecionados e assim ratificar a dispensa da licitação para a contratação de uma ETEC com a solução que tenha a maior probabilidade de êxito.

A etapa dos estudos preliminares (art. 24 e anexo III da IN n. 05/2017) é aquela em que ocorre a análise da viabilidade da contratação com a descrição dos elementos essenciais que deverão compor o termo de referência, atendendo de forma mais vantajosa às necessidades do órgão público. Na etapa de gerenciamento de riscos, art. 25 da IN n. 05/2017, são identificados os riscos com relação ao procedimento de contratação, planejamento e escolha de fornecedor; e à gestão do contrato. Tais riscos devem ser mapeados e constar de um mapa de riscos, em conformidade com o anexo IV da IN n. 05/2017, em que devem ser definidas ações de tratamento e contingência desses riscos, com a identificação dos respectivos responsáveis.

Por seu turno, o termo de referência (art. 28 da IN n. 05/2017) é um documento que antecede a contratação e deve ser elaborado com base nos estudos preliminares e no gerenciamento de riscos, devendo conter, segundo

o art. 30 da IN n. 05/2017: 1) declaração do objeto; 2) fundamentação da contratação; 3) descrição da solução como um todo; 4) requisitos da contratação; 5) modelo de execução do objeto; 6) modelo de gestão do contrato; 7) critérios de medição e pagamento; 8) forma de seleção do fornecedor; 9) critérios de seleção do fornecedor e estimativas detalhadas dos preços, com ampla pesquisa de mercado.

Na fase contratual, assim como em qualquer processo de contratação, cabe à administração pública executar os procedimentos de execução e gestão contratual, conforme descrito no termo de referência. Além das diretrizes de fiscalização, o Projeto de PD&I e o Plano de Gerenciamento de Risco são os principais instrumentos que precisam ser acompanhados, atualizados e suas alterações registradas. Considerando-se os graus de incerteza e risco pertencentes a uma ETEC, é importante haver flexibilidade gerencial e, simultaneamente, assegurar rastreabilidade das ações para a consecução dos objetivos e mitigação dos riscos identificados na fase pré-contratual e ao longo da execução do contrato. Ou seja, o referido termo de referência permite o início do processo de negociação contratual por meio da escolha do fornecedor cuja solução tecnológica devidamente detalhada como objeto mostre-se mais adequada. Portanto, somente após a elaboração de uma base documental suficiente para subsidiar a contratação resta apta a contratação, uma vez que embora a ETEC dispense o trâmite licitatório previsto na lei n. 8.666/93, deve ela possuir ampla comprovação documental acerca das fases de seu planejamento a fim de atender à transparência demandada de um órgão público. Isso ocorre, principalmente, ao se observar que um dos principais critérios para a escolha do fornecedor não é o preço, mas as chances de sucesso que a tecnologia contratada possui para atender à pretensão da parte contratante. Logo, embora não se trate de uma contratação rotineira, para assegurar segurança jurídica, deve o órgão observar objetiva e transparentemente a contratação por meio de amplo diálogo, para que o contrato seja elaborado com extrema observância aos detalhes, sendo necessária a participação de equipe técnica, principalmente em virtude de o objeto da ETEC visar à solução, ainda indisponível, de um problema.

O procedimento descrito foi utilizado pelo Tribunal de Contas da União (TCU) para a elaboração do *Manual de Encomenda Tecnológica*, que tem como objetivo orientar o gestor nas contratações dessa natureza, e fundamentou a estruturação da contratação da encomenda tecnológica da vacina por Bio-Manguinhos/Fiocruz. Desse modo, o processo como um todo abrange duas fases: a fase pré-contratual e a fase contratual.

PROPOSTA DE ETEC PARA A VACINA CANDIDATA CONTRA A COVID-19

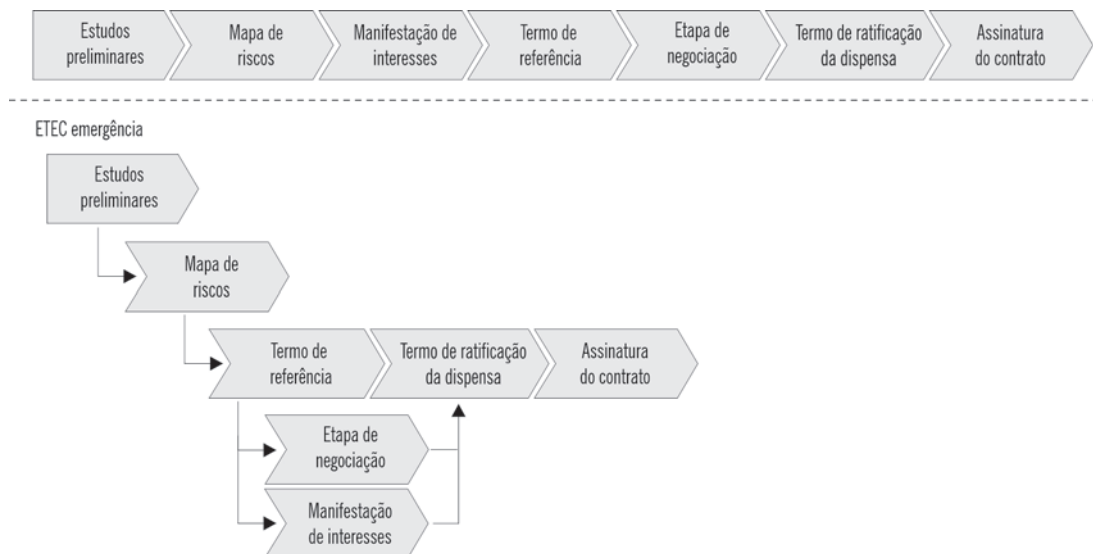
As primeiras vacinas contra Covid-19 obtiveram registro emergencial no final de 2020. Portanto, não havia ainda um produto registrado no início da prospecção e posterior discussão sobre o desenvolvimento e/ou incorporação da tecnologia de uma vacina candidata. As soluções existentes na época das negociações e contratação da ETEC ainda não tinham concluído todas as etapas necessárias, porque se estava em fases de estudos clínicos (como apresentado nos capítulos 2 e 3). Todas possuíam um grau de risco tecnológico e incerteza, sugerindo o uso do mecanismo da ETEC, conforme discutido por Rauen (2020).

A análise por parte das principais referências nacionais envolvidas na discussão e regulamentação do marco de C&T (Rauen, 2020; Portela, 2020) permitiu também melhor compreensão do uso desse instrumento no momento de excepcionalidade caracterizado pela pandemia da Covid-19. Com base em tais análises, e diante do cenário tecnológico (apresentado no capítulo 2), em razão da excepcionalidade resultante da pandemia da Covid-19 e consequente emergência em saúde pública, o paralelismo era necessário ao instrumento da ETEC para acelerar a introdução de uma vacina candidata, otimizando o tempo necessário para o cumprimento dos requisitos presentes nas etapas pré-contratuais. Nesse sentido, sem comprometer a qualidade do procedimento de contratação, a elaboração do termo de referência poderia ser realizada paralelamente ao processo de manifestação

de interesse e à etapa de negociação. As análises de risco poderiam também ocorrer simultaneamente, sendo concluídas antes do termo de referência ou juntamente com ele. Para tanto, Bio-Manguinhos, juntamente com a Presidência da Fiocruz, estabeleceu uma rede de governança integrada com a rede de prospecção já estabelecida. Isso permitiu um trabalho multidisciplinar de grupos temáticos de forma a subsidiar a tomada de decisão.

Considerando-se a própria excepcionalidade da pandemia e que parte das informações tecnológicas necessárias para avaliação das vacinas candidatas contra a Covid-19 requeria acesso às informações proprietárias, por meio de termos de confidencialidade, foi necessário que a etapa de manifestação de interesses e negociação com os diversos potenciais parceiros também ocorresse em paralelo (conforme apresentado nos capítulos 2 e 3). Na Figura 2, apresenta-se de maneira esquemática a comparação entre uma ETEC em um contexto tradicional e a proposta de encurtamento do processo para o contexto de emergência da pandemia da Covid-19.

Figura 2 – ETEC processo tradicional e contexto de emergência



Fonte: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020.

Como o risco tecnológico é uma característica central de uma ETEC, sua identificação traz uma série de desafios no momento da avaliação das alternativas existentes. Portanto, torna-se fundamental avaliar o nível da maturidade tecnológica, uma vez que tecnologias em estágio inicial de desenvolvimento requerem mais investimentos e mais esforços de pesquisas e desenvolvimentos tecnológicos.

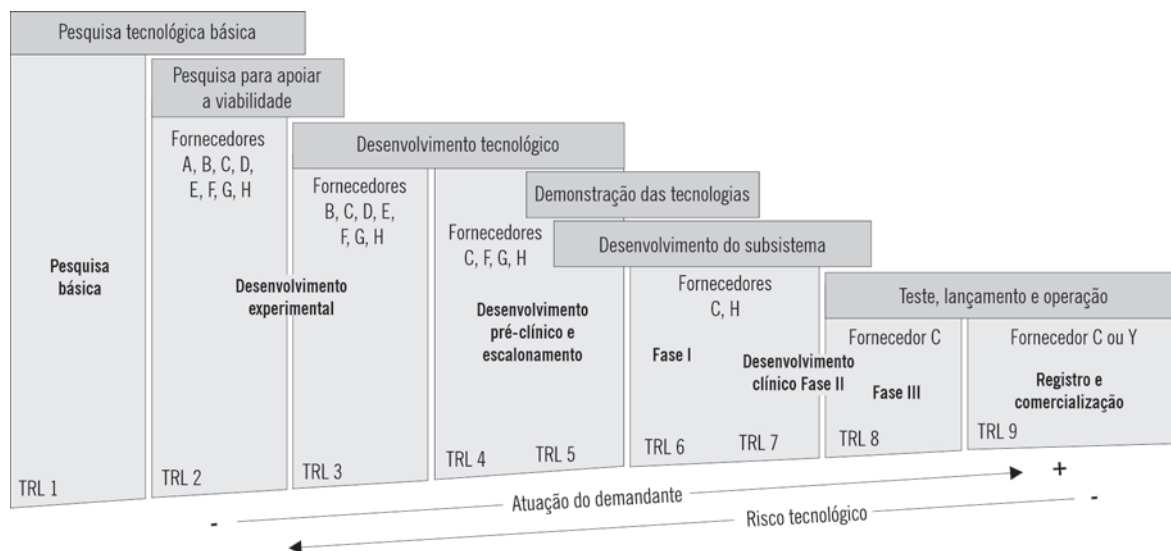
No caso da maturidade tecnológica, uma das ferramentas adotadas é o nível de maturidade de uma nova tecnologia denominada TRL (em inglês, *Technology Readiness Level*). Esse tipo de avaliação vem sendo desenvolvido e adequado por várias instituições, pois pode variar muito conforme a solução, o sistema e o segmento de mercado (Rauen, 2020). No Brasil, a norma ABNT NBR/ISO 16.290/2015 apresenta um referencial para a classificação das tecnologias em relação aos níveis de maturidade expressos, já sendo empregado por algumas instituições nacionais (Embrapa, 2018; Rauen & Barbosa, 2019; Velho *et al.*, 2017).

Em setores altamente regulados como a indústria biofarmacêutica, as etapas tecnológicas têm fronteiras definidas em que a decisão de se seguir para a etapa seguinte ocorre após a demonstração de evidências na

etapa anterior (Rauen & Barbosa, 2019; Velho *et al.*, 2017). Para adequar essa metodologia ao desenvolvimento de produtos da indústria biofarmacêutica, foi desenvolvida pelo National Institute for Innovation in Biopharmaceuticals Laboratory (NIIMBL, 2017) uma escala específica.

A escala do TRL varia de 1 a 9, sendo que nas fases iniciais, entre os TRLs 1 e 3, geralmente a origem do financiamento são a governamental (programas de financiamento) e/ou diretamente universidades e institutos de pesquisa. Os TRLs 3 a 6 abrangem a fase final do desenvolvimento experimental ainda nas etapas de descoberta e estudos pré-clínicos, bem como na produção de lotes para ensaios clínicos. Essas etapas são comumente chamadas de *vale da morte*, em que a maioria dos projetos é interrompida, entre outros motivos, por conta de escassez de financiamento. Entre os TRLs 6 e 8, embora haja financiamento privado, boa parte dos projetos ainda depende do investimento governamental (Hensen *et al.*, 2015). Projetos com TRL 8 que ainda não tiverem cumpridos todos os requisitos necessários ao registro ainda possuem algum nível de risco e grau de incerteza. Já no caso do TRL 9, as soluções desenvolvidas atingiram o desempenho esperado no ambiente operacional real e estariam em um estágio de industrialização e comercialização. São, portanto, soluções em vias de serem introduzidas no mercado. Importante destacar que se por um lado a ETEC poderia ser aplicada a projetos que não tenham atingido integralmente o TRL 8, por outro não seria aplicável a soluções com TRL 8 e já muito próximas do TRL 9. Isso ocorre porque uma solução somente pode ser identificada dentro de um determinado TRL se cumprir todos os requisitos; do contrário, ainda pertence ao TRL anterior. Importante também ressaltar que quanto maior o TRL, menor o risco tecnológico, e que o grau de envolvimento do demandante diminui conforme se aproxima do TRL mais alto (Abdi, 2014; Rauen & Barbosa, 2019; Velho *et al.*, 2017) (Figura 3).

Figura 3 – Etapas da ETEC versus o TRL aplicadas à indústria biofarmacêutica



Fonte: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020.

Além do TRL, pode ser adotada subsidiariamente a análise da tecnologia em relação ao nível de prontidão industrial (em inglês, *Manufacturing Readiness Level*, MRL). O MRL mede a maturidade da manufatura de sistemas e tem como objetivo inferir sobre a qualidade da reprodutibilidade de produtos produzidos em massa – porque é comum que a prontidão de fabricação seja acompanhada pela prontidão da tecnologia ou pela estabilidade do processo, uma vez que os processos de fabricação não poderão amadurecer até que a tecnologia e os *designs* dos produtos estejam estáveis. A escala do MRL varia de 1 a 10, sendo que entre os MRL 1 e 3, assim como no caso do TRL, os projetos também dependem de recursos governamentais. Os projetos entre o MRL 3 e o MRL 7 se situariam no *vale da morte* dos projetos, no qual instituições como NIIBML concentram esforços e financiamento para apoio ao desenvolvimento de processos. Entre o MRL 8 e o MRL 10, o financiamento dos projetos seria mais o principal foco do financiamento privado (USA, 2016).

Observa-se, portanto, que identificar o TRL e/ou o MRL não é uma tarefa trivial. Dentre as principais dificuldades, destacam-se: 1) a assimetria de informações, que poderá dificultar o acesso da administração pública a todos os dados sobre o estado da arte da técnica e as soluções tecnológicas disponíveis; 2) a adoção de um conceito amplo de inovação e ao mesmo tempo a avaliação do risco tecnológico; 3) o investimento e o esforço necessários para estruturar demandas e acompanhar o desenvolvimento das ETECs existentes; 4) a potencialização do esforço e do trabalho colaborativo entre os diferentes atores na solução de demandas sociais complexas.

Com base nas informações provenientes da rede de prospecção, bem como da equipe técnica envolvida no aprofundamento do entendimento do processo tecnológico ao longo das negociações com a AstraZeneca, o comitê técnico criado para a elaboração do Termo de Referência pôde analisar o TRL da vacina candidata, bem como os riscos envolvidos, consoante as informações e os dados disponíveis naquela ocasião.

VALIDAÇÃO DA PROPOSTA DE ETEC

Por meio do esforço lançado para encontrar a solução almejada, foi possível alcançar um nível de detalhamento sem igual durante as etapas prévias à celebração da ETEC, possibilitando o amparo na escolha da vacina candidata, desenvolvida pela Universidade de Oxford e licenciada à empresa AstraZeneca UK Limited. Essa vacina era a que mais se adequava às necessidades de Bio-Manguinhos/Fiocruz, fruto do estágio de desenvolvimento em que se encontrava, bem como em decorrência da compatibilidade com as instalações produtivas existentes.

A decisão pela contratação foi devidamente corroborada por especialistas nas áreas jurídica e técnica, com membros renomados internos e externos, responsáveis por assessorar e avaliar potenciais riscos inerentes à vacina, definindo o objeto da encomenda e subsidiando a escolha da empresa a ser contratada, bem como o monitoramento da execução contratual – sendo esta feita em observância ao artigo 27 do decreto n. 9.283, de 07/02/2018, que regulamenta a Lei de Inovação, responsável por afirmar que o órgão público poderá criar um comitê técnico de especialistas para assessorar a instituição na definição do objeto da encomenda tecnológica.

Realizada a escolha da empresa fornecedora, por meio de ampla negociação entre as partes, foi possível definir pontos essenciais cuja observação seria mandatária. Assim, na data de 31/07/2020, a Fiocruz, Bio-Manguinhos e a AstraZeneca assinaram um memorando de entendimentos, cujo objeto estabelecia os termos e condições gerais que norteariam o processo de negociação e o próprio contrato, estabelecendo as diretrizes para a parceria e as condições mínimas que o contrato deveria conter.

Conforme indicado no memorando de entendimentos, as partes decidiram estruturar a relação almejada em dois instrumentos contratuais, sendo o primeiro o contrato de encomenda tecnológica, objeto do presente capítulo, e o segundo referente ao contrato de transferência de tecnologia de produção do Ingrediente Farmacêutico

Ativo (IFA) da vacina da Covid-19, cuja negociação ocorreu em sequência à assinatura da ETEC – permitindo a absorção da tecnologia e a consequente produção do IFA da vacina por Bio-Manguinhos/Fiocruz (ver capítulos 8 e 9). Tal decisão teve como base estruturante a própria incerteza do escalonamento da vacina que, obviamente, demandaria a ocorrência do contrato de transferência de tecnologia do IFA caso o processo de escalonamento fosse obtido com sucesso.

Desde o momento da negociação do memorando de entendimentos, questões afetas à condição da empresa como licenciada exclusiva da Universidade Oxford apareceram, impondo algumas condições existentes na licença principal (Oxford-AstraZeneca) aos sublicenciados, Fiocruz e Bio-Manguinhos, conferindo ao contrato natureza híbrida de encomenda tecnológica e licenciamento de tecnologia. Dessa forma, o contrato de encomenda tecnológica negociado tem como objeto a contratação da AstraZeneca para a prestação dos serviços de: 1) escalonamento (desenvolvimento do processo em escala industrial) da produção de IFA, em suas instalações ou de terceiro contratado; e 2) a produção de IFA em quantidade suficiente para que Bio-Manguinhos/Fiocruz produzissem aproximadamente 100,4 milhões de doses de vacina para a Covid-19, para atendimento das necessidades do Sistema Único de Saúde (SUS).

Adicionalmente ao objeto do contrato e para agilizar o processo de produção da vacina, aproveitando a condição imediata de absorção da tecnologia de processamento final por Bio-Manguinhos/Fiocruz, as partes previram que o fornecimento pela AstraZeneca da tecnologia necessária para que Bio-Manguinhos/Fiocruz fizesse o processamento final da vacina Covid-19 adaptado às instalações produtivas da Fiocruz estaria igualmente englobado na ETEC. A encomenda tecnológica da solução contratada teve como objetivo o acesso da vacina para a Covid-19 para o Brasil e a plena capacitação de Bio-Manguinhos/Fiocruz para a produção da vacina com base no IFA a ser entregue a este pela AstraZeneca durante a vigência do contrato de ETEC. Além disso, foi considerado o estabelecimento do compromisso de realização da transferência total da tecnologia de produção da vacina para a Covid-19, cuja transferência de produção do IFA seria disciplinada em contrato específico (contrato de transferência de tecnologia).

Assim, o contrato de encomenda tecnológica, tal como fez o memorando de entendimento firmado entre as partes, estabeleceu algumas disposições que deveriam ser observadas no CTT. Foi consignado que o CTT deveria dispor de termos e condições mínimos para a transferência total da tecnologia de produção do IFA, quais sejam: além das respectivas licenças dos direitos que protegem a tecnologia, a fim de capacitar Fiocruz e Bio-Manguinhos a fornecerem vacinas integralmente produzidas para o SUS, o racional de pagamento de *royalties* pela patente licenciada, o acesso e as devidas licenças sobre os aperfeiçoamentos relativos à vacina para a Covid-19 durante a vigência do CTT e dos prazos das patentes, bem como o direito de uso das informações técnicas nas atividades de registro.

Ademais, o contrato de transferência de tecnologia deveria assegurar o fornecimento de bancos de células de trabalho para suportar a produção por Bio-Manguinhos/Fiocruz, bem como para produção futura do seu próprio banco de células de trabalho. Também foi considerado o fornecimento do lote de sementes de trabalho para garantir a produção autônoma do IFA por Bio-Manguinhos/Fiocruz, permitindo a entrega, ainda em 2021, de doses de vacinas totalmente produzidas nacionalmente ao Programa Nacional de Imunizações (PNI), assegurando o compromisso firmado com o Ministério da Saúde. Portanto, foi manifesto o interesse de Bio-Manguinhos/Fiocruz garantir no contrato de transferência de tecnologia a complementação das etapas de produção transferidas no âmbito da encomenda tecnológica, além de assegurar a produção integral da vacina para a Covid-19 no Brasil, por meio da transferência de tecnologia de produção do IFA.

É inquestionável o interesse na transferência de tecnologia ante a necessidade de fabricação e fornecimento de vacinas de forma ininterrupta, a fim de assegurar a autonomia nacional no fornecimento de vacinas para a prevenção da Covid-19. Deve-se destacar o interesse de cunho econômico, reduzindo os gastos públicos para atender a demanda por vacinas, uma vez que a nacionalização da tecnologia implica, significativamente, a redução dos custos relacionados à aquisição de vacinas, haja vista que o processo produtivo será totalmente executado no Brasil. Ante a notória relevância da contratação da encomenda tecnológica alinhada aos valores de transparência e publicidade adotados por Bio-Manguinhos/Fiocruz, bem como às normas vigentes no ordenamento jurídico, a contratação foi devidamente publicada no *Diário Oficial da União*, no dia 15/09/2020, garantindo-se a devida transparência das atividades e dos resultados da fundação.

Assim, cita-se a criação de endereço eletrônico próprio para informar a população sobre tais atividades, sendo disponibilizados os instrumentos celebrados, inclusive uma versão da ETEC e do contrato de transferência de tecnologia, bem como informações sobre o quantitativo de doses entregues ao Ministério da Saúde, notícias sobre a Covid-19, divulgação de estudos em andamento, esclarecimentos sobre dúvidas acerca da vacina contra a Covid-19, por exemplo. Somente são ocultados desses instrumentos as informações confidenciais protegidas por leis específicas e recepcionadas pela Lei de Acesso à Informação (LAI), além das informações classificadas como secretas pelos requisitos da própria LAI, equilibrando-se o devido acesso à informação ao cidadão com o necessário resguardo das informações confidenciais protegidas por lei.

Foi assegurada ainda a plena transparência acerca da contratação intentada, sendo observadas por Bio-Manguinhos/Fiocruz as recomendações propostas pelo Tribunal de Contas da União (TCU, 2021) para uma atuação eficiente de modo a garantir a disponibilização da vacina. Nesse sentido, a contratação da encomenda tecnológica celebrada atendeu a todas as etapas previstas (Tabela 1).

Tabela 1 – Etapas da contratação da encomenda tecnológica

Etapa	Descrição
Etapa I	Planejamento da contratação (estudos preliminares, mapa de riscos, comitê de especialistas, manifestação de interesse, termo de referência)
Etapa II	Seleção do(s) fornecedor(es) (negociação, termo de ratificação da dispensa de licitação [contratação])
Etapa III	Gestão do contrato (acompanhamento e fiscalização do[s] contrato[s]; finalização do[s] contrato[s])

Fonte: elaborado pelos autores.

Além disso, Bio-Manguinhos/Fiocruz utilizou todas as possibilidades trazidas pela encomenda tecnológica presentes no decreto n. 9.283/18, como a criação do comitê de especialistas (art. 27, § 5), a garantia da transferência de tecnologia essencial para o país (art. 27, § 10) e a opção de compra do próprio encomendado (art. 31, parágrafo único), beneficiando-se de todas as prerrogativas existentes na legislação. Sempre em atenção à contínua valorização e manutenção do contato com cada um de seus diversos públicos, a Fiocruz e Bio-Manguinhos permaneceram produzindo conteúdos e compartilhando informações seguras e confiáveis à população, mantendo um diálogo aberto e transparente com a sociedade. Tal transparência permite disseminar informações relevantes e sistematizar o conhecimento, sempre em consonância com as políticas de governança da Fiocruz, de Bio-Manguinhos, do Ministério da Saúde e as diretrizes do SUS.

Para tanto, como forma de efetivar meios para ampliar o acesso às informações geradas, Bio-Manguinhos/Fiocruz trabalha na plena consolidação da LAI, publicando informações de transparência ativa e passiva. Por meio dos veículos de comunicação institucionais, do relacionamento com a imprensa e de outras formas de interação com seus parceiros e a população, mantém uma abertura permanente para garantir e facilitar o diálogo com seus diversos públicos.

Nesse sentido, por meio do sistema eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão (e-SIC), permite-se a qualquer pessoa, física ou jurídica, solicitar informações. É possível destacar a equipe especializada e um sistema próprio com a finalidade de relacionar e atender especificamente profissionais de saúde, pacientes e clientes, em que os profissionais do Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC) trabalham colaborativamente com outros setores de Bio-Manguinhos/Fiocruz, garantindo uma comunicação eficiente com as interfaces e prestando assistência em diferentes níveis, além de responderem a solicitações e registrarem notificações ou sugestões sobre vacinas, biofármacos e kits para diagnóstico.

Diante da previsível hipótese de que as informações destinadas ao público por meio da política de transparência da instituição seriam obstaculizadas em decorrência dos desafios enfrentados na pandemia, Bio-Manguinhos/Fiocruz manteve o compromisso com o relacionamento e a comunicação, garantindo um diálogo aberto e transparente com os mais diversos públicos com os quais se relaciona. Dentre eles, estão parceiros tecnológicos, órgãos e programas do governo, sociedades médicas, fornecedores e cidadãos.

Outro aspecto importante é que a procura por informações aumentou exponencialmente, principalmente por parte da imprensa. Assim, buscou-se fornecer transparência às suas ações e disseminar informações relevantes para a sociedade por meio de suas políticas de comunicação integrada. Desde o início da pandemia, o seu quadro de especialistas, somado ao reconhecimento de Bio-Manguinhos/Fiocruz no cenário da saúde pública, tornou a fundação uma fonte segura de informações. Além das informações disponibilizadas à imprensa e ao público em geral, Bio-Manguinhos/Fiocruz vem prestando informações ao Tribunal de Contas da União devido à decisão do órgão de que o contrato ETEC e o contrato de transferência de tecnologia permaneceriam sob monitoramento detalhado em virtude do surgimento de novas variantes do vírus e pela sua importância para a saúde pública. Dessa forma, permanece em contínua comunicação com o TCU para fornecer informações e respostas a fim de verificar e corroborar a regularidade dos contratos celebrados.

Cabe destacar a atuação da Comissão de Acompanhamento e Fiscalização do Contrato ETEC e do Contrato de Transferência de Tecnologia, que vem trabalhando acuradamente para monitorar o cumprimento das obrigações contratuais. Entre os pontos controlados, estão o cumprimento de prazos e a elaboração de documentos e relatórios necessários. Além disso, auxilia nas respostas necessárias aos questionamentos dos órgãos de controle, mantendo um monitoramento preciso das atividades oriundas dos contratos em relacionamento direto com o gerenciamento do projeto da vacina e as áreas técnicas envolvidas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nessa experiência, pode-se dizer que a encomenda tecnológica é extremamente eficiente para momentos de emergência em que existem tecnologias de fronteira que possam ser adaptadas para as soluções a que se visa obter. Notou-se também que as ICTs podem figurar como encomendante e encomendado valendo-se de indutor e solucionador de tecnologias inovadoras. Entende-se que os ministérios podem funcionar como grandes estimuladores de novas soluções impulsionando ICTs e empresas privadas à inovação, cumprindo o papel de indutores de tecnologias necessárias para a sociedade. Assim, o Ministério da Saúde

poderia ter utilizado a encomenda tecnológica para estimular que instituições públicas e privadas pudessem participar como encomendados, proporcionando cada uma delas uma solução vacinal diferente, trazendo tecnologias para o país, evitando as compras simples de vacinas sem ganhos tecnológicos. No final, foi observado também que a flexibilização de procedimentos, sem a perda de qualidade dos processos, é plenamente possível, inclusive quando as ICTs podem contar com a participação conjunta de outros órgãos como Advocacia-Geral da União (AGU), Procuradoria Federal, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea) e órgãos de controle com o objetivo da realização de um trabalho sério em prol do bem comum.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL (ABDI). *Plataformas Demonstradoras Tecnológicas Aeronáuticas Experiências com Programas Internacionais, Modelagem Funcional Aplicável ao Brasil e Importância da sua Aplicação para o País*. Brasília: ABDI, 2014.
- BAXTER, A. & LOCKEY, P. Hit to lead and lead to candidate optimisation using multi-parametric principles, 12 May 2021. Disponível em: <www.ddw-online.com/hit-to-lead-and-lead-to-candidate-optimisation-using-multi-parametric-principles-1524-200112/>. Acesso em: 20 out. 2021.
- BERNDT, E. *et al.* Advance market commitments for vaccines against neglected diseases: estimating costs and effectiveness. *Health Economics*, 16(5): 491-511 2007.
- BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. Comitê Técnico de Avaliação do Nível de Prontidão Tecnológica Bio-Manguinhos/Fiocruz. Termo de Referência - Encomenda Tecnológica da Vacina candidata para Covid-19. Rio de Janeiro, 2020.
- BOSTON CONSULTING GROUP. The advance market commitment pilot for pneumococcal vaccines: outcomes and impact evaluation. Boston Consulting Group, 2015. Disponível em: <www.gavi.org/our-impact/evaluation-studies/pneumococcal-amc-outcomes-and-impact-evaluation>. Acesso em 15 out. 2021.
- COCKBURN, I. M. & HENDERSON, R. M. Publicly funded science and the productivity of the pharmaceutical industry. *Innovation Policy and the Economy*, 1: 1-34, 2000. Disponível em: <www.jstor.org/stable/25056140>. Acesso em: 30 out. 2021.
- DAVIS, B.; DESHMUKH, R. & LEPORE, J. Product life cycle implementation. A new ISPE guide series. *Pharmaceutical Technology*, 120127, 2012.
- EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA (EMBRAPA). *Manual sobre o Uso da Escala TRL / MRL*. Brasília: Embrapa, 2018.
- FERREIRA, F. H. G. Inequality in the time of Covid-19. Finance and Development, 2021. Disponível em: <www.imf.org/external/pubs/ft/fandd/2021/06/pdf/inequality-and-covid-19-ferreira.pdf>. Acesso em: 15 out. 2021.
- FERREIRA JR., R. R. & RITA, L. P. S. Impactos da Covid-19 na economia: limites, desafios e políticas. *Revista Teste*, 1(7): 35-47, 2020.
- FIUZA, E. & RAUEN, A. T. Recomendações de alteração no texto do substitutivo ao projeto de Lei n. 1.292/1995. Nota técnica n. 49. Brasília: Ipea, 2019. Disponível em: <www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/nota_tecnica/190903_nt_49_diset.pdf>. Acesso: 30 out. 2021.
- GETZ, K. A. & CAMPO, R. A. Trial watch: Trends in clinical trial design complexity. *Nature reviews. Drug discovery*, 16(5): 307, 2017.
- GOUGLAS, D. & MARSH, K. Prioritizing investments in rapid response vaccine technologies for emerging infections: A portfolio decision analysis. *Plos One*, 16(2), 2021.
- HASENCLEVER, L. *et al.* *Economia Industrial de Empresas Farmacêuticas*. Rio de Janeiro: Faperj, 2010.
- HENSEN, J. J. *et al.* Using building simulation for moving innovations across the “Valley of Death”. *Rehva Journal*, 52(3), 58-62, 2015.
- KIM, Y. C.; DEMA, B. & REYES-SANDOVAL, A. Covid-19 vaccines: breaking record times to first-in-human trials. *NPJ Vaccines*, 5(1): 34, 2020.
- KRUBINER, C. B.; CHALKIDOU, K. & YADAV, O. P. Delivering on the Promise of “Equitable Access” to Epidemic Vaccines and Treatments: the Need for Norms, Processes, and Evidence to Guide Supply and Allocation. Center for Global Development, May 2020. Disponível em: <www.cgdev.org/publication/delivering-promise-equitable-access-vaccines-need-norms-processes-and-evidence-guide>. Acesso em: jan. 2022.

- LANA, R. M. *et al.* The novel coronavirus (SARS-CoV-2) emergency and the role of timely and effective national health surveillance. *Cadernos de Saúde Pública*, 36(3): e0001962, 2020.
- LU, S. Timely development of vaccines against SARS-CoV-2. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1): 542-544, 2020.
- LURIE, N. *et al.* Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *New England Journal of Medicine*, 382(21): 1.969-1.973, 2020.
- MACEDO, M. M. Fundamentos das políticas de inovação pelo lado da demanda no Brasil. In: RAUEN, A. T. (Org.). *Políticas de Inovação pelo Lado da Demanda no Brasil*. Brasília: Ipea, 2017.
- NATIONAL INSTITUTE FOR INNOVATION IN MANUFACTURING BIOPHARMACEUTICALS (NIIMBL). Manufacturing Readiness Level (MRL) Guidance Document, 2017. Disponível em: <https://niimbl.org/Downloads/Guide_MRLs.pdf>. Acesso em: 30 out. 2021.
- OUR WORLD IN DATA. Coronavirus (Covid-19) Cases. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/COVID-cases>>. Acesso em: 22 out. 2021.
- OU-YANG, S.-S. *et al.* Computational drug discovery. *Acta Pharmacologica Sinica*, 33(9): 1.131-1.140, 2012.
- PAPACHRISANTHOU, M. M. & DAVIS, R. L. The resurgence of measles, mumps, and pertussis. *The Journal for Nurse Practitioners*, 15(6): 391-395, 2019.
- PORTELA, B. Utilização da encomenda tecnológica para compra governamental na área de saúde. *Nota técnica SEI n. 24053/2020/ME*. Brasília: Ministério da Economia, Secretaria Especial de Produtividade, Emprego e Competitividade, Secretaria de Desenvolvimento da Indústria, Comércio, Serviços e Inovação, Subsecretaria de Inovação, 2020.
- PREGELJ, L. *et al.* Working hard or hardly working? Regulatory bottlenecks in developing a Covid-19 vaccine. *Trends in Biotechnology*, 38(9): 943-947, 2020.
- RATHORE, A. S. Roadmap for implementation of quality by design (QbD) for biotechnology products. *Trends in Biotechnology*, 27(9): 546-553, 2009.
- RAUEN, A. T. Racionalidade e primeiros resultados das políticas de inovação que atuam pelo lado da demanda no Brasil. In: RAUEN, A. T. (Org.). *Políticas de Inovação pelo Lado da Demanda no Brasil*. Brasília: Ipea, 2017.
- RAUEN, A. T. Vacina para o novo coronavírus: um caso clássico de encomenda tecnológica. *Nota técnica n. 71*. Brasília: Ipea, 2020. Disponível em: <www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/nota_tecnica/200708_nt_n_71_diset.pdf>. Acesso em: 30 out. 2021.
- RAUEN, A. T. & BARBOSA, C. M. M. *Encomendas Tecnológicas no Brasil: guia geral de boas práticas*. Brasília: Ipea, 2019.
- SAMPAT, B. N. The Government and Pharmaceutical Innovation: Looking Back and Looking Ahead. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 49(1): 10-18, 2021.
- SCHERER, F. M. The pharmaceutical industry-prices and progress. *The New England Journal of Medicine*, 351(9): 927-932, 2004.
- TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO (TCU). Projeto de Contratação de Inovação para a Administração Pública. Disponível em: <https://portal.tcu.gov.br/data/files/21/04/56/AE/5200371055EB6E27E18818A8/ETEC_projeto_contratacao_inovacao_administracao_publica.pdf>. Acesso em: 20 out. 2021.
- UNITED STATES OF AMERICA. Department of Defense (DoD) U.S. Manufacturing Readiness Level (MRL) Deskbook. Washington, DoD, 2016. Disponível em <www.dodmrl.com/MRL_Deskbook_2016.pdf>. Acesso em: 25 out. 2021.
- VELHO, S. R. K. *et al.* Nível de maturidade tecnológica: uma sistemática para ordenar tecnologias. *Parcerias Estratégicas*, 22(45): 119-140, 2017.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Pharmaceutical Production and Related Technology Transfer*. Geneva: WHO, 2011. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44713/9789241502351_eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: jan. 2022.
- WORLD BANK. The global economy: on track for strong but uneven growth as Covid-19 still weighs. Disponível em: <www.worldbank.org/en/news/feature/2021/06/08/the-global-economy-on-track-for-strong-but-uneven-growth-as-covid-19-still-weighs#:~:text=A%20year%20and%20a%20half,as%20many%20developing%20economies%20lag>. Acesso em: 20 out. 2021.

Desenvolvimento da Vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz

Patrícia Cristina da Costa Neves, Sheila Lima, Pedro Moreira Folegatti e Sotiris Missailidis

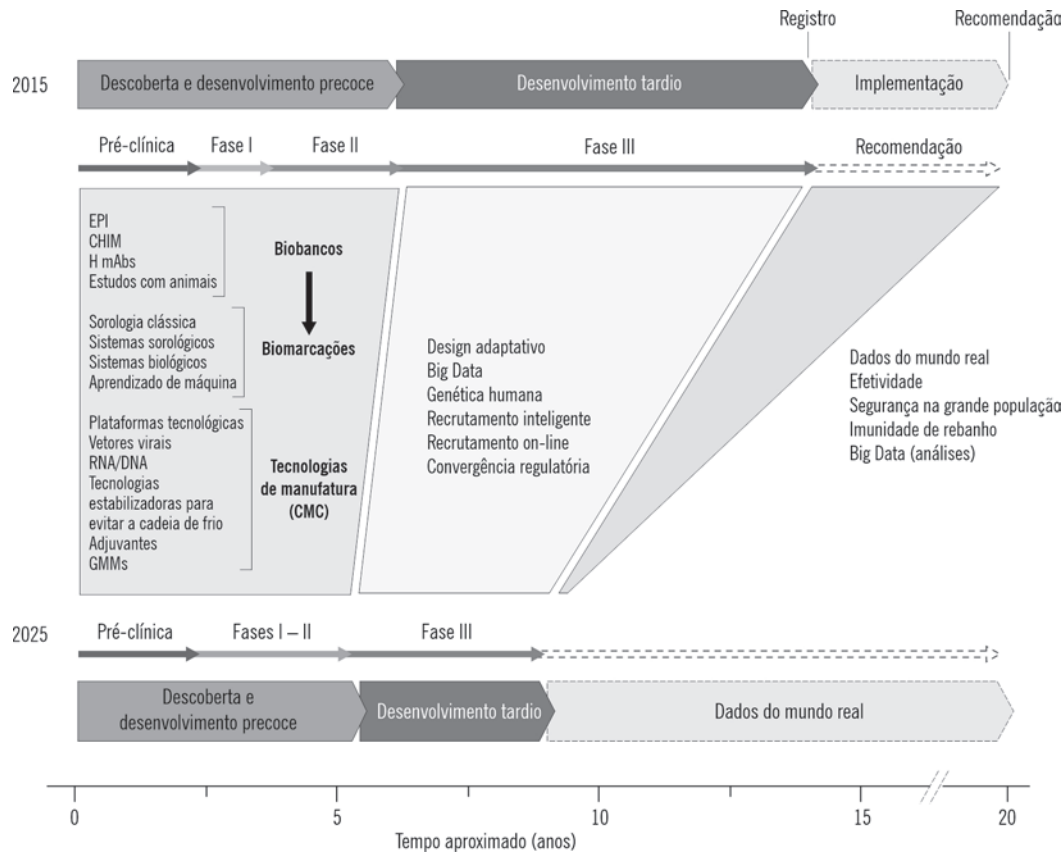
5

Apresenta-se neste capítulo uma visão geral do desenvolvimento tecnológico que culminou na obtenção da vacina contra a Covid-19 de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz. O processo de desenvolvimento clássico de uma vacina é constituído por várias etapas. A fase de descoberta se estende da prova de conceito e produção em escala reduzida até os testes em pequenos animais. Em seguida, os grandes desafios são o escalonamento industrial para produção de milhões de doses e o início dos ensaios clínicos com milhares de indivíduos, fase denominada desenvolvimento tardio, culminando nos posteriores registro, licenciamento e uso. Esse processo, em geral, é longo e custoso, levando em torno de oito a 15 anos para ser finalizado. No entanto, o surgimento de uma pandemia sem precedentes colocou pressão nos sistemas clássicos de avaliação e regulação e trouxe oportunidades imensas de reavaliação desses longos processos que deixaram, no passado, milhões de pessoas sob risco de contrair determinadas doenças pela incapacidade de reduzir esse tempo.

CONTEXTUALIZAÇÃO

Os avanços tecnológicos conquistados no último século nos permitem hoje, por exemplo, decodificar rapidamente sequências dos agentes causadores de doenças. Além disso, por meio de modelos computacionais bastante precisos dos alvos de interesse, é possível montar construções genéticas que comporão a vacina no espaço de semanas, reduzindo dramaticamente a fase de descoberta. Com relação às fases tardias de desenvolvimento, observam-se diversas oportunidades de avanço para comprimir o tempo. Por exemplo, foram feitos desenhos inteligentes de ensaios pré-clínicos e clínicos usando paralelismo, que permitiram chegar mais rapidamente às vacinas atuais contra Covid-19. Esses modelos serão aplicados em um *pipeline* mais racional para as novas vacinas desenvolvidas no futuro (Figura 1).

Figura 1 – Transformação de vacinas



Fonte: traduzido de Black *et al.*, 2020.

Os aspectos relacionados à base científica existente anteriormente à pandemia, assim como o conhecimento científico adquirido ao longo de vinte anos e que suportou o desenvolvimento de uma vacina para a Covid-19 em tempo recorde, também são abordados. Nesse ponto, é interessante notar e cabe ressaltar que a Universidade de Oxford, por meio de investimentos contínuos, trabalhou incessantemente no desenvolvimento e aperfeiçoamento do vetor viral adenovírus de chimpanzé. O grupo de cientistas envolvidos publicou mais de cem artigos científicos relevantes nesse assunto, nos quais foram identificados mais de quinhentas citações e agradecimentos aos fundos captados das mais diversas instituições financiadoras, tanto do Reino Unido quanto internacionais, sendo que mais de 50% do financiamento da pesquisa adveio de financiadores públicos, seguidos de instituições de caridade (Cross *et al.*, 2021). Esses dados destacam a perspectiva de que ciência e tecnologia exigem investimentos contínuos. O conhecimento científico acumulado na área de biotecnologia por mais de cem anos permitiu sucesso nessa empreitada.

Por fim, o processo do desenvolvimento dessa vacina em particular será exposto, abordando a plataforma tecnológica empregada no desenvolvimento, a escolha do alvo e os desafios encontrados durante esse caminho. Também se detalharão as parcerias criadas para as mais diversas etapas, relatando como ocorreu o acordo da Universidade de Oxford com a AstraZeneca que permitiu a comercialização da vacina sem fins lucrativos até o fim da pandemia, beneficiando países em desenvolvimento e facilitando o acesso à vacina.

BASE CIENTÍFICA PARA O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS PARA A COVID-19: UMA HISTÓRIA DE VINTE ANOS

Em dezembro de 2019, um grupo de pacientes com pneumonia de causa desconhecida, vinculado a um mercado atacadista de frutos do mar, foi identificado em Wuhan, na China. Mais tarde, em janeiro de 2020, confirmou-se que esses pacientes estavam infectados com um novo coronavírus, conhecido como 2019-nCoV (Zhu *et al.*, 2020b). O vírus foi posteriormente renomeado para SARS-CoV-2, pois é semelhante ao betacoronavírus responsável pela síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), o qual, inicialmente identificado em fevereiro de 2003 em um surto também na China, se espalhou para outros 29 países, infectando um total de 8.096 pessoas, das quais 774 morreram. O coronavírus SARS-CoV-2 compartilha mais de 79% de sua sequência genética com o betacoronavírus SARS-CoV e 50% com o coronavírus responsável pela síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (Lu *et al.*, 2020). O MERS-CoV foi inicialmente identificado em 2012 na Arábia Saudita, onde hoje é considerado endêmico e desde então se espalhou para outros 26 países, com taxas de letalidade em torno de 35%. Em janeiro de 2020, havia evidências crescentes da transmissão de pessoa para pessoa, pois a quantidade de casos da doença, nomeada Covid-19, começou a aumentar rapidamente na China. Apesar das medidas de contenção sem precedentes adotadas pelo governo chinês, o coronavírus SARS-CoV-2 se espalhou rapidamente pelo mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto de Covid-19 uma emergência de saúde pública de interesse internacional em 30 de janeiro de 2020, e em 11 de março do mesmo ano ganhou o status de pandemia após mais de 118 mil casos em 114 países, a primeira causada por um coronavírus. Em outubro de 2021, mais de 219 milhões de casos e 4,55 milhões de mortes foram notificadas (mais informações no capítulo 1).

Imediatamente após o primeiro surto de SARS-CoV em 2003, os esforços globais para desenvolver uma vacina contra coronavírus se esvaíram rapidamente durante os dez anos subsequentes, mas em face das epidemias de MERS-CoV e SARS-CoV-2, ganharam impulso renovado. A maioria das vacinas desenvolvidas anteriormente para SARS-CoV e MERS-CoV baseou-se na glicoproteína de superfície *spike* (S), o principal alvo para os anticorpos neutralizantes durante qualquer infecção natural por coronavírus. Um conceito muito importante dentro do campo das vacinas virais desenvolvidas até hoje é a correlação da proteção conferida pela vacina com os níveis de anticorpos ditos neutralizantes que induz. Esses anticorpos especiais são aqueles que se ligam à superfície viral no local exato onde a proteína do vírus faz contato com seu alvo na superfície da célula humana. Uma série de estudos anteriores demonstrou que a proteína S, mais especificamente seu domínio de ligação ao receptor (*Receptor Binding Domain* – RBD) dentro da subunidade S1, poderia servir como um alvo dominante para esses anticorpos neutralizantes em camundongos, primatas não humanos e humanos. A proteína S, portanto, tornou-se a base para uma série de vacinas candidatas promissoras contra a SARS-CoV e a MERS-CoV, fazendo com que esse antígeno fosse a escolha lógica para o desenvolvimento de vacinas contra o coronavírus SARS-CoV-2 (Modjarrad, 2016).

Em relação à estratégia vacinal, os vetores virais representam uma das estratégias mais inovadoras no campo de desenvolvimento de vacinas. As vacinas de vetores virais, de maneira geral, são aquelas que utilizam o esqueleto de um vírus inócuo ao organismo humano para carregar um alvo de interesse de uma determinada doença, como se fosse um *cavalo de Troia*, em que o esqueleto do cavalo é o vetor e o exército em seu interior é a proteína de interesse da vacina. Por exemplo, o vírus utilizado na vacinação da febre amarela, chamado de YF-17D, foi largamente estudado para esse fim. Tratando-se de um vírus presente em uma vacina utilizada em humanos há mais de setenta anos, considerada segura e eficaz, pode ser utilizado para carrear alvos de outras doenças. De fato, uma vacina contra a encefalite japonesa foi desenvolvida e licenciada utilizando essa tecnologia (Appaiahgari & Vрати, 2015).

Na busca por esses vetores virais, os adenovírus estão na vanguarda da ciência, e seu primeiro uso em pesquisas clínicas data de 1993 (Crystal, 2014). O genoma dos adenovírus tem a vantagem de ser passível de manipulação por técnicas de DNA recombinante em que é possível inserir os genes de interesse por meio de deleção parcial ou completa de genes do vírus. Os adenovírus são facilmente cultivados em uma grande variedade de linhagens celulares, o que traz uma vantagem para sua produção industrial.

Os vetores de adenovírus foram inicialmente utilizados em pesquisas para terapia genética em pacientes com doenças genéticas raras, mas logo percebeu-se que também poderiam ser usados como vetores para entrega de antígenos com a finalidade de induzir uma resposta imune contra um novo antígeno de interesse (Tatsis & Ertl, 2004), sendo assim considerados vetores atraentes para a vacinação humana. Possuem um *virion* estável, de maneira que as inserções dos genes estrangeiros não sejam rejeitadas. São capazes de infectar um expressivo volume de células, e as informações transferidas permanecem fora do DNA principal da célula que recebe o vírus, isto é, fora do DNA da pessoa que recebe a vacina, evitando assim qualquer potencial de mudança no material genético de quem recebe a vacina. Os atuais vetores baseados em adenovírus são incapazes de se replicar devido à deleção completa de genes que fazem parte da estrutura do vírus, impedindo a montagem de novas partículas, o que seria necessário para a replicação viral. Essas deleções que foram programadas no adenovírus abrem espaço para a inserção dos genes de interesse (Bett *et al.*, 1994).

Os primeiros vetores de adenovírus utilizados em pesquisa clínica foram baseados em sorotipos comuns em humanos. No entanto, infecções por adenovírus em humanos são muito comuns, o que gera níveis de imunidade para esses vírus no hospedeiro que podem limitar a utilidade desse vetor, tanto como agentes terapêuticos quanto como vetores virais de vacinas. Estimativas sugerem que, dependendo da região geográfica, entre 45-80% dos adultos são portadores de anticorpos neutralizantes de adenovírus humano sorotipo 5, que foi um dos vetores mais comumente usados nos anos 90 (Tatsis & Ertl, 2004). Estudos em modelos animais têm demonstrado que a imunização com esses vetores humanos, como o Ad5, na presença de pré-exposição a eles, atenua as respostas à vacina, provavelmente devido à remoção de partículas virais por anticorpos preexistentes (Casimiro *et al.*, 2003; Kobinger *et al.*, 2006; Xiang *et al.*, 2002). Apesar disso, o Ad5 como um vetor tem sido utilizado em pesquisas clínicas de vacinas contra HIV (Buchbinder *et al.*, 2008; Fitzgerald *et al.*, 2011; Hammer *et al.*, 2013; Priddy *et al.*, 2008), ebola (Wu *et al.*, 2017) e Covid-19 (Zhu *et al.*, 2020a), entre outras.

A fim de contornar a imunidade preexistente aos vetores Ad5, foram desenvolvidos vetores baseados em outros sorotipos raros de adenovírus humanos (como Ad26) e adenovírus símios (AdC68, o primeiro vetor de adenovírus de chimpanzé não replicante a ser criado, e ChAd63, o primeiro adenovírus símio a ser utilizado em pesquisas clínicas). Ao buscarem o desenvolvimento de um vetor de adenovírus contra o qual há pouca imunidade preexistente em humanos, cientistas do Instituto Jenner, na Universidade de Oxford, utilizaram a cepa de chimpanzé Y25, originalmente caracterizada em 1969 por Hillis e Goodman. A geração do novo vetor de vacina ChAdOx1, com a descrição completa da manipulação genética realizada que permite que seja um vetor estável e não replicante, pode ser vista em Dicks e colaboradores (2012).

Os adenovírus símios são conhecidos por não causarem doenças patológicas em humanos, e a prevalência de anticorpos contra adenovírus de origem no chimpanzé é inferior a 5% em populações urbanas (Tatsis *et al.*, 2007). Na África equatorial (o *habitat* natural dos chimpanzés), a prevalência é mais alta, mas ainda inferior à do Ad5. Em um estudo no Quênia, 23% das crianças (com idades entre 1 e 6 anos) tinham anticorpos neutralizantes de alto título para Ad5, enquanto apenas 4% tinham anticorpos neutralizantes de alto título para ChAd63. A imunidade a ambos os vetores era dependente da idade, ou seja, quanto maior a idade, maior expo-

sição aos adenovírus humanos e símios (Dudareva *et al.*, 2009). Curiosamente, soros de ensaios em humanos de uma vacina contra malária baseada em ChAd63 como vetor não conseguiram neutralizar Y25, embora o soro tivesse um título muito alto de anticorpos anti-chAd63, mostrando que Y25 era um sorotipo distinto de ChAd63, apesar de ambos pertencerem à mesma espécie.

Para investigar detalhadamente o valor do vetor ChAdY25, a presença de anticorpos neutralizantes anti-ChAdY25 em amostras de soro humano do Reino Unido e Gâmbia foi investigada e considerada de baixa prevalência, especialmente em comparação com os valores publicados para outros adenovírus de chimpanzé. A prevalência de anticorpos neutralizantes em altos títulos foi de 0% em adultos no Reino Unido e 9% em adultos da Gâmbia. Esses dados indicaram o valor potencial de um vetor de vacina baseado em Y25 em ensaios clínicos em humanos, e para estudos futuros o vetor foi denominado ChAdOx1 (Dicks *et al.*, 2012).

A baixa soroprevalência de ChAdOx1 em humanos sugeria que esse novo vetor poderia ser particularmente eficaz em um ambiente clínico, o que de fato vem sendo observado durante a aplicação da vacina de Covid-19. A imunogenicidade celular de ChAdOx1 recombinante foi comparável à de outros vetores de adenovírus de chimpanzés derivados da espécie, incluindo ChAd63. Todos esses dados sugeriam que o ChAdOx1 seria um excelente vetor viral para o desenvolvimento de novas vacinas e tratamentos, o que tem se mostrado uma realidade até o momento. Isso impulsionou a continuidade do desenvolvimento do vetor e a inscrição do grupo de Oxford no programa da Organização Mundial da Saúde para o financiamento de pesquisas para a misteriosa doença X.

O primeiro plano de pesquisa e desenvolvimento da OMS para doenças prioritárias foi publicado em 2015, e a doença X foi adicionada à lista pela primeira vez em 2018. A doença X representa o conhecimento de que uma grave epidemia internacional poderia ser provocada por um patógeno atualmente desconhecido por causar doenças humanas. O Plano de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) visava explicitamente permitir a preparação de projetos de pesquisa precocemente que também fossem relevantes para uma doença X desconhecida. O Instituto Jenner e seus parceiros, responsáveis pelo desenvolvimento do ChAdOx1, participaram de discussões com a OMS sobre tecnologias de plataforma de vacinas nesse contexto. Em 2018, o instituto foi premiado com financiamento de até US\$ 19 milhões do Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) para trabalhar no desenvolvimento de diversas vacinas. O CEPI é uma parceria global entre organizações públicas, privadas, filantrópicas e da sociedade civil lançada em 2017 para desenvolver vacinas para impedir futuras epidemias.

O financiamento recebido permitiu que o vetor ChAdOx1 fosse utilizado em uma série de ensaios para uso em surtos de patógenos com potencial epidêmico, estabelecendo uma variedade de vacinas candidatas contra doenças infecciosas para uso imediato ou para estocagem e posterior distribuição emergencial (Ewer *et al.*, 2017). Realizaram-se ensaios em animais, e vários ensaios clínicos de fase I/II foram conduzidos ou estão em andamento com vacinas de vetor ChAdOx1 que expressam antígenos contra influenza, tuberculose, malária, meningite meningocócica B, hepatite B, câncer de próstata, HIV, MERS-CoV, chicungunha, zika, *Rift Valley Fever*, HPV e o coronavírus SARS-CoV-2. Além disso, a doença X apareceu, e os ensaios clínicos de fase III foram conduzidos com a vacina ChAdOx1 nCoV-19, sendo amplamente usada em todo o mundo para combater a pandemia da Covid-19.

Saiba mais

Conceitos importantes

- **Proteína *spike*:** uma proteína de superfície em formato de espícula que se projeta do envelope do coronavírus e facilita a entrada do virion em uma célula hospedeira.
- **Virion:** Partícula viral infecciosa, composta de material genético e uma camada externa de proteínas. Vírus é o virion em atividade.

APROVEITAMENTO DO CONHECIMENTO EXISTENTE PARA ATENDER À NECESSIDADE DE SE DESENVOLVER A VACINA PARA A COVID-19

O papel das vacinas é expor os indivíduos a um antígeno capaz de provocar uma reação do sistema imunológico sem causar a doença em si. Em outras palavras, as vacinas estimulam as células de defesa do corpo humano para bloquear ou eliminar o vírus quando o indivíduo entra em contato com esse patógeno novamente (Rede Dor São Luiz, 2021).

A questão central é como uma vacina pôde ser desenvolvida tão rápido e ainda assim ser eficaz. Foram mais de duas décadas de pesquisas para o desenvolvimento adequado do vetor viral. Mas esse foi só o começo da história. Desenvolver uma vacina é um quebra-cabeça bastante complexo e envolve uma série de etapas. As etapas de desenvolvimento de uma vacina englobam primeiramente escolha da estratégia vacinal, ou seja, qual será o modelo de vacina a se empregar. No caso, a tecnologia escolhida foram os vetores virais. Vencida essa primeira etapa, vários testes no âmbito de bancada precisam provar o princípio, ou seja, que é capaz de gerar uma resposta e, conseqüentemente, uma proteção à doença. Essa etapa também foi vencida com as pesquisas em torno do vetor ChAdOx1. Restava ainda a etapa mais complexa: o escalonamento para produção industrial (Plotkin *et al.*, 2018).

Produzir uma vacina é um processo complexo e que varia de acordo com a tecnologia escolhida, tendo sempre como um dos principais processos a produção do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA). Mesmo antes de a AstraZeneca assinar o acordo com a Oxford, esta última havia estabelecido acordos com outras empresas para desenvolver o processo e escalonar a produção. Adicionado a isso, existia a experiência da AstraZeneca na produção de IFA de medicamentos. Esses componentes contribuíram para a celeridade do escalonamento da vacina.

Após a produção do IFA, que contém o concentrado de partículas virais, ocorrem as demais etapas do processo produtivo (Quadro 1). Cada uma dessas etapas contém pontos de controle que asseguram a qualidade do processo. Após se certificar de que todas as etapas estão dentro da qualidade esperada e especificada para o produto, a vacina estará pronta para ser embalada e distribuída para a população.

Quadro 1 – Etapas do processo produtivo para a vacina da Covid-19

Etapa	Descrição
Formulação	Adicionar estabilizantes e conservantes ao princípio ativo (concentrado viral) para garantir que não haverá perda de potência durante o período de estocagem e distribuição da vacina.
Envase	Colocar as doses em frascos de vidro que podem conter apenas uma dose da vacina ou até mesmo cinquenta doses, como no caso da vacina de febre amarela. Os frascos com maior quantidade de doses são bastante usados em campanhas para vacinação em massa.
Liofilização	Retirar toda a umidade da vacina formulada transformando a vacina em um pó e tornando-a mais estável. Nem todas as vacinas são liofilizadas, algumas possuem apresentação na forma líquida. No caso da vacina ChAdOx1 nCoV-19, não há liofilização, pois ela tem apresentação líquida.
Rotulagem e embalagem	O rótulo precisa conter: o tipo de vacina, a data de fabricação, o lote e o prazo de validade.

Fonte: elaborado pelos autores.

O processo de desenvolvimento da vacina, que se inicia na prova de princípio e se desenvolve até a comprovação de sua eficácia em ensaios clínicos, pode levar cerca de dez anos ou mais (Figura 2). Então como foi possível transformar dez ou mais anos em dez meses sem perder a qualidade?

A resposta está no conhecimento prévio adquirido ao longo dos anos com outros vírus. A OMS vinha elaborando planos de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) com o objetivo de criar ações para prevenir epidemias. Um deles visava reduzir o tempo entre a identificação de surtos virais e a aprovação de vacinas e/ou tratamentos para as doenças, evitando assim uma *emergência de saúde pública*.

Figura 2 – Esquema X

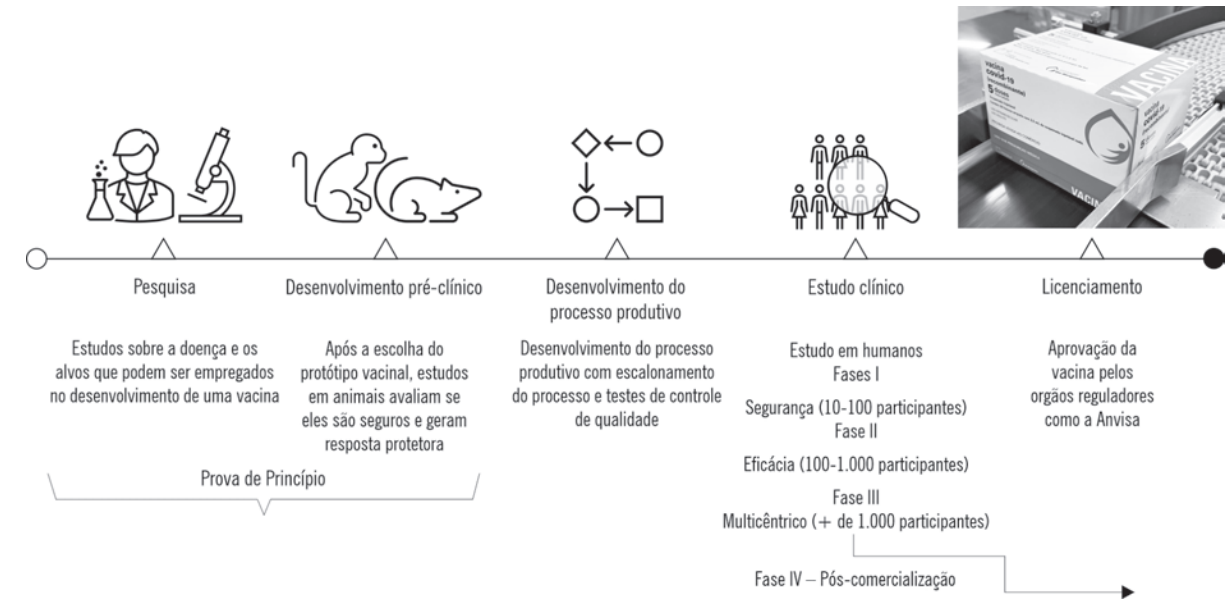


Foto: Rodrigo Pereira.

Fonte: elaborado pelos autores.

A possibilidade de uma nova pandemia era uma situação prevista. O surto de ebola de 2014/15 e outras pandemias recentes destacaram a necessidade urgente de informações centralizadas para orientar e melhorar a coordenação de esforços para desenvolver novos produtos de saúde para doenças e populações negligenciadas. O sucesso para gerar produtos para saúde global de maneira eficaz está na forma de padronizar e priorizar a P&D em doenças identificadas pela OMS como tendo potencial para causar surtos globais. Até outubro de 2021, o CEPI distribuiu mais de US\$ 350 milhões para desenvolver novas vacinas para combater essas doenças (WHO, 2019).

Nesse contexto, em relação à política adotada pela OMS na contenção de emergências sanitárias, alguns fatos relevantes foram capazes de acelerar o desenvolvimento da vacina para o coronavírus SARS-CoV-2. Pode-se destacar o fato de a equipe de pesquisadores do Instituto Jenner, da Universidade de Oxford, liderada pela professora Sarah Gilbert, estar sempre à procura da doença X.

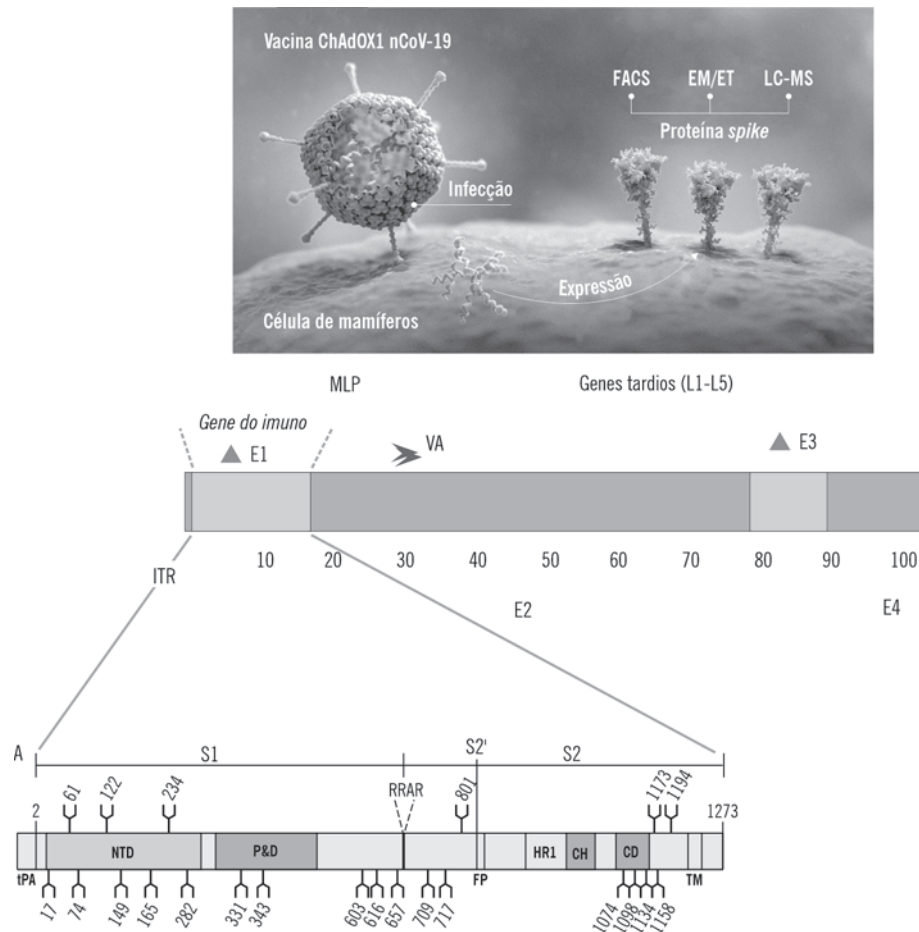
Em entrevista, o professor Andrew Pollard, da equipe de Oxford, reconhece que eles tiveram uma grande vantagem inicial no desenvolvimento da vacina para o coronavírus SARS-CoV-2, uma vez que todo o conhecimento adquirido com SARS em 2003 e com MERS em 2012 pôde ser aplicado no desenvolvimento da vacina atual. Em 2018, um ensaio para avaliar a imunogenicidade e a segurança da vacina ChAdOx1 MERS foi realizado e se mostrou bem tolerado e capaz de gerar uma resposta humoral e celular contra o MERS-CoV (Alharbi *et al.*, 2017). Ao mesmo tempo, outros grupos de pesquisa e empresas também seguiram investindo no desenvolvimento de vetores de adenovírus, o que permitiu um acúmulo ainda maior de conhecimento acerca deste e de diversos outros vetores virais que poderiam ser utilizados em situações críticas. Em 2019, a vacina de vetor viral do vírus recombinante de estomatite vesicular (rVSV), contendo a informação genética que codifica a glicoproteína do ebola (*rVSV-ZEBOV* ou Ervebo34), foi aprovada para comercialização, e em 2019, outra vacina que utilizava o adenovírus heterólogo 26 (Ad26) e o vetor modificado da vacina *Vaccinia Ankara* (MVA), também contra a cepa do vírus ebola do Zaire, foi comercialmente chamada de Zabdeno e Mvabea (*Ad26.ZEBOV + MVA-BN-Filo*), recebendo autorização em 1º de julho de 2020.

No momento em que a doença X surgiu, os pesquisadores de Oxford, bem como todos os outros pesquisadores e empresas envolvidos no desenvolvimento de tecnologias vacinais, usaram todo o conhecimento adquirido previamente nos seus campos de atuação para combater a pandemia da Covid-19 e provar que tinham em mãos a chave para solucionar o problema em tempo recorde.

DESENVOLVIMENTO DA VACINA DE OXFORD

A vacina Oxford é considerada de vetor viral. Uma das vantagens das vacinas de vetores virais é que podem ser consideradas como uma plataforma de desenvolvimento de vacinas chamadas de *plug and play*. O conceito de plataforma *plug and play* envolve a manipulação do genoma do vírus vetor de maneira a retirar um pedaço do vírus original e rapidamente inserir o gene do alvo de interesse, gerando uma rapidez na sua recuperação e testagem. No caso da vacina Oxford, o vetor viral utilizado foi o adenovírus símio Y25 (Figura 3).

Figura 3 – Genoma ChAd-Y25 e a inserção da proteína S



Fonte: adaptado de Watanabe *et al.*, 2021 (CC BY 4.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>>); e Aurisicchio & Ciliberto, 2011 (CC BY 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>>).

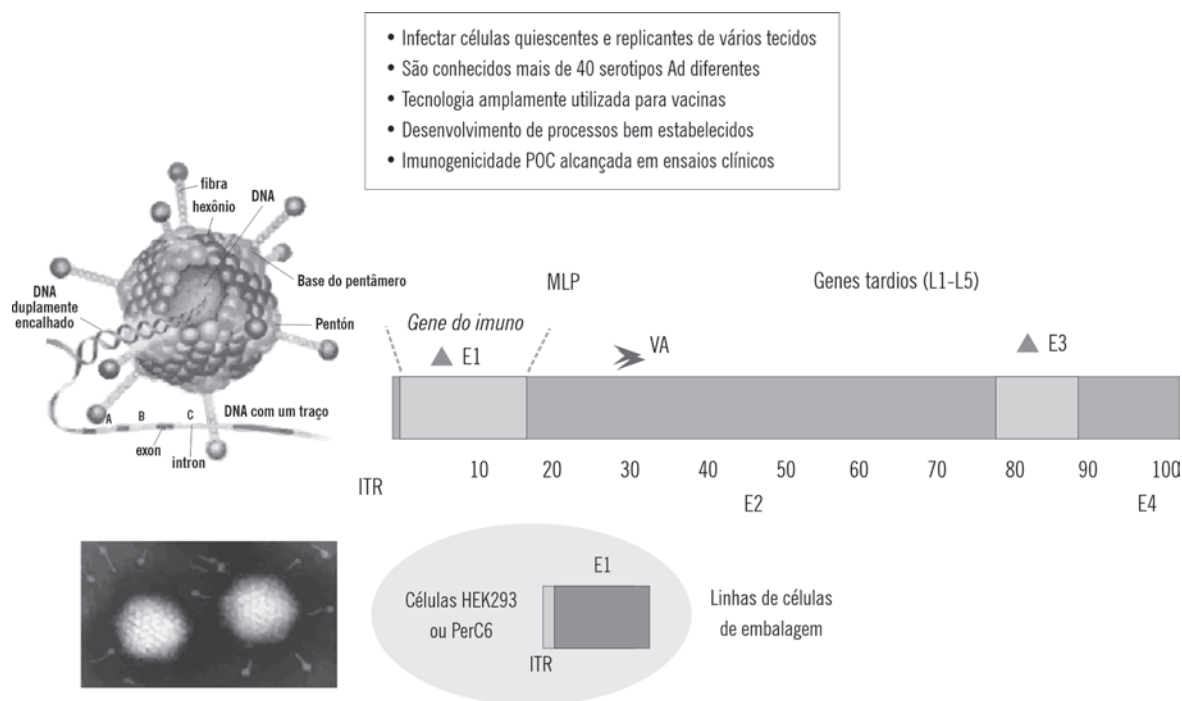
Em janeiro de 2020, a doença vinha se alastrando, causando terror e morte na China. O perigo de espalhamento mundial era iminente, e as experiências anteriores com os demais coronavírus pandêmicos indicavam que o alvo preferencial no coronavírus SARS-CoV-2 era a proteína S (*spike*). Os anticorpos induzidos contra essa proteína se ligam à superfície viral no local exato onde a proteína do vírus faz contato com seu alvo na superfície da célula humana, que no caso do coronavírus SARS-CoV-2 é a molécula chamada de ACE-2. Assim, esses anticorpos atrapalham tal encontro, impedindo a invasão da célula humana pelo vírus e, em consequência, a infecção. Baseados nessas informações, os desenvolvedores de vacinas para combater a Covid-19 utilizando plataformas *plug and play*, até outubro de 2021, escolheram a proteína S como alvo preferencial.

Ainda em janeiro de 2020, a sequência completa do genoma do coronavírus SARS-CoV-2 foi divulgada nos bancos de dados pelos pesquisadores chineses. O avanço tecnológico que possibilitou a rápida divulgação da sequência do vírus foi fundamental para que a equipe de Oxford, liderada pela pesquisadora Sarah Gilbert, pudesse rapidamente construir o vírus ChAdOx1 (Y25) contendo a sequência completa da proteína S. Estava então pronto o primeiro protótipo da vacina utilizada atualmente. Cabe ressaltar, mais uma vez, que os adenovírus

utilizados como vetores vacinais são defectivos em replicação. O que isso significa? Que são incapazes de se multiplicar no organismo humano quando injetados na vacina. Isso se deve ao fato de que os adenovírus vetores foram manipulados e uma parte importante do seu genoma retirada para a inserção do antígeno escolhido. A montagem da partícula durante o processo produtivo somente é possível graças à utilização de células especiais na produção. Essas células, que no caso das vacinas ChadOx são as células HEK-293 (*Human Embryonic Kidney Cells-293*), também foram manipuladas para conter em seu DNA as proteínas virais necessárias para a montagem da partícula do adenovírus que foram retiradas para que ele fosse incapaz de se multiplicar em humanos (Figura 3) (Aurisicchio & Ciliberto, 2011).

A partir desse ponto, como no processo de desenvolvimento de qualquer vacina, era preciso avançar no escalonamento do processo produtivo e obter as doses para os ensaios em animais e os primeiros testes em humanos. As primeiras doses para testes foram produzidas em condições de Boas Práticas de Manufatura (do inglês *Good Manufacturing Practices* – GMP) na própria Universidade de Oxford. Logo depois desses primeiros lotes produzidos, um acordo com a AstraZeneca permitiu o rápido estabelecimento das condições de controle de qualidade e escalonamento da vacina. Nesse período, outros insumos, como os bancos de vírus e banco de células HEK, fundamentais para a produção em larga escala, foram estabelecidos. Em torno da produção de qualquer vacina, existe uma cadeia de suprimentos que precisa ser desenvolvida, aumentando as condições de manufatura em diversos locais do planeta, gerando empregos e condições sanitárias melhores. O acordo para produção industrial da ChAdOx1 nCoV-19 (Figura 4) teve impacto no desenvolvimento de mais de vinte fornecedores de suprimentos em 15 países e mais de vinte centros capazes de realizar as análises de controle de qualidade necessárias. A partir desse movimento inicial e da criação dos bancos de células e vírus, o processo ganhou consistência e pôde ser transferido para diversos locais produtivos mundiais.

Figura 4 – ChAdOx1 nCoV-19



Fonte: adaptado de Aurisicchio & Ciliberto, 2011 (CC BY 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>>).

Paralelamente ao escalonamento da produção, o protótipo vacinal vinha sendo testado em animais, pois é parte dos requisitos para a aprovação do avanço do ensaio para a fase I em humanos nas agências regulatórias dos diversos países. Os primeiros resultados foram publicados em 13 de maio de 2020. Os experimentos iniciais foram feitos para verificar a imunogenicidade, ou seja, se a vacina era capaz de estimular uma resposta imunológica em camundongos. Nesse ensaio, verificou-se que a vacina era capaz de gerar anticorpos do tipo IgG contra as duas porções da proteína *spike* (S1 e S2) e títulos de anticorpos neutralizantes 14 dias após uma única dose. Ainda foi possível observar o surgimento de resposta celular do tipo Th1 após a aplicação da vacina (Graham *et al.*, 2020). É importante ressaltar que esse dado a respeito da resposta de células T foi muito animador, visto que é a resposta mais efetiva contra as infecções virais e era especialmente importante na resposta contra os coronavírus.

Partindo desses resultados animadores, ainda na mesma publicação, os pesquisadores divulgaram também os resultados de ensaios de imunogenicidade e desafio em primatas não humanos (Van Doremalen *et al.*, 2020). Corroborando os dados obtidos anteriormente, nos macacos também foi observado aumento dos anticorpos *anti-spike* e dos anticorpos neutralizantes, além de aumento da frequência de resposta de células T após 14 e 28 dias da dose única de vacina. Após o desafio, a carga viral nos pulmões dos animais vacinados foi significativamente menor do que aquela encontrada nos pulmões dos controles. Além disso, a histopatologia pulmonar revelou que nenhum animal vacinado desenvolveu inflamação em contraste com o maciço infiltrado inflamatório nos animais controle. Assim, a vacina foi eficaz e bem tolerada em animais e poderia ser levada para a esperada próxima etapa: os ensaios clínicos.

A BUSCA DE PARCEIROS PARA O ESCALONAMENTO DA VACINA PARA OS ENSAIOS CLÍNICOS

A Universidade de Oxford possui um centro de produção nos padrões GMP, a Clinical Biomanufacturing Facility (CBF), com mais de vinte anos de experiência em produção de vacinas para testes clínicos de fase inicial. A CBF produziu a maioria das vacinas de vetor viral ChAdOx1 usadas nos testes clínicos de fase I/II executados no Instituto Jenner na era pré-Covid-19, e sua capacidade de produção garantiu as mais de quinhentas doses usadas no ensaio clínico de fase I da vacina de Oxford contra Covid-19.

Com a velocidade em que o desenvolvimento clínico da vacina estava ocorrendo, tornou-se necessário expandir a capacidade de produção de doses necessárias para os múltiplos ensaios clínicos de fase II/III subsequentes. Uma organização de manufatura por contrato (*contract manufacturing organization* – CMO) na Itália, parceira de longa data e que havia fabricado vacinas vetoriais de adenovírus para o Instituto Jenner anteriormente, aceitou o desafio de produzir parte das doses necessárias. A pandemia impôs restrições e desafios logísticos para o transporte das vacinas, e um voo fretado teve de ser providenciado para garantir que não houvesse atrasos nas clínicas do estudo. Outras CMOs foram incorporadas no decorrer do ano para atender à demanda crescente de doses necessárias para a conclusão dos ensaios clínicos.

A produção em escala suficiente para garantir o andamento de ensaios clínicos de fase III no ritmo mais acelerado e seguro possível foi talvez um dos maiores desafios no projeto; ressaltou a necessidade de se estabelecer capacidade produtiva em escala suficiente para produção de milhares de doses precocemente. Atualmente, os parceiros produzindo a vacina contra a Covid-19 são diversos e estão espalhados em diversos países e continentes, contribuindo com mais de um bilhão de doses distribuídas.

ESCALONAMENTO DA PRODUÇÃO FINAL

Finalizada a fase de ensaios clínicos, um dos maiores desafios encontrados para a utilização da vacina em nível global era encontrar empresas farmacêuticas que tivessem a capacidade de produzir bilhões de doses, porém que fossem acessíveis, e isso significava perda de lucro para as empresas.

Nessa busca, a Universidade de Oxford encontrou na AstraZeneca, uma importante indústria farmacêutica europeia, seu parceiro ideal. Em 30 de abril de 2020, a AstraZeneca e a Universidade de Oxford anunciaram um acordo para permitir o desenvolvimento, a fabricação e a distribuição global da vacina (Value Chain Insights, 2020). O contrato assinado entre a AstraZeneca e Oxford Biomédica, especializada em pesquisa, desenvolvimento e fabricação de terapias gênicas e celulares, firmava o compromisso de fornecimento em grau clínico e comercial por um ano da vacina candidata, AD1222. A AstraZeneca teria então acesso ao centro comercial de fabricação, compreendendo cerca de 7.800 metros quadrados da Oxford Biomédica. Em maio do mesmo ano, ainda no início da pandemia que se estenderia por um longo período, o governo do Reino Unido não só compra cem milhões de doses como aporta algo em torno de noventa milhões de euros para aprimoramento da pesquisa e desenvolvimento da vacina. No verão, o volume de casos no Reino Unido começa a cair. Como a intenção era usar a vacina de forma global, considerava-se importante ter ensaios clínicos em outros países e avaliar sua eficácia em diferentes populações. Os ensaios se iniciam no Brasil e na África do Sul (ver capítulo 6).

Conforme abordado nos capítulos 2, 3 e 4, em 31 de julho a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), do Ministério de Saúde do Brasil, e a AstraZeneca assinaram um contrato de encomenda tecnológica (ETEC), que garante a Bio-Manguinhos/Fiocruz o acesso a 100,4 milhões de doses do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) para o processamento final (formulação, envase, revisão, rotulagem e embalagem) e controle de qualidade da vacina Covid-19. Por meio da ETEC, foram estabelecidos os parâmetros da transferência de tecnologia de produção da vacina desenvolvida pela Universidade de Oxford (Reino Unido), visando ao fornecimento do produto nacionalizado a partir do segundo semestre de 2021 (Fiocruz, 2021) (mais informações no capítulo 4).

Após o recebimento das informações técnicas fornecidas pela AstraZeneca, Bio-Manguinhos/Fiocruz, com sua ampla experiência na produção de vacinas, adequou então uma planta industrial especialmente para a produção do IFA da vacina Covid-19. O parque industrial possui aproximadamente 1.200 metros quadrados e é composto por áreas de expansão celular, manipulação do vírus, purificação, filtração, congelamento e armazenamento do IFA, bem como áreas de suporte ao processo, tais como área de preparo de meios e soluções, áreas de lavagem e montagem de materiais e corredores de circulação. Na área principal do processo produtivo, existem três linhas de produção com escala produtiva de mil litros cada um. Cada linha é composta de três biorreatores, sendo um de cinquenta litros, um de duzentos litros e um de mil litros, bem como pelos equipamentos de purificação subsequentes (mais informações no capítulo 9).

Em março de 2021, Bio-Manguinhos/Fiocruz anunciou o início da produção em larga escala da vacina Covid-19 e desde então tem feito entregas semanais do imunizante ao Programa Nacional de Imunizações (PNI). Em outubro, a Fiocruz ultrapassou a marca de 114 milhões de doses entregues com o IFA importado. Bio-Manguinhos/Fiocruz tem capacidade de produzir cerca de 6,5 milhões de doses da vacina por dia (Fiocruz, 2021).

No início de 2021, Bio-Manguinhos/Fiocruz recebeu dois bancos, um de células e outro de vírus, para o início da produção do IFA 100% nacional da vacina Covid-19. Os bancos de células e de vírus concretizam a transferência de tecnologia e são a base para o início da produção nacional. Em abril de 2021, a Fiocruz recebeu uma inspeção da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que verificou as condições técnico-operacionais da planta industrial onde será produzido o IFA nacional.

O amplo conhecimento de Bio-Manguinhos/Fiocruz na produção de biofármacos em larga escala com certeza foi um facilitador, além do parque industrial montado com biorreatores existentes e dos profissionais qualificados e com experiência na produção de células e vírus em larga escala (Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2021). A previsão era de que em março de 2022 a Fiocruz começasse a entregar vacinas 100% produzidas em Bio-Manguinhos/Fiocruz (Fiocruz, 2021) (mais informações nos capítulos 8 e 9).

ACORDO DE BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ COM OXFORD/ASTRAZENECA

Diversos aspectos foram levados em consideração para a escolha da vacina/tecnologia desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com a AstraZeneca para incorporação e fabricação por Bio-Manguinhos/Fiocruz, conforme abordado nos capítulos 2 e 3 deste livro. Dentre esses aspectos, foram de especial relevância a tecnologia utilizada, a experiência do Instituto Jenner, o amplo conhecimento e experiência de Bio-Manguinhos/Fiocruz em produção de células de mamífero e vírus em larga escala e a disposição da AstraZeneca de fazer uma completa transferência de tecnologia para garantir produção nacional. A transferência completa da tecnologia irá proporcionar independência e soberania nacional, portanto, foi um fator crítico nesse acordo. Mais do que isso, a exigência de Oxford para que a vacina fosse fornecida sem fins lucrativos para utilização até o fim da pandemia trouxe um reforço para a escolha. Por causa dessa exigência, essa vacina tem o menor preço por dose, entre US\$ 2,50 e US\$ 4,00, o que aumenta a possibilidade de utilização por países em desenvolvimento. Os pesquisadores sabiam que essa condição incomum seria fundamental para o futuro da Covid-19 – afinal de contas, o desafio era, e ainda é, garantir acesso universal à vacina. Com as possibilidades de transporte de alta velocidade atuais e a globalização, todos somente estarão livres dessa doença em um contexto de imunidade coletiva global. Esse conceito tem se provado verdadeiro atualmente. Os países desenvolvidos, que imunizaram boa parte da sua população, têm vivenciado o recrudescimento de casos em razão de variantes que surgem nos países em que a imunização é ainda pífia (Wouters *et al.*, 2021).

Sendo Bio-Manguinhos/Fiocruz o maior *hub* de produção de vacinas na América Latina e um fornecedor pré-qualificado pela OMS, a incorporação completa dessa tecnologia para a produção nacional da vacina, aliada à sua comercialização sem fins lucrativos, certamente fará toda a diferença para levar essa vacina de forma humanitária aos diversos países atendidos pelos consórcios globais de fornecimento.

REFERÊNCIAS

-
- | | |
|---|--|
| <p>ALHARBI, N. K. <i>et al.</i> ChAdOx1 and MVA based vaccine candidates against MERS-CoV elicit neutralising antibodies and cellular immune responses in mice. <i>Vaccine</i>, 35(30): 3.780-3.788, 2017.</p> <p>APPAIAHGARI, M. B. & VRATI, S. Adenoviruses as gene/vaccine delivery vectors: Promises and pitfalls. <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i>, 15(3): 337-351, 2015.</p> <p>AURISICCHIO, L. & CILIBERTO, G. Emerging cancer vaccines: The promise of genetic vectors. <i>Cancers</i>, 3(3): 3.687-3.713, 2011.</p> | <p>BETT, A. J. <i>et al.</i> An efficient and flexible system for construction of adenovirus vectors with insertions or deletions in early regions 1 and 3. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i>, 91(19): 8.802-8.806, 1994.</p> <p>BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. Informações sobre a vacina Covid-19. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/vacinas/informacoes-sobre-a-vacina-COVID-19>. Acesso em: 10 out. 2021.</p> <p>BLACK, S. <i>et al.</i> Transforming vaccine development. <i>Seminars in Immunology</i>, 50, 2020.</p> |
|---|--|

- BUCHBINDER, S. P. *et al.* Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *The Lancet*, 372(9.653): 1.881-1.893, 2008.
- CASIMIRO, D. R. *et al.* Comparative Immunogenicity in Rhesus Monkeys of DNA Plasmid, Recombinant Vaccinia Virus, and Replication-Defective Adenovirus Vectors Expressing a Human Immunodeficiency Virus Type 1 gag Gene. *Journal of Virology*, 77(11): 6.305-6.313, 2003.
- CROSS, S. *et al.* Who funded the research behind the Oxford-AstraZeneca Covid-19 vaccine? *MedRxiv Preprints*, 2021.
- CRYSTAL, R. G. Adenovirus: The first effective in vivo gene delivery vector. *Human Gene Therapy*, 25(1): 3-11, 2014.
- DICKS, M. D. J. *et al.* A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: Improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS One*, 7(7), 2012.
- DUDAREVA, M. *et al.* Prevalence of serum neutralizing antibodies against chimpanzee adenovirus 63 and human adenovirus 5 in Kenyan Children, in the context of vaccine vector efficacy. *Vaccine*, 27(27): 3.501-3.504, 2009.
- EWER, K. *et al.* Chimpanzee adenoviral vectors as vaccines for outbreak pathogens. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 13(12): 3.020-3.032, 2017.
- FITZGERALD, D. W. *et al.* An Ad5-vectored HIV-1 vaccine elicits cell-mediated immunity but does not affect disease progression in HIV-1-infected male subjects: Results from a randomized placebo-controlled trial (The step study). *Journal of Infectious Diseases*, 203(6): 765-772, 2011.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Vacinas contra a Covid-19. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/vacinasCOVID19>>. Acesso em: 10 out. 2021.
- GRAHAM, S. P. *et al.* Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored Covid-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *NPJ Vaccines*, 5(1): 69, 2020.
- HAMMER, S. M. *et al.* Efficacy trial of a DNA/rAd5 HIV-1 preventive vaccine. *New England Journal of Medicine*, 369(22): 2.083-2.092, 2013.
- HILLIS, W. & GOODMAN, R. Serologic classification of chimpanzee adenoviruses by hemagglutination and hemagglutination inhibition. *The Journal of Immunology*, 103: 1.089-1.095, 1969.
- KOBINGER, G. P. *et al.* Chimpanzee adenovirus vaccine protects against Zaire Ebola virus. *Virology*, 346(2): 394-401, 2006.
- LU, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10.224): 565-574, 2020.
- MODJARRAD, K. MERS-CoV vaccine candidates in development: the current landscape. *Vaccine*, 34(26): 2.982-2.987, 2016.
- PLOTKIN, S. A. *et al.* *Plotkin's Vaccines*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.
- PRIDDY, F. H. *et al.* Safety and immunogenicity of a replication-incompetent adenovirus type 5 HIV-1 clade B gag/pol/nef vaccine in healthy adults. *Clinical Infectious Diseases*, 46(11): 1.769-1.781, 2008.
- REDE D'OR SÃO LUIZ. Tipos de vacina contra a Covid-19: o que temos aprovado para uso no Brasil. Disponível em: <www.rededorsaoluiz.com.br/noticias/artigo/tipos-de-vacina-contra-a-COVID-19-o-que-temos-aprovado-para-uso-no-brasil>. Acesso em: 10 out. 2021.
- TATSIS, N. & ERTL, H. C. J. Adenoviruses as vaccine vectors. *Molecular Therapy*, 10(4): 616-629, 2004.
- TATSIS, N. *et al.* A CD46-binding chimpanzee adenovirus vector as a vaccine carrier. *Molecular Therapy*, 15(3): 608-617, 2007.
- VALUE CHAIN INSIGHTS. CDMO, CMO, Supplier Roundup in Supporting Covid-19 Projects. Disponível em: <www.dcatvci.org/top-industry-news/cdmo-cmo-supplier-roundup-in-supporting-covid-19-projects-6/>. Acesso em: 10 out. 2021.
- VAN DOREMALEN, N. *et al.* ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*, 586(7.830): 578-582, 2020.
- WATANABE, Y. *et al.* Native-like SARS-CoV-2 spike glycoprotein expressed by ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccine. *ACS Central Science*, 7(4): 594-602, 2021.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Smarter research & development to tackle global health priorities, 15 May 2019. Disponível em: <www.who.int/news/item/15-05-2019-smarter-research-development-to-tackle-global-health-priorities>. Acesso em: 10 out. 2021.
- WOUTERS, O. J. *et al.* Challenges in ensuring global access to Covid-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *The Lancet*, 397(10.278): 1.023-1.034, 2021.

WU, L. *et al.* Open-label phase I clinical trial of Ad5-EBOV in Africans in China. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 13(9): 2.078-2.085, 2017.

XIANG, Z. *et al.* Novel, chimpanzee serotype 68-based adenoviral vaccine carrier for induction of antibodies to a transgene product. *Journal of Virology*, 76(6): 2.667-2.675, 2002.

ZHU, F.-C. *et al.* Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored Covid-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, 396(10.249): 479-488, 2020a.

ZHU, N. *et al.* A Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8): 727-733, 2020b.

Maria de Lourdes de Sousa Maia, Tatiana Guimarães de Noronha,
Eliane Matos dos Santos, Sue Ann Costa Clemens e Isabela Garrido Gonzalez

Neste capítulo, abordam-se as principais diferenças entre os ensaios clínicos conduzidos na via tradicional de desenvolvimento de vacinas e aqueles conduzidos visando ao registro em situação emergencial. Especificamente no contexto da pandemia pela Covid-19, são expostas as principais estratégias utilizadas para o desenvolvimento clínico acelerado da vacina ChAdOx1 nCov-19 no Brasil e no mundo, assim como a sua avaliação e os principais resultados observados.

CONTEXTUALIZAÇÃO

A doença desconhecida assolava o mundo, levando vidas e trazendo o pânico. O caos estava instalado, a saúde global ameaçada. Os líderes de governo tateavam estratégias desconhecidas, e a única certeza era uma pandemia jamais vivenciada pelas últimas gerações. À ciência coube parte da solução; a esperança estava nas mãos dos cientistas que trariam a vacina. Os desafios que se impuseram eram muitos, mas todos precisavam trazer uma vacina para a população o mais rápido possível. Na busca por uma vacina, o Brasil entrou nessa corrida que ajudou a Universidade de Oxford/AstraZeneca a registrar uma vacina contra Covid-19 ainda em 2020.

Em dezembro de 2019, diversos casos de pneumonia de origem desconhecida foram reportados em Wuhan, China (Huang *et al.*, 2020). O agente causador da epidemia foi identificado como um betacoronavírus, cujo genoma apresenta 79% de homologia¹ com a sequência gênica do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV; epidemia de 2003) – tendo sido, por isso, nomeado SARS-CoV-2 – e 50% de homologia com o coronavírus responsável pela síndrome respiratória aguda do Oriente Médio (MERS-CoV), membro da linhagem C do betacoronavírus (Amanat & Krammer, 2020; Wrapp *et al.*, 2020). O novo coronavírus é facilmente transmitido entre humanos, o que permitiu que se disseminasse rapidamente pelo mundo. Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a Covid-19 (doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2) como uma emergência de saúde pública de âmbito internacional, e em 11 de março de 2020 reconheceu tratar-se de uma pandemia (WHO, 2020a; Wrapp *et al.*, 2020). Diante desse cenário, tornou-se urgente o desenvolvimento de vacinas que pudessem ser disponibilizadas rápida e globalmente.

¹ Homologia: o mesmo órgão em todas as variedades de forma e função (Owen, 1843).

Essa necessidade de desenvolver rapidamente um imunizante contra o coronavírus SARS-CoV-2 surgiu em um momento de maior entendimento científico, inclusive em áreas como genômica e biologia estrutural, corroborando uma nova era na pesquisa de vacinas (Lurie *et al.*, 2020). Em janeiro de 2020, o genoma do coronavírus SARS-CoV-2 era conhecido, o que possibilitou que cientistas de todo o mundo iniciassem a pesquisa e o desenvolvimento de uma vacina precocemente. Em 11 e 12 de fevereiro de 2020, cientistas mundiais se reuniram na sede da OMS, em Genebra, para avaliar o nível atual de conhecimento sobre o novo vírus, chegar a um acordo sobre questões críticas de pesquisa que precisavam ser respondidas com urgência e encontrar maneiras de trabalhar juntos para acelerar e financiar pesquisas prioritárias, a fim de reduzir o impacto da pandemia e definir planos. Com base na resposta às recentes epidemias do vírus ebola, SARS-CoV e MERS-CoV, o projeto da OMS *R&D Blueprint* facilitou uma resposta coordenada e acelerada à Covid-19, incluindo um programa de pesquisa e desenvolvimento de imunizantes sem precedentes em termos de escala e velocidade.

Por serem produtos biológicos complexos administrados a milhões de pessoas, em geral saudáveis, as vacinas estão entre os produtos mais cuidadosamente avaliados. Historicamente, levam-se anos para se desenvolver uma vacina, desde a descoberta inicial até a sua aprovação pelos órgãos regulatórios. Etapa fundamental nesse processo é o chamado desenvolvimento clínico de vacinas, composto por diversos ensaios clínicos, os quais avaliam, em termos gerais, a sua segurança para uso em seres humanos e o seu desempenho na prevenção da doença-alvo, principalmente em termos de eficácia e imunogenicidade. Em situações habituais, o desenvolvimento de uma vacina pode levar cerca de dez anos, o que torna inviável o controle de uma pandemia com a magnitude da Covid-19.

Assim, devido à necessidade imperativa de celeridade, um novo paradigma pandêmico surgiu, culminando com um início rápido e a execução paralela de diversas etapas da pesquisa, além de uma avaliação regulatória das vacinas que foi baseada em um equilíbrio entre segurança, imunogenicidade, eficácia e velocidade (Kesselheim *et al.*, 2021). Neste capítulo, apresenta-se uma visão geral sobre o desenvolvimento clínico da vacina Covid-19 recombinante, produzida no Brasil por Bio-Manguinhos/Fiocruz em parceria com a AstraZeneca e a Universidade de Oxford a partir do desenvolvimento da vacina ChAdOx1 nCoV-19.

São abordadas as principais diferenças entre os ensaios clínicos conduzidos na via tradicional de desenvolvimento de vacinas e aqueles conduzidos visando ao registro em situação emergencial. Especificamente, no contexto da pandemia pela Covid-19, são expostas as principais estratégias utilizadas para o desenvolvimento clínico acelerado da vacina ChAdOx1 nCov-19 no Brasil e no mundo, assim como a sua avaliação e os principais resultados observados.

Saiba mais

Critérios de avaliação regulatória:

- **Segurança:** avaliação em relação ao risco que a vacina traz à saúde.
- **Imunogenicidade:** capacidade da vacina em estimular o sistema imunológico a produzir anticorpos.
- **Eficácia:** efeito esperado da vacina, no cenário de ensaio clínico pré-registro.

ENSAIOS CLÍNICOS PARA REGISTRO SANITÁRIO PELA VIA TRADICIONAL

Com base na definição do perfil do produto-alvo das vacinas candidatas a registro (do inglês *Target Product Profile* – TPP), é elaborado e periodicamente revisado o seu Plano de Desenvolvimento Clínico (do inglês *Clinical Development Plan* – CDP). Composto por ensaios clínicos, o CDP pode variar em complexidade de acordo com a plataforma tecnológica utilizada, faixa etária alvo da vacinação e aplicabilidade da vacina, dentre outros fatores, o que, em situações tradicionais de desenvolvimento, pode levar cerca de dez anos até a obtenção do registro da vacina na agência regulatória local – no caso do Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (Han, 2015).

Os ensaios clínicos podem ocorrer antes do registro sanitário do produto (as chamadas fases I, II e III) ou mesmo após (os chamados estudos de fase IV), caso sejam mantidas as indicações contidas em bula. A fase I frequentemente começa explorando a segurança de diferentes quantidades do(s) antígeno(s) que compõe(m) as doses de formulação das vacinas candidatas, com ou sem um adjuvante. É comum que as respostas imunes aos componentes antigênicos também sejam exploradas. Na maioria dos casos, os primeiros ensaios clínicos são realizados em adultos saudáveis, preferencialmente aqueles que não apresentam histórico de exposição anterior ao(s) organismo(s) contra o(s) qual(is) a vacina candidata se destina a proteger.

A fase II, na maioria dos casos, é conduzida em indivíduos que representam a população-alvo da vacina no momento do registro. Os ensaios relacionados a essa fase geralmente são realizados para fornecer dados de segurança e imunogenicidade utilizados na seleção das formulações candidatas à vacina. Para vacinas voltadas aos extremos etários, como lactentes e idosos, é recomendado um escalonamento etário, especialmente para avaliação de segurança. As análises começam por adultos jovens, em geral saudáveis, escalonando ou *desescalando* as faixas etárias, de acordo com o(s) público(s)-alvo da vacina candidata. Esse escalonamento etário pode ser importante para avaliação de eficácia e/ou imunogenicidade, pois as particularidades dos grupos etários podem demandar esquemas vacinais diversos, com diferentes quantidades de doses para uma mesma vacina.

Na fase III, os ensaios clínicos conhecidos como *pivotalis* (em inglês, *pivot trial*) ou estudos principais têm como objetivo fornecer evidências clínicas robustas em apoio ao registro da vacina. É comum que as formulações experimentais usadas em testes principais sejam fabricadas usando processos validados e sejam liberados os lotes da mesma forma que o pretendido para o produto comercial. Os ensaios principais podem ser concebidos para fornecer uma estimativa da eficácia da vacina ou uma indicação da capacidade da prevenção de doenças com base nos dados de imunogenicidade (WHO, 2016).

Em geral, na via tradicional de desenvolvimento clínico de vacinas, os ensaios clínicos contemplados no CDP são planejados em uma sequência linear de fases. Durante e entre essas fases, ocorrem várias pausas para análise de dados ou verificações do processo de manufatura, para a decisão sobre continuar, ou não, para a próxima fase (Figura 1). Isso se justifica pois o desenvolvimento de vacinas é um processo moroso e caro. Assim, além de requisitos estritos de qualidade, segurança e eficácia avaliados para uso em seres humanos em larga escala, os desenvolvedores e produtores avaliam questões relacionadas ao rendimento do produto e retorno financeiro em escala comercial. Nesse contexto, várias vacinas candidatas começam na fase pré-clínica, algumas vão para as primeiras fases clínicas, porém, poucas chegam ao registro sanitário (Lurie *et al.*, 2020).

Figura 1 – Desenvolvimento tradicional



Ilustrado por: Diego Destro.
Fonte: elaborado pelos autores.

No entanto, em situações de pandemia, como a da Covid-19, esse processo sequencial precisou ser revisto, muitas vezes com sobreposição de etapas clínicas, para disponibilizar para a população, em menos de 12 meses, produtos que levariam anos para autorização para uso.

Saiba mais

Conceitos importantes:

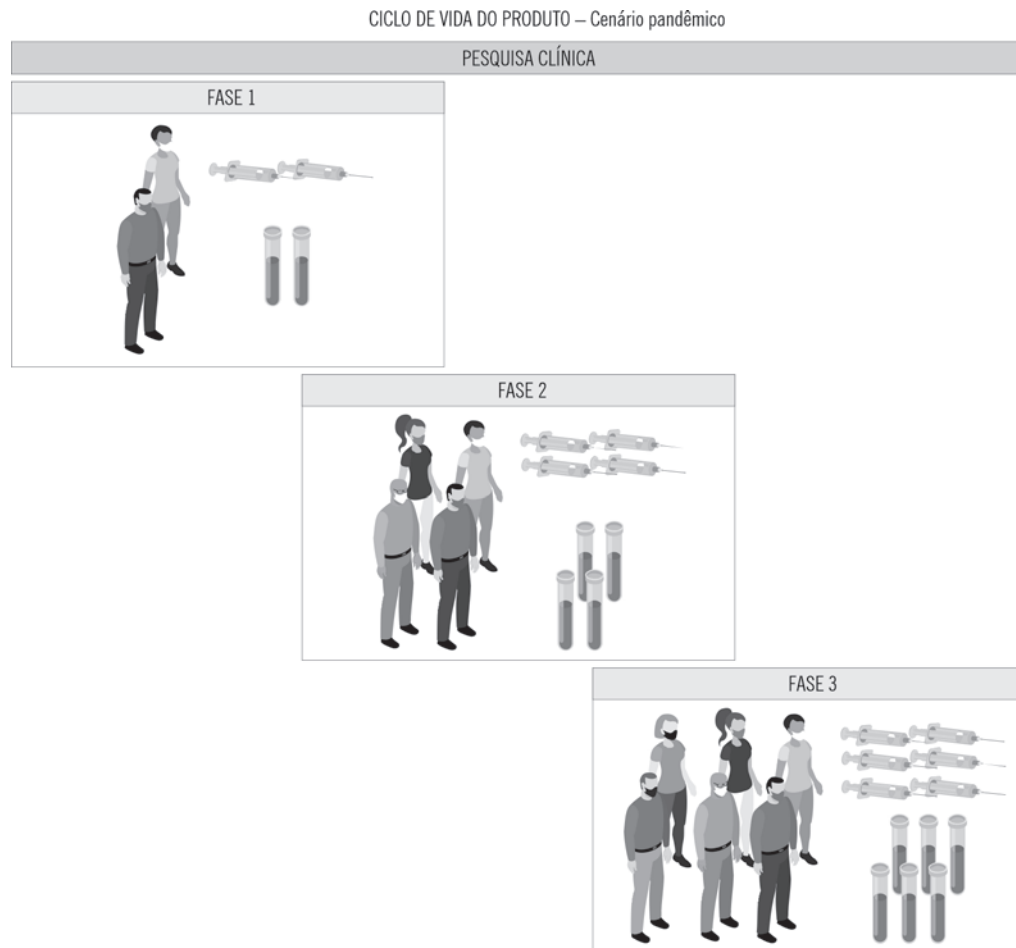
- *Target Product Profile (TPP)*: características desejadas para a vacina a ser desenvolvida.
- *Clinical Development Plan (CDP)*: estudos clínicos planejados para o registro da vacina.
- **Ensaio clínico**: estudos adequadamente planejados pelos desenvolvedores e controlados por instâncias éticas e regulatórias, com a finalidade de demonstrar a eficácia e a segurança do produto em desenvolvimento para uso em humanos, especialmente na sua população-alvo (ex.: crianças, idosos, indivíduos com comorbidades).
- **Estudos pivotais**: são usualmente estudos experimentais bem controlados utilizando grupo controle ou parcialmente controlados (Anvisa, 2020b).
- **Antígenos**: substância estranha ao organismo do hospedeiro; porção ou produto de um agente biológico (ex.: proteína, polissacarídeo, vírus ou partícula viral, toxina bacteriana etc.) capaz de estimular resposta imunológica específica com formação de anticorpos (SBIm, 2021).

ENSAIOS CLÍNICOS PARA AUTORIZAÇÃO DE USO OU REGISTRO SANITÁRIO EM EMERGÊNCIAS

Em janeiro de 2020, a OMS declarou a Covid-19 como situação de emergência sanitária global. Considerando-se que uma vacina disponível seria uma das medidas eficazes para o controle da transmissão viral e redução da morbimortalidade, o desenvolvimento e a aprovação de uma nova vacina não poderiam seguir a via tradicional. O mundo precisava de uma vacina urgentemente. Portanto, a OMS, várias agências regulatórias nacionais e regionais, a comunidade científica e diversos produtores uniram esforços para o planejamento e a realização de ensaios clínicos de maneira otimizada (Figura 2), assim como para a avaliação dos seus resultados continuamente, para obter o registro ou autorização para uso emergencial, como o caso do Brasil.

O aconselhamento das agências regulatórias às empresas desenvolvedoras de vacinas sobre os requisitos regulamentares ajudou a garantir que padrões de segurança e eficácia fossem incorporados no início do processo e que não fossem comprometidos pelo desenvolvimento acelerado (ver capítulo 7). A mobilização de recursos para vacinas Covid-19 foi realizada simultaneamente, permitindo a aceleração do desenvolvimento e da fabricação de vacinas. Assim, as empresas puderam usar várias abordagens para comprimir o cronograma de desenvolvimento (Figura 2). Com isso, foi possível expandir a capacidade de fabricação e a produção em larga escala, para facilitar a introdução imediata das vacinas nos planos nacionais de imunização, após a sua aprovação.

Figura 2 – Diferenças entre o desenvolvimento clínico de vacinas pela rota tradicional e o desenvolvimento acelerado no contexto pandêmico



Ilustrado por: Diego Destro.

Fonte: elaborado pelos autores.

CONDUÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS PARA USO EMERGENCIAL

De acordo com o perfil do produto-alvo (TPP) publicado pela OMS em abril de 2020, no contexto da pandemia pela Covid-19, uma plataforma ideal para desenvolvimento de uma vacina contra o coronavírus SARS-CoV-2 seria aquela que: 1) permitisse uma rápida transição entre as fases de sequenciamento viral e ensaios clínicos; 2) fosse eficaz após uma ou duas doses; além de 3) eficaz nas populações-alvo, como idosos e pessoas com comorbidades – incluindo indivíduos imunocomprometidos; 4) proporcionasse resposta imune por um mínimo de seis meses, tanto humoral quanto citotóxica; 5) reduzisse a transmissão do vírus para os contactantes; e ainda 6) possibilitasse fabricação em grande escala e em curto período (Amanat & Krammer, 2020; Lurie *et al.*, 2020; Thanh Le *et al.*, 2020; WHO, 2020a).

Devido a maior investimento em pesquisa, houve um desenvolvimento tecnológico significativo na última década, proporcionando o aparecimento de novas plataformas para o desenvolvimento de vacinas. A plataforma de vetor viral tem por característica a introdução de proteínas imunogênicas da superfície viral em carreadores que seriam vetores virais (replicante e não replicante). As vacinas de vetores virais podem induzir altos níveis de expressão de antígenos, permitindo que a pessoa imunizada desenvolva uma resposta imune robusta contra o patógeno-alvo. Os ensaios clínicos dessa plataforma realizados até hoje confirmaram que é uma tecnologia segura e que induz tanto anticorpos neutralizantes quanto resposta imune celular citotóxica. Ademais, vacinas de vetor viral não replicantes têm sido usadas em indivíduos imunocomprometidos sem preocupações de segurança. Todas essas características, atreladas ao fato de que tais vacinas podem ser fabricadas em grande escala e com custo reduzido, tornaram essa plataforma uma candidata promissora para o desenvolvimento de imunizantes para a prevenção da Covid-19 (Lundstrom, 2020; Ura *et al.*, 2021).

Os vetores de adenovírus são atraentes para vacinação de humanos, pois têm grande expressão transgene, proporcionando expressão episomal transitória em uma ampla gama de células hospedeiras. Além disso, são facilmente cultivados em títulos elevados (Lundstrom, 2020; Ura *et al.*, 2021).

No caso da vacina desenvolvida pelo Instituto Jenner, da Universidade de Oxford, o ChAdOx1 é um vetor de adenovírus símio não replicante. A soroprevalência de anticorpos contra o adenovírus símio na população humana foi encontrada em 0% dos indivíduos testados no Reino Unido e em 9% em Gâmbia (Dicks *et al.*, 2012). Em estudos conduzidos previamente pelo Instituto Jenner, demonstrou-se que uma única dose de ChAdOx1 MERS, que codifica a proteína *spike* do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio, protegeu primatas não humanos contra a doença induzida pelo MERS-CoV (Van Doremalen *et al.*, 2020). Após o surgimento do coronavírus SARS-CoV-2 e o conhecimento do seu genoma, no final de janeiro de 2020, o Instituto Jenner desenvolveu uma vacina que tem o vetor ChAdOx1 como base e que codifica a proteína *spike* do coronavírus SARS-CoV-2. No início de fevereiro de 2020, o Clinical BioManufacturing Facility (University of Oxford, Oxford, Reino Unido) iniciou a manufatura do primeiro lote da vacina ChAdOx1 n-Cov-19.

O engajamento precoce com as autoridades regulatórias e o rápido retorno obtido foram essenciais para o desenvolvimento da vacina ChAdOx1 nCoV-19. A agência regulatória do Reino Unido (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) foi flexível e responsiva, e ao adotar o processo de revisão contínua do estudo, os cronogramas foram acelerados, contribuindo para o rápido andamento das diferentes etapas da pesquisa. Com o aval da Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) e do comitê de ética britânico, as experiências clínicas anteriores da Universidade de Oxford com vacinas de vetor viral com adenovírus símio (ChAdOx1) que codificavam outros antígenos foram utilizadas na pesquisa e no desenvolvimento da vacina ChAdOx1 nCoV-19.

Antes dos estudos atuais com o coronavírus SARS-CoV-2, vacinas de vetor viral ChAdOx1 expressando diferentes antígenos – influenza (proteína de fusão NP+M1), tuberculose (85A), câncer de próstata (5T4), malária (LS2), chicungunha (poliproteína estrutural), zika (prM e E) – foram utilizadas em mais de 320 voluntários saudáveis que participaram de ensaios clínicos realizados pela Universidade de Oxford, no Reino Unido e em outros países. Mais importante: uma vacina de vetor viral de ChAdOx1 expressando a proteína *spike* total de outro betacoronavírus, o MERS-CoV, foi administrada a 31 participantes, naquela ocasião, como parte dos estudos MERS001 e MERS002. Nenhum desses ensaios clínicos mencionados relatou eventos adversos sérios associados à administração de ChAdOx1, que apresentou um perfil adequado de segurança (Antrobus *et al.*, 2014; Coughlan *et al.*, 2018; Folegatti *et al.*, 2020a; Modjarrad, 2016; Wilkie *et al.*, 2020).

Para o desenvolvimento da vacina contra Covid-19, a brochura do investigador, documento obrigatório que faz parte do pacote de submissão regulatória, resumia todos os ensaios com o vetor viral ChAdOx1 preexistentes, reunindo todas as doses, exposições e formulações de estudos prévios, juntamente com dados de segurança e tolerabilidade, ou seja, eventos adversos toleráveis. A possibilidade de se referir a todas essas experiências clínicas e não clínicas de produtos muito semelhantes, especialmente a vacina ChAdOx1 MERS, foi claramente um fator crítico para o desenvolvimento acelerado da vacina de Oxford/AstraZeneca, que estava oito semanas à frente das outras vacinas em desenvolvimento.

Estudos de toxicidade em modelo animal foram conduzidos simultaneamente com os estudos clínicos, pois os órgãos regulatórios consideraram que os resultados de estudos de toxicidade em modelo animal com a vacina contra MERS-CoV eram satisfatórios para o início dos estudos em humanos com segurança. Devido à preocupação com o risco de exacerbação da doença após imunização contra o coronavírus SARS-CoV-2, uma exigência das autoridades regulatórias foi a execução de estudos de *animal challenge* em primatas não humanos. A análise interina desses resultados, somada à possibilidade de uso dos resultados não clínicos do modelo animal da vacina ChAdOx1 MERS, permitiu que os estudos de fase I – *First in Human* – tivessem início em abril de 2020. Adicionalmente, a possibilidade de manufaturar a vacina ChAdOx1 nCoV-19 no Clinical BioManufacturing Facility (University of Oxford), de acordo com as Boas Práticas de Manufatura, paralelamente aos estudos de fase não clínica, também contribuiu para o início precoce da fase clínica.

Estudos preliminares evidenciaram que uma única dose de ChAdOx1 MERS protegeu primatas não humanos contra a doença induzida por MERS-CoV, e os dados de um ensaio clínico de fase I mostraram que ChAdOx1 MERS foi segura e bem tolerada em todas as três doses testadas (5×10^9 partículas virais, $2,5 \times 10^{10}$ partículas virais e 5×10^{10} partículas virais). Ademais, a dose de maior concentração de partículas virais induziu respostas humorais e celulares contra MERS-CoV em todos os vacinados, dentro de um mês após a imunização. Isso tornou possível a não realização da etapa de *dose finding* para a vacina ChAdOx1 nCoV-19, porque a experiência prévia com a vacina ChAdOx1 MERS permitiu que a dose de 5×10^{10} partículas virais fosse escolhida por ter induzido resposta tanto imune humoral quanto citotóxica em todos os participantes imunizados na fase I desse estudo, além de ter sido segura e bem tolerada (Folegatti *et al.*, 2020a, 2020b).

A velocidade de recrutamento também foi sem precedentes. Entre 23 de abril e 21 de maio de 2020, 1.077 participantes foram recrutados em um ensaio clínico randomizado controlado de fase I/II da vacina ChAdOx1 nCoV-19 em comparação com a vacina meningocócica dos grupos A, C, W-135 e Y conjugada (MenACWY; Nimenrix, Pfizer, Reino Unido) como vacina de controle, em adultos saudáveis, no Reino Unido. Nesse estudo, foram avaliadas a imunogenicidade, a reatogenicidade e a segurança da vacinação com 5×10^{10} partículas virais da vacina ChAdOx1 nCoV-19 em regimes de dose única e duas doses. Denominado COV001, esse estudo apresentou um tamanho amostral bem maior que o habitual, o que resultou em dados de segurança consistentes, permitindo que as autoridades regulatórias dispusessem de respaldo científico suficiente para autorizar o início

da fase subsequente do estudo. Ademais, COV001 também dispunha de um seguimento contínuo pelo Comitê de Monitoramento de Dados e de Segurança, do inglês Data and Safety Monitoring Board (DSMB), que ao analisar os dados em tempo real assegurou, especialmente, a segurança dos participantes e a condução do estudo segundo as normas de Boas Práticas Clínicas (BPC). Diante de qualquer suspeita de sinais em relação à segurança, o estudo seria, então, pausado para investigações detalhadas. O DSMB também realizou análises contínuas dos resultados gerados, permitindo que as etapas fossem avançando mais rapidamente, como o escalonamento da vacinação por idade. A análise dos resultados de segurança da imunização da faixa etária mais jovem permitiu o escalonamento gradativo, apesar de célere, para imunização dos idosos (Folegatti *et al.*, 2020b).

Saiba mais

Outros conceitos importantes:

- **Resposta imune humoral:** tipo de resposta imune adaptativa mediada por anticorpos que são produzidos por linfócitos B.
- **Resposta imune citotóxica:** tipo de resposta imune adaptativa que é mediada por linfócitos T CD-8+, o qual promove a destruição de células infectadas.
- **Vetores virais:** o vetor é um vírus enfraquecido, que não causa doença e serve de carreador para o material genético do vírus da doença (ex.: Covid-19) para a qual se pretende que o indivíduo desenvolva proteção.
- **Imunocomprometido:** significa ter um sistema imunológico enfraquecido, o que reduz a capacidade do corpo de combater infecções e outras doenças (Campos, 2021).
- **Adenovírus:** os adenovírus humanos (HAdV) causam uma variedade de infecções, tais como as respiratórias agudas, gastrointestinais, oculares, do trato urinário e ainda síndromes neurológicas graves (Ferreira *et al.*, 2014).
- **Expressão transgene:** um transgene é um gene artificial, manipulado no laboratório de biologia molecular, que incorpora todos os elementos apropriados essenciais para a expressão do gene geralmente derivado de uma espécie diferente (Nishu *et al.*, 2020).
- **Expressão episomal:** expressão do material genético de forma circular, sem ocorrer integração com o material genético celular ("HPV", 2017).
- **Soroprevalência:** é o número de indivíduos soropositivos em determinado grupo populacional em período de tempo e lugar definidos (Mimi, 2021).
- **Proteína *spike*:** a proteína spike é associada à capacidade de entrada do patógeno nas células humanas e é um dos principais alvos dos anticorpos neutralizantes produzidos pelo organismo para bloquear o vírus (Ferreira, 2021).
- **Adenovírus símio:** adenovírus de primata antropeide (Campos, 2021).
- **Toxicidade:** é a medida do potencial tóxico de uma substância (Fiocruz, 2021).
- **Reatogenicidade:** refere-se a um subconjunto de reações que ocorrem logo após a vacinação e são uma manifestação física da resposta imune à introdução de algo externo ao nosso corpo. Como exemplo, elas podem ser relacionadas a componentes da fórmula do produto, própria administração da vacina (ex.: erros na administração), qualidade do produto ou contaminação dele (ex.: conservação do produto, corpos estranhos no produto), qualidade do material de administração (ex.: diluentes, seringas e agulhas), fatores psicológicos ou causados por eventos outros que coincidiram com o ato da vacinação. Esses sintomas podem incluir, entre outros, dor, vermelhidão, inchaço, endurecimento no local da vacinação, vertigens, desmaios, além de sintomas sistêmicos, como febre, dores musculares, dor de cabeça, cansaço, desânimo e gânglios.

AVALIAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS PARA USO EMERGENCIAL

Para o uso de vacinas no contexto de uma pandemia, a abordagem para aprovação deve ser baseada no fato de que o novo produto será administrado a uma expressiva quantidade de pessoas saudáveis em um curto período, moldando a determinação de risco-benefício pré-aprovação. Devido às implicações clínicas e éticas do risco de indução de eventos adversos graves raros, essa avaliação requer então grandes ensaios clínicos randomizados, com uma elevada quantidade de participantes (Kesselheim *et al.*, 2021). Durante o estudo de fase 1, COV001, o principal fator limitante para expansão da quantidade de participantes foi o suprimento de vacinas. Para aumentar a produção e viabilizar uma fase III rapidamente, como demandava a situação epidemiológica mundial, a vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19 passou a ser manufaturada e envasada pela Advent (Pomezia, Itália), e lotes adicionais produzidos por COBRA Biologics (Keele, Reino Unido) e envasados por Symbiosis (Sterling, Reino Unido). Todos foram fabricados de acordo com as Boas Práticas de Manufatura e aprovados pela agência regulatória do Reino Unido, a MHRA.

Todas as fases necessárias para pesquisa e desenvolvimento de uma vacina ocorreram; o principal diferencial foi acessar o ponto exato em que os requisitos mínimos para cada fase foram atendidos, para que se tornasse possível seguir para a próxima fase. Desse modo, as diversas fases do estudo ocorreram simultaneamente. Esse foi outro diferencial em relação ao estudo da vacina de Oxford/AstraZeneca: a realização das fases I e II correu de modo combinado, para testar a segurança e a imunogenicidade da vacina em centenas de pessoas diretamente.

Ao mesmo tempo que eram finalizados os estudos de fase I/II, a equipe da Universidade de Oxford já se preparava para realizar os estudos de fase II/III no Reino Unido, também conhecido como COV002. Paralelamente, discutia-se a realização de ensaios clínicos em outros países. Assim, no fim de abril de 2020, a equipe de cientistas de Oxford decidiu expandir o estudo para o Brasil e a África do Sul. Alguns dos principais objetivos foram a rápida expansão da fase III, com a melhor representação demográfica dos participantes do estudo e maior recrutamento de voluntários e em menor tempo. Adicionalmente, a epidemiologia da Covid-19 nesses dois países, que apresentavam curva ascendente de casos, aumentaria a probabilidade de comprovar a eficácia da vacina rapidamente, pois naquela ocasião o Reino Unido projetava uma curva de casos em leve declínio para os meses seguintes. No caso do Brasil, o estudo de fase III, COV003, se iniciaria nas semanas posteriores. Esses estudos recrutariam adultos entre 18 e 55 anos com alta exposição ao vírus e comorbidades controladas. Posteriormente, seriam incluídos os idosos, uma vez que o escalonamento de idade fosse aprovado pelo DSMB (Folegatti *et al.*, 2020b). Na condução da fase III, os centros na África do Sul não conseguiram recrutar os voluntários na velocidade esperada, pois enfrentavam várias dificuldades no âmbito regulatório, contingências em relação ao envio de vacinas e elevada soropositividade para Covid-19 na população-alvo.

Paralelamente ao andamento das fases clínicas do estudo, no segundo trimestre de 2020 a Universidade de Oxford assinou um contrato com a AstraZeneca para manufaturar a vacina em grande escala. Em agosto de 2020, a AstraZeneca liberou o primeiro lote de vacinas, e um importante diferencial foram os estudos de estabilidade. Estes, por sua vez, permitiram tanto a transição da vacina congelada a -80°C para a vacina refrigerada de 2° a 8°C quanto maior tempo de estabilidade para o uso do imunizante após a abertura do frasco. Isso possibilitou a aceleração da distribuição da vacina para os centros de pesquisa, além de um recrutamento ágil e com consequente minimização da perda de doses durante a condução do estudo.

Saiba mais

Estudos realizados:

- **COV002:** é um estudo de fase II/III, simples-cego, realizado no Reino Unido, com início em 28 de maio de 2020, recrutando participantes em 19 centros de estudo na Inglaterra, no País de Gales e na Escócia, com o total de 10.310 voluntários.
- **COV003:** é um estudo simples-cego de fase III, realizado no Brasil, que teve início em 20 de junho de 2020. O foco do recrutamento foi direcionado àqueles com alto risco de exposição ao vírus, incluindo profissionais de saúde, em seis locais em todo o Brasil. Foram recrutados 10.416 participantes.
- **Criotubos:** são recipientes resistentes a temperaturas ultrabaixas, utilizados no armazenamento de materiais biológicos (Kasvi, 2015).

Uma conjunção de fatores contribuiu para que o estudo brasileiro COV003 fosse o primeiro estudo de fase III de uma vacina contra Covid-19 nas Américas. A celeridade dos processos éticos e regulatórios foi essencial para esse rápido início do estudo. No Brasil, foi implantada uma via de submissão especial para os estudos de Covid-19. Essa iniciativa facilitou a pré-submissão regulatória e a possibilidade de esclarecimentos de dados científicos e metodológicos perante as autoridades regulatórias (ver capítulo 7). A revisão de qualidade foi mais ágil, outro fator que contribuiu para uma aprovação mais célere. Adicionalmente, a agência regulatória do Brasil mantinha reuniões constantes com a agência regulatória do Reino Unido, facilitadas pela Universidade de Oxford e pela dra. Sue Ann Costa Clemens, pesquisadora e professora da Universidade de Oxford, responsável pela organização e condução dos estudos clínicos da vacina candidata no Brasil. Nesse ponto, é importante ressaltar que a professora e pesquisadora da Universidade de Oxford, além de atender às reuniões da agência regulatória do Reino Unido, participava de reuniões com outros órgãos regulatórios, como Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e agências regulatórias da América Latina (Panamá, Colômbia, República Dominicana). Tais agências abordavam a análise de outras vacinas candidatas de distintos produtores, podendo, portanto, respaldar o fato de que a revisão realizada pela Anvisa fosse tão detalhada quanto a revisão das demais agências. Isso fomentou a segurança dos investigadores, do desenvolvedor e patrocinador do imunizante na condução e na revisão do estudo da vacina candidata.

Desse modo, o estigma brasileiro de ser um país reconhecido externamente pela necessidade de um longo período para aprovação de protocolos de pesquisa de biológicos e vacinas foi desfeito. Por meio das mudanças implementadas em 2020 para estudos clínicos abordando a Covid-19, a Anvisa mostrou que foi possível acelerar esse processo, mantendo o seu padrão de excelência técnica e qualidade (Anvisa, 2020a).

Outro fator importante para celeridade do início do estudo COV003 foi o rápido financiamento por empresários brasileiros para que se tornasse possível adaptar os centros de pesquisa selecionados de acordo com as exigências da situação epidemiológica, seguindo todas as normas de saúde pública. Com o financiamento de doadores locais (Fundação Lemann, Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa, Fundação Brava e Fundação Telles) e da Universidade de Oxford, dois centros iniciaram o estudo em junho de 2020, 44 dias após a primeira abordagem de Oxford ao Brasil. Esse fato foi um recorde em relação aos estudos de grande escala de fase III. Inicialmente, o recrutamento seria de dois mil voluntários. Os centros que iniciaram em junho foram o Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais da Universidade Federal de São Paulo (Crie-Unifesp) e o centro do

Instituto D'Or, no Rio de Janeiro (RJ). Tais centros desempenharam um recrutamento tão acelerado e organizado que, em julho, mais um centro foi incluído no estudo, em outra região do Brasil, devido à epidemiologia local de casos e também a fim de diversificar a representatividade étnica e regional no país, fator importante em estudos clínicos. Com a inclusão de um novo centro, o estudo deveria então recrutar cinco mil participantes. O centro do Instituto D'Or, em Salvador (BA), iniciou o recrutamento em julho de 2020.

Como decisão estratégica para o plano de desenvolvimento, a coordenadora do estudo no Brasil, Sue Ann Clemens, decidiu estabelecer mais três centros de pesquisa, tendo como finalidade um recrutamento ágil. O objetivo era provar a eficácia da vacina candidata o mais rápido possível, culminando com a aprovação do imunizante para a população ainda em 2020. Assim, o recrutamento de voluntários passou para dez mil. A identificação de centros foi célere, e mais uma vez, em três a quatro semanas, novos centros foram adaptados e treinados para iniciar com qualidade a testagem do imunizante de Oxford. Em setembro de 2020, mais três centros foram ativados e adicionados: um em Natal (RN), outro em Porto Alegre (RS) e um em Santa Maria (RS).

Os centros de testagem no Brasil foram selecionados com o objetivo de que pudessem recrutar cerca de oitocentos a mil voluntários por mês, fator primordial para o sucesso da fase III. A coordenadora e pesquisadora do estudo de Oxford no Brasil considerou diferentes fatores para que esse objetivo pudesse ser alcançado: 1) experiência prévia do investigador principal em estudos clínicos, especialmente em vacinas; 2) experiência do centro na condução de estudos clínicos, bem como infraestrutura física com capacidade de expansão, devido às medidas sanitárias impostas pela Covid-19; 3) equipamentos do centro; 4) equipe de pesquisa clínica que tivesse pelo menos 20% dos recursos humanos treinados em BPC e também com experiência prévia em estudos clínicos; 5) laboratório capacitado para manusear e estocar um elevado volume de amostras.

Os ensaios clínicos de fase III no Brasil foram céleres mesmo considerando-se a proporção territorial do país. Esse processo, no entanto, não foi alcançado por meio de atalhos, mas por uma combinação de trabalho árduo, incluindo revisão acelerada pelas agências regulatórias e o resultado frutífero de muitas ideias para tentar acelerar cada etapa, diante de um quadro cada vez mais complexo mundialmente e, em particular, no Brasil.

A necessidade de celeridade para que o estudo tivesse início, associada ao contexto de uma pandemia, impôs diversos desafios à equipe de pesquisadores. Um dos fatores relevantes para a velocidade de recrutamento foi o desejo da população em contribuir com a pesquisa clínica – após reportagens na mídia, os centros de testagem da vacina candidata de Oxford apresentavam, em poucas horas, listas de cadastro de voluntários contendo mais de cinco mil pessoas por centro.

A América Latina, incluindo o Brasil, havia participado de estudos de grande escala de fase III, todavia, não em uma pandemia. Como exemplo, um dos maiores estudos de fase III da história de desenvolvimento clínico, até o momento, foi o estudo da vacina contra o rotavírus, no qual foram recrutados, na América Latina, sessenta mil voluntários em seis meses.

Dentre os desafios, o espaço físico do centro e a possibilidade de expansão eram fundamentais para a execução e condução da fase III desse estudo durante uma pandemia. Distanciamento social, higienização e desinfecção das diversas áreas do centro de pesquisa várias vezes por dia foram imperativos. Isso se aplica também aos bastidores desses centros: há um expressivo volume de colaboradores nos bastidores para um estudo de qualidade, validado e monitorado, possibilitando que esses dados façam parte de um dossiê para submissão regulatória e, em consequência, aprovação do produto. São percebidos pela população, em geral, os setores de vacinação e coleta de amostras, ou seja, recepção, médicos, enfermeiras e voluntários. Contudo, nos

bastidores existem equipes registrando e validando todas essas atividades em tempo real. Nesse cenário, cabe destacar a importância da equipe de vigilância ativa, a qual busca casos sintomáticos de Covid-19, condição principal para provar a eficácia da vacina. Nesse estudo, todos os voluntários são contatados semanalmente até o final do estudo, o que significa ao menos 10.500 contatos por semana.

Ao se considerar que as pessoas, geralmente, não atendem ou respondem a mensagens na primeira tentativa de contato, o cálculo é ainda mais expressivo. Não menos importante é a equipe de coleta de amostras dos casos sintomáticos; esta não deve se encontrar no mesmo ambiente que os voluntários que estão sendo recrutados ou em visitas de seguimento. Desse modo, evidencia-se que a infraestrutura e os recursos humanos da equipe do estudo foram complexos e robustos, diferentemente de estudos de fase III, que foram conduzidos em tempos normais, ou pré-pandemia. Muitos outros obstáculos vividos nesse estudo foram desafiadores, em relação não só à celeridade imperativa mas também à falta de material de proteção individual, à redução de voos nacionais e internacionais e falta de material de laboratório, como criotubos, seringas etc. Houve momentos em que foi necessário realocar o suprimento de agulhas entre centros, por falta do produto nos distribuidores da América Latina. Não havia criotubos com as especificações requeridas para o estudo no Brasil, e a Universidade de Oxford precisou enviar tal insumo para a continuidade do estudo. As vacinas candidatas, em alguns momentos, não chegaram a tempo por falta de voos.

Destaca-se ainda outra dificuldade: na ocasião da elaboração do protocolo de fase III do estudo, a OMS ainda não havia definido os critérios para suspeita e diagnóstico clínico da Covid-19 que poderiam ser utilizados na condução de estudos de eficácia. Nesse contexto, o desfecho primário do estudo baseou-se em critérios clínicos estabelecidos pelo MHRA em conjunto com a Universidade de Oxford, sendo definidos como casos sintomáticos e confirmados virologicamente, ou seja, por meio de testes para detecção do vírus (RT-PCR positivo) (Voysey *et al.*, 2021a).² Isso resultou em uma grande diversidade de desfechos clínicos primários entre os estudos de fase III das diferentes vacinas candidatas, dificultando a posterior comparação entre os resultados de eficácia desses estudos.

Os estudos de fase III patrocinados pela Universidade de Oxford foram inicialmente planejados como estudos de dose única, mas alterados para incorporar uma segunda dose após a revisão dos dados de imunogenicidade de fase I, que mostraram um aumento substancial nos anticorpos neutralizantes com uma segunda dose de vacina. Devido ao tempo necessário para manufaturar a segunda dose, houve atrasos na sua administração para uma elevada quantidade de participantes do ensaio que receberam o esquema de duas doses. Tal situação forneceu uma oportunidade para explorar a imunogenicidade e a eficácia mediante o efeito de um intervalo estendido antes da administração da segunda dose, evidenciando resultados com impacto positivo (Voysey *et al.*, 2021b).

As avaliações de segurança e eficácia da fase III do estudo britânico COV002 foram as mesmas do protocolo COV003 no Brasil (Voysey *et al.*, 2021a), o que permitiu o agrupamento de dados de eficácia entre os estudos. A entrada das informações do estudo no sistema eletrônico de captura de dados em tempo real e a revisão regular dessas informações possibilitaram que a equipe de estatísticos identificasse celeremente a presença de dados suficientes para análise interina de eficácia. Os dados extraídos e sua análise estatística eram enviados para análise do Comitê de Monitoramento de Dados e de Segurança, do inglês *Data and Safety Monitoring Board* (DSMB).

² Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) – no inglês, *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR).

O DSMB, a cada duas semanas, não apenas avaliava regularmente informações sobre segurança, mas também monitorava o acúmulo de eventos para atingir a quantidade mínima de casos no grupo controle para atender aos objetivos do estudo. Adicionalmente, para avaliação de análise de eficácia, havia também um Comitê de Julgamento Clínico Independente, o qual avaliava os critérios clínicos e *scores* definidos pelo protocolo, a fim de determinar se os casos reportados atingiram de forma precisa o desfecho primário.

Após o parecer do Comitê de Julgamento Clínico Independente e do DSMB independente, os dados, se validados, eram enviados para um comitê clínico interno com a finalidade de gerar um documento, o relatório clínico da análise interina, que seria, por sua vez, incorporado ao dossiê de registro e submetido às agências regulatórias. Esse processo de análise interina foi fundamental para acelerar a submissão dos resultados parciais do estudo de fase III.

Devido à urgente necessidade de implantação de medidas efetivas contra a Covid-19, várias nações e regiões do mundo destacaram que se há um contexto que indique benefício do uso de uma vacina antes que esta seja licenciada, os seus respectivos órgãos regulatórios estariam preparados para autorizar o uso emergencial dessa vacina, tendo como justificativa a saúde pública. Em tais casos, as agências regulatórias podem julgar que a avaliação de benefício e risco para a população justifica o uso emergencial da vacina, mesmo antes de esta ser registrada (Anvisa, 2020a). Como muitas regiões do mundo não têm mecanismos regulatórios para aprovação de uso emergencial de uma vacina, a OMS estabeleceu uma avaliação para uso emergencial e um procedimento no qual lista os produtos médicos, incluindo vacinas, que devem ser priorizados, tendo como finalidade acelerar a disponibilidade desses produtos em um cenário de emergência de saúde pública. Tal avaliação é baseada em um conjunto essencial de informações disponíveis sobre qualidade, segurança, eficácia e imunogenicidade (WHO, 2020b). Nesse cenário, em novembro de 2020, a OMS listou uma nova vacina oral contra poliomielite estável geneticamente (nOPV) para uso emergencial. Esta foi a primeira vacina listada para uso emergencial no mundo. A coordenadora dos estudos de Oxford no Brasil participou do desenvolvimento dessa primeira vacina para uso emergencial, o que levou cerca de oito anos entre o seu desenvolvimento e aprovação. Tal experiência prévia serviu como base para implementação dessa avaliação emergencial também para as vacinas contra Covid-19 (Thiel *et al.*, 2021). Nesse contexto, o primeiro participante foi vacinado em abril de 2020, e apenas oito meses depois a vacina ChAdOx1 nCoV-19 foi aprovada para uso emergencial no Reino Unido. A Anvisa, por também ter adotado a revisão contínua (*Rolling Submission*, abordada no capítulo 7) dos dados gerados pelo estudo e por ter implementado a aprovação do uso emergencial durante esse processo, aprovou a vacina para uso emergencial no Brasil em 17 de janeiro de 2021; em 12 de março de 2021, a Anvisa concedeu o registro definitivo da vacina da Fiocruz contra Covid-19.

Embora a pandemia da Covid-19 não tenha precedentes, as percepções de programas anteriores para desenvolvimento, avaliação, aprovação e vigilância de vacinas puderam fornecer um conhecimento valioso para esse novo desafio clínico e de saúde pública. Porém, um fator inédito em desenvolvimento de vacinas foi a manufatura em grande escala que ocorreu concomitantemente aos estudos de eficácia. Esse foi um risco jamais assumido pelos desenvolvedores, mas fundamental para o início das campanhas de vacinação no momento exato em que a vacina recebeu a aprovação para uso emergencial.

O gerenciamento do ciclo de vida das vacinas Covid-19 é desafiador. Como a fase pré-aprovação foi acelerada, é esperado que a fase pós-aprovação seja mais trabalhosa. Alguns compromissos pós-aprovação foram solicitados, como ocorre habitualmente; entretanto, com a vacinação em massa em âmbito mundial, isso se tornou algo mais complexo, demandando expressivos esforços das agências e dos produtores em relação tanto à farmacovigilância como aos estudos de efetividade, que se tornaram imperativos devido ao cenário mundial

atual. Em decorrência da manufatura de vacinas insuficiente para atender à demanda mundial, outros fatores relevantes que estão sendo explorados nesse momento são os aspectos geralmente avaliados em estudos de fase II, quando não se tem a urgência imposta por uma pandemia e a necessidade de salvar vidas; esses aspectos abordam os diferentes intervalos dos esquemas vacinais, concentração e quantidade de doses.

O compromisso e a dedicação das equipes que trabalharam diuturnamente, superando os desafios que iam aparecendo, a parceria com as instituições envolvidas, o apoio de diversos segmentos da sociedade, mas sobretudo a resiliência e o foco para realizar os estudos com qualidade, foram essenciais para o sucesso do estudo no Brasil.

RESULTADOS DOS ENSAIOS CLÍNICOS PARA USO EMERGENCIAL

A vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz apresenta excelentes resultados de segurança, eficácia e persistência de anticorpos com uma dose, além de ter evidenciado maior eficácia quando administrada com maior intervalo entre as doses. Ademais, a vacina se mostrou eficaz contra as variantes, por meio dos dados de efetividade evidenciados após a aprovação (Clemens *et al.*, 2021; Dejnirattisai *et al.*, 2021; Emary *et al.*, 2021; Folegatti *et al.*, 2020b; Madhi *et al.*, 2021; Voysey *et al.*, 2021a, 2021b). Essa produção contínua de resultados ocasiona emendas e atualizações da bula, que serão feitas continuamente e de acordo com os diferentes produtores e suas agências regulatórias, pois ainda há múltiplos fatores que podem ser explorados do ponto de vista científico.

No que concerne às questões futuras, há perguntas para as quais os cientistas ainda buscam respostas. Em primeiro lugar, a imunização contra o coronavírus SARS-CoV-2 induz uma potente proteção contra a Covid-19, porém, a variação no genoma viral pode levar à redução da proteção induzida pela vacina a longo prazo. Nesse cenário, tornou-se urgente o estabelecimento do correlato de proteção, um marcador imunológico que está estatisticamente associado à proteção induzida por vacinas. Um estudo recentemente conduzido por Earle e colaboradores (2021), que analisou resultados de estudos de eficácia de 11 vacinas contra o novo coronavírus, evidenciou que houve uma robusta correlação entre níveis de anticorpos neutralizantes e eficácia ($p = 0,79$), bem como entre níveis de IgG antiproteína *spike* e eficácia ($p = 0,93$). Esses resultados sugerem que os anticorpos neutralizantes são suficientes para conferir proteção contra infecção por coronavírus SARS-CoV-2; contudo, novos estudos estão em andamento a fim de estabelecer o correlato de proteção (Earle *et al.*, 2021; Khoury *et al.*, 2021).

Em segundo lugar, vários estudos conduzidos com as vacinas em uso mostraram a persistência de anticorpos após seis e 12 meses da imunização, como evidenciado pela vacina ChAdOx1 nCoV-19. Essa evidência sugere que não há necessidade de dose de reforço anual. Todavia, a emergência de novas variantes do coronavírus SARS-CoV-2 pode ameaçar esse cenário (Voysey *et al.*, 2021b).

Em terceiro lugar, o papel das variantes emergentes ainda não é totalmente conhecido, assim como o seu real impacto na efetividade das diferentes vacinas. Na ausência do conhecimento do correlato de proteção, torna-se necessária a análise de evidências clínicas para avaliar a efetividade das vacinas contra Covid-19, especialmente no contexto das novas variantes. Desse modo, estudos de efetividade, que avaliam o impacto da imunização no mundo real, foram conduzidos no Reino Unido, pois os resultados desses estudos podem diferir dos resultados evidenciados nos estudos de eficácia. Não obstante, o entendimento sobre a efetividade da vacina após o impacto das variantes Alfa, Beta, Delta e Gama na proteção conferida pelo imunizante de Oxford é importante para tomada de decisão em relação a quais vacinas devem ser implementadas conforme o programa evolui ou se são necessárias doses de reforço. Tais estudos mostraram que

a vacina ChAdOx1 nCoV-19 induz altos níveis de proteção em relação aos desfechos graves, moderados e leves para variantes Alfa, Delta e Gama, enquanto para Beta o estudo conduzido até o momento não tem poder estatístico para mostrar eficácia sobre desfechos graves. Além disso, tal estudo mostrou uma eficácia significativamente reduzida para desfecho moderado e leve.

Os estudos de efetividade foram iniciados em países da África para análises detalhadas. Entretanto, um *subestudo* conduzido pela Universidade de Oxford – como uma emenda de protocolo adicionada ao Estudo COV001 –, no qual foram avaliadas tolerância e imunogenicidade de uma terceira dose de ChAdOx1 nCoV-19 em noventa participantes previamente imunizados com duas doses, evidenciou que os títulos de anticorpos neutralizantes após uma terceira dose foram maiores do que aqueles após segunda dose contra a variante Beta ($p < 0,001$) (Flaxman *et al.*, 2021). Em paralelo, o grupo de vacinas da Universidade de Oxford começa a testar um novo imunizante, adaptado para a variante Beta, em julho de 2021, e o Brasil também participaria dessa testagem. Adicionalmente, ainda em relação às evidências do mundo real, estudos de efetividade que estão em andamento desde o início da vacinação na Escócia e na Inglaterra e avaliaram, pela primeira vez, a efetividade das vacinas da Pfizer e de Oxford/AstraZeneca – produzida no Brasil por Bio-Manguinhos/Fiocruz –, mostraram que 99% da população escocesa está protegida em relação às hospitalizações por Covid-19. A análise indicou que, para ambas as vacinas, a aplicação de uma única dose resultou na redução substancial do risco de hospitalização. Estudo publicado na revista *The Lancet* (Vasileiou *et al.*, 2021) associa a primeira dose da vacina da Pfizer com um efeito de redução de 85% do número de hospitalizações em um período de 28 a 34 dias após a vacinação. No mesmo intervalo de tempo, o efeito da vacina de Oxford/AstraZeneca se relaciona à redução de 94% das hospitalizações. No período do estudo, cerca de 20% da população da Escócia tinha recebido a primeira dose das vacinas. Após essa primeira aplicação, dos oito mil casos de pessoas hospitalizadas, apenas 58 pessoas eram do grupo vacinado. A metodologia utilizada foi baseada em um estudo de coorte prospectivo que avaliou dados de 5,4 milhões de pessoas na Escócia (cobrindo 99% da população).

Em quarto lugar, uma questão relevante está associada à intercambialidade das diferentes plataformas de vacinas aprovadas para uso emergencial ou licenciadas. Há um interesse internacional significativo na vacinação heteróloga contra Covid-19 a fim de mitigar a escassez de vacinas ou impactos negativos no abastecimento que poderiam reduzir a velocidade das campanhas de imunização. Assim, a Universidade de Oxford foi a primeira a iniciar um estudo heterólogo, o Com-COV. Este é um estudo de vacinação heteróloga contra Covid-19, randomizado, multicêntrico, simples-cego, comparando quatro diferentes esquemas de vacinação *prime-boost* com as vacinas ChAdOx1 nCoV-19 e BNT162b2. Os resultados da análise interina de segurança evidenciaram um aumento na reatogenicidade sistêmica após a dose de reforço relatada por participantes em esquemas de vacinas heterólogas em comparação com esquemas de vacinas homólogas. Todos os sintomas de reatogenicidade relatados foram autolimitados, entre esquemas de vacinas heterólogas e homólogas (Shaw *et al.*, 2021).

Por fim, outra questão relevante é avaliar se as vacinas podem reduzir a transmissão e, portanto, se combinadas com medidas de distanciamento físico, contribuir para a redução da transmissão do vírus entre humanos. A positividade geral do PCR é apropriada para avaliar se há uma redução na carga de infecção. Estudos atuais indicam que ChAdOx1 nCoV-19, utilizada nos esquemas autorizados, pode ter um efeito substancial na transmissão, reduzindo o número de indivíduos infectados na população (Voysey *et al.*, 2021b).

Desde o início da pesquisa e do desenvolvimento da vacina de Oxford, os cientistas tinham como objetivo primordial oferecer ao mundo uma vacina segura, eficaz, de custo reduzido e viável para imunização em grande escala, salvando vidas mundialmente, devido à sua facilidade de armazenamento. Essa conquista é uma importante surpresa, visto que não foram as maiores farmacêuticas de vacinas que trouxeram os primeiros imunizan-

tes à população mundial, ainda em 2020. BioNTech, Moderna e a Universidade de Oxford têm esse mérito. Para a Universidade de Oxford, tal mérito foi reconhecido pela monarquia britânica, que condecorou os pesquisadores envolvidos no desenvolvimento da vacina ChAdOx1 nCoV-19. Em agosto de 2021, mais de 750 milhões de doses da ChAdOx1 nCoV-19 foram distribuídas no mundo. Trata-se também do maior fornecedor do Covax *facility* e com registro em mais de 170 países.

A pandemia deixa um legado ao mundo, evidenciando que a dependência de insumos de um único país não é mais aceitável; as transferências de tecnologia são necessárias e possíveis para abastecer o mundo; investimentos em pesquisa básica e inovação tecnológica são fundamentais, bem como a capacitação de recursos humanos em desenvolvimento clínico e pesquisa de vacinas. Mais de cem centros foram qualificados para conduzir estudos de fase III no Brasil; a manutenção desses centros, ou ao menos de alguns centros de excelência, é fundamental para que a pesquisa clínica brasileira volte a se destacar no cenário internacional. Parcerias público-privadas são possíveis e necessárias para o crescimento da ciência e a manutenção da saúde global.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19. Guia n. 42/2020 – versão 1, 2020a. Disponível em: <www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/guia-sobre-os-requisitos-minimos-para-submissao-de-solicitacao-de-autorizacao-temporaria-de-uso-emergencial-em-carater-experimental-de-vacinas-covid-19>. Acesso em: jan. 2022.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Requisitos para determinar a necessidade de ensaios clínicos e diretrizes de apresentação de dados relativos à segurança e eficácia para fins de registro e cadastro de produtos para saúde na Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde. *Nota técnica*. Brasília, 2020b. Disponível em: <www.so.com.br/legislacao_anvisa/2016/Nota_tecnica_04_ensaio_clinico_produtos_para_sa%C3%BAde.pdf>. Acesso em: 24 jul. 2021.
- AMANAT, F. & KRAMMER, F. Perspective SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity*, 52(4): 583-589, 2020.
- ANTROBUS, R. D. *et al.* Clinical assessment of a novel recombinant simian adenovirus ChAdOx1 as a vectored vaccine expressing conserved influenza A antigens. *Molecular Therapy*, 22(3): 668-674, 2014.
- CAMPOS, R. G. O que significa ser imunocomprometido? Oncologia Genética. Disponível em: <www.oncologiagenetica.com.br/o-que-significa-ser-imunocomprometido/>. Acesso em: 30 out. 2021.
- CLEMENS, S. A. C. *et al.* Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 lineages circulating in Brazil. *Nature Communications*, 2021.
- COUGHLAN, L. *et al.* Heterologous two-dose vaccination with simian adenovirus and poxvirus vectors elicits long-lasting cellular immunity to Influenza virus A in healthy adults. *EBioMedicine*, 29: 146-154, 2018.
- DEJNIRATTISAI, W. *et al.* Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. *Cell*, 184(11): 2.939- 2.954.e9, 2021.
- DICKS, M. D. J. *et al.* A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: Improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS One*, 7(7), 2012.
- EARLE, K. A. *et al.* Evidence for antibody as a protective correlate for Covid-19 vaccines. *Vaccine*, 39(32): 4.423-4.428, 2021.
- EMARY, K. R. W. *et al.* Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*, 397(10.282): 1.351-1.362, 2021.
- FEBRASGO. HPV, 22 jun. 2017. Febrasgo. Disponível em <www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/120-hpv>. Acesso: 30 out. 2021.
- FERREIRA, J. *et al.* Detecção e caracterização de adenovírus humano proveniente de casos de paralisia flácida aguda, na Região Norte do Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 5: 47-54, 2014.

- FERREIRA, V. Rede Genômica Fiocruz detecta alterações inéditas na proteína Spike do Sars-CoV-2, 23 mar. 2021. Disponível em <<https://portal.fiocruz.br/noticia/rede-genomica-fiocruz-detecta-alteracoes-ineditas-na-proteina-spike-do-sars-cov-2>>. Acesso em: 30 out. 2021.
- FLAXMAN, A. *et al.* Tolerability and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222). *Preprints with The Lancet*, 2021. Disponível em: <https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3873839>. Acesso em: jan. 2022.
- FOLEGATTI, P. M. *et al.* Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(7): 816-826, 2020a.
- FOLEGATTI, P. M. *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10.249): 467-478, 2020b.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Toxicidade. Disponível em: <www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/virtual_tour/hipertextos/up1/toxidade.html>. Acesso em: 30 out. 2021.
- HALL, V. *et al.* Effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection and Covid-19 vaccine coverage in healthcare workers in England, multicentre prospective cohort study (the SIREN Study). *SSRN Electronic Journal*, 2021. Disponível em: <www.scienceopen.com/document?vid=5b29f7aa-492d-4920-9c2d-661dfea0dedd>. Acesso em: 26 ago. 2021.
- HAN, S. Clinical Vaccine Development. *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 4: 46-53, 2015.
- HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10.223): 497-506, 2020.
- HYAMS, C. *et al.* Assessing the effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1nCoV-19 Covid-19 vaccination in prevention of hospitalisations in elderly and frail adults: a single centre test negative case-control study. *SSRN Electronic Journal*, 2021.
- KASVI. Tubos Criogênicos: boas práticas na manipulação de criotubos, 2015. Disponível em: <<https://kasvi.com.br/tubos-criogenicos-boas-praticas-na-manipulacao-de-criotubos/>>. Acesso em: 30 jul. 2021.
- KESSELHEIM, A. S. *et al.* An overview of vaccine development, approval, and regulation, with implications for Covid-19. *Health Affairs*, 40(1): 25-32, 2021.
- KHOURY, D. S. *et al.* What level of neutralising antibody protects from Covid-19? *medRxiv*, 2021.
- LOPEZ-BERNAL, J. *et al.* Early effectiveness of Covid-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in the UK : a test negative case control study. *Preprint*, 2021.
- LUNDSTROM, K. Application of viral vectors for vaccine development with a special emphasis on COVID-19. *Viruses*, 12(11), 2020.
- LURIE, N. *et al.* Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *New England Journal of Medicine*, 382(21): 1.969-1.973, 2020.
- MADHI, S. A. *et al.* Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *New England Journal of Medicine*, 384(20): 1.885-1.898, 2021.
- MIMI. Soroprevalência. Disponível em: <<https://pt.mimi.hu/medicina/soroprevalencia.html>>. Acesso em: 30 out. 2021.
- MODJARRAD, K. MERS-CoV vaccine candidates in development: the current landscape. *Vaccine*, 34(26): 2.982-2.987, 2016.
- NISHU, N. *et al.* Chapter 23 - Transgenic animals in research and industry. In: VERMA, A. S.; SINGH, A. B. T.-A. B. (Eds.). *Animal Biotechnology*. 2. ed. Boston: Academic Press, 2020. Disponível em <www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128117101000215>. Acesso em: 30 out. 2021.
- OLIVEIRA, M. A.; VELLARDE, G. C. & SÁ, R. A. M. DE. Entendendo a pesquisa clínica III: estudos de coorte. *Femina*, 716: 105-110, 2015.
- OWEN, R. *Lectures on the Comparative Anatomy and Physiology of the Invertebrate Animals, Delivered at the Royal College of Surgeons, in 1843*. London: Longman, Brown, Green, and Longmans, 1843.
- PUBLIC HEALTH ENGLAND. Covid-19 vaccine surveillance report - week 25. p. 1-22, 2021. Disponível em: <https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/996565/Vaccine_surveillance_report_-_week_25.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2021.

SHAW, R. H. *et al.* Heterologous prime-boost Covid-19 vaccination: initial reactogenicity data. *The Lancet*, 6.736(21): 19-21, 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES (SBIm). Conceitos importantes, 2021. Disponível em: <<https://familia.sbim.org.br/vacinas/conceitos-importantes>>. Acesso em: 30 de jul. 2021.

THANH LE, T. *et al.* The Covid-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews. Drug discovery*, 19(5): 305-306, 2020.

THIEL, N. *et al.* Recommendations for acceleration of vaccine development and emergency use filings for Covid-19 leveraging lessons from the novel oral polio vaccine. *NPJ Vaccines*, 6(1), 2021.

URA, T. *et al.* New vaccine production platforms used in developing SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Vaccine*, 39(2): 197-201, 2021.

VAN DOREMALEN, N. *et al.* A single dose of ChAdOx1 MERS provides protective immunity in rhesus macaques. *Science Advances*, 6(24), 2020.

VASILEIOU, E. *et al.* Interim findings from first-dose mass Covid-19 vaccination roll-out and Covid-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *The Lancet*, 397(10.285): 1.646-1.657, 2021.

VOYSEY, M. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 397(10.269): 99-111, 2021a.

VOYSEY, M. *et al.* Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *The Lancet*, 397(10.277): 881-891, 2021b.

WILKIE, M. *et al.* A phase I trial evaluating the safety and immunogenicity of a candidate tuberculosis vaccination regimen, ChAdOx1 85A prime – MVA85A boost in healthy UK adults. *Vaccine*, 38(4): 779-789, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Guidelines on Clinical Evaluation of Vaccines: regulatory expectations*. Geneva: WHO, 2016. (Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, n. 924)

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO target product profiles for Covid-19 vaccines, 20 Apr. 2020a. Disponível em: <www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>. Acesso em: 24 jul. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Emergency use Listing Procedure*. Geneva: WHO, 2020b. Disponível em: <www.who.int/publications/m/item/emergency-use-listing-procedure>. Acesso em 24 jul. 2021.

WRAPP, D. *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6.483): 1.260-1.263, 2020.

Estratégia Regulatória

Rosane Cuber Guimarães, Sheila Barros Matsuoka,
Alessandra Nicoli Hengles e Gustavo Mendes Lima Santos

7

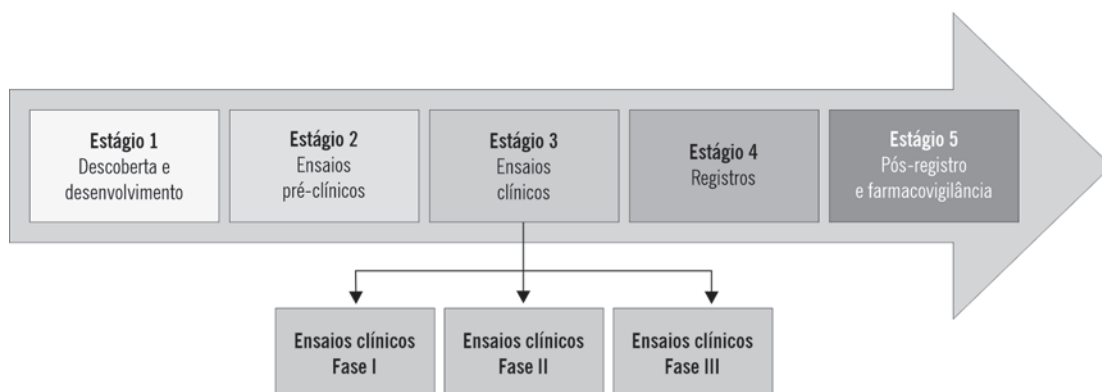
Neste capítulo, apresenta-se uma visão geral sobre a estratégia regulatória utilizada para o registro da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz no país, mais especificamente sobre o processo de submissão contínua (*Rolling Submission*) do produto com Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) importado e processamento final em Bio-Manguinhos/Fiocruz. Nesse contexto, são explicitadas as diferenças em relação à submissão tradicional, bem como apontados os principais desafios impostos pela Covid-19 a esse processo. Também se descreve o desenvolvimento da submissão contínua da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz no Brasil, desde os ensaios pré-clínicos, passando pelas diferentes fases de ensaio clínico, até a submissão formal. Adicionalmente, discorre-se sobre o pedido de uso emergencial dessa mesma vacina no país. Por fim, apresentam-se os resultados da estratégia regulatória no que tange ao registro definitivo e uso emergencial.

REGISTRO E SUBMISSÃO TRADICIONAL

Amplamente presentes na sociedade, as vacinas são medicamentos imunobiológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas semelhantes ao microrganismo causador da doença. Vacinas são produzidas tomando-se por base formas virais atenuadas, inativadas, toxinas, proteínas de superfície, recombinantes ou de RNA mensageiro. Quando inoculadas, são capazes de induzir imunidade específica ativa a partir do estímulo realizado sobre o sistema imunológico, para proteger contra ou combater a doença causada pelo agente que originou o antígeno ou reduzir sua severidade. Desde o seu descobrimento por Edward Jenner, em 1798, para combate da varíola, as vacinas têm se tornado medicamentos essenciais para a sociedade. Ao longo desse percurso, ocorreram muitas vitórias no combate a doenças causadas por microrganismos patogênicos, com destaque para a redução em 99% dos casos de poliomielite, bem como o controle, em diversas partes do mundo, de doenças como caxumba, febre amarela, rubéola, sarampo e poliomielite, entre outras (Plotkin *et al.*, 2018). A história da vacinação, portanto, em que pesem os desafios presentes, demonstra seu expressivo impacto na saúde, a ponto de, com exceção da água potável, nenhuma outra intervenção, nem mesmo os antibióticos, ter impactado tão significativamente a redução da mortalidade e o crescimento da população, em razão da eficácia atrelada à vacinação (Plotkin *et al.*, 2018).

Apesar da ampla quantidade de vacinas disponíveis, deve-se reconhecer que a obtenção de vacinas perpassa por um processo complexo. A maioria das vacinas candidatas falha durante o desenvolvimento inicial, pré-clínico ou clínico; e menos de uma em cada 15 candidatas a vacina entra em avaliação clínica (fase II) e alcança o registro (Douglas & Samant, 2018). Sobre o ciclo de vida de uma vacina, ele pode ser desdobrado em cinco estágios (Figura 1) (FDA, 2018).

Figura 1 – Estágios do desenvolvimento de uma vacina



Fonte: elaborado pelos autores com base em FDA, 2018.

O desenvolvimento de vacinas requer sistemas e controles de gestão de projetos robustos, além de um conjunto de habilidades advindas da parceria entre diversas áreas: 1) desenvolvimento científico; 2) controle de qualidade; 3) garantia da qualidade; 4) produção; 5) experimentação animal; 6) desenvolvimento clínico; 7) farmacovigilância; 8) escritório de patentes; 9) mercado; 10) assuntos regulatórios; 11) direção. Ainda para o desenvolvimento de uma vacina, deve-se considerar um documento estratégico fundamental, capaz de orientar as partes interessadas no desenvolvimento de vacinas, o Perfil de Qualidade do Produto-Alvo (QTPP – *Quality Target Product Profile*). O QTPP é um resumo prospectivo das características de qualidade da vacina em que são determinados os principais atributos do produto com foco na condução dos ensaios clínicos e não clínicos necessários para se avaliarem a eficácia e a segurança do produto-alvo. Um QTPP bem definido fornece às partes envolvidas, tais como manufatura, gestão clínica, regulatória e gerente de projeto, uma declaração clara do resultado desejado do programa de desenvolvimento de produto, garantindo qualidade, segurança e eficácia da vacina (European Medicines Agency, 2009a). É certo que o processo de desenvolvimento de um QTPP pode se mostrar facilitado caso realizado com base em uma vacina existente, uma vez que muitas informações serão conhecidas, tomando-se como exemplo:

- dose capaz de promover a resposta imunológica desejada;
- tipo de vacina;
- plataforma utilizada para o processo de fabricação;
- artigos científicos sobre os ensaios clínicos realizados;
- dados gerais publicados pela agência regulatória que concedeu o registro;
- dados de segurança.

Integra ainda o desenvolvimento do projeto a preparação de lotes da vacina experimental que satisfaça os requisitos regulamentares para os ensaios clínicos, testes toxicológicos pré-clínicos, avaliação analítica e obtenção de métodos para aumento da escala de produção. Uma vez preparados, esses lotes são submetidos ao desenvolvimento analítico que envolve a definição de métodos específicos para testar, entre outros parâmetros, pureza, estabilidade e potência da vacina e de seus componentes. A decisão quanto à continuidade do projeto deve ser tomada a cada estágio do desenvolvimento clínico e do processo, devendo sempre ser orientada por dados. Para tanto, as etapas de desenvolvimento clínico, produção e avaliação analítica devem estar intimamente integradas (Bae *et al.*, 2009). O desenvolvimento clínico envolve ensaios dos efeitos das vacinas em voluntários para segurança, imunogenicidade e eficácia por meio de um processo estruturado em fases (Quadro 1).

Quadro 1 – Fases do desenvolvimento clínico

Fase	Descrição
I	Segurança precoce e imunogenicidade em pequeno número de voluntários
II	Segurança, variação de dose e imunogenicidade, podendo ser dividida em subfases: fase IIa e fase IIb
III	Testes de segurança e eficácia que permitem o registro, os quais geralmente requerem milhares de voluntários
IV	Ensaios realizados para confirmação dos resultados obtidos na experimentação clínica. São realizados após aprovação para comercialização

Fonte: elaborado pelos autores.

No processo de fabricação, conforme o tipo de vacina, faz-se uso de fermentação ou cultura de células, seguido de processo de purificação do antígeno. As operações de acabamento incluem formulação com uso de adjuvante/estabilizador, sucedida por preenchimento dos frascos-ampola ou seringas (incluindo liofilização, se for o caso), seguindo-se rotulagem, embalagem e armazenamento controlado (Rauch *et al.*, 2018). À medida que o desenvolvimento da vacina avança, os custos com os ensaios clínicos aumentam de acordo com o avanço nas fases previstas no desenvolvimento. As adequações, manutenções ou construção do local de produção da vacina necessitam atender às Boas Práticas de Fabricação (BPF), requerendo um alto investimento, devendo tais condicionantes ser consideradas no processo de planejamento (Rappuoli & Hanon, 2018). As respostas obtidas durante o desenvolvimento pré-clínico, clínico e de bioprocessos são claramente os pontos que irão impulsionar as decisões sobre a continuidade do projeto. No entanto, essas etapas estão interligadas e apresentam individualmente restrições, de maneira que, para o sucesso do processo, tais etapas devem ser desenvolvidas em sequência. Cabe frisar que o estágio inicial do desenvolvimento de vacinas antecede a realização de ensaios pré-clínicos e envolve a seleção de um antígeno candidato, escolhido nos ensaios conduzidos na pesquisa básica.

Em resumo, o desenvolvimento de vacinas, desde a prova de conceito até o registro, é um processo moroso, conforme ilustrado pelos cronogramas para algumas das vacinas atualmente registradas (Quadro 2) (Douglas & Samant, 2018).

Quadro 2 – Tempo demandado desde o desenvolvimento até a aprovação da vacina

Vacinas	Anos para aprovação
Varicela	25 – 30
FluMist® (vacina quadrivalente para influenza, intranasal)	25 – 30
Papilomavírus humano ^a	14 – 16
Rotavírus ^a	14 – 16
Vacinas pediátricas combinadas	10 – 12

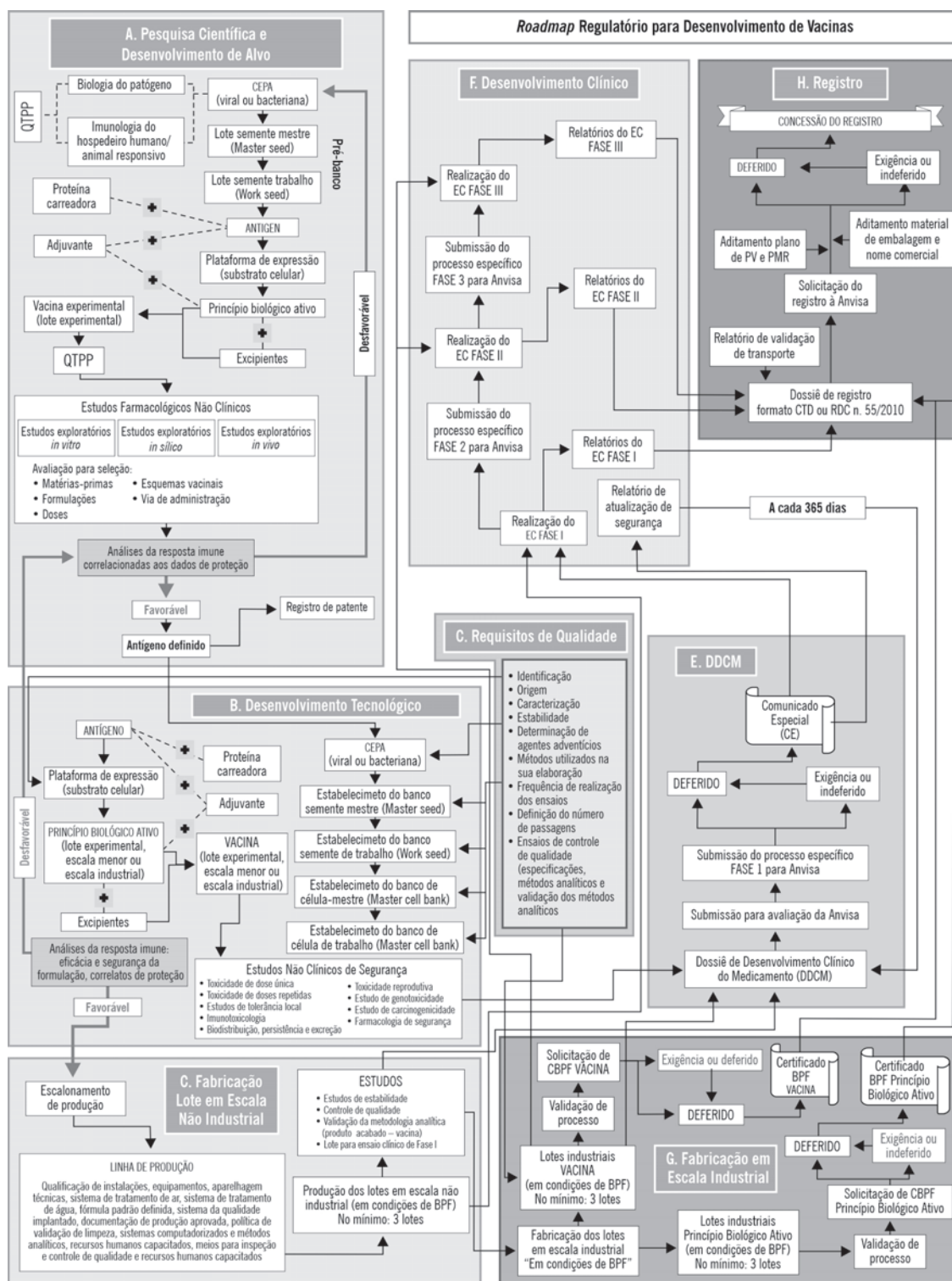
^a Prazo desde a primeira apresentação do medicamento experimental até a aprovação do registro.

Fonte: Douglas & Samant, 2018.

Apesar do longo período, não se pode ignorar a constante necessidade de desenvolvimento de vacinas em razão do surgimento de novas patologias, como é o caso da doença Covid-19. O primeiro processo, previsto em legislação, a ser protocolado pelo setor regulado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é o Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento (DDCM). Em síntese, trata-se de um compilado de documentos inerentes ao desenvolvimento de uma vacina experimental. Mais especificamente, é documento contendo todas as informações de qualidade iniciais (processo produtivo e metodologia analítica), resumo dos dados não clínicos disponíveis e em especial uma visão geral do racional e estratégia clínica adotada pela empresa para o desenvolvimento de uma determinada vacina. Fazem parte do DDCM o Plano de Desenvolvimento do Medicamento, Brochura do Investigador, Aspectos de Segurança e Dossiê do Medicamento Experimental, sendo este último composto por uma descrição detalhada do princípio ativo biológico e da vacina experimental no que diz respeito ao processo produtivo e questões analíticas. Todo esse compilado objetiva a autorização para condução de ensaios clínicos em território brasileiro, chancelado com a emissão do comunicado especial (CE) após deferimento pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, 2015).

As informações regulatórias inerentes à vacina experimental para aprovação do DDCM e concessão do registro são disciplinadas por um amplo compilado de legislações sanitárias. A complexidade demandada em seu desenvolvimento pode ser vislumbrada na Figura 2, que traz um *roadmap* regulatório para o desenvolvimento de vacinas.

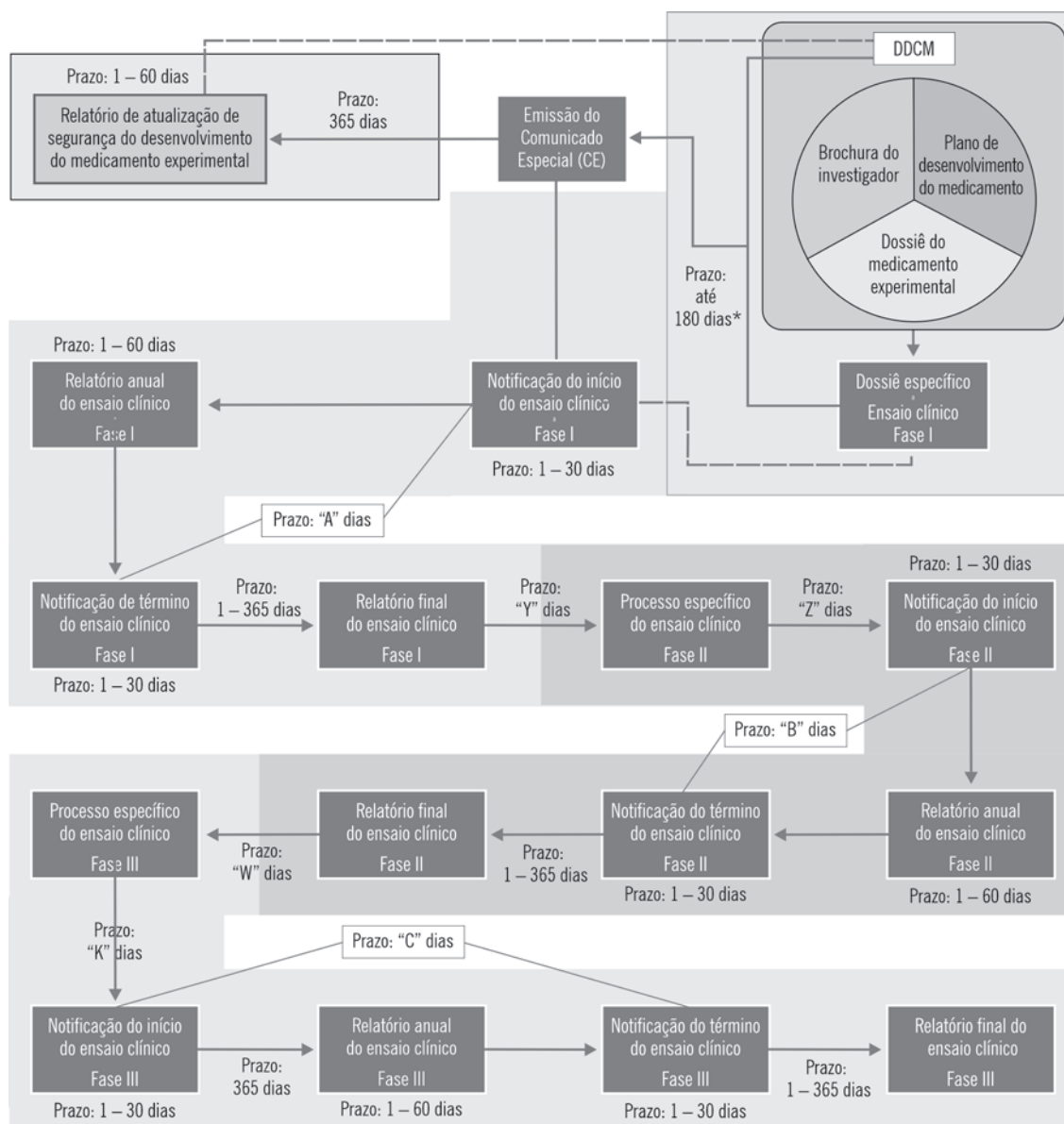
Figura 2 – Roadmap regulatório para o desenvolvimento de vacinas



Fonte: elaborado pelos autores.

Conforme se observa nas fases descritas no Quadro 1, o desenvolvimento clínico de vacinas é um processo composto de várias etapas, tendo início com a submissão do DDCM e do dossiê específico e findando com a conclusão dos ensaios clínicos de fase III. A complexidade inerente aos ensaios demandados, bem como a necessidade de atendimento a uma significativa quantidade de determinações da agência regulatória brasileira, resulta, como regra, em um processo de longa duração e subdividido em diversas etapas. Por essas considerações, mostra-se relevante a apresentação da Figura 3, na qual sintetizam-se os procedimentos e demandas atinentes a um processo de desenvolvimento clínico.

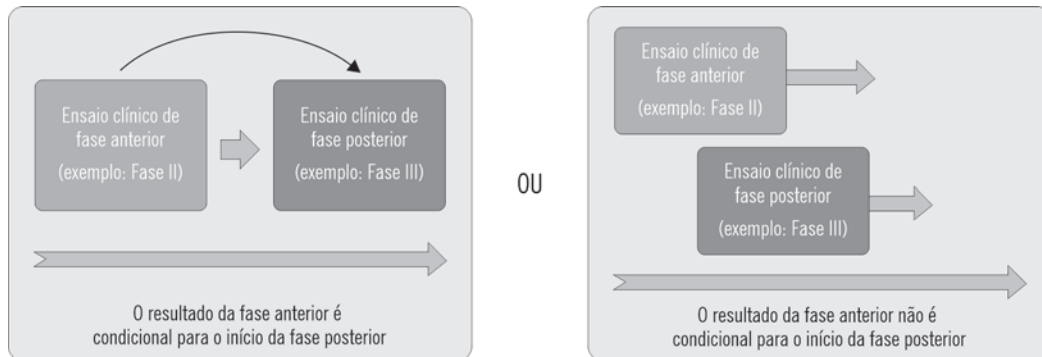
Figura 3 – Modelo de cronograma para o desenvolvimento clínico de vacinas



Fonte: elaborado pelos autores.

Cabe destacar que, para fins de elaboração da Figura 3, considerou-se um cenário em que todos os ensaios clínicos (ou seja, fases I, II e III) foram realizados no Brasil. Como visto, no entanto, essa obrigatoriedade inexistiu. Além disso, o volume de ensaios clínicos por fases não é delimitado, obedecendo, portanto, ao que cada desenvolvedor definir. Assim, cabe alertar que a submissão de um ensaio de *fase posterior* não depende necessariamente da conclusão do ensaio de *fase anterior* em andamento, desde que aquele não dependa dos resultados deste (Figura 4).

Figura 4 – Independência de ensaios clínicos



Fonte: elaborado pelos autores.

Saiba mais

Exemplo:

Considerando-se uma situação hipotética da realização de um plano de desenvolvimento clínico envolvendo três ensaios (fases I a III), em que, independentemente da fase, o prazo foi de 240 dias desde o início do ensaio até o seu término, sendo essas fases dependentes da conclusão da anterior para se iniciar a próxima fase clínica, e cujos demais prazos foram alinhados com os demonstrados na Figura 3. Tem-se:

- X, Y, W, Z ou K = 30 dias
- A, B ou C = 240 dias
- D ou E = 45 dias
- Observação: Os números em negrito podem variar entre 1 – 365.

$$N = X + A + \mathbf{365} + Y + D + Z + B + \mathbf{365} + W + E + K + C + \mathbf{365}$$

$$N = 30 + 240 + \mathbf{365} + 30 + 45 + 30 + 240 + \mathbf{365} + 30 + 45 + 30 + 240 + \mathbf{365}$$

O dossiê de registro de uma vacina cuja elaboração tem por base a resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 55/2010 é também composto, além de outras, pelas mesmas informações integrantes do DDCM (Anvisa, 2010). Cabe destacar que as informações sobre a produção, principalmente quanto à capacidade de produção em escala comercial, se tornam essenciais para avaliação do pedido de registro pela agência regulatória.

Em assembleia realizada em 9 de novembro em Osaka, no Japão, a Anvisa foi aceita como membro do International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (Anvisa, 2016). O ICH é um fórum internacional que reúne as principais agências regulatórias e representantes da indústria farmacêutica do mundo para discutir e harmonizar requisitos técnicos e científicos para a aprovação de medicamentos. Essa organização internacional, ao longo da sua trajetória, desenvolveu mais de sessenta guias relacionados a aspectos de qualidade, segurança, eficácia e assuntos multidisciplinares, e a partir daquela data, a Anvisa, como membro, deveria alinhar a legislação sanitária brasileira sobre medicamentos às melhores práticas internacionais. Entre as adequações, está a implementação, até 2022, do Documento Técnico Comum – *Common Technical Document* (CTD) – no *formato eletrônico* (eCTD), que trata da padronização de documentação para fins de registro (Anvisa, 2016; Araujo, 2018). Em 14/8/2019, a Anvisa disponibilizou o Guia de Organização do CTD, possibilitando ao setor regulado a adoção do formato CTD para submissão do processo de registro na versão impressa.

Finalizando, toda essa complexidade empregada desde o desenvolvimento até o registro de uma vacina decorre da obrigatória observância a um amplo conjunto de critérios científicos e normas do sistema regulatório definido pela Anvisa e pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Prova disso é a existência, em julho de 2018, de *245 atos normativos* relacionados a medicamentos, estando compreendidos nesse quantitativo os 28 atos que englobam vacinas. Compondo esse conjunto, há ainda 21 complementos normativos relacionados a vacinas, subdivididos em guias, manuais, formulários e compilados de perguntas e respostas, totalizando em 49 o número do arcabouço normativo que guarda relação com vacinas (quadros 3 e 4). No entanto, é essencial destacar que nesse amplo rol não se encontram normas que tratam especificamente de processos de registro de vacinas, estando essas englobadas na resolução da Diretoria Colegiada (RDC n. 55/2010) que dispõe sobre o registro de produtos biológicos (Anvisa, 2010).

Quadro 3 – Atos normativos que englobam a regulamentação de vacinas

N.	Ato normativo	Prefácio
1.	RDC n. 305/2002 DOU n. 222, 18/11/2002	Ficam proibidos, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que configurem risco à saúde, o ingresso e a comercialização de matéria-prima e produtos acabados, semielaborados ou a granel para uso em seres humanos, cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes, relacionados às classes de medicamentos, cosméticos e produtos para a saúde
2.	RDC n. 68/2003 DOU n. 62, 31/03/2003	Estabelece condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluídos na resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 305, de 14 de novembro de 2002
3.	RDC n. 234/2005 DOU n. 165, 26/08/2005	A importação de produtos biológicos em sua embalagem primária e do produto biológico terminado sujeitos ao Regime de Vigilância Sanitária somente poderá ser efetuada pela empresa detentora do registro e legalmente autorizada para importar medicamentos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária
4.	RDC n. 30/2008 DOU n. 93, 16/05/2008	Dispõe sobre a obrigatoriedade de todas as empresas estabelecidas no país, que exerçam as atividades de fabricar, importar, exportar, fracionar, armazenar, expedir e distribuir ingredientes farmacêuticos ativos, cadastrarem junto à Anvisa todos os ingredientes farmacêuticos ativos com os quais trabalham

Quadro 3 – Atos normativos que englobam a regulamentação de vacinas (continuação)

N.	Ato normativo	Prefácio
5.	RDC n. 406/2020 DOU n. 144, 29/07/2020	Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências
6.	RDC n. 47/2009 DOU n. 172, 09/09/2009	Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde
7.	RDC n. 71/2009 DOU n. 245, 23/12/2009	Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos
8.	RDC n. 301/2019 DOU n. 162, 22/08/2019	Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos
9.	RDC n. 38/2010 DOU n. 159, 19/08/2010	Altera a RDC n. 234, de 17 de agosto de 2005, que dispõe sobre a importação de produtos biológicos em sua embalagem primária e o produto biológico terminado sujeito ao regime de vigilância sanitária
10.	RDC n. 55/2010 DOU n. 241, 17/12/2010	Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências
11.	RDC n. 413/2020 DOU n. 165, 27/08/2020	Dispõe sobre alterações pós-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos
12.	IN n. 65/2020 DOU n. 165, 27/08/2020	Regulamenta a classificação das alterações pós-registro e condições e documentos técnicos necessários para instruir as petições de alteração pós-registro e de cancelamento de registro dos produtos biológicos
13.	RDC n. 412/2020 DOU n. 165, 27/08/2020	Estabelece os requerimentos e condições para a realização de ensaios de estabilidade para fins de registro e alterações pós-registro de produtos biológicos e dá outras providências
14.	RDC n. 27/2012 DOU n. 98, 22/05/2012	Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em ensaios com fins de registro e pós-registro de medicamentos
15.	RDC n. 58/2012 DOU n. 231, 30/11/2012	Altera a resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 234, de 17 de agosto de 2005, e dá outras providências
16.	RDC n. 60/2012 DOU n. 240, 13/12/2012	Dispõe sobre os procedimentos no âmbito da Anvisa para alterações de textos de bulas de medicamentos e dá outras providências

Quadro 3 – Atos normativos que englobam a regulamentação de vacinas (continuação)

N.	Ato normativo	Prefácio
17.	RDC n. 61/2012 DOU n. 240, 13/12/2012	Dispõe sobre os procedimentos no âmbito da Anvisa para alterações de rotulagens de medicamentos e dá outras providências
18.	RDC n. 497/2021 DOU n. 98, 26/05/2021	Dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão de Certificação de Boas Práticas de Fabricação e de Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem
19.	RDC n. 24/2013 DOU n. 92, 15/05/2013	Altera a RDC n. 49, de 2 de setembro de 2011, que dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e realização de fabricação e cancelamento de registro de produtos biológicos e dá outras providências
20.	RDC n. 25/2013 DOU n. 92, 15/05/2013	Altera a RDC n. 50, de 20 de setembro de 2011, que dispõe sobre os procedimentos e condições de realização de ensaios de estabilidade para o registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos e dá outras providências
21.	RDC n. 69/2014 DOU n. 238, 09/12/2014	Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Ingredientes Farmacêuticos Ativos
22.	RDC n. 35/2015 DOU n. 151, 10/08/2015	Dispõe sobre a aceitação dos métodos alternativos de experimentação animal reconhecidos pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (Concea)
23.	RDC n. 9/2015 DOU n. 41, 03/03/2015	Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil
24.	RDC n. 166/2017 DOU n. 141, 25/07/2017	Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências
25.	IN n. 20/2017 DOU n. 190, 03/10/2017	Dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos
26.	RDC n. 234/2018 DOU n. 120, 25/06/2018	Dispõe sobre a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade, de transporte e de armazenamento de medicamentos e produtos biológicos, e dá outras providências
27.	RDC n. 235/2018 DOU n. 120, 25/06/2018	Dispõe sobre alterações e inclusões de controle de qualidade no registro e pós-registro de medicamentos dinamizados, fitoterápicos, específicos e produtos biológicos
28.	RDC n. 268/2019 DOU n. 40, 26/02/2019	Dispõe sobre alteração da resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 234, de 21 de junho de 2018

Fonte: elaborado pelos autores.

Quadro 4 – Complementos normativos que englobam a regulamentação de vacinas

N.	Complemento normativo	Versão
1.	Guia para a condução de ensaios não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos	Versão 2, de 31/01/2013
2.	Manual para submissão de dossiê de desenvolvimento clínico de medicamento (DDCM) e dossiê específico de ensaio clínico	3ª edição, 2017
3.	Anexo do manual para submissão de dossiê de desenvolvimento clínico de medicamento (DDCM) e dossiê específico de ensaio clínico	
4.	Manual de submissão dos dados de qualidade referentes aos produtos sob investigação utilizados em ensaios clínicos – produtos biológicos	2ª edição, 2017
5.	<ul style="list-style-type: none"> Anexo do Manual de submissão dos dados de qualidade referente aos produtos sob investigação utilizados em ensaios clínicos – Produtos Biológicos 	
6.	Manual para submissão de modificações, emendas, suspensões e cancelamentos	4ª edição, 16/08/2018
7.	<ul style="list-style-type: none"> Anexos do Manual para submissão de modificações, emendas, suspensões e cancelamentos 	
8.	Manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos	1ª edição, 2016
9.	Manual para submissão de relatórios de acompanhamento e formulários de início e término de ensaio clínico	1ª edição, 2016
10.	Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas	2-4/03/2005
11.	Formulário de apresentação de ensaio clínico (FAEC) – RDC n. 09/2015	Versão 4.0
12.	Formulário de apresentação de ensaio clínico (FAEC) – versão comentada	
13.	Formulário de petição para anuência em processo do dossiê de desenvolvimento clínico de medicamento (DDCM) – RDC n. 09/2015	30/06/2015
14.	Formulário de Notificação de Início do Ensaio Clínico no Brasil – versão 2.0	30/08/2015
15.	Formulário de Notificação de Término do Ensaio Clínico no Brasil – versão 2.0	30/08/2016
16.	Principais questionamentos sobre a RDC n. 09/2015 (Condução de Ensaios Clínicos)	2ª edição
17.	Guia n. 1, versão 1, de 7 de outubro de 2015 Guia para a elaboração do Relatório Sumário de Validação de Processo de Fabricação de Medicamentos	Versão 1, 2015
18.	Guia n. 02, versão 02, de 11 de abril de 2017 Guia para a qualificação de transporte dos produtos biológicos – 2017	Versão 02, 2017
19.	Guia para elaboração de relatórios de ensaios clínicos para fins de registro e/ou alterações pós-registro de produtos biológicos	2011
20.	Guia n. 10, versão 1, de 30 de agosto de 2017 Guia para tratamento estatístico da validação analítica	Versão 01, 2017
21.	Perguntas e respostas – Assunto: RDC n. 166/2017 e guia n. 10/2017 - 1ª edição	29/03/2018

Fonte: elaborado pelos autores.

Correlacionando esse arcabouço regulatório àqueles cinco estágios do desenvolvimento, pode-se verificar, pela análise da Figura 5, que esses atos estão distribuídos nos estágios 2 a 5, concentrando-se no Estágio 4.

Figura 5 – Correlação entre os estágios do desenvolvimento de uma vacina e o número de atos normativos publicados pela Anvisa



Fonte: elaborado pelos autores com base no FDA, 2018.

Essas volumosas exigências regulatórias têm como objetivo garantir a disponibilização de vacinas cujos atributos de eficácia, segurança e qualidade tenham sido devidamente comprovados. Para tanto, faz-se necessário o entendimento prévio da qualidade das informações a serem produzidas e de seu encaminhamento tempestivo ao órgão regulador. Como se pode depreender, aquele amplo rol normativo compreende um universo de informações. Diante desse cenário, é plausível a utilidade que se pode extrair do conhecimento adquirido por Bio-Manguinhos/Fiocruz ao longo dos anos com a produção de vacinas, possibilitando a racionalização da ampla gama de informações atinentes ao processo regulatório visando à obtenção do registro pela agência regulatória nacional. Por último, é razoável afirmar que toda a observância do processo regulatório por parte do desenvolvedor tem por finalidade a obtenção, ao término, do registro do medicamento junto à Anvisa, aprovação sem a qual a comercialização desse medicamento não pode ser realizada. Para tanto, ao desenvolvedor compete a submissão de processo àquela autarquia, no qual solicita o almejado registro da vacina desenvolvida.

PROCESSO DE SUBMISSÃO CONTÍNUA (*ROLLING SUBMISSION*)

A pandemia da Covid-19, reconhecida no mês em março de 2020 no Brasil, teve um amplo impacto nas atividades do setor farmacêutico e, conseqüentemente, na lógica de funcionamento da agência regulatória. Enquanto a demanda de medicamentos aumentou significativamente, a oferta dos insumos necessários no processo produtivo foi reduzida de maneira drástica em razão de fatores como a situação de *lockdown* em várias fábricas ao redor do mundo, restrições logísticas e aumento do dólar. Nesse contexto, a Anvisa precisou se mobilizar para avaliar muitos pedidos envolvendo mudanças de fornecedores de insumos, locais de fabricação ou equipamentos utilizados para a produção de medicamentos disponíveis no mercado brasileiro, especialmente aqueles utilizados no manejo clínico de pacientes contaminados pelo coronavírus SARS-CoV-2. Simultaneamente, a agência teve que lidar com a demanda relacionada a pedidos de ensaios clínicos de medicamentos e vacinas investigados para o tratamento da Covid-19 e a novos pedidos de registro para fármacos destinados ao

manejo de pacientes com a doença. Tendo em vista a urgência que a situação da pandemia trouxe ao país, as manifestações da Anvisa não poderiam seguir os fluxos ordinários.

A necessidade de mudança nos procedimentos regulatórios não foi uma realidade exclusiva do Brasil. A partir de 2010, a Anvisa iniciou um movimento de convergência regulatória com a participação progressiva em fóruns internacionais de harmonização de requisitos. Desde 2016, a Anvisa é membro do International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Além disso, a agência tem assento nos principais fóruns de regulação do mundo na área de medicamentos (Coalização Internacional das Autoridades Regulatórias de Medicamentos – ICMRA; Conferência Internacional de Autoridades Regulatórias de Medicamentos – ICDRA; e Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica – PIC/S). Em todos esses fóruns, se tornou clara a necessidade de medidas extraordinárias, buscando o balanço entre aprovações rápidas e o cumprimento dos critérios mínimos de qualidade, segurança e eficácia de medicamentos e vacinas.

Considerando-se a estrutura regulatória brasileira, era preciso criar instrumentos normativos que respaldassem a estratégia de priorizar petições relacionadas à Covid-19 e, eventualmente, flexibilizar provas que pudessem ser consideradas menos impactantes para avaliação risco/benefício de uma aprovação. A publicação da resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 348, de 17 de março de 2020, é considerada então a normativa inicial que permitiu a adequação regulatória para as estratégias a serem adotadas em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo coronavírus. Outra medida adotada pela Anvisa foi a criação de um comitê de especialistas intitulado Comitê Covid-GGMED. Trata-se da institucionalização da formação de um grupo de servidores de carreira da Anvisa, de diferentes especialidades, que atuam no fluxo de avaliação de medicamentos na agência. Ao ser criado, o comitê recebeu a atribuição de realizar reuniões periódicas buscando a execução das seguintes ações: 1) priorização de petições relacionadas à Covid-19; 2) avaliação de risco/benefício para flexibilização de provas necessárias para as decisões da Anvisa sobre pedidos relacionados à pandemia.

A criação de um grupo de servidores para revisão regulatória, priorização e decisão sobre petições e monitoramento de compromisso não tem precedentes na história da Anvisa; permitiu a aceleração de uma série de análises fundamentais para entrada e manutenção de medicamentos no mercado brasileiro. Além da situação do abastecimento de medicamentos no mercado brasileiro, o comitê auxiliou de maneira significativa na anuência de novas pesquisas a serem realizadas no país. O comitê também foi fundamental para que as análises de ensaios clínicos a serem conduzidos no Brasil fossem céleres e cumprissem os critérios regulatórios necessários.

Dentre as várias pesquisas de medicamentos e produtos biológicos realizadas no Brasil, destacam-se os ensaios conduzidos com vacinas. O Brasil foi um país muito procurado para a realização de ensaios de vacinas por conta da situação epidemiológica e da agilidade com que a agência tratou os pedidos. Especialmente no que se refere aos ensaios clínicos de vacinas, a Anvisa realizou o acompanhamento dos resultados de maneira muito próxima por meio de reuniões com os desenvolvedores. À medida que as pesquisas foram avançando e mostravam resultados satisfatórios, iniciou-se internacionalmente a discussão sobre como as agências deveriam se preparar para as análises de aprovação que viriam. Nesse contexto, foi publicada a instrução normativa (IN) n. 77, de 17 de novembro de 2020. A proposta dessa regulamentação foi instituir um procedimento inédito e específico de submissão dos dados técnicos de qualidade, eficácia e segurança dessas vacinas previamente à submissão formal do pedido de registro, chamado de submissão contínua. Essa inovação administrativa foi baseada num procedimento adotado por outras autoridades regulatórias de referência, como a dos Estados Unidos (Food and Drug Administration – FDA), da Europa (European Medicines Agency – EMA), da Suíça (Swissmedic – Swiss Agency for Therapeutic Products), da China (National Medical Products Administration – NMPA) e da OMS: o *Rolling Submission*. Nas reuniões dos fóruns internacionais, os quais a Anvisa integra, o estabelecimento desse tipo de procedimento para análise dos dados de vacina foi amplamente estimulado.

A proposta da instrução normativa foi, portanto, regulamentar o art. 49 da RDC n. 55/2010 para tratar especificamente da possibilidade de submissão contínua para as vacinas contra a Covid-19. O procedimento de submissão contínua permite que a empresa submeta os dados gerados no desenvolvimento da vacina em pequenos pacotes de dados, à medida que são gerados. A Anvisa, então, avalia cada um desses pacotes submetidos e emite pareceres para que correções ou esclarecimentos sejam apresentados. Esse procedimento confere agilidade porque quando o dossiê para registro é efetivamente submetido, parte expressiva dos questionamentos ou das dúvidas que possam surgir durante a análise foi esclarecida.

Durante a discussão para a publicação dessa instrução normativa, diversos critérios foram elencados como essenciais para que se pudesse priorizar exatamente aquelas vacinas que fossem estar disponíveis de maneira mais célere à população brasileira. Estabeleceram-se então requisitos considerados essenciais. O primeiro deles foi a existência de um DDCM referente a vacina de interesse protocolado na Anvisa, e isso significa que a submissão contínua foi restrita àquelas vacinas que conduziram ensaios aqui no Brasil. O segundo requisito foi que a vacina deveria estar em fase III de desenvolvimento clínico, significando que seriam vacinas que teriam mostrado resultados satisfatórios nas fases não clínica e clínica anteriores, além de resultados promissores na fase III que indicassem o cumprimento dos critérios estabelecidos quanto à segurança, à eficácia e à qualidade.

Outro critério importante estabelecido pelas instruções normativas (INs) foi a separação em dois tipos de dados para submissão: 1) o aditamento de qualidade; e 2) o aditamento de eficácia e segurança. Essa divisão foi importante porque a Anvisa possui especialistas distintos para essas avaliações, permitindo que os especialistas pudessem avaliar de maneira independente. O objetivo foi identificar rapidamente os esclarecimentos ou questionamentos que eventualmente pudessem surgir em cada um desses conjuntos de dados.

Outras estratégias foram importantes para garantir agilidade do processo. Primeiramente, a necessidade de se realizar uma reunião com a Anvisa antes da formalização da submissão contínua. Em seguida, a discussão prévia dos dados apresentados pela empresa quanto à robustez e à validade científica. Além disso, incluiu-se no texto normativo a recomendação de que os dados existentes até o momento fossem apresentados à Anvisa para verificar se seriam suficientes para suportar uma submissão de registro. No Quadro 5, demonstram-se comparativamente as diferenças entre o processo ordinário descrito na seção “Registro e submissão tradicional” e o processo de submissão contínua ali também descrito, ressaltando o prazo de análise como o critério de maior impacto no processo de submissão contínua.

Quadro 5 – Comparação entre o procedimento de submissão contínua e o procedimento ordinário

Procedimento	Submissão contínua	Procedimento ordinário
Reunião pré-submissão	Obrigatória	Não obrigatória
Ensaio clínico no Brasil	Obrigatório	Não obrigatório
Formato do dossiê	Preferencialmente CTD	Sem restrição
Prazo de análise	Vinte dias para cada aditamento	365 dias

Fonte: elaborado pelos autores.

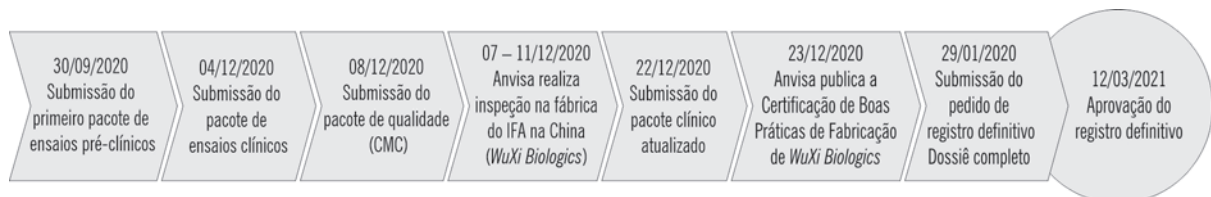
PROCESSO DE SUBMISSÃO CONTÍNUA DA VACINA DE OXFORD/ASTRAZENECA/FIOCRUZ NO BRASIL

Dada a urgência desse momento de pandemia, um dos grandes desafios das vacinas para Covid-19, incluindo a vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, era não poder aguardar todos os dados e informações relativos a cada etapa de desenvolvimento para seguir para a próxima. Nesse contexto, não parecia justificável esperar pela disponibilidade de todos os dados para se iniciar o processo regulatório das vacinas. Como a vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz atendia aos requisitos para a submissão contínua descritos na seção “Processo de submissão contínua (*Rolling Submission*)”, o processo regulatório de registro se iniciou em 30 de setembro de 2020, com a submissão pela AstraZeneca e Bio-Manguinhos/Fiocruz do primeiro pacote à Anvisa, referente aos dados dos ensaios pré-clínicos do produto. A submissão do pedido de registro formal definitivo por meio de um dossiê completo no formato CTD ocorreu no dia 29 de janeiro de 2021, após alinhamento com a Anvisa em reunião pré-submissão realizada em 21 de janeiro de 2021. Mais adiante serão abordados detalhes sobre as principais submissões envolvidas nesse processo regulatório.

Paralelamente a esse processo de submissão contínua e registro da vacina, transcorreram também todas as etapas referentes a inspeção e Certificação de Boas Práticas de Fabricação para as plantas envolvidas na produção dessa vacina que também serão mencionadas a seguir. Durante todo este processo regulatório, foram muitas reuniões com a Anvisa e times técnicos e regulatórios de ambas as empresas, para alinhamento das estratégias de submissão, abordagens científicas inovadoras, esclarecimentos e discussões técnicas. No total, houve 12 reuniões para discutir o registro da vacina até a sua aprovação, envolvendo equipes multidisciplinares da Anvisa.¹

Alguns fatores convergiram para o sucesso alcançado: primeiro, a estratégia regulatória adotada para a vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz; segundo, o novo arcabouço regulatório com esses procedimentos flexíveis, prioritários, extraordinários e temporários disponibilizados pela Anvisa no âmbito do registro de um novo medicamento para Covid-19; terceiro, a certificação de Boas Práticas de Fabricação (das plantas envolvidas na fabricação da vacina Covid-19) juntamente com o esforço de todos os envolvidos e o diálogo transparente. Por fim, a premissa da ciência e o foco na relação de benefício-risco em todo o processo resultaram na aprovação da vacina com qualidade, eficácia e segurança adequadas para todos os brasileiros. Essa aprovação ocorreu no dia 12 de março de 2021, em um tempo sem precedentes, 42 dias após a submissão do dossiê completo. Na Figura 6, mostram-se os principais marcos e entregas de todo esse processo, desde o início da submissão do primeiro pacote da submissão contínua até a aprovação regulatória do registro definitivo.

Figura 6 – Cronograma do processo de submissão contínua



Fonte: elaborado pelos autores.

¹ Link para o site da Anvisa com notas de todas as reuniões realizadas: <<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiMzM3MTJlNzktMjA3Yi00NjA3LTg1Y2ItMGY1ZjY0OGYyMzJlIiwidCI6Im12N2FmMjNmLWZjMjMtNGQzNS04MGM3LWl3MDg1ZjVlZGQ4MSJ9>>. Acesso em: 15 out. 2021.

Avaliação de Boas Práticas e análise de risco

Um dos pré-requisitos para a solicitação de um registro, seja na modalidade tradicional, seja na modalidade de submissão contínua ou mesmo na submissão via uso emergencial, é que o produtor atenda às determinações das Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos e princípios biológicos ativos vigentes. Esse atendimento significa que o produtor estabeleça criteriosamente especificações, caracterização completa do produto durante o desenvolvimento, tenha aderência às BPF, processo de fabricação validado, testes de controle de qualidade dos insumos, controles em processo e do produto final, além de ensaios de estabilidade do produto sob diversas condições, por exemplo (European Medicines Agency, 2009b). O Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) é concedido pela Anvisa após a verificação do efetivo cumprimento dos requisitos preconizados pelas normas vigentes de BPF, a RDC n. 301/2019 e suas instruções normativas (INs) associadas. Esse certificado é concedido mediante inspeção no site (local) de fabricação por linha de produção, dele constando o nome da linha, as formas farmacêuticas e os nomes dos princípios biológicos ativos com os quais o estabelecimento encontra-se em conformidade.

A produção de vacinas, geralmente, ocorre nas seguintes linhas de produção:

- produtos estéreis;
- ingredientes farmacêuticos ativos biológicos (princípio biológico ativo).

O Certificado de BPF é conferido por estabelecimento fabricante, que pode realizar somente parte das etapas de produção. Para tanto, constarão do certificado somente as etapas de produção para as quais está certificado, a forma farmacêutica e a linha de produção. Quando se tratar da produção de princípio biológico ativo, sua denominação comum brasileira constará no certificado.

Durante a primeira fase de transferência tecnológica, o Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz para o Brasil é fabricado pela empresa WuXi Biologics Co. Ltd., e a vacina acabada, por Bio-Manguinhos/Fiocruz. Como parte do processo regulatório para o registro dessa vacina no Brasil, ambas as plantas precisam ser certificadas pela Anvisa do ponto de vista de Boas Práticas de Fabricação. Para essa certificação, a empresa requerente do registro precisa submeter os documentos específicos de acordo com as normas vigentes para subsidiar a solicitação de tal certificação. Com base na análise documental, no histórico prévio da planta e em outras avaliações de risco, a agência regulatória decide quanto à necessidade de inspecionar presencialmente ou não a referida planta. Em razão do resultado dessa inspeção ou análise dos documentos, a certificação de boas práticas é emitida. A Anvisa criou procedimentos alternativos extraordinários e temporários para a certificação de Boas Práticas de Fabricação descritos na RDC n. 346/2020, em virtude da emergência de saúde pública internacional do novo coronavírus SARS-CoV-2, para flexibilizar a necessidade de inspeção presencial. Contudo, pelo fato de a planta de WuXi, responsável pela fabricação do ingrediente farmacêutico ativo biológico da vacina, não se enquadrar totalmente nos critérios estabelecidos por esses procedimentos alternativos, a Anvisa decidiu por inspecionar presencialmente essa planta localizada na China.

No caso da planta de Bio-Manguinhos/Fiocruz, responsável pela fabricação da vacina acabada, por ser um local certificado previamente pela Anvisa, não foi necessária nova inspeção, porém documentos específicos e uma robusta análise de risco foram apresentados à Anvisa para suportar a inclusão da fabricação da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz.

Quanto à inspeção da planta de WuXi, cinco inspetores da Anvisa e dois representantes de Bio-Manguinhos/Fiocruz, com o suporte remoto e presencial da equipe técnica da AstraZeneca, se deslocaram do Brasil para a China. Isso ocorreu durante a pandemia, passando por várias restrições e procedimentos durante a viagem, incluindo um período de 14 dias de quarentena em um quarto de hotel antes do início da inspeção. Essas dificuldades foram suplantadas, em prol de um bem maior, o de assegurar uma vacina com qualidade, segurança e eficácia à população brasileira.

Todo esse esforço não foi em vão: a inspeção realizada de 7 a 11 de dezembro foi bem-sucedida e, em 23 de dezembro de 2021, a equipe de inspetores da Anvisa concluiu a avaliação técnica das informações complementares enviadas pela empresa WuXi Biologics Co. Ltd., resultando na publicação da Certificação de Boas Práticas de Fabricação da empresa (Resolução RE n. 5.379, de 23 de dezembro de 2020). Essa publicação ocorreu cerca de dez dias antes da previsão inicial, demonstrando o forte comprometimento da agência nessa jornada.

Submissão dos resultados dos ensaios pré-clínicos

A avaliação não clínica, também conhecida como pré-clínica, desempenha um papel essencial no desenvolvimento geral de vacinas candidatas. Os ensaios pré-clínicos são um pré-requisito para mover uma vacina candidata da etapa laboratorial para a etapa clínica e inclui todos os aspectos de teste, caracterização do produto, imunogenicidade e testes de segurança em animais realizados antes de introduzir o produto em humanos (WHO, 2005), ou seja, para que sejam iniciados os ensaios em humanos, é preciso ter disponíveis dados preliminares de segurança e possível eficácia. Alguns testes com animais também podem ser realizados concomitantemente à próxima etapa.

No caso da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, foram conduzidos todos os ensaios pré-clínicos esperados. Os ensaios pré-clínicos realizados, em andamento ou planejados, incluem ensaios de farmacologia (avaliação de imunogenicidade, atividade biológica e segurança farmacológica) e de segurança (toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva, biodistribuição). Vale mencionar que esses ensaios pré-clínicos não foram conduzidos no Brasil. O pacote regulatório, incluindo os relatórios e documentos necessários referentes a esses ensaios pré-clínicos, foi o primeiro a ser submetido à Anvisa por meio do processo de submissão contínua, o que ocorreu no dia 30 de setembro de 2020, ficando disponível para a Anvisa em 1 de outubro de 2020. Ao mesmo tempo, esse pacote regulatório foi submetido às autoridades regulatórias da Europa (EMA) e do Reino Unido (MHRA). Durante seu processo de revisão, a Anvisa fez alguns questionamentos e solicitações de informações e esclarecimentos adicionais, os quais foram devidamente endereçados e considerados satisfatórios pela agência, não sendo identificadas quaisquer preocupações de segurança que ensejassem uma investigação específica adicional.

Submissão dos resultados dos ensaios clínicos – fases I, II, III

O desenvolvimento clínico tradicional envolve ensaios dos efeitos da vacina em voluntários para segurança, imunogenicidade e eficácia por meio do processo detalhado no Quadro 1. No entanto, diante da situação de emergência internacional em saúde pública, os ensaios clínicos em todo o mundo têm sido desenvolvidos de maneira adaptativa, incluindo o programa clínico de desenvolvimento da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz. Isso significa que algumas das fases descritas foram desenvolvidas simultaneamente para acelerar a obtenção dos resultados.

O programa de desenvolvimento clínico para investigação de eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina Oxford/AstraZeneca/Fiocruz para a prevenção de Covid-19 consiste em nove ensaios em andamento, incluindo cinco patrocinados pela Universidade de Oxford, três pela empresa AstraZeneca e um pela empresa Serum

Institute of India/Indian Council of Medical Research. Nas condições de uma emergência extrema de saúde pública e em consulta com as autoridades regulatórias, foi desenvolvida uma estratégia para produzir estimativas precoces de eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz com base em uma análise conjunta dos ensaios em andamento. Os dados foram agrupados com base nos primeiros quatro ensaios do programa clínico: COV001 (fase I/II) no Reino Unido; COV002 (fase II/III) também no Reino Unido; COV003 (fase II/III) no Brasil; e COV005 (fase I/II) na África do Sul. Esses ensaios foram todos patrocinados pela Universidade de Oxford.

Os quatro ensaios, COV001, COV002, COV003 e COV005, foram considerados suficientemente consistentes pela Anvisa para justificar análises agrupadas. Todos os ensaios envolveram adultos de 18 a 55 anos de idade. Os ensaios COV002 e COV003 envolveram adultos mais velhos em grupos de escalonamento de idades de 56 a 69 anos e ≥ 70 anos. Além disso, a AstraZeneca iniciou um ensaio de fase III nos Estados Unidos (Ensaio D8110C00001). O objetivo principal desse ensaio foi estimar a eficácia de duas doses da vacina em comparação com placebo na prevenção da Covid-19 em adultos (≥ 18 anos de idade).

A análise primária de eficácia (data de corte de 4 de novembro de 2020) demonstrou proteção efetiva da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz contra Covid-19 com uma eficácia de 70,42% (IC 95,84%: 54,84%, 80,63%) a partir de 15 dias após a segunda dose em participantes soronegativos recebendo duas doses. Os dados consistentemente demonstraram que a vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz proporcionou proteção contra hospitalizações pela Covid-19. Quanto à avaliação da segurança, em geral, a vacinação com a vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz foi bem tolerada. O perfil de reatogenicidade foi tipicamente leve a moderado, com resolução dentro de poucos dias após a administração. A maioria das reações adversas também foi de intensidade leve a moderada e usualmente resolvida. Em comparação com a primeira dose, as reações adversas reportadas após a segunda dose foram mais leves e menos frequentes.

No total, durante o processo de submissão contínua, submeteram-se três pacotes clínicos. O primeiro pacote clínico contendo os dados iniciais de segurança e eficácia foi submetido em 4 de dezembro; o segundo, em 14 de dezembro; e o terceiro, em 22 de dezembro de 2020. Durante a revisão da Anvisa de todos esses documentos clínicos, incluindo a bula do produto, um ofício com questionamentos para mais esclarecimentos e algumas informações adicionais foi enviado às empresas, endereçado em 18 de janeiro de 2021. Além disso, esses esclarecimentos foram incluídos como parte da submissão do dossiê formal completo e considerados satisfatórios.

Submissão dos dados de qualidade

Para garantir que um produto farmacêutico seja seguro, eficaz e consistente entre os lotes, etapas do desenvolvimento como caracterização da substância ativa, processos de fabricação, características do produto, estratégia de controle do processo, comparabilidade entre locais de fabricação iniciais (desenvolvimento clínico) e finais, controle de qualidade, estabilidade e condições de transporte devem ser devidamente definidas. Essas atividades são conhecidas como Química, Fabricação e Controle (CMC – *Chemical, Manufacturing, and Control*). A seção de qualidade de um dossiê de registro (CMC) contempla informações referentes a todas essas etapas do desenvolvimento, de acordo com os requerimentos estabelecidos nas normas vigentes.

Normalmente, a escala de fabricação dos medicamentos aumenta de acordo com sua progressão por meio do desenvolvimento clínico, e quando estes estão prontos para o lançamento comercial, uma cadeia de suprimentos já está instalada para suportar o fornecimento. A necessidade urgente de rápida fabricação de tratamentos

e vacinas eficazes para Covid-19 exigiu uma abordagem diferente durante a pandemia. Foi necessário alterar a forma como geralmente se produz uma vacina com relação à escala e ao ritmo.

Essa importante resposta à pandemia fez as empresas, por meio de seus especialistas em fabricação e cadeia de suprimentos, engenheiros, cientistas técnicos e profissionais de qualidade, trabalharem paralelamente ao desenvolvimento clínico para aplicar rapidamente o pensamento inovador à produção comercial de vacinas. Vários processos de fabricação e testes foram realizados simultaneamente, em vez de consecutivamente – economizando meses de tempo em comparação com um processo tradicional de desenvolvimento e fabricação de vacinas, sem impactar os padrões de segurança e qualidade que são de suma importância e testes de qualidade necessários em todo o processo.

A submissão contínua permitiu que as agências regulatórias realizassem suas avaliações dos dados de qualidade conforme estavam disponíveis, enquanto alguns dados como validação de processo e programas de estabilidade continuaram a ser conduzidos paralelamente, os quais foram fornecidos assim que disponíveis durante o processo de revisão, ou como parte de um termo de compromisso pós-aprovação. Essa estratégia está alinhada com a emergência em saúde pública e com o estabelecido pela RDC n. 415/2020, a qual traz em seu art. 10 que as petições do contexto dessa norma podem ser deferidas mediante a complementação posterior de dados e provas adicionais via termo de compromisso.

Muitas das informações de qualidade foram compartilhadas com a Anvisa durante reuniões e discussões em todo esse processo regulatório, e o primeiro pacote de qualidade foi submetido em 8 de dezembro de 2020 como parte da submissão contínua. Durante a revisão da Anvisa de todos esses documentos, um ofício com questionamentos para mais esclarecimentos e algumas informações adicionais foi enviado às empresas, o qual foi devidamente endereçado antes da/durante a submissão formal do pedido de registro.

OUTROS TIPOS DE PERMISSÕES REGULATÓRIAS PARA VACINAÇÃO

Apesar da celeridade obtida com a adoção da *submissão contínua*, o fato é que, por volta dos primeiros dias de dezembro de 2020, sua conclusão ainda não se encontrava próxima, em razão de toda a complexidade inerente ao processo. Mirava-se a solicitação do pedido de registro em janeiro de 2021, o que se formalizou, e sua concessão em um curto prazo, fato concretizado com a publicação do registro em 12 de março de 2021. Ainda nesse mesmo período, o cenário era de que Bio-Manguinhos/Fiocruz não dispunha do IFA necessário para a produção da vacina, que seria fornecido por WuXi Biologics Co. Ltd., localizado em Wuxi, na China, cujas instalações, naquela ocasião, se encontravam em processo de operacionalização para atender especificamente à demanda causada pela pandemia.

Acrescentando-se o tempo demandado para importação desse insumo de importância mundial, que foi estendido em razão de exigências aduaneiras e entraves diplomáticos apresentados pelo país exportador, a expectativa de chegada do IFA apontava para março de 2021. Ao mesmo tempo, o volume de casos e o de óbitos decorrentes da doença continuavam significativamente elevados. Essa combinação expôs a necessidade de imediata aquisição e distribuição da vacina, não sendo sustentável aguardar pela conclusão do processo de produção planejado para ocorrer em Bio-Manguinhos/Fiocruz. Felizmente, nesse período começaram a ser anunciadas, por vários países, as primeiras autorizações de uso emergencial de vacina para combate à pandemia. Com autorização de uso emergencial da vacina desenvolvida por Oxford na Argentina, na Índia e no Reino Unido, concedida pelas agências regulatórias dos respectivos países, tornou-se nítida a possibilidade de se adotar procedimento similar no Brasil, especialmente por se tratar da mesma vacina. Diante do cenário de escassez de vacina disponível para

aquisição, nos limites do contrato firmado com a empresa AstraZeneca, mostrou-se um desafio a ser superado. Por fim, quando estendida a pesquisa a todos os seus produtores, emergiu o Serum Institute of India Pvt. Ltd. (SII) como fornecedor de dois milhões de doses da vacina pronta para uso.

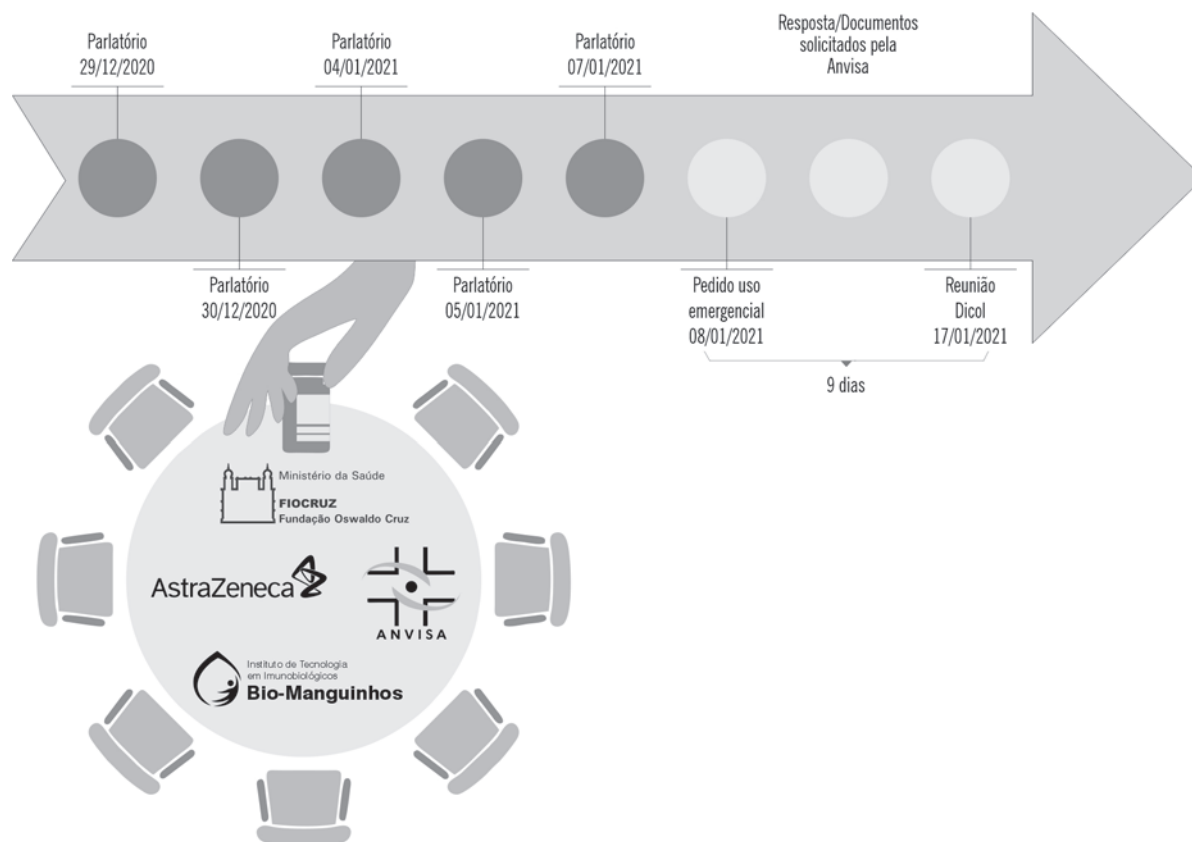
Ocupando a posição de maior produtor de vacinas do mundo, com produção anual superior a 1,5 bilhão de doses, a participação do SII nesse estágio foi de fundamental importância. Basta destacar que a vacina de Oxford/AstraZeneca produzida pelo SII também foi inserida no consórcio internacional da Organização Mundial da Saúde Covax Facility, cujo objetivo era garantir acesso rápido e equitativo a vacinas contra a Covid-19, sobretudo nos países com menos recursos. Paralelamente, a Anvisa disponibilizou, em 2/12/2020, o Guia 42/2020, com diretrizes para a autorização de uso emergencial de vacinas Covid-19, contendo os requisitos mínimos para obtenção da almejada autorização. Diante do caminho regulatório estabelecido pela agência regulatória nacional, e após confirmação de disponibilidade de dois milhões de doses da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz (produzida pelo SII) para pronta-entrega, restava buscar junto à Anvisa a Autorização de Uso Emergencial desse quantitativo.

Com essa finalidade, foram realizadas reuniões com a Anvisa nos dias 29/12/2020, 30/12/2020, 4/1/2021, 5/1/2021 e 7/1/2021, antecipando naquelas ocasiões a pretensão de formalizar a petição necessária, efetuada no dia 8 de janeiro de 2021. Com o prazo desafiador de dez dias, estabelecido pela Anvisa em atendimento ao cenário alarmante em que o país se encontrava, iniciamos uma inédita concentração de esforços para que todas as solicitações da agência fossem atendidas de forma imediata, evitando, assim, a interrupção da contagem do prazo. Essa etapa exigiu uma intensa dedicação dos colaboradores de Bio-Manguinhos/Fiocruz, principalmente pelo desafio da comunicação com o fabricante da vacina, em razão da diferença de nove horas entre o fuso horário do Brasil e o da Índia.

Não se pode deixar de citar toda a transparência sobre o processo dada pela Anvisa, que disponibilizou em seu site plataforma para acompanhamento on-line de atualização da progressão do processo, possibilitando não só a esse instituto, mas especialmente aos veículos de imprensa e à sociedade, acompanhar o andamento do processo e o atendimento dos requisitos demandados pelo Guia 42/2020.

Por fim, em 17 de janeiro de 2021, um domingo que se iniciou cheio de expectativas, tínhamos a decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa (Dicol) sobre o pedido de uso emergencial da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz. Certamente, a grande notícia de que os primeiros dois milhões de doses estavam autorizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária foi acompanhada não apenas por Bio-Manguinhos/Fiocruz, mas também pela sociedade, visto que o julgamento foi transmitido ao vivo pelos principais veículos de comunicação. Os passos que antecederam essa conquista estão ilustrados na Figura 7.

Figura 7 – Processo de uso emergencial da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz



Fonte: elaborado pelos autores.

Posteriormente, com a aplicação dos dois milhões de doses importados do SII e a ausência de eventos adversos graves, aumentou-se, com autorização da Anvisa, em mais dois milhões de doses o total de vacinas prontas importadas do SII para uso emergencial no Brasil. Apesar de incontestável motivo de celebração, o fato é que, infelizmente, esse volume ainda se mostrava bastante inferior ao que o cenário nacional demandava. Apesar da disponibilização dos quatro milhões, essa reduzida quantidade garantiu que sua aplicação, no âmbito do Programa Nacional de Imunizações, se concentrasse nos grupos prioritários, conforme classificação atribuída pelo Ministério da Saúde, elevando consideravelmente o resultado favorável da relação *risco x benefício*. Assim, com o uso emergencial contemplando esse grupo, obteve-se não apenas a proteção de camada significativamente vulnerável ao vírus, objetivo principal do uso excepcional pretendido, mas também a redução da demanda por profissionais, leitos e recursos do Sistema Único de Saúde disponíveis, os quais, por vezes, se aproximaram da disponibilidade máxima em alguns locais.

CONCLUSÃO

No momento em que Bio-Manguinhos/Fiocruz foi designado como futura unidade produtora da vacina Covid-19 e antes mesmo do estabelecimento de regras para a submissão contínua ou para o uso emergencial, foi solicitada a primeira reunião conjunta entre Bio-Manguinhos/Fiocruz, AstraZeneca e Anvisa para tratar do re-

gistro da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, em 26 de agosto de 2020. Desta data até 12 de março de 2021, dia do deferimento do registro condicional da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, passaram-se exatamente 198 dias. Ao visualizar o exemplo hipotético da Figura 3, em que um processo de registro pode durar em média 12 anos, vemos o quanto a pandemia desafiou não somente cientistas, na necessidade de desenvolver uma vacina segura e eficaz, mas também o sistema regulado – produtores e agências nacionais de vigilância sanitária, que têm por missão a produção com qualidade e o princípio da precaução, respectivamente, como pedras fundamentais de sua atuação. Em outubro de 2021, quando este texto foi concluído, estava-se trabalhando na alteração pós-registro para incluir Bio-Manguinhos/Fiocruz como local de fabricação do IFA, o que possibilitaria ao Brasil ter uma vacina contra a Covid-19 integralmente produzida no país.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução - RDC n. 55, de 16 dez. 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos e novos produtor biológicos e dá outras providências. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0055_16_12_2010.html#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20o%20registro%20de,o%20inciso%20IV%20do%20art%2011.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2021.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n. 9, de 20 fev. 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. *Diário Oficial da União*, Brasília, n. 41, 2015, p. 1-25.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Anvisa é o novo membro do ICH, 2016. Disponível em: <http://portal.Anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/com-o-inicio-da-reforma-do-ich-a/219201>. Acesso em: 31 out. 2021.
- ARAUJO, A. C. M. M. Implementação do CTD no Brasil. Brasília: Auditório da Anvisa, 2018. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/74661918-Implementacao-do-ctd-no-brasil.html>> Acesso: 30 out. 2021.
- BAE, K. *et al.* Innovative vaccine production technologies: the evolution and value of vaccine production technologies. *Archives of Pharmacal Research*, 32(4): 465-480, 2009.
- DOUGLAS, R. & SAMANT, V. The vaccine Industry. In: PLOTKIN'S, S. A. *et al.* *Plotkin's Vaccines*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. ICH, 2009a. Disponível em: <www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2021.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. ICH Q6B. Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products. ICH, 2009b. Disponível em: <www.ema.europa.eu/en/ich-q6b-specifications-test-procedures-acceptance-criteria-biotechnologicalbiological-products>. Acesso em: 24 ago. 2021.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). The drug development process. Disponível em: <www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>. Acesso em: 30 out. 2021.
- PLOTKIN, S. A. *et al.* *Plotkin's Vaccines*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.
- RAPPUOLI, R. & HANON, E. Sustainable vaccine development: a vaccine manufacturer's perspective. *Current Opinion in Immunology*, 53: 111-118, 2018.
- RAUCH, S. *et al.* New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Frontiers in Immunology*, 9: 1.963, 2018.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Who guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. *WHO Technical Report Series*, 927. Geneva: WHO, 2005. Disponível em: <www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%201Nonclinical.P31-63.pdf>. Acesso em: 30 out. 2021.

Transferência de Tecnologia

Antonio de Padua R. Barbosa, Beatriz de Castro Fialho,
Elaine Maria de Farias Teles e Rodrigo Coelho Ventura Pinto

8

Apresenta-se neste capítulo uma visão ampla sobre o processo de transferência tecnológica envolvendo a vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz. É realizada uma contextualização geral sobre o processo de transferência tecnológica e são abordadas as diferenças entre o processo de transferência tradicional e o adotado para a internalização em Bio-Manguinhos de uma tecnologia ainda em desenvolvimento na escala industrial.

TRANSFERÊNCIA TECNOLÓGICA: CONTEXTUALIZAÇÃO

A transferência de tecnologia para produção de vacinas faz parte da história de Bio-Manguinhos/Fiocruz desde a sua criação. História que começa na década de 1930, quando a Fundação Rockefeller transferiu a tecnologia da vacina de febre amarela para o Instituto Oswaldo Cruz. Com a criação de Bio-Manguinhos/Fiocruz, na década de 1970, ela tornou-se o primeiro produto do seu portfólio na apresentação cinquenta doses; posteriormente, novas formulações foram desenvolvidas em frascos menores, cinco e dez, para reduzir as perdas em campo (Benchimol, 2001). A partir desse momento, outras parcerias para a transferência de tecnologia de produção de novas vacinas foram realizadas.

Um fator marcante nessa história foi o surto de meningite meningocócica que assolou algumas regiões dos estados de São Paulo e Rio de Janeiro na década de 1970. Não havia como suprir os postos de saúde com vacina contra *Neisseria meningitidis* sorogrupos A e C, porque era produzida apenas pelo Instituto Mérieux da França, cuja capacidade de produção não tinha condições para atender a tal demanda emergente. Assim, por meio de um acordo com o governo brasileiro, em cem dias construiu-se uma nova fábrica em Lion, produzindo cinquenta milhões de doses dessa vacina em três meses. Essas dificuldades ressaltaram às autoridades sanitárias do país a fragilidade de uma exagerada dependência de importações (Benchimol, 2001).

Nessa época, houve uma expressiva revisão no Ministério da Saúde que levou à criação da Fundação Oswaldo Cruz nos moldes atuais, a partir da reorganização de atividades do Instituto Oswaldo Cruz e outras instituições voltadas à saúde pública no Rio de Janeiro. Tal movimento levou à criação de Bio-Manguinhos/Fiocruz em 1976, com a missão específica de produzir vacinas e, posteriormente, reagentes para diagnóstico, possibilitando à

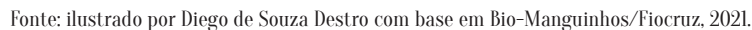
Fiocruz assegurar maior foco nas atividades produtivas. Além da agregação da produção das vacinas da Fiocruz, que na época era realizada artesanalmente em diversos laboratórios e contemplava a fabricação da vacina contra a febre amarela, entre outras, Bio-Manguinhos/Fiocruz contou também com a *doação* de uma *usina-piloto*, pelo Instituto Mérieux, para a produção da vacina meningocócica sorogrupos A e C. Os equipamentos utilizados nas instalações mais antigas do Instituto Mérieux para produzir as vacinas antimeningocócicas foram transferidos para o patrimônio de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Contexto semelhante ocorreu na transferência da tecnologia para a produção da vacina contra o sarampo, *doada* pelo Instituto Biken, da Universidade de Osaka/Japão, em meados da década de 1980. Foi também de um instituto do governo japonês, Japan Poliomyelitis Research Institute, que Bio-Manguinhos/Fiocruz absorveu a tecnologia de produção da vacina contra poliomielite, passando a produzi-la com base em concentrados virais importados, uma vez que a nacionalização de todas as etapas não era economicamente viável. A partir dessa transferência, em razão do quadro epidemiológico do país, Bio-Manguinhos/Fiocruz desenvolveu uma nova formulação, que permitiu ao país erradicar a doença. Nesse mesmo período, o Ministério da Saúde criou o Programa de Autossuficiência em Imunobiológicos (PASNI) para fortalecer e alavancar a produção nacional nascente e assim apoiar a sustentabilidade do Programa Nacional de Imunizações (PNI) por meio da produção local de vacinas.

No final da década de 1990 e início da década de 2000, Bio-Manguinhos/Fiocruz buscou a incorporação de vacinas mais modernas ao seu portfólio e identificou a produção da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), uma vacina bacteriana polissacarídica conjugada, para atender à demanda do Ministério da Saúde (MS) com um produto de alta tecnologia. Foi então que, considerando o poder de compra do Estado brasileiro, que centralizava a aquisição de milhões de doses de vacina para atendimento ao PNI, se estabeleceu, em 1999, com a GlaxoSmithKline Biologicals (GSK), o primeiro contrato de transferência de tecnologia (TT) nos moldes atuais, em que a tecnologia de produção é totalmente transferida, assegurando fornecimento ao PNI durante o período da TT. Posteriormente, em parceria com o Instituto Butantan, foi possível desenvolver uma combinação tomando-se por base a vacina trivalente bacteriana contra difteria, tétano e coqueluche (DTP), resultando na vacina tetravalente bacteriana nacional fornecida ao MS até 2012.

Esse modelo se repetiu para outras vacinas em sequência, permitindo em curto espaço de tempo o fornecimento nacional dos produtos para o Sistema Único de Saúde (SUS) com a incorporação de tecnologias de ponta. Assegurou acesso ao mesmo tempo que promoveu o aumento da capacidade produtiva e o desenvolvimento de competências nacionais. Foi também com base no sucesso desse formato pioneiro que se desenvolveu a Política de Parcerias para Desenvolvimento Produtivo (PDP).

Mais de uma dezena de parcerias vieram moldando, juntamente com o desenvolvimento tecnológico intrínseco, a trajetória de crescimento e inovação de Bio-Manguinhos/Fiocruz (Figura 1).



PROCESSO DE TRANSFERÊNCIA TECNOLÓGICA TRADICIONAL

No segundo semestre de 2004, Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou o fornecimento da vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) por meio de outro acordo de transferência de tecnologia com a GSK. Esse contrato contemplou a rotulagem do produto em Bio-Manguinhos/Fiocruz, seguida da formulação da vacina com base em concentrado vacinal, em 2005, e posterior internalização da tecnologia de produção dos IFAs dessa vacina, a partir de lotes-semente produzidos localmente nas plataformas tecnológicas de cultivo viral em ovos embriona-

dos e cultivo de células de linhagem. Por demanda do PNI, em 2012 foi acrescida a esse acordo a incorporação do componente varicela, passando a ser fornecida para a população a vacina tetravalente viral, com o início da incorporação da tecnologia de produção da fração varicela.

Ainda em 2004, dois novos acordos de transferência de tecnologia foram assinados, dessa vez com o governo cubano, permitindo a incorporação de mais uma linha de produtos no portfólio de Bio-Manguinhos/Fiocruz, os biofármacos. O principal deles foi para a produção do biofármaco alfaepoetina, cuja plataforma de produção baseia-se em cultivo contínuo em perfusão de células de ovário de hamster chinês (CHO). Essa plataforma tecnológica foi de fundamental importância para a produção da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz contra a Covid-19, assim como a construção do Centro Henrique Penna (CHP). Em 2007, outro contrato de transferência de tecnologia foi assinado com a GSK para a produção da vacina contra rotavírus, que também utiliza a plataforma tecnológica de cultivo de células de linhagem. Essa TT veio atender à demanda do SUS pela vacina rotavírus, introduzida pelo PNI no calendário de vacinação um ano antes. Em 2010 foi assinado, com a GSK, o acordo para transferência de tecnologia da vacina pneumocócica 10 valente, cuja plataforma tecnológica é a mesma da produção da vacina Hib: polissacarídeos bacterianos conjugados às proteínas, visando ao atendimento à demanda do PNI que introduziu essa vacina no calendário. Por fim, no âmbito das transferências de tecnologia de vacinas, em 2012 foi assinado com a Sanofi Pasteur o contrato para a transferência de tecnologia da produção da vacina de poliomielite inativada. Esse contrato teve uma característica diferente dos demais, visto que a incorporação ocorreu apenas para o processamento final, devido à restrição imposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para a produção do IFA com base em cepas selvagens, restringindo o uso destas em razão das elevadas exigências de biossegurança, para evitar a circulação dessas cepas.

Todos esses processos de transferência de tecnologia, principalmente aqueles que necessitaram da construção de infraestrutura laboratorial e de utilidades industriais, exigiram longos períodos de transferência: acima de oito anos, em média. Em linhas gerais, o período necessário para uma transferência de tecnologia varia de acordo com dois fatores principais: 1) a complexidade tecnológica do processo produtivo; por exemplo: farmoquímicos são menos complexos do que produtos biológicos – assim como vacinas multivalentes, que demandam a produção de diversos IFAs para sua formulação, exigem muito mais tempo do que as monovalentes; 2) o tempo necessário para a adequação ou construção de infraestrutura fabril: unidades fabris para a produção de farmoquímicos são bem menos complexas do que para a fabricação de produtos biológicos, assim como pequenas adequações de infraestrutura demandam muito menos tempo do que a construção de uma nova unidade fabril. Adicionalmente, a expertise e a qualificação de pessoal exercem papel fundamental no sucesso da incorporação da tecnologia. Acesso a insumos, equipamentos e serviços também pode criar obstáculos e atrasar o processo.

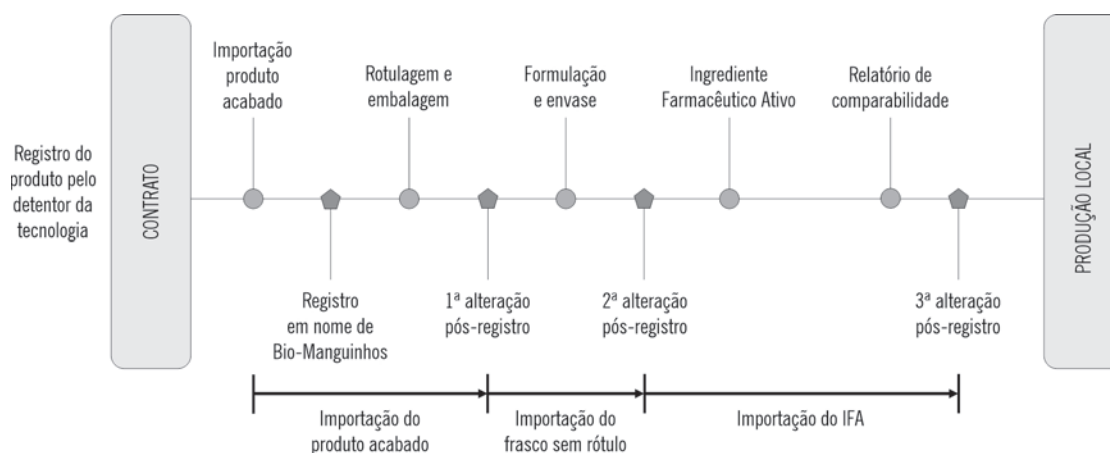
Assim, a duração de cada etapa de transferência de tecnologia depende, dentre outros fatores, da disponibilidade de instalações e equipamentos preparados para realização das atividades produtivas e de controle de qualidade. Para as etapas de processamento final (rotulagem, embalagem secundária, formulação, envase e inspeção visual), com os respectivos controles de qualidade em processo e do produto, a duração pode variar de dois a quatro anos. Na etapa de incorporação da tecnologia de produção e do IFA, com os respectivos controles em processo e de produtos intermediários, considerando-se que a complexidade é maior em termos de instalações, treinamentos e qualificação de pessoal, o tempo para a implementação se torna mais longo. As características do produto também influenciam no tempo necessário para a implementação das atividades absorvidas. Vacinas como a tetravalente viral, composta por quatro antígenos, ou a pneumocócica 10 valente, composta por dez antígenos conjugados, o que corresponde ao equivalente a dez vezes o processo de produção da vacina Hib, exigem mais tempo para a absorção de conhecimento, implementação da produção

e controle de qualidade. Apenas a título de ilustração, no caso da vacina pneumocócica 10 valente, o volume de testes de controle de qualidade realizados em um lote de vacina passa de quinhentos.

Para melhor compreensão do ciclo da transferência de tecnologia, é importante mencionar que a dinâmica da TT prevê a sequência de incorporação do conhecimento e das atividades produtivas ocorrendo em etapas. Essas etapas iniciam-se das mais simples para a mais complexa: 1) recebimento de frascos sem rótulos para rotulagem, embalagem secundária e controle de qualidade do produto final em Bio-Manguinhos/Fiocruz; 2) formulação, envase e inspeção visual do produto envasado (líquido ou liofilizado), com os respectivos controles em processo e controle de qualidade do produto acabado; 3) a mais complexa, que é a produção do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) utilizado na formulação da vacina.

Na Figura 2, ilustram-se, esquematicamente, as etapas de uma transferência de tecnologia tradicional em que o produto é registrado e fornecido comercialmente pelo transferidor da tecnologia em vários países e no Brasil.

Figura 2 – Dinâmica geral da transferência de tecnologia



Fonte: elaborado pelos autores.

Em cada uma das etapas desse ciclo de transferência de tecnologia apresentado na Figura 2, Bio-Manguinhos/Fiocruz realiza visitas às unidades fabris do parceiro tecnológico para conhecimento das instalações necessárias à absorção da tecnologia e produção nacional, assim como o fornecedor da tecnologia visita as instalações de Bio-Manguinhos/Fiocruz para avaliar a infraestrutura instalada e o atendimento às Boas Práticas de Fabricação. Além disso, para plena absorção da tecnologia e da produção nacionais, são realizados treinamentos das equipes de Bio-Manguinhos/Fiocruz nas instalações do parceiro transferidor nas atividades de produção, controle e garantia de qualidade, assim como ocorrem visitas do parceiro para acompanhamento da operação nacional prestando assistência técnica, quando pertinente.

Nesse cenário, o parceiro tecnológico transferidor é o detentor da tecnologia, e o seu produto está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o que significa que o processo produtivo e as metodologias de controle de qualidade estão plenamente estabelecidos e padronizados – isto é, todos os procedimentos operacionais padronizados (POPs) e protocolos (produtivos, analíticos, de qualificação e validação), assim como os relatórios de qualificação e validação e de estudos de estabilidade, estão prontos e disponíveis para serem traduzidos e compartilhados com a unidade receptora da tecnologia.

Saiba mais

Termos importantes:

- **Excipientes:** componente do produto biológico, além da substância ativa, adjuvante e do material de embalagem, geralmente adicionado durante a formulação.
- **Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA):** qualquer substância introduzida na formulação de um medicamento ou vacina, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto em diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e o funcionamento do organismo humano (Anvisa, 2010; Brasil, 2020).
- **Lote-semente mestre:** preparação de composição uniforme de células vivas (procarióticas ou eucarióticas) ou vírus, que constituem o material de partida para o antígeno vacinal, do qual a produção futura de vacina será derivada diretamente ou por um sistema de lotes.
- **Lote-semente de trabalho:** lote de células ou sementes virais, derivado de um lote-semente mestre, sob condições definidas, usado para iniciar a produção lote a lote da vacina.

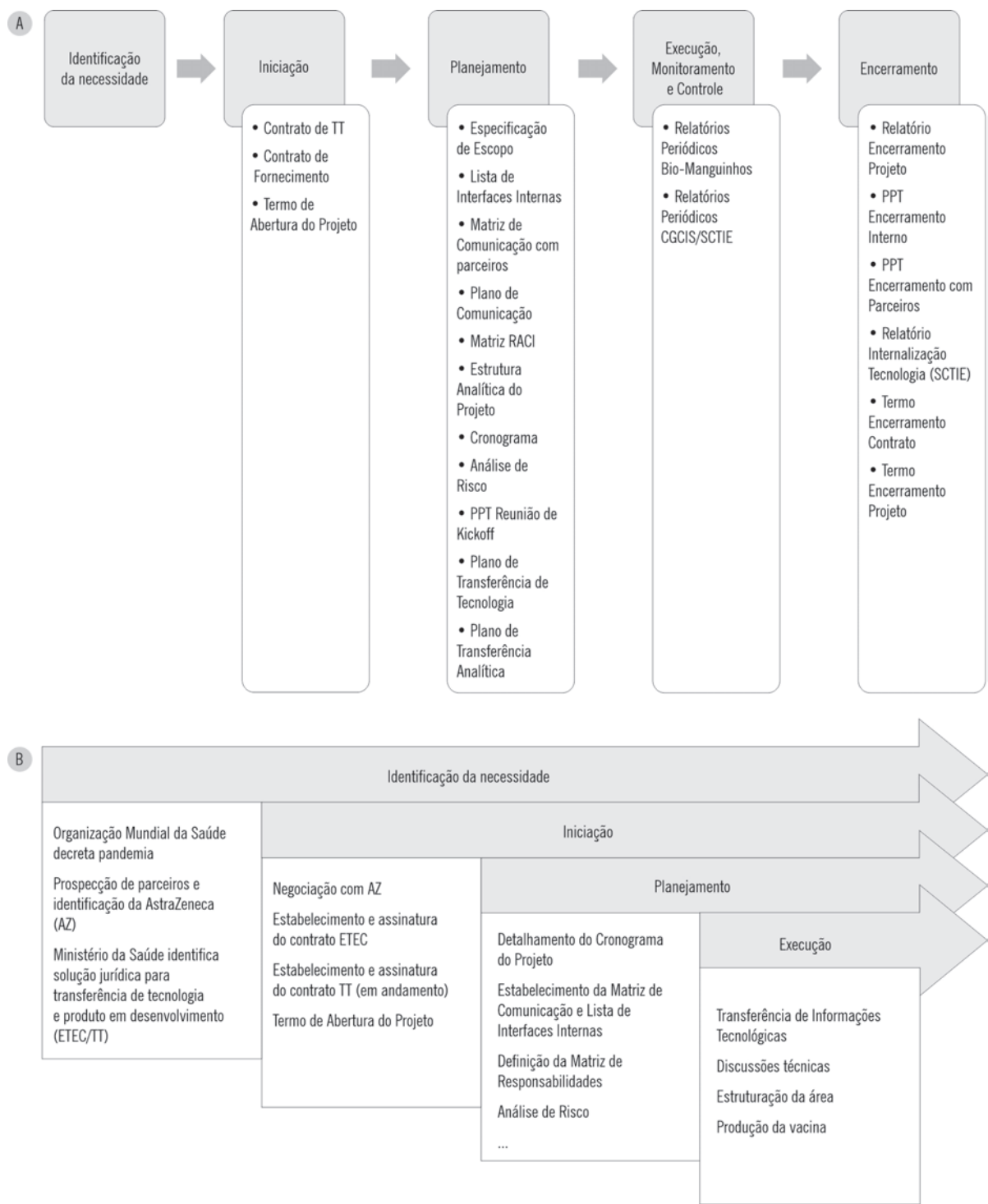
TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA DA VACINA DE OXFORD/ASTRAZENECA/FIOCRUZ

A celeridade necessária para disponibilizar a vacina contra a Covid-19 para a população brasileira levou à paralelização do final do ciclo do desenvolvimento tecnológico da vacina com o início da transferência de tecnologia, tanto do processamento final (escopo do contrato de encomenda tecnológica – ETEC) quanto da produção do IFA (escopo do contrato de TT). Esse contexto trouxe alguns complicadores porque os processos produtivo e de controle de qualidade da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz não estavam plenamente definidos e padronizados para serem transferidos.

A AstraZeneca, detentora da licença da tecnologia, desenvolvida pela Universidade de Oxford, havia estabelecido acordos com CDMOs (em inglês, *Contract Developing and Manufacturing Organizations*) para escalonamento e produção da vacina. Essa estratégia vinha sendo adotada desde o início da pandemia, para acelerar o desenvolvimento das vacinas. Algumas iniciativas envolviam uma extensa rede de colaboração, com universidades, empresas especializadas em etapas da pesquisa e desenvolvimento (P&D) e empresas voltadas ao desenvolvimento do processo em escala comercial e industrial visando à fabricação do produto. Além das CDMOs com as quais a Universidade de Oxford já havia estabelecido parceria, a AstraZeneca ampliou o rol de empresas contratadas para escalar a produção. Logo, a documentação de produção e analítica do produto registrado havia sido elaborada pela Oxford/AstraZeneca em colaboração com as CDMOs contratadas para a produção do IFA, assegurando os parâmetros estabelecidos para a produção inicial dos lotes clínicos utilizados na fase II/III. Considerando que Bio-Manguinhos adaptou uma área com equipamentos já instalados, POPs e protocolos de produção, controle de qualidade e validação tiveram de ser elaborados e adaptados por Bio-Manguinhos, com base nos documentos disponibilizados.

Em relação ao ciclo do projeto, em um cenário de normalidade, as etapas de iniciação, planejamento, execução, monitoramento e controle e encerramento são sequenciais. Entretanto, o cenário de pandemia trouxe a necessidade de paralelizar essas etapas. Na Figura 3, apresenta-se o fluxo do projeto nos dois cenários: *fluxo tradicional* (sem emergência sanitária) *versus* *fluxo acelerado* (no cenário com emergência sanitária). Foi necessário também estruturar uma dinâmica própria de governança e gestão desse projeto no âmbito de Bio-Manguinhos/Fiocruz, descrita no capítulo 12.

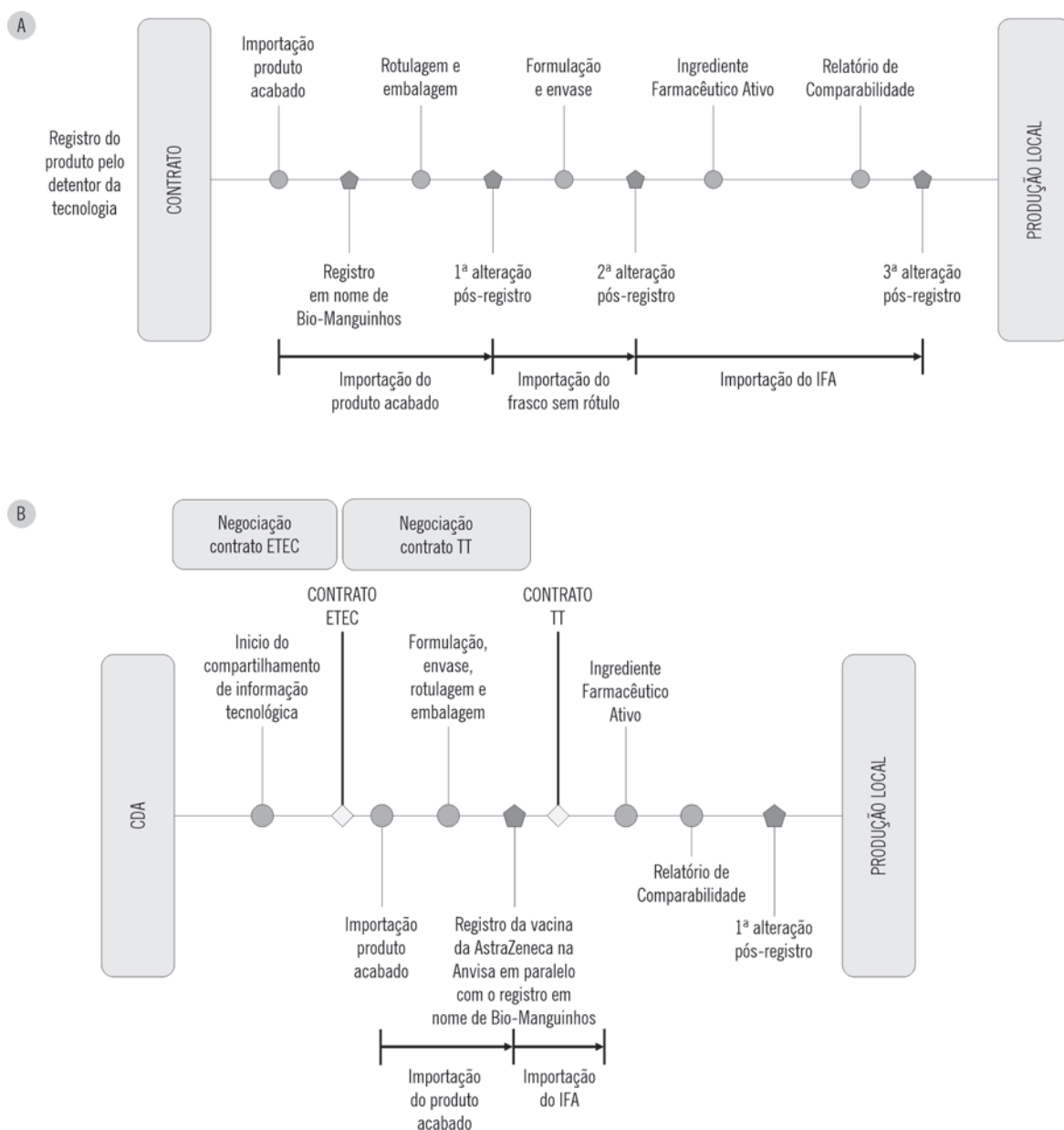
Figura 3 – Fluxo do projeto de transferência de tecnologia: a) cenário tradicional; b) cenário de emergência sanitária



Fonte: elaborado pelos autores.

Esse contexto de emergência exigiu ainda o encurtamento da dinâmica de transferência de tecnologia com a condensação das etapas de incorporação tecnológica e marcos regulatórios. Na Figura 4, apresenta-se a dinâmica da transferência de tecnologia da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz em relação à dinâmica das transferências de tecnologia no cenário tradicional. No modelo convencional, qualquer informação tecnológica mais relevante somente é enviada posteriormente à assinatura do contrato, e em alguns casos exclusivamente após o fornecimento. No contexto de pandemia, e por se tratar de uma nova plataforma, foi necessário negociar o envio de informações preliminares que permitisse analisar a viabilidade da incorporação.

Figura 4 – Dinâmica da TT: a) cenário tradicional; b) vacina Covid-19



Fonte: elaborado pelos autores.

O paralelismo de etapas e atividades exigiu também a implementação/adequação de instrumentos da metodologia padrão de gerenciamento da TT. Assim como a execução do contrato ETEC, formato novo para Bio-Manguinhos/Fiocruz, tornou-se necessária a implementação/adequação de instrumentos de monitoramento e controle para a dinâmica de fiscalização contratual que foram sendo desenvolvidos à medida que o projeto avançava (ver capítulo 12).

Conforme apresentado no capítulo 2, Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou um processo de prospecção de produtos e tecnologias voltados à Covid-19. Uma das vacinas candidatas identificadas estava em desenvolvimento pela Universidade de Oxford, tendo sido posteriormente licenciada à AstraZeneca. Dentre os diversos acordos de confidencialidade firmados para se ter melhor acesso às informações das vacinas candidatas, foi assinado em maio de 2020 um acordo de confidencialidade (em inglês, *Confidential Disclosure Agreement* – CDA) entre a Fiocruz e a AstraZeneca para viabilizar a troca de informações tecnológicas simultaneamente à negociação de um acordo de transferência de tecnologia. Com base na experiência em outros projetos, foi enviado um questionário à AstraZeneca para reunir informações de processo e necessidades de infraestrutura para se compreender melhor a tecnologia. Em menos de um mês após a assinatura do CDA, instituiu-se uma agenda de reuniões semanais, com duração máxima de uma hora, visando à compreensão de Bio-Manguinhos/Fiocruz sobre os processos produtivos da AstraZeneca e a visibilidade da AstraZeneca sobre: a capacidade produtiva de Bio-Manguinhos/Fiocruz; suas instalações; e a competência do instituto público para a absorção do processamento final da vacina. As reuniões técnicas foram estruturadas por disciplinas envolvidas na transferência de tecnologia: 1) processamento final; 2) controle de qualidade; 3) assuntos regulatórios.

Com o avanço das negociações e a perspectiva de assinatura de uma encomenda tecnológica, um mês após a assinatura do CDA, na segunda metade de junho, ocorreu a reunião inicial sobre a transferência de metodologias analíticas, visando à elaboração de um cronograma que pudesse atender da forma mais ágil possível a demanda de vacinas do país. Esse cronograma, altamente desafiador, buscava garantir que as metodologias de controle de qualidade (analíticas) a serem realizadas em Bio-Manguinhos/Fiocruz estivessem implementadas e validadas antes da produção do primeiro lote da vacina. Para tal, toda a documentação deveria ser aprovada por ambas as instituições, Bio-Manguinhos/Fiocruz e AstraZeneca.

A absorção tecnológica de métodos analíticos visando à incorporação de um novo produto ao portfólio é denominada de transferência analítica. A estratégia de transferência analítica da vacina para a Covid-19 foi dividida em elaboração documental e execução dos métodos compendiais (estão descritos e padronizados em compêndios oficiais) e transferência analítica dos métodos não compendiais. Estes últimos possuem os requisitos para absorção ainda mais rigorosos e demandam avaliações estatísticas dos resultados obtidos ante critérios preestabelecidos com a finalidade de verificar se os critérios de aceitação da vacina foram atendidos.

A partir do início das discussões, foi possível perceber que o licenciamento de tecnologia nos moldes adotados por Bio-Manguinhos/Fiocruz era algo não usual para a AstraZeneca, provavelmente mais acostumada com a contratação de CDMOs. Diante disso, o alinhamento de expectativas e a adequação da dinâmica de trabalho entre os parceiros para a definição de responsabilidades e compromissos de cada um foram um desafio adicional nesse contexto.

No entanto, não obstante tivesse sido possível o acesso a informações que tradicionalmente apenas são repassadas após a assinatura do contrato de transferência de tecnologia, somente com o CDA assinado o nível de informações recebidas por Bio-Manguinhos/Fiocruz era insuficiente para detalhar o programa de necessidades para o estabelecimento do processamento final, do controle de qualidade ou para a aquisição dos equipamentos para a produção do IFA.

O dimensionamento dos equipamentos e a sua aquisição foram um grande desafio. Como no processo de prospecção é feito também o monitoramento dos colaboradores envolvidos, tornou-se possível identificar empresas que estavam apoiando o desenvolvimento do processo. Porém, uma vez que as CDMOs contratadas pela AstraZeneca também concorriam com Bio-Manguinhos/Fiocruz pela busca dos mesmos equipamentos fornecidos pelos mesmos grupos de fabricantes, esse processo foi fator de alta tensão. Para mitigar esse risco, Bio-Manguinhos/Fiocruz começou imediatamente as conversas e negociações com os fornecedores a fim de entrar na fila de espera para recebimento dos equipamentos. Estes eram padronizados somente em razão da escala, fosse essa de mil, dois mil ou quatro mil litros.

As informações para o controle de qualidade do produto final e o estabelecimento das etapas de formulação e envase somente começaram a fluir melhor após a assinatura do contrato da ETEC, em 8 de setembro de 2020. No que tange ao processamento final, Bio-Manguinhos/Fiocruz dispunha de três diferentes opções para o envase da vacina: uma linha de produção no Centro de Processamento Final (CPFI), utilizada para biofármacos; outra no Pavilhão Rockefeller, essa dedicada à produção da vacina de febre amarela; e outra em fase final de instalação e testes de operação na planta-piloto, mas com capacidade de envase similar à anteriormente citada. Ou seja, qualquer uma dessas opções, ou a combinação, necessariamente pararia a produção de um dos produtos a que se dedicavam ou para os quais estavam destinadas. A decisão tomada ocorreu para não afetar o abastecimento de vacinas, como a febre amarela ou a tríplice viral, e diante da criticidade do cenário epidemiológico, optou-se por um atraso na implementação de outros projetos com produtos previstos para entrar em uma das linhas do CPFI. A produção da vacina também deslocou no tempo dois projetos, inclusive utilizando equipamentos novos destinados a um deles, uma vez que o fabricante de equipamentos similares não conseguiria entregar no prazo requerido.

Os meses subsequentes foram de trabalho intenso, com a mobilização de volumosas equipes de profissionais experientes da unidade e a contratação de novos colaboradores para as mais diversas disciplinas necessárias à implementação do projeto Biocovid, contando com mais de trezentas pessoas trabalhando, incluindo equipe de projeto e das áreas da distribuição, infraestrutura, *retrofit* de equipamentos e instalação de novos, manutenção, engenharia, controle, garantia de qualidade, suprimentos e produção. O primeiro lote de IFA chegou a Bio-Manguinhos/Fiocruz em 6/2/2021; foi formulado no dia 17 e envasado no dia 18 de fevereiro com sucesso. A produção começou na linha do Pavilhão Rockefeller e, gradativamente, também foi implementada na linha do Centro de Processamento Final (CPFI), saindo da produção inicial de trezentas mil doses a cada dois dias para em torno de 6,5 milhões de doses por semana a partir de maio de 2021, podendo chegar a aproximadamente oito milhões de doses por semana, caso haja mais IFA para processar, utilizando a linha da planta de protótipos e uma nova linha que entrará em breve em operação.

Tendo em vista que o desenvolvimento do processo produtivo em escala industrial ocorria simultaneamente à transferência de tecnologia, o início do processo de transferência tecnológica do IFA foi altamente complexo, uma vez que nem todas as informações estavam disponíveis no mesmo nível de detalhe, tal como ocorre com produtos já registrados. Isso tornou o processo difícil e desafiador, em razão da maior complexidade em todos os aspectos. Entre outros motivos, porque ajustes em informações sobre rendimento e características das operações unitárias afetam diretamente a especificação de equipamentos e insumos críticos, infraestrutura, procedimentos e produtividade. O desenvolvimento em paralelo à transferência tecnológica, absolutamente inédito, foi necessário para acelerar a transmissão da informação básica que possibilitaria a estruturação da capacidade produtiva.

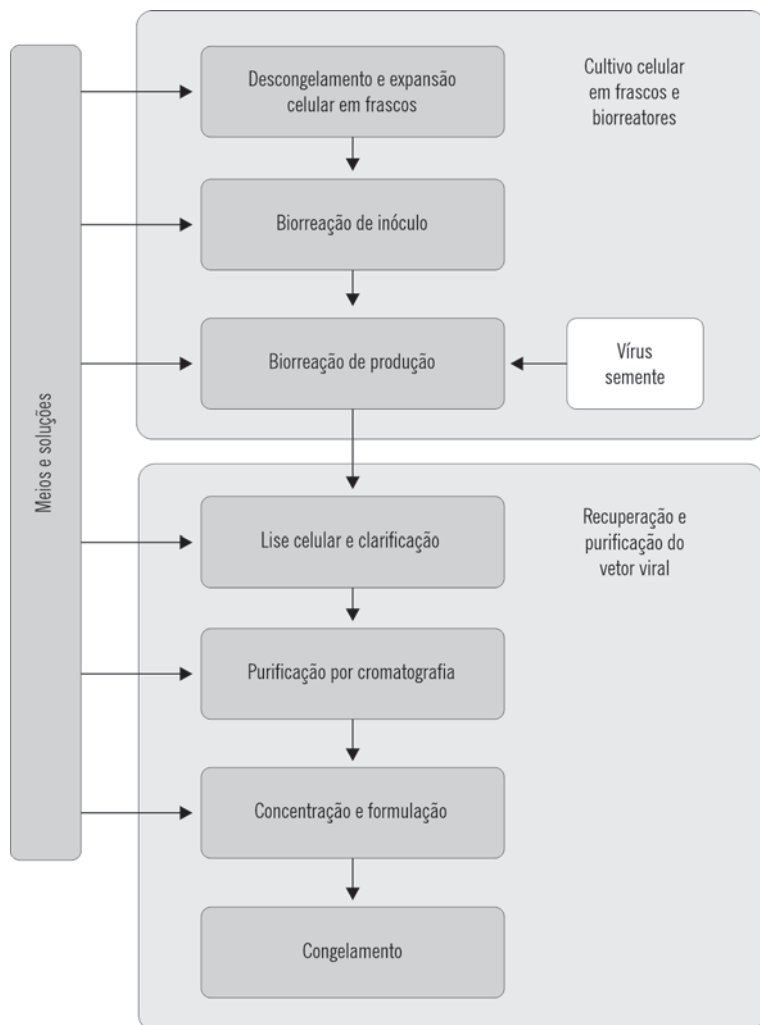
Nesse cenário, o planejamento inicial usou como base um processo genérico com cultivo de células para replicação viral. Conforme os estudos avançavam, novas informações ou atualizações sobre o processo da AstraZeneca foram recebidas, e os especialistas de Bio-Manguinhos/Fiocruz tornaram-se capazes de definir precisamente as especificações de equipamentos e utilidades da unidade fabril para possibilitar a reprodução do processo produtivo do IFA tal qual seria apresentado no dossiê de registro do produto.

Com base nessa abordagem, a equipe envolvida identificou, inicialmente, algumas possibilidades: 1) aquisição de uma planta modular com fornecedores que trabalhavam com o processo da AstraZeneca (para o desenvolvimento clínico); 2) trabalho em campanha na planta do Centro Henrique Penna (CHP) 1º piso – lado A (usada para a produção da alfaepoetina); 3) plantas-piloto do CHP 3º piso (lados A e B); e, finalmente, 4) foi cogitada a planta do CHP 1º piso – lado B, que estava sendo preparada para receber os processos de produção de IFAs de dois biofármacos, frutos de duas PDPs. Essas opções evidenciam a importância da construção das novas instalações fabris de Bio-Manguinhos/Fiocruz no CHP, o que possibilitou a rápida incorporação da vacina, assim como a importância das competências técnicas dos quadros da instituição e formação interna dos especialistas no cultivo de células animais, com profundo aprendizado por meio da absorção tecnológica do processo produtivo da alfaepoetina.

No que se refere às instalações e aos equipamentos para a realização dos métodos de controle de qualidade, Bio-Manguinhos/Fiocruz já dispunha de um projeto voltado para a expansão dos laboratórios antes do início do projeto da vacina para a Covid-19. No entanto, a demanda adicional de incorporação dos métodos analíticos desse projeto resultou na necessidade de construção de um novo laboratório para as análises físico-químicas. Embora a operacionalização desse novo laboratório não tenha sido pré-requisito para a incorporação dos métodos para o processamento final da vacina em Bio-Manguinhos/Fiocruz, sua operacionalização se tornaria fundamental para minimizar os impactos na realização das análises de outros produtos do portfólio do instituto e no atendimento aos demais projetos de transferência de tecnologia.

O estudo de capacidade e viabilidade das alternativas avaliadas considerou um processo de produção genérico utilizando células animais. O processo apresenta duas principais etapas de produção: 1) cultivo celular em frascos e biorreatores; 2) recuperação e purificação do vetor viral (purificação), conforme apresentado na Figura 5. A etapa de cultivo celular opera com frascos para a expansão celular, biorreatores para o inóculo e produção do vetor viral em modo batelada alimentada, e contempla também as operações de preparo do meio de cultivo utilizado. A etapa de purificação utiliza tratamento químico, filtração e cromatografia, operando com volumes na faixa de dezenas a milhares de litros de soluções e produto em processamento. A operação seguinte é a de concentração seguida da formulação com excipientes específicos da vacina. O produto formulado é congelado em *freezers*, gerando então o IFA. Os grandes volumes de meio de cultivo e soluções utilizados nas diferentes etapas do processo necessitariam de uma avaliação cuidadosa sobre a capacidade produtiva considerando a demanda, uma vez que o ritmo de produção dita a quantidade necessária desses insumos. Quanto maior a demanda, maior o ritmo produtivo e a frequência de produção de novos lotes de meios e soluções, limitada pela capacidade volumétrica dos sistemas e pelas condições operacionais, tais como os tempos de processamento, o quantitativo de pessoal e os tempos de liberação dos resultados de controles em processo.

Figura 5 – Fluxograma geral da produção do IFA



Fonte: elaborado pelos autores.

Os aspectos diretamente relacionados ao processo biotecnológico têm impacto sobre as decisões da área a ser utilizada ou construída. A estrutura física existente era parcialmente aderente às exigências desse processo. Assim, com base na análise de todos esses elementos, considerando-se os prós e contras de cada opção, decidiu-se por aquela que melhor atenderia ao projeto no menor tempo possível. Assim, optou-se pelo lado B do 1º piso do CHP, deslocando os dois projetos de PDP que seriam implementados para o novo campus de Bio-Manguinhos/Fiocruz em Eusébio, no Ceará.

Da mesma forma que ocorreu com a implementação do processamento final, muitas informações necessárias para o processo produtivo e controle de qualidade do IFA passaram a ser disponibilizadas em paralelo com o avanço da absorção da tecnologia de processamento final da vacina. Com a assinatura do Contrato de Transferência de Tecnologia do IFA, assim como ocorreu no caso da assinatura da ETEC, foi possível obter informações detalhadas sobre o processo de produção do Ingrediente Farmacêutico Ativo. O resultado foi o aumento da rotina

de reuniões técnicas entre as duas instituições e o envolvimento de mais especialistas da AstraZeneca. Porém, as informações recebidas antes da assinatura do contrato de TT foram suficientes para o início da elaboração da documentação de processo e para firmar a compra de todos os insumos necessários para a produção e dos equipamentos, em final de agosto de 2020, viabilizando a chegada destes no final de dezembro de 2020.

Como todos os equipamentos auxiliares como autoclaves, fornos, caixas de passagem, máquina de lavar, além das águas compendiais e sistemas de ar condicionado, faziam parte da estrutura pronta do CHP e se encontravam instalados, foi possível começar a instalação dos equipamentos de processo em janeiro, paralelamente aos ajustes necessários nas áreas e no sistema de ar condicionado, para a realização dos testes no final de março e recebimento da inspeção da Anvisa na unidade produtiva do IFA na última semana de abril de 2021. Ao final de uma semana de trabalho, a Anvisa verificou que a área atendia às Condições Técnico-Operacionais (CTOs) requeridas, bem como às Boas Práticas de Fabricação, concedendo o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF).

Com a área pronta para operar, no dia seguinte à assinatura do contrato de transferência de tecnologia (CTT), Bio-Manguinhos/Fiocruz recebeu os primeiros criotubos com células, assim como os respectivos volumes correspondentes de vírus, ambos utilizados no processo de produção do IFA, suficientes para os testes de descongelamento das células e realização dos lotes de pré-qualificação do processo, três lotes de validação do processo e mais cinco lotes comerciais. Esses testes iniciaram-se em julho de 2021, em razão do cronograma de recebimento de insumos críticos e da elaboração e aprovação da documentação de processo e validação por Bio-Manguinhos/Fiocruz e AstraZeneca.

A incorporação do processamento final da vacina no último trimestre de 2020, assim como a obtenção das condições técnico-operacionais e o Certificado de Boas Práticas de Fabricação da planta de produção do IFA no primeiro trimestre de 2021, coroa a superação de grandes desafios e o alcance de importantes marcos para o primeiro projeto de transferência de tecnologia contemplando a absorção plena do processo produtivo e de controle de qualidade da vacina, incluindo a necessidade de adequação de área fabril, a ser concluída em menos de dois anos, o que, de fato, é um grande feito institucional. No entanto, a história não terminou, e em outubro de 2021 o processo de TT encontrava-se em franca evolução, motivo pelo qual a visão completa da implementação nacional da tecnologia não se faz presente neste capítulo.

Saiba mais

- **Cultivo de células para replicação viral:** vacinas baseadas em vírus atenuados e vetores virais necessitam de um substrato celular no qual, após a infecção do vírus/vetor, ocorre a replicação (multiplicação) viral utilizando a maquinaria biossintética das células.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como visto ao longo dos capítulos, a situação atípica desse momento de pandemia foi o indutor de grandes inovações que derrubaram diversos paradigmas existentes até então em pesquisa, desenvolvimento, produção e transferência de tecnologia de uma vacina, em todos os seus aspectos. Resta evidente que as atividades de transferência de tecnologia caminharam em paralelo, a partir da assinatura de um simples CDA; a troca de informações sobre as atividades necessárias para formulação e envase foi sendo realizada antes da assinatura da ETEC, um contrato inovador em biotecnologia no Brasil, por meio do qual ocorre a compra de um produto

ainda em desenvolvimento clínico, sem registro no mundo. Essa aquisição antecipada de doses foi uma aposta acertada para o país e que, no final de outubro de 2021, resultou na entrega de mais de 114 milhões de doses à população brasileira.

Da mesma forma, a absorção do conhecimento por meio de reuniões técnicas virtuais e leitura de documentos, antes mesmo da assinatura de um contrato de transferência de tecnologia, motivou diversas decisões difíceis sobre local e forma de produção do IFA e estratégia de implementação do controle de qualidade desse Ingrediente Farmacêutico Ativo, assim como aquisição, instalação e validação de todos os equipamentos de processo necessários para as etapas de cultivo celular e purificação, incluindo os insumos necessários para essa produção e controles em processo e de qualidade.

Após a assinatura do contrato, aconteceu o recebimento de parte do banco de células e vírus, suficientes para testes de descongelamento das células, para dois lotes de pré-qualificação e três de validação de processo, além de outros cinco lotes comerciais. A parte maior dos bancos seria recebida ao longo de 2021 e haveria a contratação de terceiros para produzir mais quantidades desse banco ou de outros, no caso de melhoria desenvolvida para proteção contra as variantes do vírus que estão chegando.

Dois testes de descongelamento de células foram realizados com sucesso, e os primeiros lotes começaram a ser produzidos a partir do início do segundo semestre, estendendo-se por três meses. Com base nos resultados de controle de qualidade dos lotes de validação e dos estudos de estabilidade do IFA e da vacina acabada, será dada entrada no processo de registro da vacina totalmente produzida em Bio-Manguinhos/Fiocruz. Durante a execução do contrato da ETEC, para o registro da vacina no Brasil, tanto pela AstraZeneca quanto por Bio-Manguinhos/Fiocruz, foi adotada a estratégia de submissão contínua – em que os dados vão sendo disponibilizados para a Anvisa à medida que são liberados – para acelerar a análise, o que permitiu a sua publicação em tempo recorde. O escopo do contrato de TT, cujo objetivo final é a inclusão de Bio-Manguinhos/Fiocruz como local de produção do IFA no registro da vacina, tem sido manter estreita aproximação com a agência para garantir o alinhamento da condução das estratégias regulatórias acordando o que pode ser paralelizado para garantir maior celeridade ao processo. Toda a estratégia regulatória que embasou esse processo de transferência de tecnologia está descrita no capítulo 7. Dessa forma, a alteração pós-registro para inclusão de Bio-Manguinhos/Fiocruz como local de fabricação do IFA ocorreria ainda em 2021 para o início do fornecimento ao MS da vacina totalmente nacional. Estimava-se que até dezembro de 2021 mais de 4,7 milhões de doses seriam produzidas com o IFA nacional. Essa produção será incrementada em 2022.

Por último, é importante também destacar que todo esse processo, ocorrido em um momento de excepcionalidade em razão da pandemia, ao mesmo tempo que trouxe muitos desafios, permitiu grandes aprendizados, em particular: 1) fortalecimento dos treinamentos e assistências técnicas virtuais que, embora não substituam o presencial para o aprendizado das questões tácitas, funcionaram e permitiram o avanço do projeto; 2) economia de despesas com viagens para as reuniões de comitês gestores, que passaram a ser virtuais e funcionaram bem, ainda que não substituam a percepção mais sutil do *olho no olho* das reuniões presenciais; 3) maior celeridade no agendamento de reuniões, que não precisam mais de disponibilidade de longos períodos para viagens e salas físicas para serem realizadas; 4) redução dos trâmites em papel com a aceleração da utilização de assinaturas eletrônicas, de forte impacto tanto para o ambiente quanto para a celeridade dos processos; 5) negociação de contratos em tempos impensáveis e de maneira totalmente remota; 6) aceleração da implementação de regras e práticas que permitissem a realização do trabalho remoto pelas organizações; 7) importância da priorização das atividades desse projeto por toda a organização, dentre

outros aprendizados. Enfim, esse período de situação emergencial trouxe novas práticas e revisão de cultura que, certamente, levaram o mundo todo para um novo patamar de atuação, com o desafio subsequente de encontrar o equilíbrio entre as práticas anteriores e as impostas para o período pandêmico, para que seja implementado o melhor balanço entre o presencial e o virtual.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Resolução RDC n. 17, de 16 abr. 2010. *Diário Oficial Da União*, Brasília, 2010. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html>. Acesso em: 18 ago. 2021

BENCHIMOL, L. J. *Febre Amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2001.

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. Portfólio. Bio-Manguinhos: inovação e produção a serviço do SUS, 2021. Disponível em <www.bio.fiocruz.br/images/portfolio-web-bio-manguinhos-fiocruz.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Economia. Secretaria Especial de Desburocratização, Gestão e Governo Digital. Secretaria de Gestão e Desempenho de Pessoal. Instrução normativa n. 65, 2020. Estabelece orientações, critérios e procedimentos gerais a serem observados pelos órgãos e entidades integrantes do Sistema de Pessoal Civil da Administração Federal - SIPEC relativos à implementação de Programa de Gestão. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2020. Disponível em: <www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-n-65-de-30-de-julho-de-2020-269669395>. Acesso em: 18 ago. 2021.



PARTE II

CADEIA DE PRODUÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E VIGILÂNCIA

Cadeia Produtiva e de Fornecimento

Luiz Alberto Lima, Tânia Pinheiro Pato Cunha, Ricardo da Costa Lopes,
Flávio Isidoro da Silva e Debora Michele Morone D'Aiuto

9

Apresenta-se neste capítulo uma visão geral sobre o processo de logística, produção e fornecimento da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz no Brasil. São expostas as atividades de logística e suprimentos e caracterizadas as etapas de controle de qualidade, processamento final e produção do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA). Adicionalmente abordam-se, entre outras questões, as adaptações de infraestrutura e força de trabalho realizadas no processo produtivo. Por fim, discorre-se sobre a produção e o fornecimento dos primeiros lotes de vacina, com o IFA importado e produzido no Brasil.

LOGÍSTICA, SUPRIMENTOS E PRODUÇÃO: UMA BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO

Bio-Manguinhos/Fiocruz é o maior fornecedor de vacinas ao Ministério da Saúde (Barbosa *et al.*, 2015; Plotkin *et al.*, 2018). Sua fundação em 1976 se deu justamente como uma das respostas da Fundação Oswaldo Cruz ao surto de meningite que ocorria naquele período. Desde então, Bio-Manguinhos/Fiocruz se consolidou na produção e no fornecimento de importantes vacinas ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) (Barbosa *et al.*, 2015; Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2021a). Dentre as principais, pode-se destacar as vacinas para: 1) febre amarela; 2) sarampo e mais recentemente combinada com caxumba e rubéola; 3) pólio oral; 4) pólio inativada; 5) pneumococos; 6) rotavírus. Destaca-se que todas essas vacinas são processadas e com as tecnologias internalizadas.

Ao longo das décadas de 1990, 2000 e 2010, Bio-Manguinhos/Fiocruz ampliou sua infraestrutura e sua capacidade produtiva, logística e de controle de qualidade por meio da implementação do Centro Tecnológico de Vacinas (CTV). Essa estruturação, alinhada com processos de transferência de tecnologia e qualificação das equipes técnicas, possibilitou a Bio-Manguinhos/Fiocruz sua posição de destaque como maior fornecedor de vacinas ao PNI (Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2021b; Valverde, 2017). Recentemente, durante a epidemia de febre amarela e surto de sarampo, seguiu mobilizado e já forneceu mais de trezentos milhões de doses dessas duas vacinas desde 2015 (Ponte, 2021). Essa expertise em produção de vacinas, adquirida ao longo dos anos, foi essencial para viabilizar uma vacina contra a Covid-19 para imunizar a população brasileira em um reduzido espaço de tempo. Assim, nas próximas seções são expostos os desafios enfrentados para viabilizar os processos logísticos e de produção dessa vacina.

A VACINA DE OXFORD/ASTRAZENECA/FIOCRUZ NA PERSPECTIVA DE LOGÍSTICA E SUPRIMENTOS

Anterior ao trabalho para viabilizar a vacina para a Covid-19, a gestão logística enfrentou desafios relevantes em relação à pandemia. O primeiro foi adquirir e disponibilizar equipamentos de proteção individual (EPIs) para os colaboradores, como máscaras, luvas e álcool gel. Em razão do avanço da pandemia, esses itens foram altamente demandados, gerando escassez e aumento nos custos de aquisição. Dessa forma, a área de logística ampliou seu esforço para disponibilizar os EPIs e contribuir para a proteção dos colaboradores. Os EPIs são uma condição essencial para operação produtiva, e havia a necessidade de se continuar a produção de outras vacinas e dos kits de diagnóstico para a Covid-19.

A produção dos kits de diagnóstico para a Covid-19 se caracterizou como o segundo desafio. Considerando-se a expressiva demanda dos insumos para produção dos kits de diagnóstico, houve também escassez e elevação dos custos de aquisição desses insumos. No caso específico da produção dos kits, Bio-Manguinhos/Fiocruz ficou responsável pela aquisição dos insumos, produção e distribuição dos kits para os estados brasileiros. Esse processo envolveu a área de logística em toda a extensão da cadeia produtiva.

O principal desafio foi a viabilização da vacina. Esse terceiro desafio é composto por ações intensas sob pressão do tempo e da sociedade brasileira: inicialmente, as ações relativas ao processo logístico para transporte da primeira carga da vacina de Oxford/AstraZeneca da Índia para o Brasil; em seguida, a aquisição de insumos para a produção da vacina com o IFA importado; por fim, a aquisição dos insumos para a produção do IFA nacional, considerando-se a incorporação da tecnologia e, em consequência, a continuidade da produção da vacina com esse insumo (IFA nacional).

Inicialmente, o governo brasileiro e a Fiocruz optaram por importar dois milhões de doses da vacina de Oxford/AstraZeneca do Instituto Serum, da Índia (Freire, 2021; Moehlecke, 2021). Isso foi necessário em razão da urgência em acelerar o processo de imunização da população. Após a autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para importação do produto, a área de logística de Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou os preparativos. Inicialmente, providenciou-se a documentação de importação e, posteriormente, foram ajustados os valores de câmbio para a moeda estrangeira envolvida na transação (Duran, 2021). Na sequência, definiu-se a companhia aérea que transportaria a vacina. A vacina foi transportada em voo comercial por uma companhia aérea contratada diretamente pelo governo indiano com destino ao Brasil. Ao chegarem em solo brasileiro, as vacinas foram transportadas até Bio-Manguinhos/Fiocruz, onde passaram por conferência e avaliação de temperatura para verificar se estavam nas condições adequadas (Moehlecke, 2021). Além disso, receberam a rotulagem e, por fim, foram entregues ao Ministério da Saúde (Moehlecke, 2021). Esse processo foi o marco do início da vacinação com a Oxford/AstraZeneca no Brasil.

A aquisição dos insumos para a vacina foi um processo trabalhoso e desafiador. Além do IFA importado, a produção da vacina exigiu a aquisição de amplo conjunto de itens. Especificamente para as frentes de enfrentamento da pandemia, Bio-Manguinhos/Fiocruz adquiriu 1.326 itens em 2020 e 836 itens até meados de 2021. Estão distribuídos em itens de consumo, equipamento e serviços, nacionais e importados. Por exemplo, o frasco da vacina é suprido por dois fornecedores nacionais, enquanto a rolha para vedação do frasco é fornecida internacionalmente. Em todos os casos, a aquisição dos itens considera negociações em um cenário de alta demanda mundial implicando maior esforço e custos de aquisição elevados.

Em relação ao IFA importado, o primeiro lote foi recebido em 6/2/2021. Os lotes de IFA partiram da fábrica na China, passando por Luxemburgo e tendo como destino o Brasil (Aeroporto Antonio Carlos Jobim – Galeão – Rio de Janeiro). O processo como um todo exigiu redobrada atenção com a carga (frágil) e altos custos de frete

em razão das restrições dos voos em plena pandemia. Além disso, houve um aumento no seguro da carga, pois a seguradora exigiu segurança especial durante o deslocamento, por exemplo. Para auxiliar, a Polícia Federal contribuiu com a escolta das cargas durante o seu deslocamento em solo brasileiro. Em relação à produção com o IFA nacional, a partir do final de 2020 os insumos para a produção, especificamente do Ingrediente Farmacêutico Ativo, passaram a ser adquiridos por Bio-Manguinhos/Fiocruz. Para a produção nacional do IFA, o desafio principal é o cuidado no armazenamento das células do vírus. Os demais insumos são similares ao processo da produção do IFA importado.

A área de logística enfrentou ainda outros desafios. Por exemplo, precisou manter o recebimento dos lotes do IFA importado e de outros insumos críticos nos prazos necessários para não interromper a produção. Além da alta demanda, havia a concentração desses insumos críticos em determinados países (Índia, China e EUA). Foi necessário muito trabalho e habilidade de negociação, uma vez que alguns países impuseram restrições à exportação de insumos para a produção da vacina, protegendo sua produção local.

Em termos de transporte, o alto valor agregado das cargas aliava-se ao alto custo dos fretes internacionais e à necessidade de se manter a integridade de uma carga frágil e com uma cadeia de frio. Além disso, foi necessária a elaboração de um expressivo volume de documentos para contemplar os processos burocráticos de importação, cumprindo a regulamentação sanitária e aduaneira. Aliado a isso, o deslocamento das mercadorias ocorreu em um momento de fechamento de aeroportos e imposição de restrições de voos. Isso exigiu um acompanhamento contínuo das cargas pela área de logística de Bio-Manguinhos/Fiocruz, que manteve contato direto com os despachantes e companhias aéreas internacionais e nacionais.

Para superar esses desafios, algumas soluções foram encontradas, considerando-se aspectos internos e externos a Bio-Manguinhos. Internamente, algumas ações foram tomadas. A primeira foi o trabalho com foco na melhoria rápida dos processos. Ocorreu a padronização de procedimentos existentes, assim como a elaboração de novos procedimentos logísticos. A segunda ação foi a intensificação da frequência de reuniões periódicas para reportar o andamento das atividades às partes interessadas, o que proporcionou clareza e transparência no processo como um todo. Em relação aos aspectos externos, a área de logística de Bio-Manguinhos/Fiocruz otimizou os fluxos (por exemplo: despacho antecipado, contratação de múltiplos agentes de cargas). Além disso, houve uma ampliação do monitoramento e maior controle das fases de aquisição e transporte dos insumos. Destaca-se que toda a estratégia de suprimentos foi alicerçada na legislação da Covid-19.

Esses procedimentos logísticos foram essenciais para suprir a necessidade de insumos e viabilizar a produção da vacina Oxford/AstraZeneca para a Covid-19. Nas próximas seções, são descritos os processos produtivos da vacina.

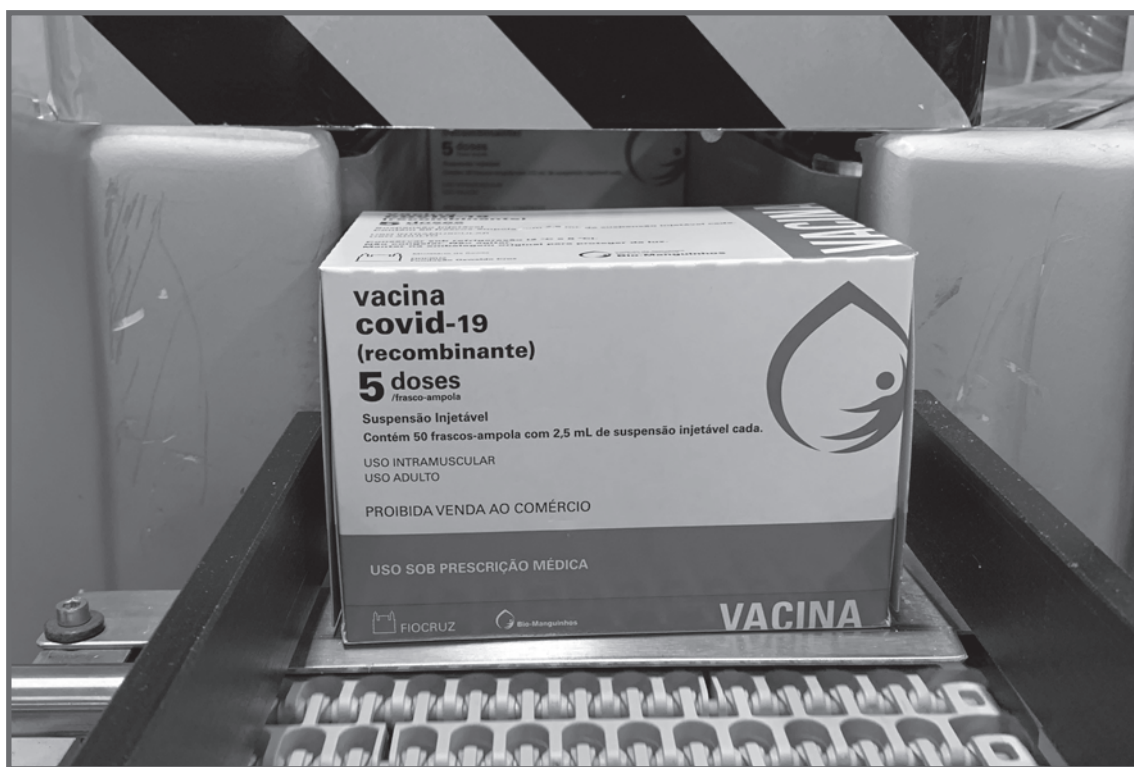
A VACINA DE OXFORD/ASTRAZENECA/FIOCRUZ NA PERSPECTIVA DA PRODUÇÃO

No caso da produção da vacina de Oxford/AstraZeneca, as primeiras informações recebidas eram relativas ao produto acabado (DP – *Drug Product*), que consideravam: 1) apresentação líquida; 2) volume por dose; 3) aspecto; 4) temperatura de armazenamento; 5) apresentações utilizadas inicialmente pela AstraZeneca (dez doses). Essas informações permitiram o início dos estudos de viabilidade técnica para utilização da infraestrutura e experiência de processamento final de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Os estudos de viabilidade técnica foram necessários para uma resposta rápida e precisa à necessidade de produção de vacinas no Brasil. Revisaram-se os mapeamentos de todas as linhas de produção e os seus gargalos, considerando-se a capacidade em regime de operação de 24 horas por dia, ou seja, sem paradas programadas.

Duas características da vacina para a Covid-19 foram essenciais para os estudos de viabilidade técnica e tomada de decisão. A primeira característica consiste na apresentação líquida. Diferentemente de outras vacinas virais, normalmente liofilizadas, a vacina para a Covid-19 é uma solução injetável. Isso permitiu um desenho de processo com operação em turnos utilizando o máximo da capacidade produtiva de Bio-Manguinhos/Fiocruz, levando-se em conta procedimentos e requisitos das Boas Práticas de Fabricação (BPF). A capacidade de liofilização se constitui no principal gargalo das operações de produção. A segunda característica se refere ao fato de a vacina ser um organismo geneticamente modificado (OGM), o que traz importantes restrições de biossegurança para evitar quaisquer riscos aos demais produtos, às instalações e aos colaboradores.

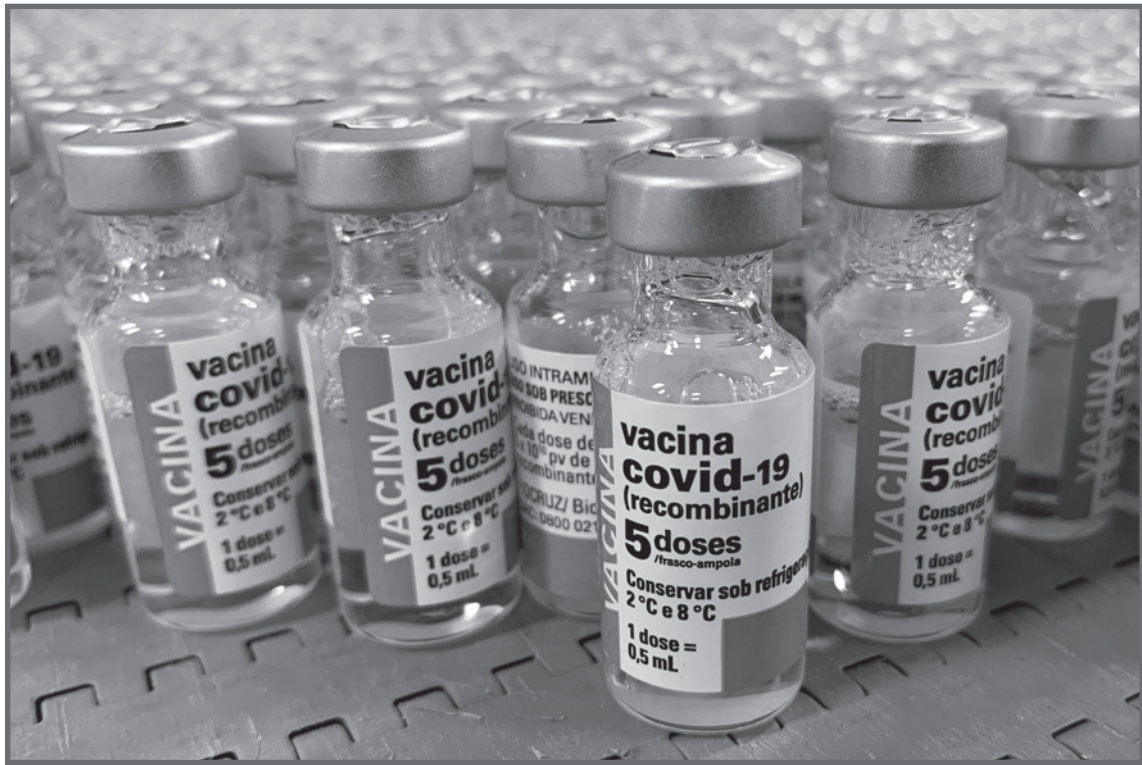
Os estudos realizados consideraram os impactos em todas as operações e processos das demais vacinas e riscos de interrupção. Um intenso e ágil período de análises e cálculos permitiu concluir que, embora a vacina Oxford/AstraZeneca fosse originalmente na apresentação dez doses, o formato na apresentação cinco doses (utilizado pela vacina contra febre amarela) permitiria uma resposta mais rápida, pois haveria os seguintes requisitos delineados: 1) fornecedores de frascos, rolhas e selos de alumínio; 2) linha de envase (duas linhas de envase); 3) linha de inspeção automática (duas revisoras); 4) linha de rotulagem (duas rotuladoras e outras duas em fase de aquisição naquele momento); 5) linha de embalagem (duas linhas de embalagem); 6) embalagem desenvolvida (figuras 1 e 2).

Figura 1 – Embalagem para vacina da Covid-19



Fonte: embalagem da vacina Covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Rodrigo Pereira, 2021.

Figura 2 – Rótulo e frasco para vacina da Covid-19



Fonte: rótulo e frasco da vacina Covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Rodrigo Pereira, 2021.

Os esforços contínuos para dispor de uma infraestrutura instalada, operacional e em áreas produtivas com certificação BPF emitida pela Anvisa foram essenciais para a tomada de decisão em relação à apresentação da vacina diante do cenário que exigia respostas ágeis, precisas e escaláveis. Pela experiência em outros produtos, a aquisição de outros formatos ou equipamentos demandaria meses de trabalho, inviabilizando a velocidade e o volume de produção. Após as primeiras reuniões com o parceiro tecnológico para obter detalhes técnicos e operacionais do produto, seguindo-se o alinhamento interno, foram apresentadas para a Anvisa as primeiras propostas do plano de produção. Pelo fato de a vacina ser um OGM e para atendimento aos requisitos de BPF e biossegurança, foi necessário definir linhas e áreas de processo totalmente dedicadas para evitar qualquer risco de contaminação cruzada da vacina da Covid-19 em relação às outras e vice-versa.

Após a análise de risco e discussões com a Anvisa, identificou-se uma importante restrição com impacto em outras vacinas fornecidas por Bio-Manguinhos/Fiocruz: a produção de diluentes para as vacinas liofilizadas produzidas. Os diluentes são envasados em área que compartilha o mesmo sistema de ar condicionado da linha que envasaria a vacina para a Covid-19, ou seja, enquanto se produzisse essa vacina, não seria possível envasar o diluente.

Assim, foi necessário operar a linha de diluentes em dois turnos para otimizar o seu uso, mesmo que para isso fosse necessário revisar todo o Plano Mestre de Produção e criar estoque de produto, garantindo o fornecimento de diluente das demais vacinas e, em consequência, não impactando o atendimento ao Programa Nacional de Imunizações (PNI). Uma vez definidas as diretrizes gerais de incorporação da vacina na cadeia produtiva de Bio-

Manguinhos/Fiocruz, era necessário avançar nas etapas de transferência de tecnologia do processamento final da vacina, utilizando o IFA importado e a produção do IFA nacional, além da absorção tecnológica dos processos de controle de qualidade de todo o processo produtivo da vacina.

Saiba mais

Liofilização: A liofilização é um processo de desidratação realizado por meio de secagem a frio (por sublimação) aplicada a materiais orgânicos de origem biológica. Essa metodologia preserva as propriedades químicas de grande parte das substâncias encontradas em produtos vacinais, tornando as vacinas mais estáveis em condições de variação de temperatura e, consequentemente, aumentando a sua durabilidade. Diversos produtos passam por esse processo, tais como o leite em pó, o café solúvel e as rações para militares e astronautas.

No processo de fabricação de vacinas, a liofilização é uma etapa lenta e cara, que exige o uso de maquinário sofisticado e complexo. Assim, a liofilização costuma ser um ponto de gargalo na produção. Cada liofilizador pode custar entre US\$ 1 milhão e US\$ 2 milhões.

Em 2013, o Centro de Processamento Final do Instituto Bio-Manguinhos possuía a maior capacidade de liofilização da América Latina. No portfólio de Bio-Manguinhos, as vacinas que passam por esse processo são para febre amarela, tríplice viral, Hib e meningite A+C.

Fonte: Silva *et al.*, 2017.

CONTROLE DE QUALIDADE: TRANSFERÊNCIA ANALÍTICA E DESAFIOS

A absorção tecnológica de métodos analíticos visando à incorporação de um novo produto ao portfólio, denominada de transferência analítica, é uma das primeiras etapas do ciclo de vida de um novo produto, no âmbito de uma incorporação de tecnologia, no caso a vacina de Oxford/AstraZeneca. Foi necessário avaliar, desde a primeira operação de fabricação, que o produto atende a todos os parâmetros de qualidade necessários para a sua distribuição e que permanecem dentro do especificado durante todo o tempo de validade do produto, incluindo os estudos de estabilidade. A resolução brasileira de Boas Práticas de Fabricação, RDC n. 301, de 21 de agosto de 2019 (Brasil, 2019), se aplica a todas as etapas do ciclo de vida do produto, desde a fabricação experimental, transferências de tecnologia e fabricação comercial até a descontinuação do produto. Além disso, após a comercialização, a estabilidade do medicamento deve ser monitorada de acordo com um programa que permita a detecção de qualquer questão de estabilidade.

Deve-se destacar que as análises e o controle de qualidade cobrem desde a matéria-prima até o produto acabado, incluindo as avaliações de produtos intermediários, bem como as amostras oriundas dos estudos de validação de processo, soluções de processo, monitoramento ambiental e de utilidades. Trata-se de um expressivo volume de ensaios que precisam ser executados a cada lote a ser fabricado em atendimento aos requisitos regulatórios, comprovando que o produto atende a todos os parâmetros de qualidade que são exigidos.

No que se refere às transferências analíticas, além da observância dos requisitos relativos ao controle de qualidade, deve-se atender adicionalmente os requisitos específicos relacionados à etapa de transferência analítica, quando é reforçado que os métodos transferidos precisam estar de acordo com o registro do produto e documentados com critérios de aceitação previamente definidos. A fase de documentação da transferência analítica é uma etapa crítica e trabalhosa.

Em geral, os métodos analíticos são classificados em compendiais e não compendiais, ou seja, se estão descritos e padronizados em compêndios oficiais, ou não. Ao se tratar de métodos não compendiais, os requisitos para absorção analítica são ainda mais rigorosos. Realizam-se avaliações estatísticas dos resultados obtidos em relação a critérios preestabelecidos com a finalidade de verificar o atendimento dos critérios de aceitação. Consiste um grande desafio obter resultados satisfatórios logo nos primeiros ensaios realizados, considerando-se as características dos ensaios transferidos para as análises da vacina de Oxford/AstraZeneca e o tempo necessário para a transferência analítica. Esse processo foi um dos maiores desafios até então vivenciados pelo Departamento de Controle de Qualidade (Dequa) de Bio-Manguinhos.

A existência de colaboradores capacitados e experientes, equipamentos calibrados e qualificados, infraestrutura adequada e a elaboração de uma vasta documentação são alguns dos requisitos especificados para essa transferência. As atividades de controle de qualidade precisavam ser detalhadamente descritas, planejadas e minuciosamente executadas por Bio-Manguinhos/Fiocruz. Importante ressaltar que uma robusta absorção analítica minimiza os riscos associados à variabilidade de resultados e confere uma avaliação fidedigna dos parâmetros de qualidade necessários para assegurar a segurança e eficácia do produto, e esse era o principal objetivo.

Historicamente, o Dequa participa de forma ativa de diversos projetos de transferência de tecnologia e concilia as demandas das transferências com as liberações de rotinas dos produtos do portfólio. Esse é um desafio recorrente, uma vez que se trata de atividades variadas e que envolvem um planejamento detalhado e um aparato documental elevado. Ao longo dos anos, o Dequa procurou aprimorar os fluxos de gerenciamento das demandas dos projetos de modo a propiciar maior fluidez dessas atividades ante as diversas demandas rotineiras. Essa preparação foi posta à prova durante a pandemia da Covid-19.

De modo geral, os responsáveis pelas frentes analíticas dos projetos de transferência de tecnologia executam a interface entre o projeto e as áreas funcionais do Dequa, coordenando essas atividades ao longo do tempo. No caso da vacina de Oxford/AstraZeneca, organizou-se uma estrutura específica tanto para a gestão do projeto quanto para as transferências analíticas (descritas no capítulo 12). Houve uma frente de trabalho para Transferência de Tecnologia de Controle de Qualidade, responsável pela interface das áreas do controle de qualidade juntamente com a equipe técnica da AstraZeneca, bem como as demais frentes do projeto e áreas funcionais de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Desde as primeiras reuniões voltadas para as transferências dos métodos analíticos, as equipes estavam motivadas e engajadas. O senso de responsabilidade e de urgência impactou positivamente o projeto. Cada passo alcançado era comemorado. As reuniões contavam com a participação ativa de todas as áreas, no intuito de esclarecer as dúvidas e obter o maior volume de informações que fosse possível, uma vez que a escassez de tempo e a pressão da sociedade eram os maiores desafios. O Brasil e o mundo viviam uma situação de calamidade pública.

A estratégia de transferência analítica da vacina para a Covid-19 foi composta por dois blocos: a elaboração documental e execução dos métodos compendiais e a transferência analítica dos métodos não compendiais. Os métodos compendiais em sua maioria estão relacionados à avaliação de matérias-primas e alguns métodos de medição direta (mais simples) presentes na avaliação do produto acabado. Os métodos não compendiais, considerados métodos mais complexos, passaram por uma etapa de avaliação estatística dos resultados. Em ambos os casos, a elaboração documental é minuciosa e precisa considerar todos os aspectos regulatórios envolvidos. Para a análise do produto formulado e acabado, os seguintes métodos foram implantados pelo Dequa em atendimento ao cronograma do projeto e da transferência analítica (Quadro 1):

Quadro 1 – Métodos para transferência analítica

Método	Descrição
Aspecto: Limpeza e grau de opalescência	Objetiva determinar o atendimento das especificações relativas à limpeza e ao grau de opalescência quando comparados aos padrões de referência
Aspecto: Grau de coloração	Objetiva avaliar se a cor do produto atende aos critérios de coloração preestabelecidos
Aspecto: Partículas visíveis	Inspeção visual do produto
Osmolalidade	Medição da osmolalidade do produto por meio de uso de osmômetro com o intuito de avaliar o atendimento à faixa de especificação requerida
pH	Medição de pH do produto que deve atender à faixa de especificação requerida
Volume extraível	Objetiva simular a condição de uso do produto com base na avaliação do volume de cada dose, não podendo ser inferior ao volume nominal da dose
Partículas subvisíveis	Objetiva avaliar as partículas subvisíveis por meio de contador de partículas objetivando avaliar se atende a faixa preconizada
Integridade de fechamento do frasco	Objetiva avaliar a conformidade da integridade de fechamento dos frascos
Esterilidade	Objetiva avaliar a presença ou não de contaminantes bacterianos ou fúngicos pelo método de filtração em membrana
Biocarga	Método para avaliação da carga microbiana por meio de filtração por membrana
Endotoxina	Deteção de endotoxina pelo método cinético-cromogênico
Determinação da concentração de partículas virais	Método que consiste em uma cromatografia de alta eficiência de troca iônica para determinar a concentração de partículas virais na vacina
Razão DNA:Proteína por cromatografia de troca iônica	Objetiva avaliar se a razão DNA:Proteína (A260:A280) atende a faixa de conformidade preestabelecida
Determinação de concentração de PS80	Metodologia destinada a avaliar a concentração de polissorbato 80 na vacina Covid-19 recombinante por cromatografia
Identidade qPCR	Método analítico para confirmação da identidade da vacina Covid-19 recombinante por técnica de reação em cadeia de polimerase quantitativa em tempo real (qPCR)
Determinação do título infeccioso	Determinação do título infeccioso da vacina Covid-19 recombinante por ensaio de infectividade
Razão entre partícula viral e título infeccioso (P:I)	Cálculo da relação do título infeccioso do vírus

Fonte: elaborado pelos autores.

No que se refere aos métodos não compendiais, em razão da complexidade e da dificuldade em se realizarem os treinamentos nas instalações do parceiro tecnológico, como é usual nas transferências de tecnologia, em virtude da pandemia as equipes envolvidas estudaram a documentação com base nas informações repas-

sadas pelo parceiro. Adicionalmente, elaboraram os procedimentos internos para a absorção desses métodos. Tais atividades incluíram a realização do planejamento dos insumos necessários à execução dos testes. Destaca-se que o tempo necessário para aquisição e recebimento dos insumos era também um desafio importante, pois tratava-se de prazos ousados. Alguns fornecedores estavam com os prazos comprometidos por conta da demanda mundial de consumo de determinados insumos por parte de outros produtores. O fornecimento dos insumos era considerado um ponto sensível em razão desse contexto e um alto risco para o atendimento ao cronograma do projeto.

No que se refere à documentação elaborada, um dos primeiros documentos emitidos foi o de *gap* analítico, cujo foco foi avaliar a capacidade laboratorial instalada em relação ao requerido pelos ensaios envolvidos. Assim, foi possível iniciar os processos de aquisição de todos os insumos e equipamentos necessários para absorção completa das metodologias analíticas. Mesmo com as experiências adquiridas ao longo dos anos pelo Dequa em virtude da realização dos ensaios para outros produtos, alguns dos métodos necessários eram considerados complexos por apresentarem características diferentes dos métodos correspondentes realizados. Tal fato pressionou as equipes, que tiveram um expressivo engajamento para absorver e executar os métodos dentro dos padrões de qualidade requeridos.

Dentre os novos métodos utilizados, os de concentração de partículas virais e de infectividade chamavam a atenção dos analistas de Bio-Manguinhos/Fiocruz. O próprio grupo técnico da AstraZeneca, em razão da complexidade desses métodos, sinalizou que haveria maiores dificuldades para absorção. Portanto, havia grande expectativa sobre os primeiros resultados e a conclusão dessas transferências.

Além dos riscos relacionados à aquisição dos insumos, outro ponto que causava preocupação era o fato de os resultados obtidos não serem estaticamente comparáveis, o que se tornaria um problema para cumprimento do cronograma. Entretanto, mesmo para os métodos considerados mais complexos, os resultados foram satisfatórios e ficaram dentro dos critérios e parâmetros definidos logo nas primeiras análises.

Um exemplo relevante dessa trajetória foi a familiarização do método de infectividade, um dos métodos centrais e mais importantes no contexto da transferência, dada a sua complexidade e criticidade. A infectividade é realizada manualmente e requer atenção e experiência na execução. Devido à dificuldade de aquisição de placas (insumos utilizados nos ensaios), o que ocorreu em razão dos prazos praticados pelo fornecedor, esse ensaio foi a último a ser concluído; assim, somente se soube dos resultados aprovados em uma data muito próxima aos primeiros lotes de validação de processo. O insucesso dessa etapa atrasaria todo o cronograma da entrega da vacina. A tensão em Bio-Manguinhos/Fiocruz era alta, mas os resultados foram aprovados e tornou-se possível atender aos compromissos estabelecidos.

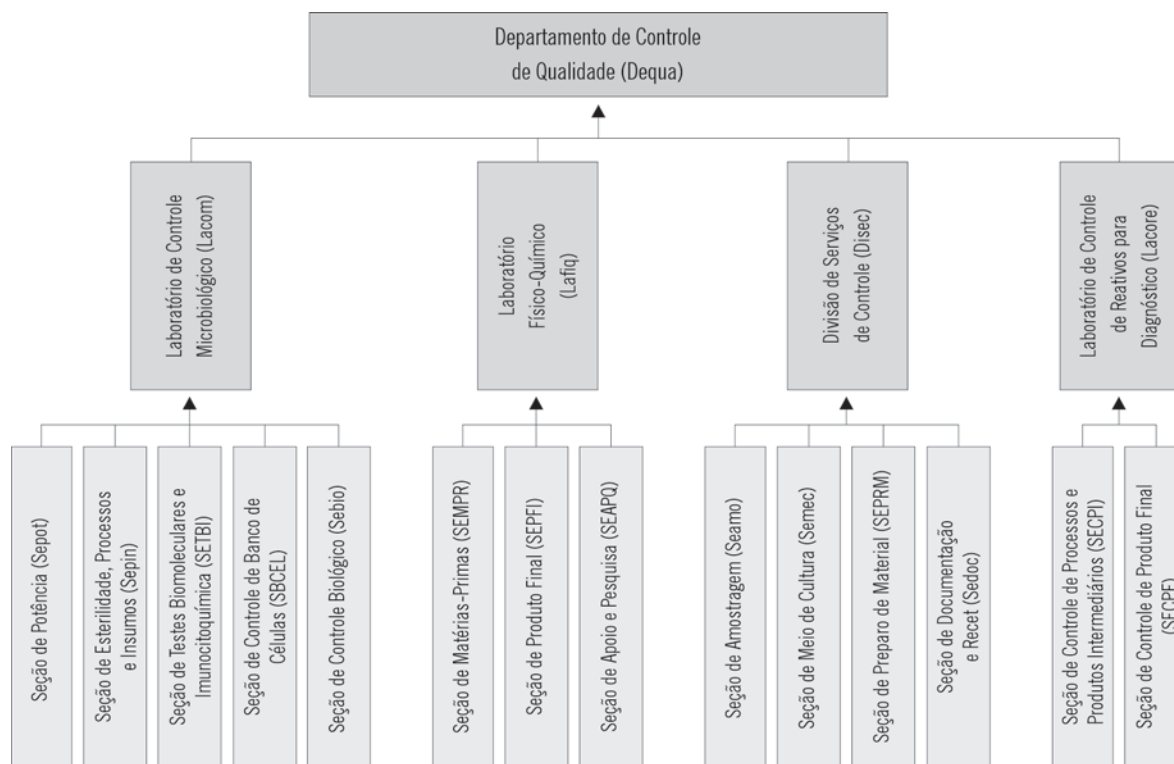
Para a conclusão de todo o ciclo de transferência analítica, tornaram-se necessárias a elaboração, a conferência e a aprovação de um vasto volume de documentos, bem como de registros relacionados. Foram dezenas de documentos elaborados e revisados para atender ao escopo do projeto. Os sistemas informatizados que emitem os resultados e a liberação dos lotes foram adequados para atender o novo produto. Auditorias internas nos processos foram realizadas para que outros GAPs de processo pudessem ser diagnosticados, de modo que tivessem as tratativas adequadas em tempo hábil para produção dos lotes de validação e primeiros lotes comerciais. Esse conjunto de ações eram pré-requisitos para o início da produção dos lotes a serem entregues para o PNI. De modo a reduzir o tempo entre as fases do projeto, várias ações eram realizadas simultaneamente, de acordo com o que era possível.

Com base nos resultados satisfatórios e na conclusão das transferências dos métodos analíticos, iniciaram-se os desdobramentos de cenários produtivos que almejavam escalonar a produção e atender às metas de fornecimento. Para propiciar o aumento do processamento de amostras, foi necessário reorganizar rapidamente as seções para recebimento das novas demandas. Nesse contexto, emergiram estratégias de alocação de pessoal e de alocação em turnos de trabalho alternativos para atender a cada etapa produtiva e às características de cada tipo de ensaio.

A vacina de Oxford/AstraZeneca é composta por uma quantidade elevada de etapas, nas quais existem controles em processo e análises que concorrem entre si nos equipamentos, o que tornou bastante desafiador atender ao cronograma proposto. Foram necessárias atualizações de infraestrutura e contratação de pessoal para tal propósito, de modo a viabilizar a ampliação da capacidade analítica. Como os ensaios têm características diferentes e perpassam por diversas seções, era necessário definir, detalhadamente, os principais gargalos e as adequações necessárias no que se refere a pessoal e plataformas analíticas.

O Dequa é composto por três laboratórios e uma divisão. O organograma compreende o Laboratório de Controle de Qualidade Físico-Químico, o Laboratório de Controle Microbiológico, uma divisão de serviços de controle e um laboratório especializado em análises voltadas a controle de reativos para diagnóstico que não tem relação direta com a vacina para a Covid-19, mas sim com os kits de diagnóstico. Cada laboratório é dividido em seções, e estas são responsáveis por operacionalizar os ensaios, bem como gerar toda a documentação necessária para a emissão dos resultados, conforme pode ser observado na Figura 3.

Figura 3 – Organograma Dequa



Fonte: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2021c.

O Laboratório Físico-Químico (Lafiq) é responsável pela análise das matérias-primas, das soluções de processo, pelas análises físico-químicas de águas compendiais, bem como pelas análises voltadas para o insumo farmacêutico ativo, para o produto formulado e o acabado. O Laboratório Microbiológico é responsável pelos ensaios microbiológicos das matérias-primas, pelo preparo de células para os ensaios de potência/infectividade, bem como pelos ensaios microbiológicos destinados às análises do insumo farmacêutico ativo, produtos formulados e acabados. A Divisão de Serviços de Controle é responsável pelo preparo dos materiais que são utilizados nos ensaios realizados pelas demais áreas de controle de qualidade e pelo preparo de meios de cultura necessários aos ensaios microbiológicos. Compõe-se essa divisão por uma seção de amostragem compreendendo o recebimento e a retirada de amostras dependendo da etapa produtiva envolvida; tal seção também é responsável pelas amostras de retenção. Essa divisão também possui uma seção de documentação que reconcilia os documentos para emissão dos certificados de análise de cada lote, bem como cadastro de itens, matrizes e outras informações necessárias para a operacionalização dos sistemas informatizados envolvidos nas análises. Além disso, conta com uma equipe destinada à elaboração dos programas de estabilidade, acompanhamento dos estudos, elaboração de cronogramas e protocolos de estudos, preparo e envio de amostras relativas a esses estudos.

Com a absorção da vacina de Oxford/AstraZeneca, os laboratórios, a divisão e suas respectivas seções foram fortemente impactados, uma vez que era necessária a absorção de um grupo elevado de novas atividades em curto espaço de tempo. As ações precisavam ocorrer concomitantemente e com intensa mobilização dos envolvidos. Alguns gargalos eram críticos, como: 1) aquisição de insumos; 2) concorrência entre equipamentos e áreas; 3) necessidade de aumento da força de trabalho.

No que se refere à concorrência de equipamentos e de áreas, o Dequa tinha um projeto em andamento para a expansão dos laboratórios previamente ao projeto da vacina para a Covid-19, o projeto Melhorias Dequa (MDequa). Contudo, com o projeto da vacina de Oxford/AstraZeneca, essa necessidade se mostrou ainda mais latente. Assim, justificou-se a construção de um novo laboratório para as análises físico-químicas. Esse projeto propiciou a construção de um novo laboratório destinado às análises físico-químicas e uma nova área para os estudos de estabilidade, em razão do aumento significativo e rápido da demanda. O projeto de construção dessas áreas foi incorporado ao projeto de internalização da tecnologia e produção da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz (capítulo 8). Essa nova instalação foi concebida considerando-se as atuais demandas e o incremento necessário para as análises necessárias para a vacina da Covid-19.

O novo Lafiq (Figura 4) também possibilita a expansão do Laboratório de Controle Microbiológico (Lacom), uma vez que este pode ocupar o espaço anteriormente dedicado ao Lafiq. Desse modo, é possível a instalação de novos equipamentos, diminuindo assim a concorrência entre os equipamentos nas rotinas. Tal fato possibilita não somente a incorporação de novos métodos, mas também a redução dos tempos de processamento das amostras.

Figura 4 – Lafiq construído



Fonte: vista do prédio construído do Lafiq, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Manuela Machado, 2022.

Para atendimento das demandas de controle de qualidade para a vacina de Oxford/AstraZeneca, tornou-se necessária a ampliação do quadro de colaboradores. A partir de meados de 2020, foram contratados aproximadamente setenta colaboradores para atendimento dessas demandas. Além das análises de matérias-primas, o produto requer a execução de análises do produto intermediário (formulado), do tampão de formulação, das soluções de processo, bem como a análise do próprio IFA, além de 16 análises que são necessárias para liberação do produto acabado. A amplitude e o volume de ensaios justificaram a definição da estratégia de contratação.

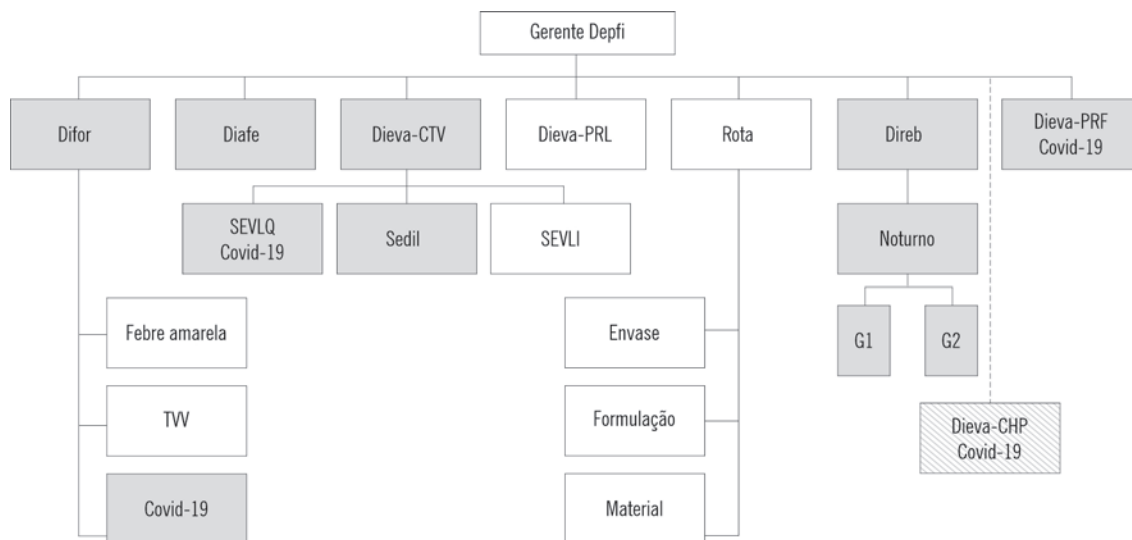
Havia ainda a necessidade de um expressivo volume de estudos de estabilidade para a vacina. Por ser um produto novo, era necessária a execução de todos os estudos das soluções de processo utilizadas confirmando os seus tempos máximos de uso, bem como a execução dos estudos de estabilidade relativos ao IFA e do produto acabado, a fim de avaliar o comportamento do produto ao longo do tempo de validade. Essas análises devem ocorrer em tempos predefinidos e ter seus resultados avaliados periodicamente. Tais demandas absorvidas pelos laboratórios representam um aumento significativo de ensaios mensais, o que significa aproximadamente o triplo de análises realizadas para essa finalidade antes do projeto da vacina para a Covid-19. Essas novas demandas incluem: 1) estudos de estabilidade de rotina para a vacina; 2) inclusão de tempos intermediários adicionais por ser um produto novo; 3) estudos de estabilidade de soluções de processo; 4) estudos relacionados a mudanças e validações de processo implementadas; 5) estudos em uso e de fotoestabilidade.

A contratação dos novos colaboradores não foi trivial, uma vez que se tornaram necessárias diferentes qualificações em razão das necessidades dos métodos analíticos e até mesmo pelo quantitativo de contratações. Uma força-tarefa em conjunto com o projeto de internalização da tecnologia e produção da vacina AstraZeneca/Fiocruz (frente Pessoas) e o Departamento de Recursos Humanos (Dereh) foi necessária. Os gestores das áreas funcionais precisaram suprir a demanda de ações rotineiras de atendimento aos projetos e das contratações que exigiam um nível de experiência diferenciado, dada a especificidade das atribuições, o que tornou o desafio ainda maior. Uma estratégia utilizada para mitigação dos riscos relacionados aos treinamentos foi a utilização, em um primeiro momento, dos analistas e técnicos mais experientes nas análises da vacina para a Covid-19 até que o novo grupo estivesse apto.

PROCESSAMENTO FINAL: VISÃO GERAL

Na Figura 5, mostra-se a estrutura do Departamento de Processamento Final (Depfi), que é o responsável por formulação, envase, revisão, rotulagem e embalagem das vacinas contra Covid-19. As partes destacadas em cinza são as áreas impactadas pela vacina da Covid-19, ou seja: de sete grandes equipes, cinco foram impactadas. Além disso, a parte tracejada mostra uma nova área agregada para suprir a demanda de produção, ou seja, foi criada uma oitava equipe.

Figura 5 – Estrutura Depfi



Fonte: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2021c.

Para a vacina da Covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz tem uma capacidade de processamento de cerca de 235 mil frascos/dia, na apresentação cinco doses por frasco. Isso totaliza cerca de 1,175 milhão de doses por dia utilizando duas linhas de envase. Por semana (incluindo o sábado, em que são produzidas cerca de 885 mil doses), produzem-se aproximadamente 6,76 milhões de doses. Desse montante, com a retirada de amostras e o processo de revisão automático e manual, há uma perda de aproximadamente 4%, chegando-se ao volume de 6,489 milhões de doses úteis. Mensalmente, são produzidos aproximadamente 25,9 milhões de doses úteis fornecidas ao PNI.

Apesar da pandemia, o Ministério da Saúde não reduziu as demandas pelas demais vacinas do portfólio de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Dessa forma, o departamento de processamento final se tornou ponto central no combate à pandemia, paralelamente ao compromisso de manutenção do PNI abastecido com as vacinas regulares do calendário fornecidas pelo instituto.

Processamento final: desafios enfrentados no processamento da vacina para a Covid-19

Nesta subseção, são abordados alguns desafios enfrentados para se executar o processamento da vacina para a Covid-19.

FALTA DAS BOLSAS E PALLET TANK

A transferência tecnológica da vacina para a Covid-19 foi realizada em um tempo reduzido sem precedentes. Alguns dos materiais importantes para viabilizar o processamento da vacina são os *pallets tanks*, nos quais o produto é formulado e que suportam/transportam as bolsas onde a vacina é fracionada a cada cinquenta litros, sendo então enviadas para as áreas de envase. Naquele momento para as etapas de formulação, identificou-se a necessidade da utilização de *bags* descartáveis em volumes de até quatrocentos litros, indisponíveis até então (esse foi um dos itens de maior consumo pelos produtores mundiais de vacina). A solução foi a utilização de tanques em aço inoxidável (Figura 6) com agitadores magnéticos que Bio-Manguinhos/Fiocruz adquiriu para a transferência de tecnologia de outro produto. Para superar esse desafio, as equipes técnicas de produção, controle de qualidade e garantia da qualidade então desenvolveram alternativas igualmente em tempo recorde.

Figura 6 – Tanque de aço inoxidável com eletropolimento com as características necessárias para o processamento da vacina Covid-19



Fonte: vista do tanque de formulação da vacina Covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Renata Palazzo, 2021.

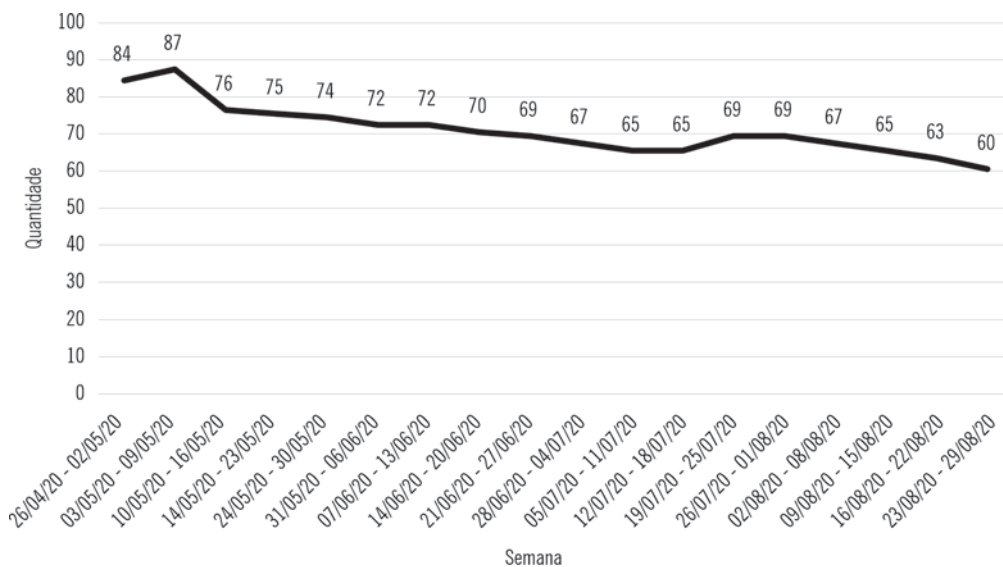
Caso Bio-Manguinhos fosse esperar todos os insumos e desenhos de processo, não seria possível ter iniciado a produção dos lotes de validação em fevereiro de 2021. O caso da utilização dos tanques de aço inoxidável como alternativa a um insumo que não estava disponível foi um dos trabalhos em grupo que mais contribuíram para reforçar o ânimo e a confiança das equipes.

DISPONIBILIDADE DE MÃO DE OBRA NAS ÁREAS DE PRODUÇÃO

Além dos desafios de produzir e realizar o processamento final da vacina, o Depfi enfrentou outros desafios internos. O principal deles foi o agravamento da crise sanitária que afetou toda a sociedade, todos os setores e classes sociais. Assim, o Depfi logo sentiu os primeiros efeitos internamente, com impacto na disponibilidade de mão de obra, em razão do afastamento de colaboradores por fatores de riscos e/ou contaminação pela Covid-19.

No Gráfico 1, evidencia-se a evolução dos afastamentos do Depfi. Esse gráfico foi utilizado para observar os afastamentos, a disseminação da doença, os recursos humanos disponíveis e, consequentemente, a necessidade de recomposição das equipes por outras áreas do instituto, uma vez que a produção de vacina para a Covid-19 e o atendimento às demandas regulares do calendário de vacinação foram definidos como prioridade.

Gráfico 1 – Média de afastamentos do Depfi por semana



Fonte: elaborado pelos autores.

A produção não poderia ser interrompida, e a alternativa disponível era a prevenção, o diálogo com os colaboradores, as orientações para o colaborador e seus familiares. Ainda assim, o volume de casos internos cresceu. O Dereg e o serviço de saúde classificaram os colaboradores por grupo de riscos, e em um período de menos de um mês, foram afastados mais de sessenta colaboradores.

Diante desse cenário, estabeleceu-se com a orientação da diretoria, em alinhamento com o Ministério da Saúde, um grau de prioridade dos processos a serem mantidos. O plano foi manter a seguinte ordem de prioridade, caso fosse necessário interromper alguma linha de produção: 1) vacina tríplice viral; 2) vacina para a febre amarela; 3) diluentes; 4) vacina contra a poliomielite oral; 5) operações de rotulagem e embalagem.

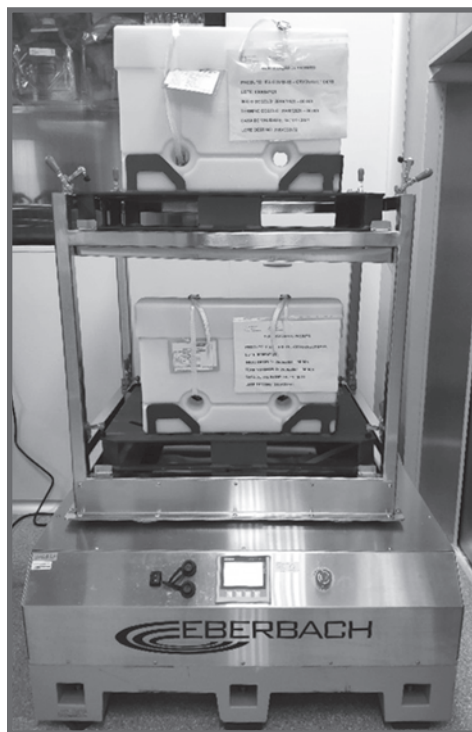
Apesar de todas as adversidades, tornou-se possível manter praticamente o volume de produção de todas as vacinas. A exceção foi a queda da produção da vacina contra a febre amarela, que naqueles meses iniciais da pandemia reduziu-se de quatro para três lotes semanais e, posteriormente, para dois lotes, em razão dos afastamentos na equipe. Mesmo assim, essa redução não afetou as entregas, o que foi motivo de orgulho e trouxe a reflexão sobre o modelo de produção. A dedicação de todos permitia produzir o mesmo volume com cerca de 50% a menos de colaboradores. Em junho de 2020, quando se realizou o balanço mensal, percebeu-se que o do mês anterior (maio de 2020) havia sido o melhor mês da história em termos de volume de produção, pois todas as entregas para o Ministério da Saúde estavam de acordo com os prazos estabelecidos.

O processo de formulação, envase, revisão, rotulagem e embalagem da vacina para a Covid-19

O processo produtivo da vacina para a Covid-19 considera as etapas de formulação, envase, revisão, rotulagem e embalagem. O processo de formulação foi o que necessitou de maiores ajustes e investimentos. Para os demais processos (envase, revisão, rotulagem e embalagem), utilizou-se a estrutura instalada para a produção de outras vacinas.

Consiste em cinco etapas o processo de formulação da vacina Covid-19: 1) descongelamento do IFA; 2) preparo da solução-tampão; 3) primeira etapa de formulação; 4) análise de concentração; 5) segunda etapa de formulação. O descongelamento do IFA tem uma duração média de 24 horas. Após o descongelamento, o IFA fica armazenado em câmara fria de 2° a 8° C. A validade do IFA descongelado para seguir para a etapa de formulação é de 48 horas. Na Figura 7, ilustra-se o processo de descongelamento do IFA.

Figura 7 – IFA em processo de descongelamento no equipamento agitador



Fonte: vista da atividade do processo de descongelamento do IFA Covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Renata Palazzo, 2021.

O preparo da solução-tampão consiste na pesagem dos insumos, filtração de WFI (*Water for Injection*, classificação de águas utilizada na indústria farmacêutica) para o tanque e mistura dos insumos. Após a homogeneização da solução, esta é filtrada para uma bolsa alocada em um *pallet tank* e armazenada em câmara fria de 2° a 8° C até a etapa de formulação. A validade da solução-tampão pronta é de sete dias, e essa etapa ocorre em um tempo médio de duas a três horas, sendo realizada em até sete dias antes do processo de formulação por conta da validade. Porém, em razão do fluxo produtivo considerando elevados volume de produção e armazenamento, por dia são preparados em média três lotes (tanques) de solução-tampão. Na Figura 8, ilustra-se o processo de pesagem e preparação da solução-tampão.

Figura 8 – Processo de pesagem e preparação da solução-tampão



Fonte: vista do preparo da solução-tampão utilizada na formulação da vacina Covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Renata Palazzo, 2021.

Na primeira etapa de formulação da vacina para a Covid-19, o Cryovault (recipiente contendo o IFA – vírus) descongelado é encaminhado para a sala de formulação, onde é agitado no equipamento Lift-O-Flex, para homogeneização do IFA. Simultaneamente, o tanque de solução-tampão é encaminhado para a sala, onde se transfere um volume inicial para o tanque de formulação. Após homogeneização, o IFA é também transferido para o tanque de formulação. Os dois componentes são agitados no tanque e, após trinta minutos, são retiradas as amostras e enviadas para o controle de qualidade. Esse processo ocorre em média em três horas. Na Figura 9, ilustra-se o processo de transferência da solução-tampão para o tanque de formulação.

Figura 9 – Processo de transferência da solução-tampão para o tanque de formulação



Fonte: vista da solução-tampão ao tanque de formulação da vacina Covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Renata Palazzo, 2021.

Na análise de concentração, o controle de qualidade realiza por cromatografia o teste de concentração inicial do formulado e disponibiliza o laudo para a etapa de formulação. Essa análise é realizada em um laboratório fora das instalações produtivas, no qual é necessária uma longa preparação dos equipamentos e das soluções para se realizar a análise. Todo o processo ocorre em um período médio de três horas.

A segunda etapa de formulação realiza-se após o resultado de concentração (primeira etapa), quando é feito um cálculo para adição de solução-tampão a fim de alcançar o volume desejado. Esse volume é adicionado no tanque de formulação, e após a transferência do volume necessário, o produto intermediário é homogeneizado sob agitação mecânica e retirada mais uma amostra para confirmar a concentração. Após a agitação, o produto intermediário passa por filtração seguida de fracionamento em bolsas de cinquenta litros. Após fracionamento, as bolsas seguem para câmara fria de 2° a 8° C e aguardam para seguir para a etapa de envase. O processo de formulação da segunda etapa é ilustrado nas figuras 10 a 18.

Figura 10 – Bolsas de produto intermediário armazenadas em câmara fria



Fonte: vista da estocagem da câmara fria das bolsas provenientes da formulação da vacina Covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Renata Palazzo, 2021.

Figura 11 – Sala de descongelamento do IFA



Fonte: vista do equipamento Eberbach, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Renata Palazzo, 2021.

Figura 12 – Agitador mecânico



Fonte: vista da homogeneização do preparo da solução-tampão utilizada na formulação da vacina Covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Renata Palazzo, 2021.

Figura 13 – Armazenamento da bolsa da solução-tampão



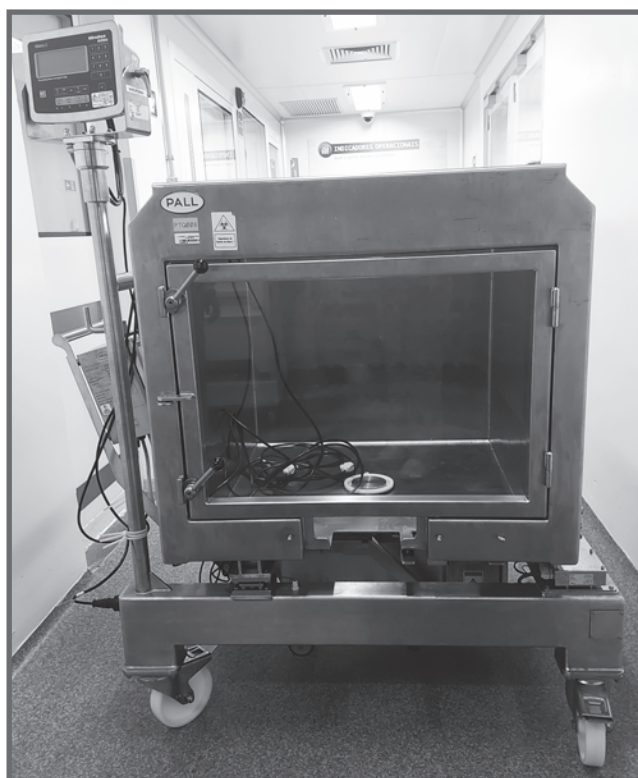
Fonte: vista do equipamento *pallet tank* de estocagem da solução-tampão utilizada na formulação da vacina Covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Renata Palazzo, 2021.

Figura 14 – Contador de partículas



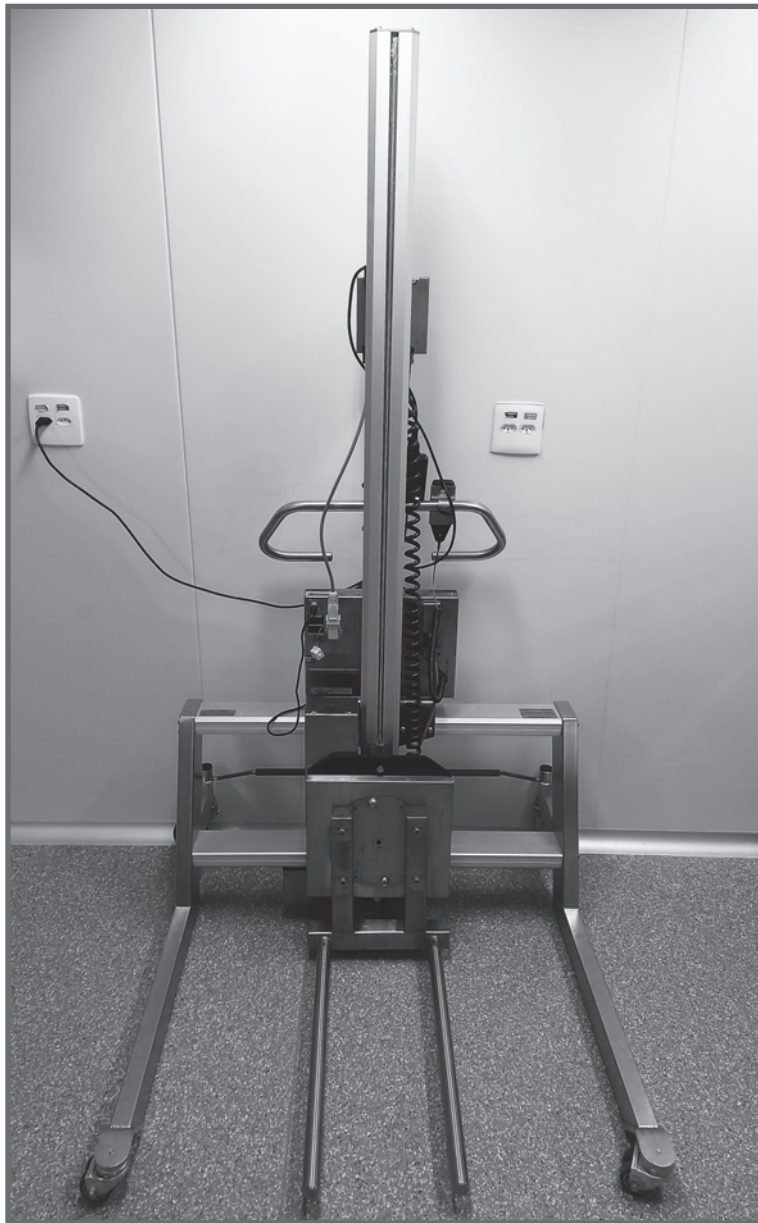
Fonte: vista dos equipamentos responsáveis pela realização dos monitoramentos ambientais para partículas viáveis e não viáveis, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Renata Palazzo, 2021.

Figura 15 – Tanque de agitação da bolsa de formulação



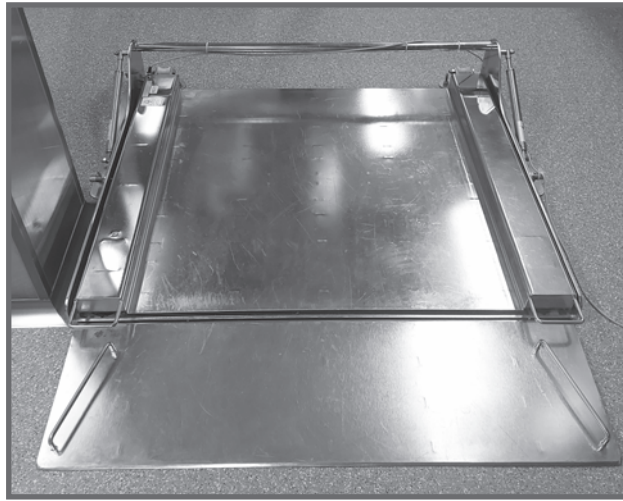
Fonte: vista do equipamento *pallet tank* utilizado na formulação da vacina Covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Renata Palazzo, 2021.

Figura 16 – Lift-O-Flex



Fonte: vista do equipamento Lift-O-Flex, responsável pela homogeneização do IFA Covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Renata Palazzo, 2021.

Figura 17 – Balança de piso



Fonte: vista da balança de piso utilizada durante a formulação da vacina Covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Renata Palazzo, 2021.

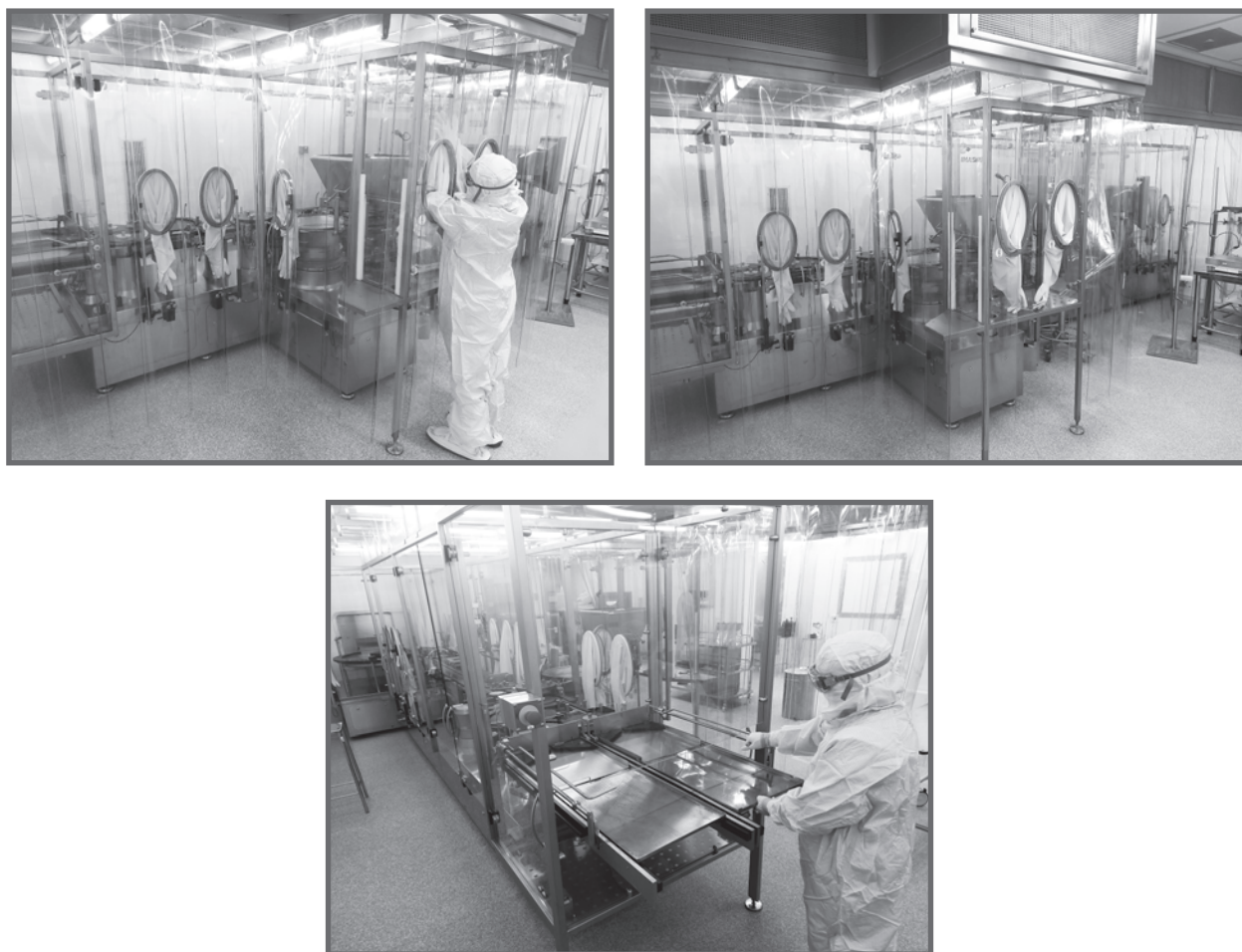
Figura 18 – Forno autoclave



Fonte: vista do forno autoclave, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Renata Palazzo, 2021.

Após a formulação, a vacina segue para o processo de envase. Para o envase, utilizou-se a estrutura de uma unidade operacional existente de processamento de frascos de quatro mililitros, em que se adaptou o sistema de arrolhamento e selagem. A unidade operacional utilizada possui um sistema de envasamento sob Rab's, o que confere maior proteção ao produto. Os Rab's são barreiras mecânicas que protegem o produto durante as etapas críticas da sua fabricação a fim de evitar contaminação. Outra vantagem desses equipamentos é possuírem controle de volume (IPC) em 100% dos frascos, conferindo alta precisão no volume dispensado. Além disso, processam sob alta velocidade (cerca de 18 mil frascos por hora). A sala de envase para a vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz é exposta na Figura 19.

Figura 19 – Sala de envase



Fonte: vista da sala de envase, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Fotos de Renata Palazzo, 2021.

Na área de recrave e selagem, os equipamentos também estão instalados em Rab's. Nesse ambiente, o acesso somente é possível com a utilização de luvas. Além disso, existe um fluxo de ar laminado no qual o ar insuflado passa por filtros com uma eficiência de 99,99% de retenção de particulado. Na Figura 20, mostra-se a recravadora sob Rab's.

Figura 20 – Recravadora e seladora sob Rab's



Fonte: vista da recravadora e seladora sob Rab's, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Renata Palazzo, 2021.

Após o envase, a vacina segue para o processo de revisão. Existem duas linhas de inspeção automática com equipamentos com câmeras de inspeção de particulado, volume e selagem, entre outros defeitos cosméticos (Figura 21). Esses equipamentos têm uma capacidade de revisão de 18 mil frascos por hora. Adicionalmente, a revisão é complementada por uma inspeção visual manual antes da verificação pelo controle de qualidade, para se definir se o lote está apto a seguir o restante do processamento.

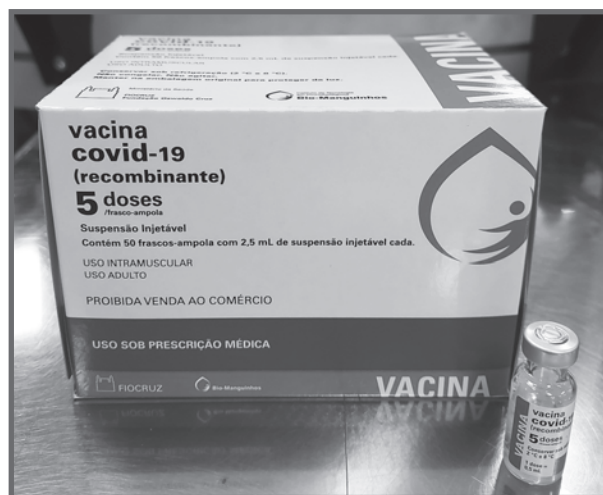
Figura 21 – Equipamento utilizado para revisão dos frascos



Fonte: vista do equipamento utilizado para revisão dos frascos da vacina Covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Renata Palazzo, 2021.

Por fim, no processo de rotulagem e embalagem, também utilizou-se a capacidade instalada para o processamento de outras vacinas (para febre amarela, por exemplo). Assim, foi usado um equipamento com alta capacidade de rotulagem e acondicionamento em *blisters* de PVC com fechamento em alumínio. Esse equipamento supriu totalmente o fluxo dos frascos oriundos das linhas de envase, pois possui uma capacidade de oitocentos frascos por minuto, com um sistema avançado de reconhecimento de caracteres e alarmes de segurança. Na Figura 22, mostra-se a vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz rotulada e embalada.

Figura 22 – Vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz



Fonte: vista da embalagem e frasco da vacina Covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Renata Palazzo, 2021.

PRODUÇÃO DO INGREDIENTE FARMACÊUTICO ATIVO (IFA)

Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) é qualquer substância que atua como ingrediente ativo em uma formulação farmacêutica (Brasil, 2014). No caso de uma vacina, é o componente responsável por estimular, no indivíduo, a produção de anticorpos específicos contra o microrganismo causador de uma doença infecciosa, ou seja, o antígeno. A produção do IFA é a etapa mais complexa de fabricação de um imunobiológico, e o grau de complexidade está, na maioria dos casos, diretamente relacionado à geração de vacina que tal insumo compõe.

As vacinas de primeira geração são constituídas pelo agente infeccioso atenuado ou inativado. As vacinas atenuadas possuem uma eficácia comprovada ao longo dos vários anos de utilização, entretanto, há possibilidade de reversão da atenuação e de reações adversas graves pós-vacinação. Apesar de mais seguras, as vacinas inativadas são menos eficazes, requerendo a administração de múltiplas doses e a adição de adjuvantes (Zepp, 2010). O processo de produção dessas vacinas é simples e de custo reduzido.

Para aumentar o perfil de segurança, foram desenvolvidas as vacinas de segunda geração, compostas por subunidades do patógeno (proteínas ou polissacarídeos purificados). Apesar de menos reatogênicas, sua eficácia é menor, necessitando da adição de adjuvantes ou, no caso de frações polissacarídicas, da conjugação com proteínas carreadoras (Ulmer, 2006). Nessa geração de vacinas, há um aumento na complexidade das operações e, em consequência, no custo da produção.

O avanço da biologia molecular e da engenharia genética proporcionou o desenvolvimento de uma terceira geração de vacinas, que busca conciliar eficácia com elevado perfil de segurança. A primeira vacina dessa geração foi licenciada em 1986 (Plotkin, 2005). Os processos de produção de seus insumos farmacêuticos são ainda mais complexos.

Bio-Manguinhos/Fiocruz tem larga experiência na produção de IFA de vacinas de primeira e segunda gerações. Entretanto, a vacina contra a Covid-19 desenvolvida pela Universidade de Oxford é de terceira geração – uma vacina de vetor viral não replicante –, com uma plataforma tecnológica nunca utilizada em Bio-Manguinhos/Fiocruz. A implementação de um processo para o qual não há *know-how* seria *per si* um desafio, e realizar em um curto período para atender à emergência sanitária nacional elevou significativamente as dificuldades.

O IFA da Covid-19 é composto por um adenovírus recombinante purificado, em solução excipiente. Esse vírus foi isolado de chimpanzé e sofreu deleções em regiões do seu genoma, essenciais para a sua replicação. Por essa razão, é incapaz de se replicar no indivíduo vacinado, mas somente em um substrato celular específico. Além disso, recebeu informação genética para codificar a proteína S do SARS-CoV 2, que é responsável pela indução da resposta imune no paciente. Esse adenovírus geneticamente modificado é chamado de vetor viral ChAdOx1 nCoV-19. O termo *vetor* é utilizado porque o papel desse vírus é apenas de portador da proteína S, o antígeno.

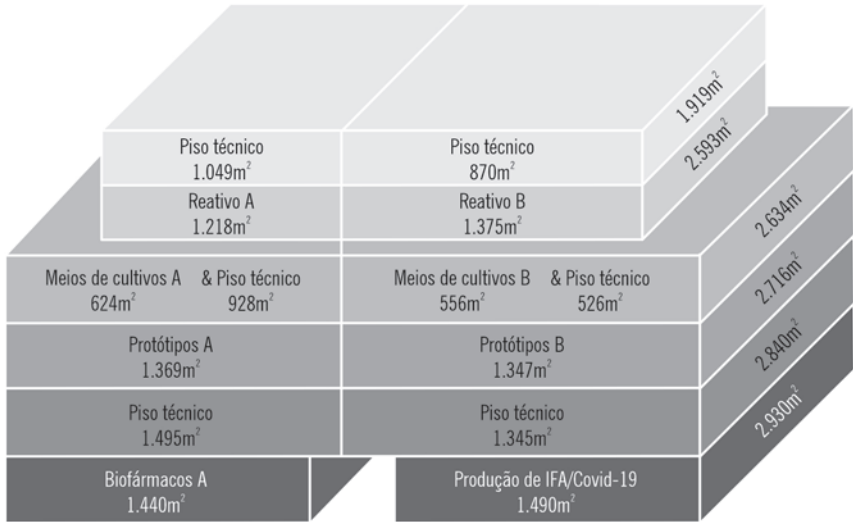
O processo de produção desse IFA envolve as seguintes etapas: 1) expansão de células HEK 293 em frascos; 2) seu cultivo em biorreatores; 3) infecção dessas células com o vetor viral; 4) lise celular; 5) tratamento enzimático; 6) clarificação; 7) purificação por cromatografia de troca aniônica; 8) concentração e diafiltração por filtração tangencial; 9) microfiltração para redução de biocarga; 10) congelamento.

Planejamentos iniciais para a implementação da produção do IFA

Com o conhecimento dessa plataforma de produção, disponibilizada pelo parceiro tecnológico, Bio-Manguinhos/Fiocruz identificou a área produtiva mais adequada para implementação do processo, bem como a equipe que estaria envolvida na absorção da tecnologia (mais informações no capítulo 8). As áreas produtivas candidatas estavam localizadas no Centro Henrique Penna (CHP), prédio inaugurado em 2016, no Complexo

Tecnológico de Bio-Manguinhos. O CHP integra áreas para a produção de insumos farmacêuticos ativos, reagentes para diagnóstico, preparo de meios de cultivo e soluções, bem como uma planta para processos em escala-piloto. O prédio principal, com mais de 16 mil metros quadrados, é constituído por seis pavimentos. Na Figura 23, ilustra-se o Centro Henrique Penna.

Figura 23 – Centro Henrique Penna (CHP)



Fonte: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2021d.

O primeiro pavimento do CHP é composto por duas instalações independentes, denominadas A e B. O lado A era destinado inicialmente à produção de alfaeopetina, com base no cultivo de células animais em biorreatores agitados. O lado B foi projetado para a produção de alfainterferona; seria adaptado para processos produtivos de outros biofármacos, ainda em fase inicial de transferência de tecnologia. Como não se vislumbrava a implementação imediata de nenhum processo no lado B do CHP, esse foi o local selecionado para receber adequações para permitir a implementação do processo de produção do IFA-Covid. Outros aspectos também foram relevantes para essa tomada de decisão:

- Aproximadamente 40% da área não necessitaria de intervenções significativas: vestiários, banheiros, corredores de circulação, áreas de preparo de material e controle em processo.
- Os meios de cultivo e soluções para o processo poderiam ser fornecidos por uma infraestrutura já existente no quarto pavimento do CHP, que necessitaria de adequações e melhorias operacionais.
- A área possuía as utilidades necessárias para o processo produtivo: vapor puro e industrial, ar comprimido seco e industrial, sistema de drenagem ligado a uma central de inativação, água purificada e água para injetáveis.
- A instalação também era provida com unidades de tratamento de ar, em acordo com as normas recentes de Boas Práticas de Fabricação e Biossegurança, e necessitaria de algumas pequenas intervenções.

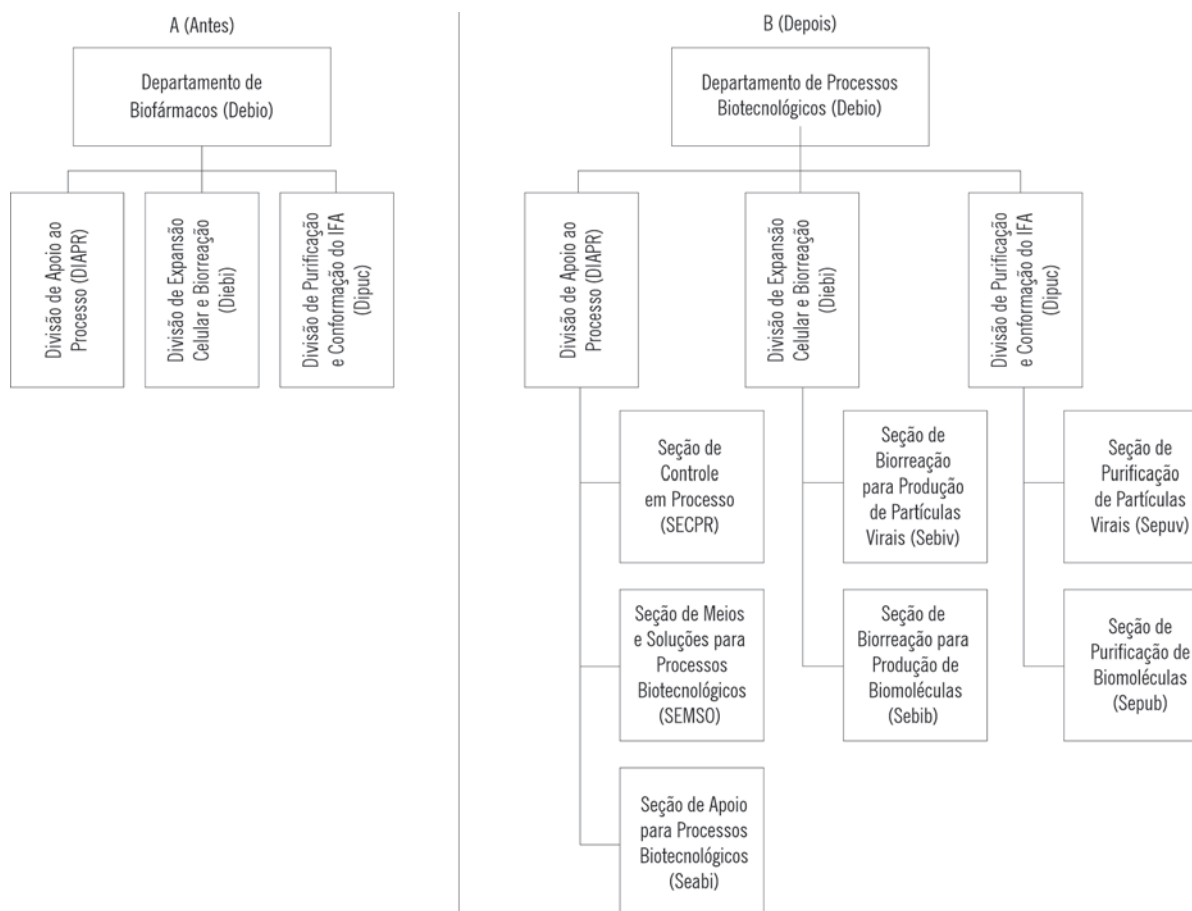
Conjuntamente ao início do projeto de adequação da área física, Bio-Manguinhos/Fiocruz identificou que o recente criado Departamento de Biofármacos (Debio) tinha um quadro de pessoal – ainda em formação – com qualificação técnica mais apropriada para absorção da tecnologia, uma vez que estava dedicada à produção da alfaepoetina, cujo processo também envolve o cultivo de células em biorreatores e a purificação de biomoléculas utilizando técnicas cromatográficas.

Como o departamento estava em processo de composição final da equipe, um dos primeiros e importantes passos foi realizar processos seletivos para identificar profissionais de nível técnico e superior, com capacidade para absorção dessa nova tecnologia em curto período – uma experiência não vivenciada. Esse trabalho ocorreu em parceria entre o projeto de internalização da vacina e o Dereh. Entretanto, a especificação de equipamentos, insumos, materiais, desenhos de sistemas, definição de *layout* da área produtiva, por exemplo, precisava ocorrer imediatamente antes da contratação desses novos profissionais. Para isso, contou-se com o apoio essencial de especialistas em processos biotecnológicos da Coordenação Tecnológica (Cotec) de Bio-Manguinhos, área responsável pela gestão de todos os processos de transferência de tecnologia do instituto.

A parceria entre Cotec, Debio e o projeto de internalização da vacina resultou na especificação de mais de 45 diferentes equipamentos, alguns destes de alta complexidade, cerca de vinte insumos, aproximadamente 55 sistemas, diversos mobiliários, equipamentos de segurança e centenas de outros materiais para o processo produtivo. Os testes de aceitação em fábrica (FAT, do inglês *Factory Acceptance Test*) dos principais equipamentos foram realizados virtualmente, e para seu recebimento na unidade, as obras de adequação precisavam estar finalizadas, o que exigiu uma difícil harmonização no cronograma das duas frentes de trabalho de dois pilares do projeto (Transferência de Tecnologia e de Gestão de Infraestrutura – ver capítulo 12). Os colaboradores contratados passaram por treinamento em Boas Práticas de Fabricação (BPF), biossegurança, segurança do trabalho, no processo produtivo e na operação dos equipamentos, alguns deles realizados em sequência aos testes de aceitação no local (SAT, do inglês *Site Acceptance Testing*).

Um momento marcante desse processo foi o carnaval de 2021 (fevereiro/2021), quando ocorria simultaneamente a adequação dos sistemas de preparo de meios e soluções com apoio de especialistas da Índia, bem como o SAT dos biorreatores e outros equipamentos com especialistas dos Estados Unidos. Importante ressaltar que o Debio (inicialmente, Departamento de Biofármacos) foi reestruturado para absorver o novo processo, passando a se chamar Departamento de Processos Biotecnológicos, uma vez que não produziria somente IFA de biofármacos, mas também de uma vacina viral. Na Figura 24, mostra-se a estrutura do Debio antes e depois da absorção do processo do IFA para a vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz.

Figura 24 – Estrutura do Debio antes (A) e depois (B) da absorção do processo do IFA – Vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz



Fonte: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2021c.

Marcos regulatórios para implementação do processo produtivo

Alguns dos importantes marcos para a implementação do processo produtivo em Bio-Manguinhos/Fiocruz foram a obtenção do Certificado de Qualidade em Biossegurança (CQB) e a inspeção da Anvisa visando à verificação da Capacidade Técnico Operacional (CTO) e à obtenção do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF). O CQB constitui-se no credenciamento que a Comissão Técnica Nacional em Biossegurança (CTNBio) concede às instituições para desenvolver projetos e atividades com organismos geneticamente modificados (OGMs) e seus derivados.

Para obtenção desse credenciamento, a área foi avaliada pela Comissão Interna de Biossegurança de Bio-Manguinhos/Fiocruz, que emitiu um parecer prévio, enviado para a CTNBio, juntamente com outras informações: 1) descrição do OGM e sua classe de risco; 2) detalhamento do processo; 3) lista de equipamentos utilizados; 4) equipe técnica envolvida; 5) plantas de *layout* e fluxos; 6) memorial descritivo.

Após a avaliação da documentação, a área foi inspecionada por um membro da CTNBio, que emitiu um parecer favorável ao credenciamento, permitindo manipulação de OGMs e seus derivados. Para a produção de medicamentos biológicos, é preciso obter-se o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), documento emitido pela Anvisa, atestando que determinado estabelecimento cumpre os requisitos necessários à comercialização do produto. Para linhas de produção em início de atividades, aplica-se também a verificação da condição técnico-operacional, que atesta se a empresa possui capacidade técnica e operacional adequada à fabricação em escala industrial de medicamentos ou produtos para saúde (Brasil, 2021).

Bio-Manguinhos/Fiocruz passou por uma inspeção sanitária realizada pela Anvisa, que culminou na obtenção do CBPF e na verificação da CTO. Entretanto, os preparativos para tal exigiram esforços extras de diversas equipes, a fim de certificar as áreas quanto ao grau de limpeza, qualificar todas as utilidades e os equipamentos e elaborar diversas documentações. A equipe do Debio elaborou mais de 130 documentos, tais como procedimentos de operação de equipamentos, memorial descritivo de fluxo, memorial descritivo do processo, fórmula mestra do produto, procedimentos de acesso às áreas produtivas e limpeza das áreas classificadas. Todo o processo relacionado à Anvisa e aos demais órgãos reguladores está descrito no capítulo 7.

PREPARATIVOS FINAIS PARA INÍCIO DAS ATIVIDADES PRODUTIVAS

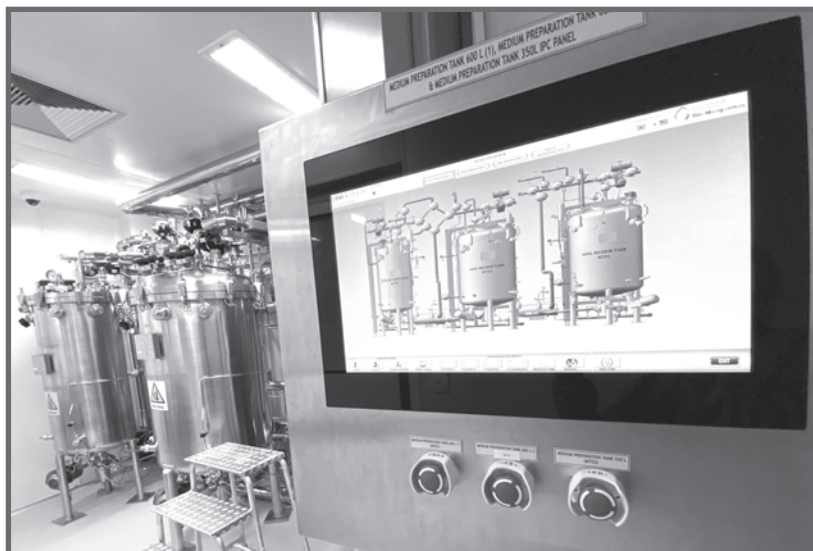
A absorção da tecnologia ocorreu por meio do descritivo do processo e reuniões técnicas com a equipe de especialistas da AstraZeneca. Foi um processo árduo, pois documentos detalhados como Procedimento Operacional Padronizado (POP) ou protocolos para registros das atividades do processo não são elaborados pela AstraZeneca, mas por suas licenciadas, e não foram disponibilizados, uma vez que esses documentos eram sigilosos e não faziam parte do acordo de confidencialidade na época. Além disso, não há uma padronização de equipamentos entre as licenciadas.

A descrição do processo produtivo para instrução dos operadores e registros das atividades, em acordo com as Boas Práticas de Fabricação, envolveu a elaboração de mais de oitenta diferentes documentações, algumas com alto grau de complexidade. Os protocolos para os registros das atividades produtivas foram elaborados em duas línguas: em português, para entendimento dos operadores da produção; e em inglês, para que pudessem ser minuciosamente revisados por especialistas da AstraZeneca.

Um cronograma desafiador impediu a realização de corridas com água, ou lotes de engenharia, comuns durante a implementação de um processo produtivo, com o objetivo de avaliar infraestrutura, equipamentos, documentação de processo e capacitação do corpo técnico. Apesar de todos os contratempos e com uma disponibilidade ímpar de todo o quadro de pessoal, foi realizada a produção do primeiro lote de viabilidade (pré-validação).

Em relação aos processos produtivos, nas figuras 25 a 31 são apresentadas as instalações preparadas. Na Figura 25, mostra-se a área de preparo de meios de cultivo e soluções no quarto pavimento do CHP.

Figura 25 – Área de preparo de meios de cultivo e soluções



Fonte: tanques para preparo de meios de cultivo em grandes volumes, Departamento de Processos Biotecnológicos de Bio-Manguinhos/Fiocruz.
Foto de Bernardo Portella, 2022.

Na Figura 26, apresenta-se a Sala de Expansão Celular, onde as células são multiplicadas em frascos com meios de cultivo, até obtenção de volume suficiente para inoculação de um biorreator de cinquenta litros.

Figura 26 – Sala de Expansão Celular



Fonte: vista da expansão de células em frasco na Sala de Expansão Celular, Departamento de Processos Biotecnológicos de Bio-Manguinhos/Fiocruz.
Foto de Bernardo Portella, 2022.

Nas figuras 27 e 28, apresenta-se a Sala de Biorreação, onde as células continuam se multiplicando, em volumes maiores de meio de cultivo, até chegar ao último biorreator, onde são infectadas com o vetor viral. São utilizados biorreatores de inóculo de cinquenta e duzentos litros, além do biorreator de produção, com mil litros de capacidade. Ainda nessa sala, após a replicação viral, as células são rompidas, um tratamento enzimático é realizado e, em seguida, há a clarificação (remoção de células).

Figura 27 – Sala de Biorreação



Fonte: vista dos biorreatores de 1.000 e 200 litros da Sala de Biorreação, Departamento de Processos Biotecnológicos de Bio-Manguinhos/Fiocruz.
Foto de Manuela Machado, 2022.

Figura 28 – Sala de Biorreação



Fonte: vista da Sala de Biorreação, Departamento de Processos Biotecnológicos de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Bernardo Portella, 2022.

Nas figuras 29, 30 e 31, mostra-se a Sala de Purificação, onde ocorrem: 1) cromatografia de troca aniônica, para remoção de impurezas, como proteínas e fragmentos de DNA; 2) filtração tangencial para concentração do produto e diafiltração; e 3) formulação, microfiltração e fracionamento.

Figura 29 – Sala de Purificação 1 (cromatografia de troca aniônica)



Fonte: vista do software para controle do sistema de cromatografia líquida da Sala de Purificação 1, Departamento de Processos Biotecnológicos de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Rodrigo Mexas, 2021.

Figura 30 – Sala de Purificação 2 (filtração tangencial)



Fonte: vista do equipamento de filtração tangencial da Sala de Purificação 2, Departamento de Processos Biotecnológicos de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Rodrigo Mexas, 2021.

Figura 31 – Sala de Purificação 3 (formulação, microfiltração e fracionamento)



Fonte: vista do Mixer e sistema de bombeamento automatizado da Sala de Purificação 3, Departamento de Processos Biotecnológicos de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Rodrigo Mexas, 2021.

Por fim, na Figura 32 mostra-se a sala de Congelamento e Estocagem do IFA.

Figura 32 – Sala de Congelamento e Estocagem



Fonte: vista dos freezers para armazenamento do IFA na Seção de Armazenagem IFA, Banco de Células e Virus de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Foto de Rodrigo Mexas, 2021.

Destaca-se que uma estrutura produtiva com tamanha complexidade é rara no Brasil. Além disso, até outubro de 2021, Bio-Manguinhos/Fiocruz era a única produtora para o mercado público nacional.

PRODUÇÃO E FORNECIMENTO DOS PRIMEIROS LOTES

Para a análise de consistência, foram necessários três lotes de produtos. Isso permitiu o projeto, teste e reteste do produto com a solução-tampão mimetizando o placebo. Nesse momento (fevereiro de 2021), a pressão, a expectativa política no país e, principalmente, o quadro sanitário se agravavam. No primeiro lote se obtiveram ainda problemas com a recravadora, mas o lote foi realizado. O segundo lote também apresentou problemas com a recravadora, estendendo-se no processo produtivo. No terceiro lote, o equipamento apresentou um problema inédito para Bio-Manguinhos/Fiocruz, pois acusava que os frascos estavam com problemas no torque de fechamento dos selos, o que parava a máquina e implicava o funcionamento em sentido inverso. Cabe destacar que o equipamento estava com plano de manutenção adequado, o que tornou essa intercorrência inesperada.

Foi necessário reduzir o tamanho do lote, em razão do tempo de envase e das ocorrências, contatar o fabricante na Itália, atuar no equipamento e replanejar outra sequência de lotes. Em síntese, recomeçar o processo. Contudo, era necessário informar a AstraZeneca sobre o problema que orientou a repetição do último lote. Após a solução, o processo atrasou em duas semanas. No mês de fevereiro de 2021, a previsão era de entrega de 15 milhões de doses, e foram entregues 3,8 milhões. Ainda assim, esse processo foi considerado um importante avanço. A partir de março de 2021, a produção foi normalizada, com as entregas semanais e mensais mostradas na Tabela 1.

Tabela 1 – Entregas da vacina ao longo do tempo

Data	Quantidade entregue
23/01/21	2.000.000
23/02/21	2.000.000
17 e 18/03/21	1.000.000
26/03/21	728.000
31/03 e 2/04/21	2.300.000
09/04/21	1.700.000
14/04 e 16/04/21	5.000.000
23/04/21	5.200.000
30/04/21	6.500.000
07/05/21	3.600.000
14/05/21	4.700.000
21/05/21	6.100.000
28 e 31/05/21	6.500.000
04/06/21	3.300.000

Tabela 1 – Entregas da vacina ao longo do tempo (continuação)

Data	Quantidade entregue
11/06/21	2.700.000
18/06/21	5.000.000
25/06/21	4.100.000
30/06/21	3.000.000
09/07/21	4.000.000
16/07/21	4.500.000
23/07/21	3.800.000
30/07/21	2.200.000
06/08/21	1.100.000
13/08/21	3.000.000
20/08/21	3.900.000
27/08/21	3.500.000
16/09/21	2.100.000
28/09/21	2.400.000
20/10/21	2.100.000
26/10/21	4.500.000
29/10/21	2.700.000

Fonte: Fiocruz, 2021.

CONCLUSÃO

Existe consenso no sentido de que a implementação em tempo recorde da cadeia de produção e de fornecimento da vacina para a Covid-19 (com IFA importado e nacional) foi o maior desafio da história de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Superar esse desafio foi possível por conta da experiência e da capacidade instalada da instituição. O sucesso também deve-se especialmente à capacitação das equipes que, além do engajamento e do comprometimento, souberam superar todos os desafios apresentados. Esses desafios podem ser exemplificados em relação aos cronogramas audaciosos, com falta de insumos essenciais. A equipe trabalhou continuamente e apresentou múltiplas soluções que permitiram atingir essa conquista.

REFERÊNCIAS

- BARBOSA, A. P. R. *et al.* From vaccines and in vitro diagnosis reagents to similar biotherapeutics production in Brazil: A case study. *Journal of Generic Medicines*, 11(3-4): 129-135, 2015.
- BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ, 2021. O Instituto. Disponível em: <<https://bio.fiocruz.br/>>. Acesso em: 17 ago. 2021a.
- BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ, 2021. Fornecimento. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/fornecimento>. Acesso em: 30 out. 2021b.
- BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. Portaria Diretoria de Bio-Manguinhos n. 164 de jul. 2021. Organograma de Bio-Manguinhos, número ORG0001_001MAN, versão 4. Rio de Janeiro, Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2021c. (Mimeo.)
- BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. Documento interno SMF0001 012MAN. Rio de Janeiro, Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2021d. (Mimeo.)
- BRASIL. Ministério da Saúde. RDC n. 69, de 8 dez. 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. RDC n. 301, de 21 ago. 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. RDC n. 497, de 20 maio 2021. Dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão de Certificação de Boas Práticas de Fabricação e de Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2021.
- DURAN, P. Fiocruz espera chegada de 2 milhões de doses da vacina de Oxford até 19/01. *CNN Brasil*, Rio de Janeiro, 8 jan. 2021. Disponível em: <www.cnnbrasil.com.br/saude/fiocruz-espera-chegada-de-2-milhoes-de-doses-da-vacina-de-oxford-ate-19-01/>. Acesso em: 11 set. 2021.
- FREIRE, T. Brasil receberá 2 milhões de vacinas de Oxford na próxima semana. Portal EBC, 19 fev. 2021. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/radioagencia-nacional/saude/audio/2021-02/brasil-recebera-2-milhoes-de-vacinas-de-oxford-na-proxima-semana>>. Acesso em: 30 out. 2021.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Entregas ao PNI de doses da vacina Covid-19 produzida na Fiocruz, 15 mar. 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/entregas-ao-pni-de-doses-da-vacina-COVID-19-produzida-na-fiocruz-0>>. Acesso em: 20 set. 2021.
- MOEHLECKE, R. Vacina Covid-19: Fiocruz libera dois milhões de doses e imuniza profissionais de saúde. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/vacina-COVID-19-fiocruz-libera-dois-milhoes-de-doses-e-imuniza-profissionais-de-saude>>. Acesso em: 30 out. 2021.
- PLOTKIN, S. A. Vaccines: past, present and future. *Nature Medicine*, 11(4), supl.: S5-S11, 2005.
- PLOTKIN, S. A. *et al.* *Plotkin's Vaccines*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.
- PONTE, G. Programa Nacional de Imunizações comemora 48 anos. Agência Fiocruz de Notícias, 17 set. 2021. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/programa-nacional-de-imunizacoes-completa-48-anos>>. Acesso em: 30 out. 2021.
- SILVA, E. R. P. *et al.* *Inovação na Gestão Pública: a construção da empresa Bio-Manguinhos*. 1. ed. Porto Alegre: Bookman, 2017.
- ULMER, J. B. Vaccine manufacturing: challenges and solutions. *Nature Biotechnology*, 24(11): 1.377-1.383, 2006.
- VALVERDE, R. Febre amarela: Bio-Manguinhos produz até 9 milhões de doses da vacina por mês, 4 abr. 2017. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/febre-amarela-bio-manguinhos-produz-ate-9-milhoes-de-doses-da-vacina-por-mes>>. Acesso em: 30 out. 2021.
- ZEPP, F. Principles of vaccine design-Lessons from nature. *Vaccine*, 28, supl. 3: C14-24, 2010.

Distribuição e Vacinação

Maria de Lourdes de Sousa Maia, Clara Lucy de Vasconcellos Ferroco,
Patrícia Soares de Melo Freire Glowacki, Eunice de Lima, Eduardo Chaves Leal,
Artur Belarmino de Amorim e Lenice Guimarães Araújo

10

Apresenta-se neste capítulo uma visão geral do processo de recebimento, armazenamento e distribuição pelo Ministério da Saúde das vacinas contra a Covid-19 a serem utilizadas na campanha. Nele é abordado o controle de qualidade a partir do recebimento do produto visando à segurança dos usuários. Também se apresentam os desafios e superações para a distribuição da vacina no Brasil. Finalmente, são vistos aspectos relativos aos registros das vacinas e à cobertura vacinal, bem como à importância da comunicação para o êxito de uma campanha. Entretanto, antes de abordar o objeto deste capítulo, uma reflexão sobre o Programa Nacional de Imunizações (PNI) se faz necessária. Pensar em vacina é estar conectado ao ato de vacinar, pois, como se sabe, não existe vacina sem vacinação. O sucesso da campanha de vacinação contra a Covid-19 no Brasil se deve aos esforços empreendidos em todas as ações coordenadas pelo Ministério da Saúde, com destaque para a atuação do PNI. Ele que em seus quase cinquenta anos de história acumula vasta experiência em implementar e executar campanhas e rotinas de vacinação, as quais levaram o país a controlar e eliminar diversas doenças, e que demonstrará mais uma vez sua competência.

RECEBIMENTO DA VACINA POR PARTE DO GOVERNO E ESTRATÉGIA DE VACINAÇÃO

O país em estado de atenção. Era 30 de janeiro de 2020, e a Organização Mundial da Saúde (OMS) registrava 7.700 casos confirmados e 170 casos de óbitos por coronavírus na China, principal local de disseminação do vírus. Outros países já apresentavam casos. Na época, 98 casos em mais 18 países – no Brasil, nove casos de coronavírus em investigação, e o país declarava Emergência de Saúde Pública de Importância (Brasil, 2020). Dias depois, em 3 de fevereiro, o Ministério da Saúde organizava o Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública (COE). Foram dias seguidos, meses em estado de intenso alerta, em que o COE dedicava ações de planejamento, organização, coordenação, monitoramento e controle ao novo vírus. Coordenado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS), o COE mantinha a integração das diversas secretarias do MS para, em ação sistemática e contínua, informar o país sobre a situação epidemiológica no mundo e no Brasil, bem como conduzir ações encadeadas e oportunas.

Alinhada à condução da OMS, que consolidava evidências técnicas e científicas para estruturação da vigilância epidemiológica de infecção humana pelo novo coronavírus, a SVS, desde o primeiro caso suspeito publicado em 22 janeiro, fixava orientação relativa aos seguidos casos suspeitos notificados, classificados e monitorados conforme protocolo da influenza (Brasil, 2020). Na medida da evolução dos casos, e considerando a condução adotada pela SVS, a Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI), em paralelo, tinha definido o grupo técnico de imunização da Covid-19. O Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra Covid-19 (PNO) ganhava uma coordenação, e os eixos de importância passavam pelos primeiros esboços, com a minuta constituída em formato de plano. Enquanto a OMS iniciava o monitoramento dos ensaios clínicos de fases I e II, a CGPNI se preparava com as atualizações das vacinas em estudo no mundo.

A ascensão dos casos foi progressiva: em janeiro de 2021, quando a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) iniciou a audiência pública decisiva para o uso emergencial das vacinas contra a Covid-19, o Brasil acumulava 8.455.059 casos da doença, ocupando o terceiro lugar na lista dos países com maior número de casos, precedido apenas pelos Estados Unidos (23.758.855) e pela Índia (10.557.985) (Anvisa, 2021a; Brasil, 2021a).

Domingo, 17 de janeiro de 2021, a população alerta, atenta às orientações que seriam proferidas por aquela agência reguladora. O corpo técnico da Rede de Frio (RF) e a coordenadora da CGPNI em contato direto, enquanto se deslocavam para unidade do Ministério da Saúde e ouviam a votação ao vivo daquela agência. A Anvisa, em audiência iniciada nas primeiras horas do dia, avaliava naquele momento o uso emergencial da vacina Coronavac, da farmacêutica Sinovac em parceria com o Instituto Butantan, e da vacina Covishield, da farmacêutica Serum Institute of India, em parceria com a AstraZeneca/Universidade de Oxford/Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). A votação era conduzida pela diretoria colegiada; foram horas de adrenalina e comunicação das partes do Ministério da Saúde, o PNO folheado em tom de consulta e, também, de subterfúgio. A audiência seguia com ampla divulgação pelos meios de comunicação.

As diretrizes haviam sido delineadas, e as orientações norteadoras da campanha oportunamente traçadas no PNO. Todos os temas que permeiam o trabalho haviam sido mapeados, amplamente discutidos por técnicos e especialistas, consultados no âmbito da Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis (CTAIDT), instituída pela portaria GAB/SVS n. 28, de 3 de setembro de 2020, e amplamente divulgados a partir do lançamento do PNO, em dezembro de 2020. Cabe ressaltar que com o avançar das estratégias de vacinação no país, foi instituída a Câmara Técnica em Imunização da Covid-19 (CTAI Covid-19) pela portaria GM/MS n. 1.841, de 5 de agosto de 2021, com o objetivo de avaliar os aspectos técnicos e científicos necessários à adoção de medidas para o enfrentamento da Covid-19.

As primeiras doses da vacina Coronavac haviam sido recebidas em Guarulhos (SP), na Central Nacional de Armazenamento e Distribuição, gerida pelo Departamento de Logística (DLOG) do MS. Estava tudo pronto; o país se via na iminência do lançamento da mais importante campanha de vacinação e diante de um desafio de saúde pública, o vírus que roubou os holofotes do mundo.

O PNO elaborado pela CGPNI, pela primeira vez em formato oficial, comunicava ao país como seria realizada a distribuição das doses da vacina Sinovac/Butantan. Foram diversas minutas até a elaboração daquele documento final, ansiedade sobre expectativa do total de doses que efetivamente estariam disponíveis para inauguração da campanha. O PNO definia um total aproximado de 76 milhões de brasileiros, incluídos nos grupos prioritários delineados com o apoio técnico-científico de especialistas na Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis e nas recomendações do SAGE – Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (em inglês, *Strategic Advisor Group of Experts on Immunization*) da OMS (Brasil, 2021b).

Considerando-se a ordem sequencial dos grupos prioritários (pessoas de 60 e mais institucionalizadas – que moram em instituições para idosos; pessoas com deficiência institucionalizadas – que moram em residência inclusiva; e povos indígenas, seguidos dos trabalhadores de saúde), o cálculo da distribuição tinha previsão definida da variável populacional. Aos poucos as confirmações chegavam, e oficialmente tinha-se registro no Sistema de Insumos Estratégicos (SIES) do MS de um total de 5.994.560 doses que seriam voltadas à distribuição proporcional às 27 unidades federadas (UFs).

Dias depois do lançamento, mais precisamente na noite de 22 de janeiro de 2021, a campanha de vacinação ganhou importante reforço com a chegada da primeira remessa contendo dois milhões de doses da vacina Covishield, compradas por Bio-Manguinhos/Fiocruz do Serum Institute of India (SII). Estas foram direcionadas imediatamente ao instituto, onde diversos profissionais aguardavam para proceder, de maneira célere, à rotulagem dos cartuchos com informações da vacina em português e as liberações pelo sistema de garantia da qualidade. Graças ao esforço conjunto de diferentes áreas de Bio-Manguinhos/Fiocruz e do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), em menos de 24 horas as doses já estavam liberadas para distribuição pelo PNI. Em 23 de fevereiro de 2021, foi entregue a segunda remessa contendo mais dois milhões de doses da vacina Covishield.

Como nem tudo são flores, muitos esforços foram empreendidos para que os percalços fossem superados e a produção de doses em larga escala pudesse ser iniciada (ver capítulos 8 e 9). A imprensa brasileira, que assumiu o papel de comunicador nesse processo de vacinação no país, noticiava diuturnamente as dificuldades para a importação do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA), que possibilitaria a produção da vacina nas instalações de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Finalmente, na primeira semana de fevereiro de 2021, a Fiocruz recebeu o primeiro lote do IFA oriundo da China, dando início à produção de cerca de um milhão de doses da vacina por dia, com sua primeira entrega para o PNI em março. Apesar de um pequeno atraso oriundo de entraves operacionais, o início da produção em escala em Bio-Manguinhos/Fiocruz deu ao país e à CGPNI a segurança para a programação de vacinação de maneira constante, cumprindo o compromisso estabelecido e possibilitando o avanço da vacinação, tão necessária para bloquear a doença. Até o final de outubro de 2021, aproximadamente 118 milhões de doses da vacina produzida em parceria com a AstraZeneca já haviam sido entregues ao MS. Destas, cerca de 114 milhões foram produzidas nas instalações de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Dessa forma, pôde-se garantir a sustentação e o avanço da campanha de vacinação para além dos grupos prioritários. Dados extraídos do portal Localiza SUS (Brasil, 2021c), em consulta realizada no dia 29 de outubro de 2021, confirmam o protagonismo assumido pelo instituto: cerca de 40% das doses aplicadas em todo o território nacional correspondiam à vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz. As demais doses estavam divididas entre os produtores Butantan, Pfizer e Janssen.

Bio-Manguinhos/Fiocruz, que tem uma longa trajetória construída pela sua contribuição à melhoria dos padrões de saúde pública, por meio de inovação, desenvolvimento tecnológico e produção de vacinas que ajudaram e ajudam a conter o avanço de diversas doenças – como sarampo, poliomielite e febre amarela, por exemplo –, entraria mais uma vez para a história, atuando no combate à Covid-19. A partir do segundo semestre de 2021, um grande passo para a autossuficiência nacional foi dado, fortalecendo ainda mais o Sistema Único de Saúde (SUS) e o PNI: a produção do IFA passou a ser realizada em Bio-Manguinhos/Fiocruz. Isso só foi possível graças ao investimento realizado para a adequação da planta industrial do instituto, o que ocorreu em apenas seis meses (Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2019).

Os bastidores da campanha revelam estratégias que levaram em consideração a oferta de diferentes vacinas, com intervalos entre doses e conservação distinta, e o escalonamento por grupos e as diferentes faixas etárias. No âmbito das unidades federativas e dos municípios, essas estratégias compreenderam ainda a organização das unidades de saúde para que não ocorressem aglomerações, otimização das doses remanescentes após abertura do frasco, evitando perdas, e a possibilidade de busca ativa e vacinação *in loco*, especialmente para o grupo institucionalizado, idosos (com mobilidade limitada/acamados) e profissionais de saúde (Brasil, 2020).

Fato importante a se ressaltar é que essa campanha está sendo marcada pelo reconhecimento da importância da ciência, do SUS e dos profissionais de saúde – profissionais esses que durante muito tempo eram vistos como meros coadjuvantes das ações de assistência e promoção à saúde, e hoje são peças fundamentais para que toda a operacionalização da campanha ocorra de forma exitosa. Para aprimoramento e capacitação desses atores, cursos de ensino à distância (EaD) foram estruturados e disponibilizados pelo MS, em conjunto com o Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) e a Fundação Oswaldo Cruz.

E é assim, definindo e implementando estratégias, superando os muitos desafios que aparecem, que os frutos vão sendo colhidos. Muitas etapas são percorridas até que a dose que representa a esperança de dias melhores chegue nos braços dos brasileiros. Dentre essas etapas, está a análise de qualidade das vacinas, que será explorada a seguir.

Saiba mais

Em 10 de maio de 2021, por meio do decreto n. 10.697, foi criada a Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à Covid-19 (Secovid) para exercer a função de representante do MS na coordenação de medidas a serem executadas durante a Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional em decorrência da pandemia do novo coronavírus. Cabe a esta secretaria propor diretrizes nacionais e ações de implementação das políticas de saúde para o enfrentamento da Covid-19, em articulação com os gestores estaduais, municipais e do Distrito Federal, bem como definir e coordenar as ações do Plano Nacional da Vacinação contra a Covid-19 (Brasil, 2021d).

ANÁLISE LABORATORIAL E CONTROLE DE QUALIDADE

As vacinas, diferentes de outros produtos farmacêuticos, antes de serem liberadas para uso passam por um processo de análise rigorosa para avaliação da sua qualidade, com o objetivo de verificar se as suas especificações estão de acordo com as normas oficiais (farmacopeia brasileira e/ou farmacopeias internacionais). Também essas vacinas devem ter suas metodologias validadas, que serão apresentadas pelo detentor do registro para aprovação pela autoridade regulatória. No Brasil, a instituição responsável por essa análise, que permite a liberação dos lotes de vacinas, é o INCQS, unidade técnico-científica da Fiocruz (Anvisa, 2008, 2020; WHO, 2010).

Cabe salientar que, no caso das vacinas, existem dois momentos de avaliação de qualidade para cada lote produzido: o controle realizado pelo produtor, para demonstrar que a vacina cumpre os requisitos de qualidade aprovados pela autoridade regulatória (Anvisa); e a análise oficial do MS como monitoramento dessa qualidade. O INCQS/Fiocruz é a instituição do MS responsável por tal atividade, como mencionado no parágrafo anterior. Essa é uma regra internacional, que tem por objetivo garantir a qualidade de todos os lotes de vacinas a serem utilizados na rotina ou em campanhas de imunização.

Desde 1983, todos os lotes das diferentes vacinas adquiridas pelo PNI vêm sendo analisadas e liberadas pelo INCQS. No entanto, com a publicação da resolução de diretoria colegiada (RDC) da Anvisa n. 73, de 21 de outubro de 2008, fica oficializado o procedimento de liberação de lotes de vacinas e soros hiperimunes heterólogos para consumo no Brasil, e também para exportação, pelo INCQS (Nishioka, 2021). Essa resolução passa a ser aplicada não somente para os produtos adquiridos pelo MS, mas também para as vacinas aplicadas pelas clínicas privadas (Anvisa, 2008; Gemal & Leal, 2005; Martins, Leal & Maia, 2008).

Os procedimentos para a emissão de certificados de liberação de lotes ocorrem por meio da avaliação do protocolo resumido de produção e controle de qualidade da vacina (PRPCQV) e da análise laboratorial, ou somente pela avaliação do PRPCQV. Na avaliação do PRPCQV, é fundamental observar as informações dos ingredientes biologicamente ativos, excipientes do produto terminado e suas especificações de liberação, em comparação com as informações presentes no registro sanitário. Além disso, todas as etapas dos processos de produção e seus respectivos controles são verificados. Na análise laboratorial, por sua vez, realizam-se ensaios específicos para cada tipo de produto, os quais podem ser classificados em ensaios biológicos (potência, identidade, termoestabilidade), ensaios microbiológicos (esterilidade bacteriana e fúngica) e ensaios químicos e/ou físico-químicos (conservantes, adjuvantes, endotoxinas bacterianas, dentre outros) (Gemal & Leal, 2005; Martins, Leal & Maia, 2008; WHO, 2010). A importância dessas análises é a de verificar se as especificações das vacinas estão de acordo com o aprovado pela autoridade regulatória para o registro sanitário do produto.

A pandemia trouxe um desafio para o desenvolvimento de vacinas, bem como para as autoridades regulatórias, que tiveram que se adequar para atender às demandas que surgiam. Autorização e acompanhamento de ensaios clínicos, solicitação para registro sanitário, entre outras questões regulatórias, precisaram ser avaliadas no menor tempo possível, sem que houvesse comprometimento na qualidade da análise (ver capítulo 7, para mais informações).

O Brasil, na sua responsabilidade de analisar e liberar em tempo recorde as vacinas para o combate à pandemia, já estava preparado para esse novo desafio. As vacinas foram analisadas e liberadas pelo INCQS dentro do prazo de 48 horas, sem a perda da qualidade da avaliação, inclusive para as vacinas com novas tecnologias de produção, como a de vetor viral não replicante, da AstraZeneca/Fiocruz, e de RNA mensageiro, da Comirnaty (Pfizer) (Anvisa, 2008).

As avaliações foram realizadas apenas pela análise do PRPCQV, com base nos processos vinculados à autorização para o uso emergencial e do registro sanitário concedido pela Anvisa. A responsabilidade pela coleta dos documentos e amostras dos lotes das vacinas, para envio ao INCQS, foi da Coordenação de Armazenagem e Distribuição Logística de Insumos Estratégicos para Saúde (COADI) do Departamento de Logística do Ministério da Saúde (DLOG). As rápidas respostas analíticas garantiram o alcance e rápida disseminação das ações de vacinação.

Outro grande desafio, num futuro próximo, é ter uma quantidade suficiente de vacinas Covid-19 como estoque regulador para que a liberação de lotes possa ser feita não somente pela análise do PRPCQV, mas também pela análise laboratorial, considerando-se que o tempo de resposta de análise e liberação de lotes levaria um tempo muito superior a 48 horas. Para que isso seja possível, é necessário que o INCQS implemente alguns métodos de controle ainda não definidos em compêndios farmacopeicos, mas que estão presentes nos registros sanitários. A elaboração de monografias específicas pelas farmacopeias (brasileira e internacionais), incluindo métodos de controle de qualidade para as novas tecnologias de produção de vacinas, também é fundamental para a harmonização de processos de produção e seus controles.

Como uma nova vacina, a Covid-19 (recombinante) deve ser acompanhada por novos ensaios de estabilidade, para definir parâmetros adequados, incluindo o real prazo de validade. Com a necessidade de urgência na liberação desses biológicos, não houve tempo hábil para os ensaios. A condução dos ensaios de estabilidade acelerada e de longa duração deve estar de acordo com a RDC n. 412/2020, que estabelece critérios e condições para a realização dos ensaios de estabilidade com finalidade de registro ou alteração do registro de produtos biológicos. Em um primeiro momento, os ensaios de estabilidade eram realizados no produto final, porém, quando Bio-Manguinhos/Fiocruz passou a realizar todas as etapas de produção, os ensaios foram aplicados nas diversas etapas desde o princípio ativo, no produto intermediário e no produto a granel. A RDC n. 412/2020 está harmonizada com os guias da International Council for Harmonization (ICH) (Anvisa, 2020).

Importante salientar que somente após a realização das análises de qualidade, por PRPCQV ou ensaios laboratoriais, é que os lotes aprovados podem ser distribuídos pelo Brasil. A logística de distribuição das vacinas não é uma tarefa simples. Seus principais aspectos serão abordados a seguir.

ESTRATÉGIA LOGÍSTICA E DE DISTRIBUIÇÃO PELO BRASIL

As vacinas são produtos termolábeis, ou seja, sensíveis ao calor, ao frio e à luz (Brasil, 2017). Quando expostas a condições adversas, podem sofrer danos que impactam diretamente a sua potência e eficácia, ou seja, sua capacidade de conferir proteção contra as doenças. Portanto, devem ser mantidas sob temperaturas adequadas, seguindo as especificações de seus produtores. Cabe à Rede de Frio cumprir esse papel de armazenar e distribuir adequadamente, por esse imenso país, as vacinas que serão ofertadas à população.

No Brasil, essa rede coordenada pelo PNI se organiza em três esferas de gestão: 1) nacional; 2) estadual; 3) municipal. A instância nacional, atualmente instalada em Guarulhos (SP), gerenciada pelo DLOG, realiza a armazenagem e o transporte dos produtos adquiridos e distribuídos pelo MS. Dentre esses produtos, destacam-se as vacinas para combater a Covid-19 (Brasil, 2021b). Nessa pandemia, quando se iria tratar de vacinas com características diferentes, foi necessário que os diversos atores envolvidos em tal processo passassem por atualização em organização, capacitação e estruturação, além de reuniões e ações dedicadas realizadas pelo MS.

Uma das vacinas utilizadas na campanha, a Comirnaty, produzida pela Pfizer/BioNTech, exigiu uma verdadeira força-tarefa envolvendo todas as esferas de gestão no que diz respeito à logística de armazenamento, distribuição e aplicação das doses. Isso porque sua conservação requeria condições especiais de temperatura (-70° C por até seis meses, entre -25° C e -15° C por até 14 dias e entre 2° C e 8° C por até cinco dias) (Brasil, 2021e), diferente do praticado para as demais vacinas que compõem o calendário do PNI, as quais são mantidas entre 2° C e 8° C durante todo o período de armazenamento.

Esse desafio logístico começou a ser superado em 28 de maio de 2021, quando a Anvisa, após avaliar os estudos de estabilidade apresentados pelo laboratório produtor da vacina Comirnaty, autorizou o armazenamento do produto entre 2° C e 8° C por até 31 dias (Brasil, 2021f).

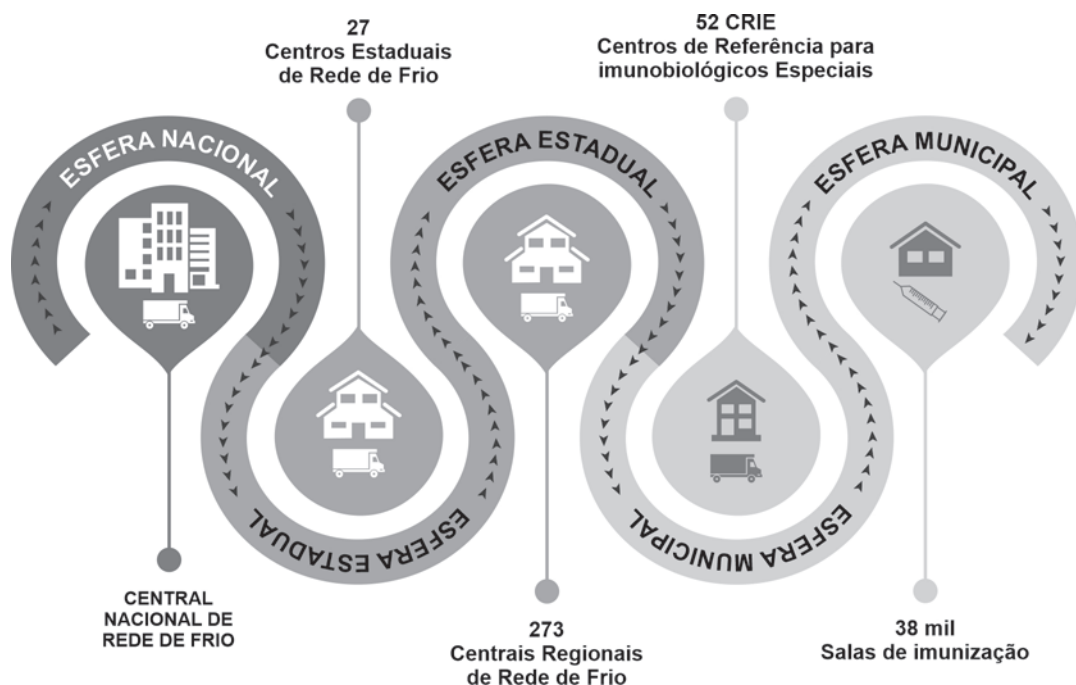
O Centro de Distribuição Logística (CDL), instalado nas dependências da VTcLog – prestador de serviços de armazenagem e distribuição do Ministério da Saúde –, instância nacional, possui 36 mil metros quadrados distribuídos em área climatizada (15° C a 30° C); congelados e maturados (-35° C); e área de refrigerados (2° C a 8° C) (Brasil, 2021b). A logística de distribuição e transporte, nos modais aéreo ou rodoviário, realizada a partir do CDL ou de armazéns parceiros, visa atender todas as estratégias do PNI de maneira a promover a garantia da qualidade dos imunizantes. Orientações dos processos de qualidade são atualizadas com frequência, a fim de manter todo o rigor legal previsto e necessário à preservação da qualidade dos produtos termolábeis.

Os imunizantes são expedidos no Sistema de Insumos Estratégicos (SIES) para as centrais estaduais de Rede de Frio das 27 unidades federadas, instância estadual da rede, em datas pré-agendadas. Para essa campanha, a expedição, a distribuição e o transporte chegaram a ocorrer diariamente para os diferentes estados, de maneira a garantir o abastecimento das inúmeras salas de vacinação deste país. Como resultado desses esforços, podemos destacar as 320.004.887 doses de vacina Covid-19 (Brasil, 2021g) que foram distribuídas em cerca de nove meses de campanha (dado atualizado em 25/10/2021).

As remessas recebidas dos laboratórios produtores foram ponderadas em reuniões técnicas tripartite para a tomada de decisão das estratégias adotadas, respeitando-se a metodologia proporcional e sequencial dos grupos prioritários definidos nos PNOs de vacinação contra a Covid-19. Por sua vez, as unidades federadas, condicionadas pela rotina adotada na campanha, se prepararam na definição e organização dos recursos humanos e dos procedimentos validados para o recebimento das cargas. As centrais estaduais, em sua maioria, encontram-se localizadas nos municípios de capital; algumas se reorganizaram para a campanha, estruturando área de recebimento nas dependências do aeroporto, facilitando a logística de recebimento e expedição às demais instâncias.

Numa organização encadeada, as centrais estaduais realizaram interfaceamento logístico com a instância regional (aproximadamente 270 centrais regionais atuam nessa rede). Cerca de 3.340 centrais municipais fazem interface com a instância regional. Essas unidades da instância municipal suprem as salas de imunização e os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) com quantitativos suficientes para o atendimento das respectivas demandas, monitoradas pela instância municipal (Figura 1). Via de regra, as unidades federadas se estruturam nessa organização, mas há UF que não possui, por exemplo, a instância regional, sendo a distribuição feita diretamente aos municípios.

Figura 1 – Organização da Rede de Frio Nacional



Fonte: adaptado de Brasil, 2017.

Independentemente da organização assumida pela UF, os processos da cadeia de frio têm o mais alto padrão de qualidade, são monitorados e controlados desde o laboratório produtor até a administração do produto. Como visto, no recebimento da carga, os lotes são amostrados e as amostras encaminhadas para o INCQS, que procede com as análises de qualidade, confirmando a satisfatoriedade do produto para uso por meio da emissão de laudos. No momento, pela urgência de termos vacinas disponíveis para a Covid-19, as análises estão sendo feitas por meio de avaliação do PRPCQV. Para que neste imenso Brasil a equidade no acesso ao produto seja alcançada, a celeridade do processo é objetivo-chave; os quantitativos recebidos devem ser imediatamente disponibilizados para uso. No entanto, os protocolos técnicos e requisitos legais devem ser e estão sendo observados e rigorosamente atendidos.

A pandemia retomou o sentimento de solidariedade e socorro às UFs, principalmente as que têm maiores dificuldades de acesso geográfico (exemplo: populações ribeirinhas, quilombolas e indígenas) e, portanto, urgência de recebimento das vacinas para distribuição a todos os seus municípios. Nesse sentido, contou-se com o apoio das companhias aéreas Azul, Latam, Gol e Voepass para garantir a entrega das remessas em intervalo máximo de 48 horas. Além disso, devido à preocupação com interceptação e desvio das tão valiosas cargas contendo doses das vacinas Covid-19, a logística de distribuição conta com parceria da Polícia Federal, que com seu forte esquema de segurança tem contribuído para que as vacinas cheguem a seus destinos.

Diante do desafio de vacinar um país continental, com a diversidade geográfica que lhe é peculiar, todas as ações para garantir a vacinação devem ser cuidadosamente consideradas. Portanto, além do cuidado com a vacina que será ofertada à população e as estratégias para se chegar até ela, deve-se focar no registro das doses aplicadas, pois estas irão refletir a cobertura vacinal tão desejada e necessária para controlar a pandemia no Brasil.

Saiba mais

Vacinas incluídas no PNO:

Laboratório produtor	Vacina	Plataforma	Apresentação	Esquema vacinal/ intervalos
Sinovac/Butantan	Vacina adsorvida Covid-19 (inativada)	Vírus inativado	Frasco-ampola, multidose de dez doses	Duas doses de 0,5 ml, intervalo entre doses de quatro semanas
AstraZeneca/ Fiocruz	Vacina Covid-19 (recombinante)	Vetor viral (não replicante)	Frasco-ampola multidose de cinco doses	Duas doses de 0,5 ml, intervalo entre doses de quatro a 12 semanas
AstraZeneca/ Fiocruz/ Serum Institute of India	Vacina Covid-19 (recombinante)	Vetor viral (não replicante)	Frasco-ampola multidose de dez doses	Duas doses de 0,5 ml, intervalo entre doses de quatro a 12 semanas
AstraZeneca – Covax	Vacina Covid-19 (recombinante)	Vetor viral (não replicante)	Frasco-ampola multidose de dez doses	Duas doses de 0,5 ml, intervalo entre doses de quatro a 12 semanas
Pfizer/Wyeth	Vacina Covid-19 (RNAm) (Comirnaty)	RNA mensageiro	Frascos multidose de seis doses	Duas doses de 0,3 ml, intervalo entre doses de três a 12 semanas
Janssen	Vacina Covid-19 (recombinante)	Vetor viral (não replicante)	Frascos multidose de cinco doses	Dose única de 0,5 ml

REGISTRO DA VACINAÇÃO

A vacinação contra a Covid-19 teve início no Brasil em 18 de janeiro de 2021, porém meses antes de ser iniciada, diversos setores do MS se mobilizaram para estruturar os procedimentos necessários para garantir o sucesso da campanha. Dentre esses procedimentos, o registro de doses aplicadas.

Essa campanha trouxe algumas novidades. Além da utilização de um novo sistema de informação do PNI (novo SI-PNI) para registro de doses aplicadas, pela primeira vez na história do programa esse registro foi feito de maneira nominal, ou seja, por meio do Cadastro de Pessoa Física (CPF) ou do Cartão Nacional de Saúde (CNS) (Brasil, 2021d). Essa estratégia possibilitou a identificação e o acompanhamento das pessoas vacinadas, evitando duplicidade de vacinação.

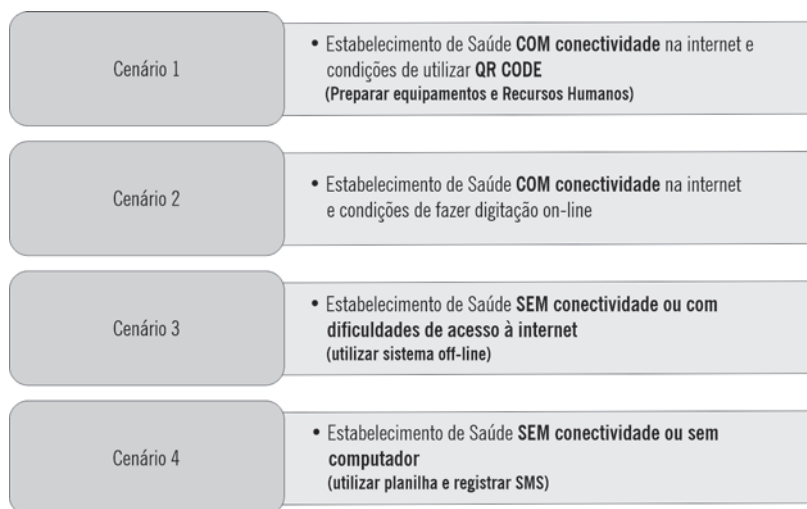
Outra ferramenta que merece destaque é a plataforma Conecte-SUS (Brasil, 2021h), que permite ao usuário acessar, por meio de um dispositivo mobile ou por via web, sua *Carteira de Vacinação Digital*, na qual constam as doses de vacina Covid-19 administradas e registradas nos sistemas de informação do PNI. Além disso, a plataforma permite acesso e emissão do *Certificado Nacional de Vacinação Covid-19*, um documento que comprova a vacinação do cidadão, solicitado para diversas finalidades.

É conhecida a importância do acompanhamento de possíveis eventos adversos, com uma investigação sobre a sua temporalidade ou causalidade. Para isso, conta-se com os registros adequados de lote, validade, laboratório produtor e data da vacinação disponíveis no sistema (Conasems, 2021a). Diante de tantas informações importantes, reforça-se a necessidade de aderência às *boas práticas* para o registro correto dos dados, a fim de mitigar erros de imunização, como a aplicação de doses de forma inadvertida com vacinas diferentes (intercambialidade), por exemplo.

Vale ressaltar que ensaios para obtenção de dados científicos sobre a intercambialidade de vacinas estão sendo conduzidos em diversos países. Atualmente, alguns dos resultados apresentados começam a sinalizar uma possível intercambialidade entre vacinas, porém ainda há necessidade de dados mais robustos, e o PNI tem adotado essa medida em situações excepcionais. É o caso da vacinação de gestantes e puérperas; caso tenham recebido a primeira dose de vacina de vetor viral, está indicada a segunda dose com vacina de RNA mensageiro (mRNA) ou inativada (Brasil, 2021i). Mais recentemente, a intercambialidade de vacinas passou a ser autorizada como complemento do esquema vacinal para brasileiros em viagens a outros países, considerando-se o tipo de imunizante recebido no Brasil e o exigido pelos órgãos regulatórios regionais dos países de destino (Brasil, 2021j). Além disso, quando indicada a aplicação de doses de reforço (Brasil, 2021k, 2021l), a depender do imunizante administrado no esquema primário, poderá haver intercambialidade de vacinas, pois para a dose adicional é recomendado o uso de vacinas da plataforma mRNA (Pfizer/Wyeth) ou, de maneira alternativa, vacina de vetor viral (Janssen ou AstraZeneca).

As diversas realidades do Brasil, com muitas salas de vacina sem infraestrutura adequada para inserção dos dados no SI-PNI (por falta de conectividade com a internet ou por não possuírem computadores disponíveis, a exemplo da vacinação extramuros), levaram as unidades a utilizarem o aplicativo para o registro das doses de maneira *off-line*, com sincronização para o servidor assim que a internet estivesse disponível. Também foi possível o registro dessas doses manualmente, em formulário contendo todas as variáveis solicitadas (Figura 2), para posterior digitação no Sistema de Informação (em até 48 horas) (Brasil, 2021b).

Figura 2 – Cenários para registro do vacinado no Sistema de Informação, conforme condições tecnológicas das salas de vacina



Fonte: adaptado de Brasil, 2021b.

Apesar de os possíveis cenários terem sido mapeados, alguns desafios ainda permanecem. A possibilidade de emissão dos relatórios no sistema foi um avanço significativo; entretanto, há relatos de profissionais que citam a dificuldade em garantir a inserção de dados no SI-PNI, o qual muitas vezes, ao sair de operação, impossibilita a inclusão das doses aplicadas em tempo hábil.

Ao se analisar o cenário por meio do grupo de trabalho de vigilância em saúde instituído pelo Conasems com a participação de gestores municipais da saúde, constata-se que alguns municípios, prevendo os problemas citados, investiram em tecnologia própria com desenvolvedores de softwares ou adquiriram no mercado plataformas digitais que ajudam no registro de doses, mas que na grande maioria das vezes não garantem interoperabilidade com os sistemas oficiais utilizados pelo Ministério da Saúde para o registro na base nacional.

Ainda segundo relatos dos gestores municipais, há usuários que procuram as unidades de saúde sem estarem de posse dos documentos necessários (CPF ou CNS) para inserção dos dados no sistema de informação. A menos que as unidades possuam recursos tecnológicos para consultar tais documentos, esses usuários podem ser impedidos de receber a dose da vacina. Em alguns casos, quando conseguem ser vacinados, o registro da dose no SI-PNI fica pendente até que a documentação requerida seja apresentada.

Os profissionais da gestão da saúde nos municípios utilizam uma máxima em tempos de campanha de vacina no Brasil: vacina aplicada é diferente de vacina registrada. Essa afirmação é verdadeira e até hoje persegue as equipes de Atenção Básica integradas com as equipes de vigilância nos quatros cantos do Brasil. Entretanto, é preciso conhecer a diversidade presente no território nacional. Muitas vezes é necessário que as equipes extrapolem os limites das salas de imunização para fazer com que as vacinas cheguem até a sua população mais afastada, em locais onde não há infraestrutura para inserção das informações no SI-PNI de forma síncrona, ou dentro das 48 horas estabelecidas.

As constantes mudanças evidenciadas pela necessidade de se aprimorar o registro de doses das vacinas no Brasil passam também pela necessidade de educação contínua para os profissionais que atuam nas equipes

de Atenção Primária espalhadas em todas as regiões de saúde. Assim, a partir de uma iniciativa do Conasems em parceria com o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass), foi lançado o projeto *ImunizaSUS* (Conasems, 2021b), o qual tem como objetivo capacitar em serviço todos os profissionais envolvidos no processo de imunização espalhados nas mais de 38 mil salas de vacina existentes no país.

Diante das evidências detectadas com relatos dos municípios que chegam até o Conasems, fica claro que as atuais coberturas vacinais contra a Covid-19 não estão refletindo o total de doses aplicadas. Há de se fazer um esforço para retomar e atualizar o registro de doses, apresentando ao Brasil uma versão mais fidedigna do esforço realizado pelas equipes neste país afora.

Saiba mais

Conceitos importantes:

- **Erros de imunização (programáticos):** são eventos adversos pós-vacinação evitáveis e que, portanto, devem ser minimizados por meio do treinamento adequado dos vacinadores e com uso da técnica correta de vacinação. Além da vacinação heteróloga, a vacinação em menores de 18 anos e o intervalo inadequado entre as doses são exemplos de erros de imunização que podem ser evitados pelo registro correto das informações. A ocorrência de aplicações de doses diferentes deve ser notificada no “e-SUS notifica” como erro de imunização (Brasil, 2021b).

COBERTURA VACINAL

Olhando para trás e revisitando os 48 anos de história do PNI, é possível confrontar o antes e o depois de sua implantação, a qual permitiu coordenar as ações de imunizações desenvolvidas no país, combater a morbimortalidade, inicialmente infantil, e ao longo dos anos atuar com a melhoria e o aumento da esperança de vida. Relembrando que quando o programa avançou para as demais faixas etárias, como os idosos, a diminuição de hospitalização por questões respiratórias foi claramente demonstrada. No entanto, não se pode deixar de chamar a atenção para um ator preponderante desde o início desse programa: o anônimo vacinador. Com seu compromisso, conhecimento e integração em sua comunidade, ele foi sem dúvida o elo necessário para inúmeras conquistas (Domingues *et al.*, 2020).

As políticas públicas de saúde evoluíram, chegando ao cenário atual da Atenção Primária, contanto com a Estratégia Saúde da Família e os agentes comunitários de saúde – recursos que visam assegurar a equidade social, possibilitando que a população brasileira tenha acesso às imunizações, sem distinção de qualquer natureza.

A ascensão do PNI resultou no seu protagonismo e destaque na América Latina, comparando-se a países desenvolvidos, e isso se deve aos diversos obstáculos superados. Para tanto, esforços foram envidados para implantar esquemas de vacinação cada vez mais completos e que atendessem às recomendações de sociedades de classe, principalmente ao perfil epidemiológico do país, buscando altas e homogêneas coberturas vacinais (Maia *et al.*, 2020).

Com a campanha de vacinação do novo coronavírus, esses desafios continuam a alcançar uma cobertura vacinal (CV) homogênea em todos os municípios brasileiros. No caso da Covid-19, considerando sua transmissibilidade (R_0 entre 2,5 e 3), é imperioso que pelo menos 70% da população esteja imune (assumindo uma população com interação homogênea) para interromper a circulação do vírus (Brasil, 2021b). Estima-se que com o alcance de 70% a 80% de cobertura vacinal na população brasileira (exceto a população infantil), será possível

obter a imunidade coletiva ou imunidade de rebanho (SBIm, 2021a). Esse objetivo pode, sim, ser alcançado, desde que haja compartilhamento de responsabilidades não somente entre as três esferas de governo, mas também entre a população, que precisa se conscientizar sobre a importância da vacinação no controle da doença, vencer sua hesitação e as *fake news*.

Em consulta realizada ao portal Our World in Data (Mathieu *et al.*, 2021), o Brasil ocupava a quarta posição no ranking de número de pessoas completamente vacinadas contra a Covid-19. No cenário atual e embasado nos ensaios clínicos disponíveis até 2021, para ser considerado esquema completo, as vacinas de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, Instituto Butantan e Pfizer compreendem a aplicação de duas doses, sendo a vacina da Janssen de dose única. Com o avanço da campanha de vacinação, algumas estratégias precisaram ser reconsideradas, principalmente do que diz respeito aos grupos de maior vulnerabilidade e exposição, como população idosa, indivíduos com imunossupressão e trabalhadores da saúde. Para esses grupos, uma dose de reforço passou a ser recomendada, considerando-se a possibilidade de amplificação da resposta imune com doses adicionais da vacina (Brasil, 2021k, 2021l). Essa realidade, como todo o processo de desenvolvimento das vacinas, não parece ser imutável. Tem-se muito a aprender, com o impacto das variantes emergentes na eficácia das vacinas e o próprio período de proteção, ainda desconhecidos, mas já em pesquisa (Brasil, 2021m; Covid-19..., 2021). De acordo com o Boletim Epidemiológico Especial do Ministério da Saúde (semana 24 de 2021), cerca de 3,8 milhões de pessoas não haviam retornado no intervalo adequado para receber a segunda dose (Brasil, 2021a). Esse dado reforça a importância de ações voltadas para a sensibilização da população, tendo em vista que esse esquema vacinal foi determinado por ensaios clínicos que avaliaram segurança e eficácia das vacinas. Portanto, há necessidade de esquema completo, conforme preconizado, para se alcançar a eficácia comprovada cientificamente. Vale ressaltar que, no momento, os ensaios clínicos conduzidos inclusive pela Oxford/AstraZeneca/Fiocruz (University of Oxford, 2021) só permitem o uso em maiores de 18 anos. Entretanto, ensaios com crianças já estão em andamento, e no Brasil a Anvisa já deu permissão para crianças acima de 12 anos receberem a vacina da Pfizer (Anvisa, 2021b).

Como já dito, “vacina aplicada é diferente de vacina registrada”. Logo, o índice de cobertura vacinal também está condicionado ao registro correto das doses nos sistemas de informação. Porém, para a aderência à campanha de vacinação, com o alcance de altas coberturas vacinais, além das estratégias discutidas, é determinante uma comunicação efetiva e que fale com a população. Por isso, ela deve ser clara, de fácil entendimento e cumprir o seu papel de esclarecer e sensibilizar a população sobre a importância da vacinação.

Saiba mais

- **Cobertura vacinal:** refere-se ao percentual da população que está vacinada. Quanto mais pessoas receberem determinada vacina, maior será a cobertura vacinal. A eliminação ou o controle de qualquer doença imunoprevenível depende da obtenção desse índice de sucesso (SBIm, 2021b).
- **Ponto de atenção:** apesar de todos os olhares estarem voltados para a campanha de vacinação Covid-19, não se pode esquecer das demais vacinas que compõem o Calendário Nacional de Vacinação. A pandemia do novo coronavírus SARS-CoV-2 impôs o distanciamento social e, consequentemente, fez com que a população deixasse de procurar as salas de vacinação. Esse fato contribuiu para a queda nas coberturas de diversas vacinas e coloca em risco todo o esforço realizado para o controle de doenças imunopreveníveis. Vacinas salvam vidas!

ESTRATÉGIA DE COMUNICAÇÃO PARA A VACINAÇÃO

O sonho da vacinação contra Covid-19 ia se tornando uma realidade à medida que cada vacina desenvolvida era anunciada pela imprensa. Antes mesmo de as primeiras doses serem aplicadas ao redor do mundo, no Brasil, um grupo formado por diversos setores no MS trabalhava no escopo da campanha de vacinação que seria iniciada meses depois em nosso país.

Na ocasião, discutiu-se como seria estruturada a estratégia de comunicação, considerando-se os objetivos de informar, educar, orientar, mobilizar, prevenir ou alertar a população, gerando consenso popular positivo em relação à importância da vacinação. Questões como *fake news*, grupos prioritários a serem vacinados, entre outros pontos que pudessem gerar dúvidas, foram trabalhadas na campanha publicitária, que seguiu um planejamento de acordo com a evolução de cada etapa da vacinação.

Inicialmente, a campanha trouxe mensagens de antecipação e preparação, seguidas de informação à população sobre como, quando, onde e para quem seriam destinadas a primeira etapa e as demais etapas. Dessa forma, a campanha de comunicação foi desenvolvida em duas fases com objetivos distintos. Na primeira, a publicidade do Ministério da Saúde focou nos esclarecimentos quanto ao processo de produção e aprovação de uma vacina, a fim de dar segurança à população em relação à eficácia do(s) imunizante(s) que o país iria utilizar, bem como da sua capacidade operacional de distribuição. Na segunda fase, o objetivo foi o de informar sobre a vacinação em todo o território nacional, considerando-se o cronograma estabelecido por grupo prioritário.

Para que a comunicação pudesse cumprir o seu papel de ser uma ferramenta para alcance de milhares de cidadãos brasileiros, sem distinção de classes sociais e econômicas, etnias, faixas etárias ou níveis de escolaridade, por exemplo, diversas mídias tradicionais e alternativas foram utilizadas. Destaca-se a divulgação das ações da campanha veiculadas em TV aberta e segmentada, rádio, peças gráficas (materiais disponíveis para download), mídia exterior (telas de ônibus, terminal rodoviário, metrô, supermercado, salão de beleza, shopping e aeroporto – OOH), perfis das redes sociais do MS (em face da sua abrangência e rapidez, bem como do princípio da economicidade da administração pública – DOOH), filmes para TV, *spot* de rádio e peças para internet. Dessa forma, o Ministério da Saúde lançou diversos *flights* (Figura 3) para atender aos objetivos e públicos, que variavam de acordo com o andamento da vacinação contra Covid-19.

Além disso, pensando no envolvimento dos profissionais de saúde e gestores da rede pública, principais atores para o sucesso da campanha, estratégias específicas foram elaboradas. Os objetivos eram informar e mobilizar esses profissionais para sua importância no processo, protegendo a integridade do sistema de saúde e a infraestrutura para continuidade dos serviços essenciais, além de garantir intervenções unificadas.

Em Bio-Manguinhos, essa estratégia foi implementada segundo os princípios da comunicação pública definidos pela Política de Comunicação da Fiocruz, que resumidamente significam:

A comunicação é um dos determinantes sociais da saúde e o direito à comunicação é elemento indispensável para a realização plena do direito à saúde de cidadãs e cidadãos. A Fiocruz, integrante do conjunto de atores sociais que estruturam o SUS, pratica uma comunicação que, simultaneamente, reflete e se vincula a este posicionamento. (Fiocruz, 2016)

Desde a assinatura do Memorando de Entendimentos com a AstraZeneca, Bio-Manguinhos/Fiocruz já vinha praticando esse dialogismo com os diferentes públicos. Para a população em geral, publicou página especial em seu site sobre a vacina e compartilhou esse conteúdo em seus canais oficiais nas redes sociais. Para a

imprensa, redobrou esforços na assessoria ativa (envio de notas, releases e avisos de pauta, realização de coletivas e convites para realização de filmagens em suas instalações fabris), em parceria com a Coordenadoria de Comunicação Social (CCS/Fiocruz), além de ter colaborado com esta na realização de duas oficinas para jornalistas, durante as quais tirou dúvidas e apresentou novidades, para contribuir com a cobertura que a imprensa fez sobre o tema. Também colaborou na circulação de matérias e estudos sobre o assunto, feitas por outras instituições como OMS, Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), Fundo das Nações para a Infância (Unicef) e Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm), em seus meios (sites e canais nas redes sociais). Recebeu a visita de pesquisadores envolvidos em estudos clínicos, de representantes de sociedades médicas e responsáveis pela implementação de estratégias de vacinação em suas instalações, permitindo que eles usassem os laboratórios como cenário para esclarecer o público em seus próprios canais nas redes sociais. Por fim, os pesquisadores e demais profissionais do instituto participaram de numerosas lives, webinários e workshops, disseminando informações cientificamente comprovadas sobre a vacina, sua segurança, efetividade e qualidade. Esse dialogismo e transparência, como definidos pela Política de Comunicação da Fiocruz, colaboraram para o esclarecimento da população sobre o produto que seria administrado nela.

Muitos desafios precisaram ser superados por meio de estratégias efetivas de comunicação. A população se deparava com um novo vírus e com novas vacinas, que foram desenvolvidas de maneira célere graças aos esforços e investimentos realizados na ciência. Mas como toda novidade é acompanhada de especulações, muitas informações circulavam acerca dos anúncios que eram realizados. A *Infodemia* se propagava. Assim, as ações de comunicação também precisaram se voltar para o monitoramento das redes sociais, em que as informações, muitas vezes sem procedência, *viralizam*. Devemos destacar que a imprensa e a Sociedade Brasileira de Imunizações foram grandes aliadas nesse processo, por meio da disseminação de informações fidedignas, esclarecendo rumores, boatos e informações equivocadas.

Ainda há um longo caminho a ser percorrido, mas como diria Geraldo Vandré: quem sabe faz a hora, não espera acontecer. Certamente as lições aprendidas até o momento, nas estratégias para operacionalização das ações de vacinação ou nas questões inerentes à produção das vacinas, somadas ao aumento gradual da disponibilização de doses, irão determinar o sucesso da campanha e a contenção da Covid-19.

Figura 3 – a e b) Campanha publicitária fase I: Brasil Imunizado, Somos uma só Nação; c) *Flight* tema: Convocação para vacinação; d) Estamos a postos pela vacinação contra a Covid-19; e) Vacina contra Covid-19 é distribuída para todo o Brasil; f) *Flight* tema: Compromisso do governo federal em vacinar toda a população; g) *Flight* tema: Milhões de vacinados; h) *Flight* tema: Cuidados continuam; i) *Flight* tema: Vacinômetro

a

b

c

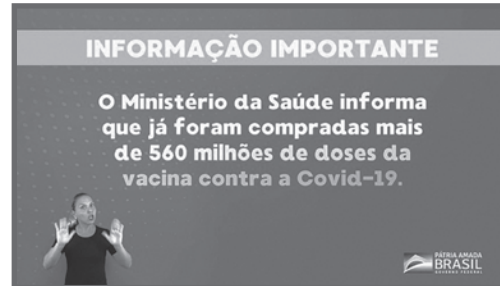
d

Figura 3 – a e b) Campanha publicitária fase I: Brasil Imunizado, Somos uma só Nação; c) *Flight* tema: Convocação para vacinação; d) Estamos a postos pela vacinação contra a Covid-19; e) Vacina contra Covid-19 é distribuída para todo o Brasil; f) *Flight* tema: Compromisso do governo federal em vacinar toda a população; g) *Flight* tema: Milhões de vacinados; h) *Flight* tema: Cuidados continuam; i) *Flight* tema: Vacinômetro (continuação)

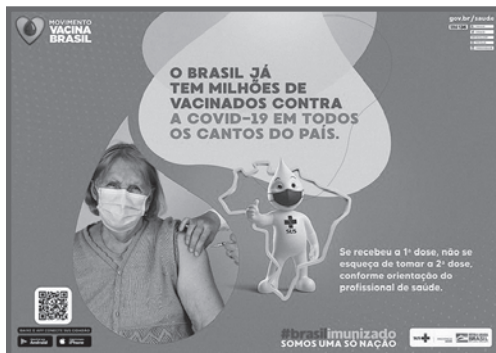
e



f



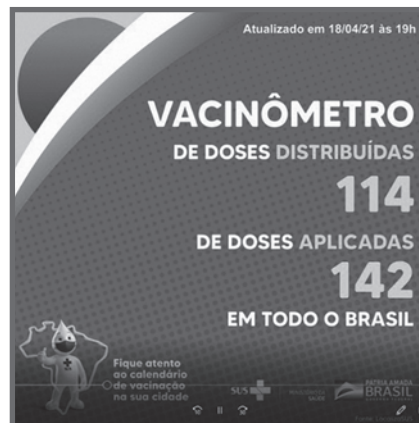
g



h



i



Fonte: Brasil, 2021n.

Saiba mais

- OOH: alcançar as pessoas durante seu trajeto por ruas, avenidas, rodovias ou em espaços públicos, como praças, shoppings, parques e exposições.
- DOOH: alcançar as pessoas quando utilizarem a internet e suas redes sociais.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). RDC n. 73 de 21 out. 2008. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para procedimento de liberação de lotes de vacinas e soros hiperimunes heterólogos para consumo no Brasil e também para exportação. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2008.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). RDC n. 412, de 20 de agosto de 2020. Estabelece os requerimentos e condições para a realização de estudos de estabilidade para fins de registro e alterações pós-registro de produtos biológicos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Anvisa aprova por unanimidade uso emergencial das vacinas, 2021a. Disponível em: <www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-por-unanimidade-uso-emergencial-das-vacinas#:~:text=A%20Diretoria%20Colegiada%20da%20Anvisa,Institute%20of%20India%2C%20em%20parceria>. Acesso em: 29 out. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Anvisa autoriza vacina da Pfizer para crianças com mais de 12 anos. Disponível em: <www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-vacina-da-pfizer-para-criancas-com-mais-de-12-anos>. Acesso em 18 ago. 2021b.

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. Missão, visão e valores, 2019. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/missao>. Acesso em: 18 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de Rede de Frio do Programa Nacional de Imunizações*. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Infecção humana pelo novo coronavírus (2019-Ncov). *Boletim Epidemiológico - Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública Coe-Ncov*, 2: 1-17, 2020. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/boletins-epidemiologicos/boletim-epidemiologico-covid-19-no-02.pdf>. Acesso em: 30 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico especial: doença pelo coronavírus - Covid-19. Brasília: Ministério da Saúde, 2021a. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2021/boletim_epidemiologico_covid_46-final.pdf>. Acesso em: 18 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19*. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021b. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/secovid/pno_edicoes/7a-edicao-pno-17-05-2021.pdf/view>. Acesso em: 18 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. LocalizaSUS, 2021c. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/composicao/se/demas/localizasus>. Acesso em: 30 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Decreto cria a Secretaria Extraordinária de Enfretamento à Covid-19, no Ministério da Saúde, 2021d. Disponível em: <www.gov.br/secretariageral/pt-br/noticias/2021/maio/decreto-cria-a-secretaria-extraordinaria-de-enfretamento-a-covid-19-no-ministerio-da-saude>. Acesso em: 25 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde prepara distribuição do primeiro lote de vacinas da Pfizer, 22 abr. 2021e. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/saude-prepara-distribuicao-do-primeiro-lote-de-vacinas-da-pfizer>. Acesso em: 20 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência autoriza novas condições de conservação para vacina da Pfizer, 28 maio 2021f. Disponível em: <www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/agencia-autoriza-novas-condicoes-de-conservacao-para-vacina-da-pfizer>. Acesso em: 20 ago. 2021.

BRASIL. Brasil - Pátria Vacinada. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/>. Acesso em: 16 out. 2021g.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conecte SUS. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/conecte-sus>. Acesso em: 20 out. 2021h.

BRASIL. Ministério da Saúde. Nota técnica n. 40 / 2021-Secovid/GAB/Secovid/MS. Brasília: Ministério da Saúde, 15 set. 2021i. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contr-a-covid-19/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-no-40-2021-secovid-gab-secovid-ms.pdf>. Acesso em: 20 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Nota técnica n. 55/2021-Secovid/GAB/Secovid/MS. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contr-a-covid-19/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-55-2021-seCOVID-gab-seCOVID-ms.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2021j.

BRASIL. Ministério da Saúde. Nota técnica n. 43/2021-Secovid/GAB/Secovid/MS. Brasília: Ministério da Saúde, 2021k. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contr-a-covid-19/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-43-2021-seCOVID-gab-seCOVID-ms.pdf/view>. Acesso em: 20 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Nota técnica n. 47/2021-Secovid/GAB/Secovid/MS. Brasília: Ministério da Saúde, 28 set. 2021l. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/setembro/28/sei_ms-0022988498-nota-tecnica-dose-de-reforco-para-profissionais-da-saude-1.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Segundo Informe Técnico: Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19*. Brasília: Ministério da Saúde, 2021m. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/janeiro/23/segundo-informe-tecnico-22-de-janeiro-de-2021.pdf>. Acesso em 25 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Campanhas de saúde, 2021n. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/campanhas-da-saude>. Acesso em: 15 out. 2021.

CONSELHO NACIONAL DE SECRETARIAS MUNICIPAIS DE SAÚDE (CONASEMS). Confira as orientações do Ministério da Saúde sobre vacinação contra a Covid-19. Disponível em: <www.conasems.org.br/confira-as-orientacoes-do-ministerio-da-saude-sobre-vacinacao-contr-a-COVID-19/>. Acesso em: 18 ago. 2021a.

CONSELHO NACIONAL DE SECRETARIAS MUNICIPAIS DE SAÚDE (CONASEMS). ImunizaSUS. Disponível em: <www.conasems.org.br/categoria/imunizasisus/>. Acesso em: 18 ago. 2021b.

COVID-19: entenda a importância de tomar a segunda dose da vacina. Disponível em: <<https://g1.globo.com/bemestar/vacina/noticia/2021/06/23/covid-19-segunda-dose-vacina.ghtml>>. Acesso em: 18 ago. 2021.

DOMINGUES, C. *et al.* 46 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma história repleta de conquistas e desafios a serem superados. *Cadernos de Saúde Pública*, 2020. Disponível em: <www.scielo.br/j/csp/a/XxZCT7tKQjP3V6pCyywtXMx/?lang=pt>. Acesso em: 25 ago. 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Política de Comunicação da Fiocruz. 2016. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/politica_de_comicacao_da_fiocruz.pdf>. Acesso em: 29 out. 2021.

GEMAL, A. & LEAL, E. Controle de qualidade dos imunobiológicos: participação do Instituto de Qualidade em Saúde (INCQS). Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005.

MAIA, M. *et al.* Pesquisa clínica para o Programa Nacional de Imunizações. *Cadernos de Saúde Pública*, 36, supl. 2: 1-9, 2020.

MARTINS, R. M.; LEAL, E. C. & MAIA, M. L. S. Eventos adversos e segurança de vacinas. In: FARHAT, C. K. *et al.* (Orgs.). *Imunizações: fundamentos e prática*. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

MATHIEU, E. *et al.* A global database of Covid-19 vaccinations. *Nature Human Behaviour*, 5(7): 947-953, 2021.

NISHIOKA, S. A. Soro hiperimune equino para tratamento de casos moderados e graves de Covid-19 aprovado na Argentina. Disponível em: <<https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/markdown/353>>. Acesso em: 18 ago. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES (SBIm). Vacinas- Conceitos importantes. Disponível em: <<https://familia.sbim.org.br/vacinas/conceitos-importantes#:~:text=Cobertura vacinal- Esse termo refere,obtenção desse índice de sucesso>>. Acesso em: 18 ago. 2021a.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES (SBIm).
Conceitos importantes, 2021b. Disponível em: <<https://familia.sbim.org.br/vacinas/conceitos-importantes>>.
Acesso em: 30 jul. 2021.

UNIVERSITY OF OXFORD. Oxford University extends
Covid-19 vaccine study to children. Disponível em: <www.ox.ac.uk/news/2021-02-12-oxford-university-extends-COVID-19-vaccine-study-children>. Acesso em: 18 ago. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Guidelines
for independent lot release of vaccines by regulatory
authorities. Geneva: WHO, 2010. Disponível em: <www.who.int/biologicals/Guidelines_for_Lot_Release_AFTER_ECBS_27.1.2011.pdf>. Acesso em: jan. 2022.

Farmacovigilância

Maria de Lourdes de Sousa Maia, Paulo Roberto Takey,
Patricia Mouta Nunes de Oliveira, Barbara Emoingt Furtado,
Lely Guzmán, Helaine Carneiro Capucho,
Sandra Maria Deotti Carvalho e Jader Percio

11

A farmacovigilância de vacinas e outros imunobiológicos é o processo de detecção, avaliação, compreensão, prevenção e comunicação de eventos adversos pós-vacinação (EAPVs) ou qualquer outro problema relacionado à vacina ou à imunização. Compreende um conjunto de Boas Práticas, que devem ser desempenhadas a fim de aprimorar o conhecimento da relação benefício/risco desses produtos e a minimização de seus efeitos nocivos à população (Brasil, 2020). Fundamenta-se ainda na localização de dados de segurança em relatos espontâneos ou estimulados, além da busca ativa de casos, em sua análise e divulgação oportuna.

A seguir são articuladas as visões da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), das indústrias farmacêuticas parceiras – Bio-Manguinhos/Fiocruz e AstraZeneca –, da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas) e do Programa Nacional de Imunizações (PNI) sobre a farmacovigilância. Inicialmente, expõe-se a importância das atividades de farmacovigilância para a segurança das vacinas, em especial da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, perpassando pelo conceito de EAPV, pelo histórico internacional e brasileiro, bem como pela estrutura operacional. Por fim, são debatidos os desafios para o desenvolvimento da farmacovigilância em termos gerais.

A IMPORTÂNCIA DA FARMACOVIGILÂNCIA PARA A SEGURANÇA DAS VACINAS

O desenvolvimento rápido de uma vacina para prevenir a Covid-19 se tornou uma necessidade mundial desde o início da pandemia, pois a propagação do agente viral seria reduzida pela proteção coletiva. Essa proteção coletiva ocorreria a partir do uso generalizado de imunobiológicos eficazes, até que 60% a 70% das pessoas desenvolvessem imunidade em tempo de evitar novas ondas (Graham, 2020). Diante dessa necessidade premente, vacinas para a Covid-19, incluindo a vacina Covid-19 (recombinante), foram desenvolvidas em processos acelerados e autorizadas para o uso emergencial em menos de um ano após o início da pandemia. Esse fato tornou a vigilância pós-comercialização, ou farmacovigilância, ainda mais imprescindível para monitorar continuamente os perfis benefício-risco de tais vacinas, contribuindo para a confiabilidade nas vacinas pela população e a sua adesão às campanhas de imunização. Até outubro de 2021, 322 vacinas contra a Covid-19 estavam em desenvolvimento, sendo 194 delas em fase pré-clínica e 128 em fase clínica

(WHO, 2021a). Além disso, 17 vacinas estavam aprovadas para uso por pelo menos uma autoridade nacional regulatória no mundo, sendo que sete delas se encontravam incluídas na Lista de Uso Emergencial (LUE) da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Na última década, a comunidade científica e a indústria de vacinas foram requeridas para responder, urgentemente, às epidemias de influenza H1N1, ebola, zika e, agora, SARS-CoV-2. No caso da influenza H1N1, a vacina foi desenvolvida em período relativamente rápido, principalmente porque a tecnologia usada estava bem desenvolvida. Em relação às epidemias de SARS e zika, terminaram antes que o desenvolvimento das suas vacinas fosse concluído. Quanto ao ebola, algumas vacinas que estavam em desenvolvimento puderam ser usadas durante e após os surtos mais recentes, entre 2013 e 2019. Quanto ao SARS-CoV-2, mesmo com novas e conhecidas plataformas, o desenvolvimento dessa vacina apresentou muitos desafios (Lurie *et al.*, 2020).

Normalmente, o desenvolvimento de vacinas é um processo demorado e caro, por isso os desenvolvedores seguem uma sequência linear de etapas com vários momentos para analisar os dados e verificar o seu progresso. Entretanto, no contexto da pandemia, o desenvolvimento acelerado das vacinas foi possível porque muitas dessas etapas foram executadas simultaneamente, mesmo antes de confirmar um resultado bem-sucedido de outra etapa. Por exemplo, ensaios clínicos de fase I podem ter ocorrido paralelamente aos testes em modelos animais. Além disso, o compartilhamento de dados internacionais facilitou o desenvolvimento acelerado das vacinas contra a Covid-19 (ver capítulo 5) (Kumar *et al.*, 2021).

As vacinas são produtos eficazes e seguros, porém, como quaisquer outros medicamentos, podem causar eventos adversos. No caso das vacinas, obtém-se maior visibilidade na medida em que são administradas mediante programas governamentais de vacinação a populações saudáveis, incluindo crianças, para controlar, eliminar e até erradicar doenças, mas não para tratá-las. Isso faz com que a percepção de seus usuários sobre possíveis EAPVs seja maior, assim como a exigência por produtos seguros. Como há maior preocupação sobre a segurança das vacinas, mais informações são exigidas pela população e pelos profissionais de saúde em tempo mais oportuno. Contudo, determinar se uma vacina provocou um EAPV ou houve mera coincidência temporal requer uma investigação detalhada, seguida de uma avaliação cuidadosa da causalidade.

No Brasil, a vigilância dos EAPVs é realizada principalmente pelo PNI do Ministério da Saúde, seguido pela Anvisa, detentores de registros de vacinas, pelos profissionais de saúde e também pela população leiga. Tanto a notificação quanto a investigação adequada dos EAPVs possibilitam a identificação correta de sinais de segurança e o descarte de ocorrências coincidentes.

As possíveis consequências da vacinação geram especial preocupação na população, nos profissionais da saúde, nos produtores de vacinas e nas autoridades sanitárias. Isso ocorre uma vez que os eventos adversos podem ser uma causa importante não apenas de reações locais e consultas aos serviços de saúde, mas também de internação hospitalar e, raramente, óbito do paciente. A aprovação de uma vacina para a comercialização significa que sua eficácia e sua segurança foram demonstradas nos ensaios clínicos realizados durante o seu desenvolvimento e consideradas aceitáveis; entretanto, isso não significa que a relação risco/benefício da vacina seja definitiva (Opas, 2011).

Implantar e manter um sistema de farmacovigilância com qualidade e abrangência nacional é um requisito fundamental para a detecção oportuna dos riscos associados às vacinas, a prevenção de eventos adversos e a tomada de decisão com base em evidências nos âmbitos individual e coletivo, principalmente no contexto da pandemia pela Covid-19.

FARMACOVIGILÂNCIA DE VACINAS NO MUNDO E NO BRASIL

O Plano de Ação Global para Vacinas (GVAP) da OMS identifica o estabelecimento e fortalecimento de sistemas de notificação de EAPV como uma atividade prioritária para os programas de imunizações. Define também o índice de notificações de EAPV (quantidade de EAPV por cem mil nascidos vivos) como um indicador de desempenho para monitorar o progresso desses programas (Lei *et al.*, 2018).

Em 1999, a OMS criou o Comitê Consultivo Mundial sobre Segurança das Vacinas (GACVS) (WHO, 2012), com o objetivo de fortalecer as atividades de segurança no uso de vacinas. A avaliação contínua da segurança das vacinas requer a comparabilidade entre dados de ensaios clínicos e sistemas de vigilância. Para isso, são necessárias definições padronizadas de casos para eventos adversos e diretrizes para sua confirmação, registro e apresentação (Bonhoeffer *et al.*, 2020). Em 2000, a OMS apoiou a criação da Colaboração Brighton, grupo que desenvolve definições padronizadas para eventos adversos. Esse grupo foi pioneiro na elaboração de diretrizes para coleta, análise e apresentação padronizada de dados de segurança de vacinas (Bonhoeffer *et al.*, 2020).

Há dois mecanismos para informar a OMS sobre a ocorrência dos EAPVs em âmbito mundial. O primeiro mecanismo é o informe de dados agregados que são consolidados anualmente pelos programas nacionais de imunização e comunicados por meio do formulário de notificação conjunta da Opas/OMS e do Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef). O segundo é a notificação de EAPV pelas autoridades regulatórias nacionais por meio do canal Vigiflow, pelo qual se enviam informações individuadas dos casos notificados ao Centro de Vigilância de Uppsala (Centro Colaborador da OMS para Farmacovigilância Internacional), formando a base de dados de acesso mundial (Vigibase). Entretanto, esses mecanismos não permitem análises oportunas e não incluem a classificação dos eventos adversos quanto a sua causalidade (Opas, 2011).

Assim, desde 2018 a Opas/OMS tem desenhado um Sistema Regional de Vigilância de EAPV e EAIE (eventos adversos de interesse especial) na região das Américas a fim de contribuir com a detecção oportuna e a classificação dos EAPVs/EAIes, para gerar resposta rápida e apropriada nos níveis nacional e regional. Isso inclui a coparticipação de todos os atores envolvidos na segurança das vacinas, para manter a confiança e a aceitação das vacinas conquistadas na região.

No Brasil, o PNI foi instituído pelo Ministério da Saúde em 1973, iniciando uma nova etapa na história das políticas de saúde pública, com foco na prevenção e contribuindo para a redução da morbidade e mortalidade por doenças transmissíveis (Destefano, Offit & Fisher, 2018). Com o aumento da quantidade de vacinas no calendário básico ao longo dos anos e a ampliação do acesso da população, tornou-se fundamental o estabelecimento de um sistema de vigilância de EAPV, que teve início em 1992. A necessidade de orientar e padronizar a notificação e a investigação dos casos de EAPV levou o Ministério da Saúde a publicar, em 1998, a primeira edição do *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação*, que está na 4ª edição, publicada em 2020 (Soares, 2018). Em 2000, as notificações foram informatizadas pelo SI-EAPV.

Os EAPVs foram incluídos na lista de agravos de notificação compulsória em 2005, onde ainda permanecem. O objetivo foi aumentar a captação dos casos de EAPV nos serviços públicos e privados e permitir a adoção de medidas de controle pertinentes pelos órgãos públicos. Essa inclusão tornou obrigatória para profissionais de saúde a notificação de EAPVs graves e óbitos após a vacinação (Brasil, 2005). Em 2008, foi criado o Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e Outros Imunobiológicos (Cifavi), constituído pela Anvisa, pela CGPNI/Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) e pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz), para promover ações articuladas entre os componentes do sistema de vigilância (Brasil, 2008).

Apesar de a vigilância de EAPV vinculada ao PNI ter começado no início da década de 1990, a regulamentação dos sistemas de farmacovigilância para os produtores de vacinas ocorreu apenas em 2009, a partir da RDC n. 04/2009 (Brasil, 2009). Essa norma representou um importante avanço na vigilância pós-comercialização de medicamentos no Brasil, estabelecendo ações de farmacovigilância nas indústrias, que vão desde a notificação compulsória dos EAPVs relacionados ao uso de seus produtos até o desenvolvimento de uma estrutura capaz de monitorar a segurança dos medicamentos comercializados (Brasil, 2009).

Existe uma tendência mundial em harmonizar as normas de farmacovigilância entre os países, para permitir a avaliação conjunta dos dados. Nesse sentido, a Anvisa tornou-se em 2016 membro do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH), conselho que reúne autoridades regulatórias e associações de indústrias farmacêuticas para discutir aspectos técnicos e científicos relacionados ao registro de medicamentos. Por esse motivo, foram estabelecidas as Boas Práticas de Farmacovigilância pela RDC n. 406/2020, que substituiu a RDC n. 04/2009.

EVENTOS ADVERSOS: CONTEXTO GERAL

Evento adverso pós-vacinação (EAPV) é qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação e que, não necessariamente, possui uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico (imunoglobulinas e soros heterólogos). Um EAPV pode ser qualquer evento indesejável ou não intencional, isto é, sintoma, doença ou um resultado laboratorial anormal (Brasil, 2014). A expressiva maioria dos EAPVs é local e/ou sistêmico de baixa gravidade. Por essa razão, as ações de vigilância são prioritariamente voltadas para os eventos moderados e graves.

Existem também os eventos adversos de interesse especial (EAIEs), que são aqueles que causam preocupação do ponto de vista clínico e científico, requerendo uma investigação detalhada para sua caracterização e classificação. As vacinas são produtos biológicos com excelente perfil de segurança, e a ocorrência de eventos adversos relacionados à vacinação deve ser imediatamente notificada, investigada e esclarecida para que não coloquem em risco o programa de imunizações e a segurança epidemiológica de toda a população. Os EAPVs podem ser classificados quanto a frequência e gravidade. Quanto à frequência, expressa em razão ou proporção em relação ao total de doses aplicadas, os EAPVs podem ser classificados conforme indicado no Quadro 1.

Quadro 1 – Classificação dos EAPVs por frequência

Classificação	Frequência
Muito comuns	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), ou seja, pode ocorrer em mais de um em cada dez vacinados
Comum	$> 1/100$ e $< 1/10$ ($> 1\%$ e $< 10\%$), ou seja, pode ocorrer em até um em cada dez vacinados
Incomum	$> 1/1.000$ e $< 1/100$ ($> 0,1\%$ e $< 1\%$), ou seja, pode ocorrer em até um em cada cem vacinados
Raro	$> 1/10.000$ e $< 1/1.000$ ($> 0,01\%$ e $< 0,1\%$), ou seja, pode ocorrer em até um em cada mil vacinados
Muito raro	$< 1/10.000$ ($< 0,01\%$), ou seja, pode ocorrer em até um em cada dez mil vacinados

Fonte: elaborado pelos autores.

Os EAPVs podem ser classificados em razão da gravidade. Os casos não graves representam qualquer evento que não coloque em risco a vida da pessoa vacinada (ou do embrião, feto ou recém-nascido, no caso de gestante vacinada), que desapareça sem tratamento ou com medicamentos para aliviar os sintomas, que não requeira hospitalização e não tenha ocasionado incapacidade nem transtornos em longo prazo. Os casos graves representam qualquer evento que coloque a vida da pessoa vacinada em risco iminente, resulte em hospitalização ou prolongue uma internação, cause incapacidade persistente ou significativa, resulte em aborto, anomalia congênita ou morte fetal (no caso de gestante vacinada) ou em morte do vacinado.

Para o manejo apropriado dos EAPVs de uma nova vacina, é essencial contar com um sistema de vigilância sensível para avaliar a segurança do produto e responder rapidamente a todas as preocupações da população relacionadas às vacinas. Essas atividades requerem notificação e investigação rápida do evento ocorrido.

O ciclo de vigilância dos EAPVs (VEAPV) é composto por: detecção de casos suspeitos de EAPV, notificação, registro em sistema de informação, investigação (exames clínicos, exames laboratoriais etc.) e busca ativa de novos eventos, avaliação das informações, classificação de causalidade, *feedback* ou retroalimentação oportuna (Figura 1).

Figura 1 – Ciclo de vigilância de eventos adversos pós-vacinação



Fonte: adaptado de WHO, 2021b.

Todos os profissionais da saúde que tiverem conhecimento de uma suspeita de EAPV, incluindo os erros de imunização (programáticos) – como problemas na cadeia de frio, erros de preparação da dose ou erros na via de administração, entre outros –, deverão notificar as autoridades de saúde. É importante destacar que as notificações deverão primar pela qualidade no preenchimento de todas as variáveis contidas na ficha de notificação/investigação. Ao se considerar que poderão estar sendo administradas na população diferentes vacinas, desenvolvidas por diferentes plataformas, é imprescindível o cuidado na identificação do tipo de vacina suspeita de provocar o EAPV, registrando ao menos o lote da vacina de forma legível.

O sistema eletrônico de notificações de EAPV a ser utilizado pelos notificadores, referente às vacinas com registro sanitário, é o *e-SUS Notifica*, disponível em <https://notifica.saude.gov.br/notificacoes>. Os dados coletados pelo e-SUS Notifica são processados sob a coordenação da CGPNI com a colaboração da Anvisa (Gerência de Farmacovigilância/GFARM) e enviados ao banco de dados global da OMS (VigiBase), a fim de contribuir com o monitoramento global da segurança e eficácia das vacinas Covid-19 e atender aos compromissos do Brasil perante o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS. A notificação de queixas técnicas (ou desvio de qualidade dos produtos) das vacinas Covid-19 deve ser realizada no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), disponível em versão eletrônica no endereço: <<https://www8.Anvisa.gov.br/notivisa/frmlogin.asp>>.

Diante de uma campanha de massa, com a utilização de novas vacinas, especial atenção e busca ativa devem ser dedicadas à notificação de eventos adversos graves, raros e inusitados, óbitos súbitos inesperados, erros de imunização (programáticos), além dos eventos adversos de interesse especial (EAIE). Para a notificação dos EAPVs, podem ser úteis as definições de casos que se encontram no *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação* (Brasil, 2021a).

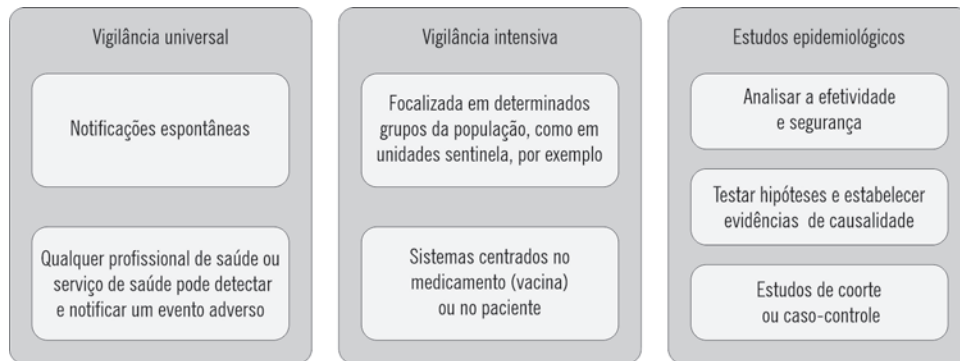
Cabe salientar que os núcleos de vigilância hospitalares, os núcleos de segurança do paciente, as instituições cadastradas no VigiMed/Rede Sentinela-Anvisa e os serviços de verificação de óbitos (SVO) contribuem também como unidades notificadoras, no processo da notificação/investigação dos EAPVs por meio da busca ativa dos casos hospitalizados e óbitos sem causa definida. Após avaliação inicial, em que se verifica a informação de um caso suspeito, os principais eixos de uma investigação são: os serviços de saúde, a vacina, o usuário, o trabalhador de saúde, os familiares/responsáveis e o trabalho de campo, que inclui a descrição das condições socioeconômicas e de moradia. Podem ser necessários procedimentos de observação, entrevistas, revisão de registros e prontuários, inspeção dos serviços de saúde, visitas domiciliares e até necropsias para determinação das possíveis causas determinantes dos eventos. Esses eventos poderão estar relacionados com problemas operacionais dos programas de imunização (erros de imunização ou programáticos), com a vacina, ou não ter nenhuma relação (associação temporal) ou, ainda, ser de causa desconhecida.

A avaliação de causalidade é o método que avalia o grau de relação entre um medicamento e uma suspeita de reação adversa. Portanto, muitos desafios estão envolvidos ao se decidir se um evento adverso foi realmente causado por uma vacinação. Para avaliação de causalidade, a OMS recomenda a constituição de um comitê de especialistas da área da saúde, incluindo-se epidemiologistas, médicos e microbiologistas, além de outros especialistas externos. Esse comitê independente revisa eventos específicos sendo suportados pelo secretariado dos programas de imunizações e da agência regulatória nacional.

Na instância nacional, o Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (Cifavi) é formado pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM), pela Secretaria de Vigilância em Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI/DEIDT/SVS/MS), pelo INCQS/Fiocruz e também por especialistas (Brasil, 2020). A sua responsabilidade é apoiar investigação, análise, classificação segundo a causalidade, encerramento e validação de todos os casos de EAPVs graves e/ou inusitados notificados pelos estados, o que será requisitado por meio da Câmara Técnica Assessora em Imunizações e Doenças Transmissíveis.

Diversos métodos são empregados para o desenvolvimento de atividades de farmacovigilância. Os três mais comuns (Figura 2) são vigilância universal, vigilância intensiva e estudos epidemiológicos.

Figura 2 – Principais métodos de farmacovigilância



Fonte: elaborado pelos autores.

No contexto das vacinas contra a Covid-19, o Comitê Consultivo Global sobre Segurança de Vacinas (GACVS, em inglês) da OMS recomendou que qualquer revisão da segurança de novas vacinas seja baseada nos modelos padronizados da Brighton Collaboration (BC). A BC é uma rede global de indivíduos e organizações que geram consensos internacionais, incluindo a disponibilidade de definições de caso e diretrizes que visam garantir a segurança da imunização valendo-se de aspectos médicos e metodológicos fundamentados nas melhores evidências científicas disponíveis.

A OMS, com base nas recomendações da Brighton Collaboration, selecionou alguns EAIEs para serem foco da farmacovigilância intensivamente após a introdução da vacinação contra a Covid-19 nos países. Esses eventos foram agrupados segundo os seus sistemas de acometimento (Quadro 2).

Quadro 2 – Eventos EAIE

Sistema de acometimento	Descrição
Cardiovascular	Enfermidade cardiovascular aguda (microangiopatia, insuficiência cardíaca e choque cardiogênico, cardiomiopatia de estresse, doença arterial coronariana, arritmia, miocardite e pericardite)
Dermatológico	Eritema multiforme, vasculites cutâneas de único órgão, lesão semelhante a perniose
Endocrinológico	Tireoidite subaguda
Gastrointestinal	Pancreatite aguda, lesão hepática aguda
Hematológico	Desordem de coagulação (trombose venosa profunda, embolo pulmonar, acidente cerebrovascular, isquemia de membros, doença hemorrágica)
Imunológico	Doença intensificada após imunização, síndrome inflamatória multissistêmica, anafilaxia, artrite asséptica aguda, narcolepsia, paralisia periférica de nervo facial
Neurológico	Síndrome de Guillain-Barré, anosmia, ageusia, meningoencefalites, convulsão generalizada, encefalomielite disseminada aguda, meningite asséptica
Renal	Lesão renal aguda, rabdomiólises
Respiratório	Síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS, em inglês) (Law & Sturkenboom, 2020)

Fonte: elaborado pelos autores.

A ocorrência dos EAPVs deve ser notificada às autoridades sanitárias e epidemiológicas que são responsáveis pela sua investigação e classificação. Entretanto, nem sempre os casos são notificados pelos profissionais e serviços de saúde, o que prejudica diversos atributos do sistema que são necessários para garantir o seu desempenho e utilidade, como sensibilidade, qualidade dos dados e representatividade.

A farmacovigilância, em um contexto geral, é fundamental para a produção de conhecimento e melhoria da segurança das vacinas e da vacinação. A notificação é necessária, mas não suficiente para a melhoria das vacinas e da vacinação. O que produz mudanças positivas na segurança das vacinas é a inteligência epidemiológica e sanitária, com o sistema gerando informações para subsidiar a tomada de decisão rápida e oportunamente.

ESTRUTURA OPERACIONAL

Em julho de 2020, a Opas emitiu as primeiras orientações regionais aos países para incorporarem componentes críticos necessários em seus planos nacionais de introdução das vacinas contra a Covid-19, conforme indicado a seguir:

- Convocar o Comitê Nacional de revisão de EAPV, ou outro mecanismo semelhante, com a participação da sociedade científica, autoridades regulatórias nacionais (ARNs) e o Programa Nacional de Imunizações (PNI);
- Fortalecer ou implementar a vigilância de EAPV/EAIE;
- Preparar a vigilância dos potenciais EAIEs para estabelecer as linhas de base, por meio das taxas de incidência anteriores à introdução das vacinas contra a Covid-19 no país;
- Definir as necessidades para o fortalecimento da vigilância passiva intensificada e da vigilância ativa (rede de hospitais sentinela);
- Participar do sistema regional de vigilância de EAPV com a notificação de casos do nível local ao nacional e regional;
- Preparar um plano de comunicação de risco e crise.

No âmbito global, a OMS também publicou suas orientações para apoiar o desenvolvimento dos planos nacionais de vacinação contra a Covid-19, incluindo um componente sobre vigilância de EAPV que faz menção às recomendações emitidas pelo Global Advisory Committee for Vaccine Safety (GACVS). Além disso, em 7 de janeiro de 2021, a OMS publicou o *Manual Global para a Vigilância da Segurança das Vacinas Covid-19*. Este manual foi utilizado pela Opas como documento de referência para padronizar os conceitos de vigilância de EAPV/EAIE nos países da região, sendo disponibilizado o *Manual Regional para a Vigilância de Eventos Supostamente Atribuíveis a Vacinação ou Imunização* (ESAVI) na Região das Américas, incluindo modelos de fichas de notificação e investigação para serem incluídas ou adaptadas aos sistemas nacionais de vigilância de EAPV.

Os desafios para a implementação do Sistema Regional de Vigilância de EAPV na Região das Américas, no contexto das vacinas contra a Covid-19, em razão das diferenças estruturais e particularidades dos países, incluem diversos fatores: 1) a padronização dos conceitos; 2) a integração entre os diversos atores envolvidos (ARN, PNI etc.); 3) a conformação ou reativação dos comitês nacionais (e estaduais) de EAPV; 4) a padronização da notificação e investigação com variáveis essenciais; 5) a disponibilização das bases eletrônicas contendo dados de qualidade; 6) a integração e a interoperabilidade dos sistemas de informação; 7) a realização de

oficinas de capacitação virtual no contexto da pandemia; 8) o estabelecimento de uma vigilância ativa por meio de hospitais sentinelas; 9) o desenvolvimento e a implementação de estratégias de comunicação social em situações de crise e risco.

O VigiMed é o sistema disponibilizado pela Anvisa para cidadãos, profissionais de saúde, detentores de registro de medicamentos e patrocinadores de estudos relatarem as suspeitas de eventos adversos aos medicamentos e às vacinas (Brasil, 2021b). VigiMed é o nome no Brasil do sistema VigiFlow, que é fornecido aos centros nacionais de farmacovigilância dos países-membros do Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos pelo Uppsala Monitoring Centre (UMC), centro colaborador da OMS que operacionaliza o programa.

Desde janeiro de 2019, o sistema passa por contínuas alterações de incrementos e melhorias, e algumas das funcionalidades ainda estão em fase de desenvolvimento. A ausência de algumas funcionalidades traz algumas limitações ao processo de avaliação das notificações, mas essas vêm sendo superadas com o desenvolvimento de painéis de Business Intelligence (BI). A Anvisa disponibiliza, desde janeiro de 2021, um painel público com os dados das notificações de eventos adversos, o qual vem sendo aprimorado e incrementado, fornecendo transparência e permitindo que pesquisadores e todos os demais interessados possam conhecer os dados brasileiros de farmacovigilância (Anvisa, 2021).

A coexistência de diversos meios para notificar é um desafio para se evitar a pulverização dos dados. Diante da impossibilidade de unificar os sistemas de notificação, por quaisquer motivos, esforços devem ser empreendidos no sentido de clarificar aos potenciais notificadores as vias de notificação. É ainda imprescindível que a agência regulatória tenha acesso a todos os eventos identificados por meio de interoperabilidade dos sistemas, bem como da notificação dos detentores de registro e dos relatórios periódicos de avaliação benefício-risco.

A alta demanda pela farmacovigilância em todas as instâncias, bem como o interesse da população sobre o assunto, pode ser oportunidade importante para atrair investimentos para a área. Diversas empresas, especialmente as detentoras de registro ou autorização de uso emergencial (AUE), contrataram profissionais para a área.

DETECÇÃO DE UM EVENTO ADVERSO

Por um lado, a detecção dos EAPVs pode ocorrer passivamente, quando o usuário procura um serviço de saúde em razão de queixa clínica e histórico vacinal e o profissional da saúde que o assistiu levanta essa hipótese diagnóstica; por outro, pode ocorrer ativamente, quando se busca nas instituições e/ou na comunidade por pacientes que se enquadram na definição de caso de EAPV. Após a detecção do caso, deve ser realizada a sua notificação, no âmbito das ações de vigilância em saúde, o que deve ocorrer independentemente da comprovação de uma relação causal com a vacina ou com a vacinação.

Um EAPV grave deverá ser notificado, ou seja, comunicado para as autoridades sanitárias (e-mail, telefone ou qualquer outro meio de comunicação) em até 24 horas após a detecção do caso, e a investigação de campo deve ser iniciada em até 48 horas. Depois da notificação, é desencadeada a investigação do caso, que visa à coleta de informações que serão usadas para realizar a avaliação e a classificação do evento pelas autoridades sanitárias. O Brasil adota ficha única para notificação e investigação dos casos de EAPV que, atualmente, é registrada no sistema de informação e-SUS Notifica, no âmbito da vigilância epidemiológica e/ou no VigiMed, no âmbito da vigilância sanitária.

Os desafios para detecção e notificação do caso são muitos. Incluem desde o conhecimento e adesão dos profissionais e instituições de saúde ao sistema de vigilância de EAPV até a complexidade e estabilidade do sistema

de informação. Essas características se refletem diretamente na sua sensibilidade, qualidade, representatividade e utilidade como ferramenta para subsidiar a tomada de decisão rápida e oportuna para garantir a segurança e confiança das vacinas e da vacinação.

Outro desafio na região das Américas e do Caribe é a adoção em curto espaço de tempo de protocolos atualizados de vigilância dos eventos adversos, para se conseguir um alinhamento nos países em relação a situações que envolvam a circulação de pessoas entre países por relações comerciais ou turismo, por exemplo. Nesses casos, a detecção e a notificação oportuna dos eventos adversos são fundamentais para se ter clareza do que acontece nesse tema com as vacinas implementadas nos diferentes países. O sucesso ou fracasso de qualquer sistema de notificação espontânea depende da participação ativa dos notificadores.

Além disso, existe o desafio de integrar a farmacovigilância com a prática clínica. A segurança de medicamentos e outros produtos de saúde deveria constar dos currículos dos cursos nas áreas de saúde. A pesquisa e a capacitação em cursos de pós-graduação nessa área permanecem negligenciadas por muitas escolas de ciências da saúde. O acesso a informações atualizadas, imparciais e clinicamente relevantes sobre medicamentos e imunobiológicos pode ser aperfeiçoado. Essa integração contribuiria para se alcançarem alguns dos objetivos específicos de farmacovigilância, que envolvem melhoria do cuidado com o paciente e da segurança em relação ao uso de medicamentos e a todas as intervenções médicas e paramédicas, levando à melhoria da assistência à saúde em geral.

A participação dos usuários também enriquece o sistema de vigilância. Embora esquemas limitados de notificações feitas por usuários tenham se iniciado recentemente, os profissionais da saúde continuam sendo os principais provedores de notificações de suspeita de eventos adversos ao longo da história da farmacovigilância. A participação do usuário na notificação dos problemas relacionados a eventos adversos aumentará a eficiência do sistema de farmacovigilância e compensará algumas falhas do sistema, que recebe notificações somente dos profissionais da saúde. Recomenda-se aos usuários que suspeitem de um EAPV que informem as unidades de vacinação ou seus médicos para notificação.

Os relatos de eventos adversos reportados pelo próprio paciente – autorrelatos ou *self reporting* – são cada vez mais considerados valiosos e complementares ao processo de registro de notificações, de longa data, de relatos por algum profissional de saúde. A voz do paciente deve estar presente, a fim de se melhorar a captura de dados relacionados aos sinais e sintomas e os efeitos colaterais apresentados. Sistemas ou tecnologias com a capacidade de coletar dados de EA diretamente dos pacientes e transferi-los em tempo real para um pesquisador (ou o médico do paciente) são oportunos para se considerarem os seus benefícios e desafios e como tais sistemas ou tecnologias podem ser implementados para melhorar resultados. Durante a pandemia da Covid-19, lições foram aprendidas para o uso remoto de métodos para se monitorarem os pacientes.

Os avanços da tecnologia mostram, portanto, que é oportuno explorar tais benefícios e desafios de relatórios eletrônicos de autorrelatos de eventos adversos pelos pacientes. Essa é ainda uma área complexa, que merece consideração aprofundada de acordo com o julgamento da comunidade (Kennedy *et al.*, 2020).

A contribuição de outros parceiros na segurança de medicamentos e imunobiológicos, que inclui a mídia, grupos antivacinas, grupos de defesa e advogados, precisa ser reconhecida, pois são também formadores de opinião pública. Esses parceiros da farmacovigilância têm, direta ou indiretamente, facilitado o desenvolvimento de novas e consistentes políticas e decisões, ao mesmo tempo que realçam as deficiências e fraquezas das políticas de segurança de produtos existentes.

Em muitos países, os responsáveis pela formulação de políticas vinculam-se proativamente a esses parceiros, quando questões importantes de interesse público estão sendo tratadas. A cooperação e a manutenção de linhas abertas de comunicação com organismos não governamentais, incluindo-se a mídia e os grupos de defesa dos consumidores, tendem a facilitar a criação de políticas e legislação relativas à farmacovigilância, que desfrutarão de amplo apoio e confiança públicos. A apresentação equivocada de dados e o sensacionalismo das questões de segurança de medicamentos e vacinas na mídia e nos tribunais provocam o surgimento de rumores infundados e preocupações despropositadas sobre a segurança de medicamentos e vacinas potencialmente valiosos. Tal situação pode resultar num impacto devastador na confiança pública em relação aos organismos regulatórios e outras organizações. É importante que todos os parceiros reconheçam suas responsabilidades inerentes à condução de atividades relativas à farmacovigilância, porém, muito ainda precisa ser feito para melhorar as relações entre esses e outros parceiros da farmacovigilância.

Complementando, um desafio para a indústria farmacêutica é o recebimento dessas informações dentro da própria indústria, o que pode ocorrer por diversos canais. Os relatos espontâneos podem chegar no Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), canal de informações médicas ou por meio de site/aplicativos das empresas. Com a vacina Covid-19, houve um aumento significativo no volume de casos de EAPV recebidos por esses canais (provavelmente pela maior sensibilização do público e dos profissionais de saúde). Isso levou à necessidade da adaptação de processos de trabalho e do uso de ferramentas tecnológicas para permitir a avaliação desses casos em prazo oportuno, cumprindo a regulamentação vigente para as vacinas Covid-19.

INVESTIGAÇÃO/AVALIAÇÃO DE UM EVENTO ADVERSO

No contexto das vacinas Covid-19, em razão da multiplicidade de plataformas e do volume de doses aplicadas, nunca visto na história, há um desafio enorme para a capacidade dos serviços e dos profissionais de saúde em investigar uma variedade expressiva de EAPV, sendo que se encontram impactados direta e indiretamente pelos efeitos da pandemia. Adicionalmente, é necessário preparar os gestores para compreender a informação obtida da investigação dos EAPVs, pelo qual se deve implementar atividades de informação e comunicação em linguagem apropriada. A notificação e a investigação/avaliação de um EAPV contribuem para a identificação de complicações raras ou inesperadas das imunizações e a caracterização de possíveis sinais de segurança das vacinas, podendo se verificar um aumento na frequência de eventos esperados.

A avaliação de um EAPV tem por objetivo principal determinar se a vacina/vacinação foi ou não a responsável pela ocorrência do EAPV. A coleta de informações é crucial para o processo de investigação e envolve dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, além de informações sobre o produto administrado. Para isso, é necessário o envolvimento das equipes das salas de vacinação, vigilância epidemiológica, equipes assistenciais, laboratórios de referência e nível central de todas as esferas de gestão.

Além da coleta de informações, muitas vezes é necessária a coleta de amostras clínicas que, se não executada no tempo correto, pode comprometer ou mesmo inviabilizar a conclusão da investigação. Eventos adversos graves ou *clusters* de EAPV devem ser investigados imediatamente, e nesses casos o tempo é fundamental para o sucesso da investigação. Uma amostra não coletada no momento ideal, não armazenada adequadamente ou transportada incorretamente, pode comprometer todo o processo de avaliação do EAPV.

Um dos maiores desafios para a análise de um evento adverso é a qualidade do relato. Muitas vezes as notificações são encaminhadas aos detentores de registro ou às autoridades sanitárias sem informações essenciais

para análise dos casos, como lote da vacina, relato detalhado do evento, incluindo a temporalidade e sinais e sintomas percebidos. Torna-se, portanto, essencial ampliar o letramento em saúde da população e conscientizar os profissionais de saúde sobre a importância de documentar adequadamente os EAPVs.

Outro desafio para as empresas é conseguir obter informações suficientes sobre os relatos, permitindo a avaliação de causalidade. Tanto para os eventos espontâneos via site/telefone quanto para aqueles recolhidos pelo time de campo, dados como lote e dose do produto envolvido, bem como histórico médico do paciente, são frequentemente incompletos, o que por muitas vezes dificulta a investigação de relação causal do produto com o evento adverso.

Um ponto de atenção adicional é um possível viés nos dados captados, pois quando o profissional de saúde e/ou pacientes acreditam que aquele evento é esperado ou de menor impacto, muitas vezes não o reportam, reservando a necessidade do relato para aqueles eventos mais graves ou que precisam de uma orientação médica. Assim, há uma seleção de eventos adversos mais raros ou graves nos bancos de dados.

A etapa mais importante e mais difícil na investigação de um EAPV é a avaliação de causalidade, cujo objetivo é determinar se há relação de efeito-causa-efeito entre vacina/vacinação e EAPV. Essa análise se fundamenta, principalmente, na relação temporal entre a administração da vacina e o evento, na plausibilidade médica ou farmacológica (sinais e sintomas, exames laboratoriais, achados patológicos, mecanismo de ação) e na probabilidade, ou exclusão, de outras causas. Nessa etapa, todas as informações disponíveis sobre o caso devem estar acessíveis. Para a realização dessa avaliação, é necessário que estejam disponíveis informações suficientes. Uma vez indisponíveis, o caso será considerado não classificável, ou seja, não há informações suficientes e/ou disponíveis para concluir sobre a sua causalidade.

Contudo, todos os esforços devem ser realizados para garantir o funcionamento adequado do sistema de farmacovigilância das vacinas contra a Covid-19. O sucesso da vacinação e as evidências geradas rapidamente para a tomada de decisão pelas autoridades sanitárias locais, regionais e até mundiais dependem do sistema de farmacovigilância.

COMPREENSÃO DE UM EVENTO ADVERSO

A compreensão de um EAPV está diretamente ligada ao processo de investigação do evento adverso, que requer, muitas vezes, a realização de exames e provas diagnósticas complementares. Esse processo inclui a avaliação de diversas especialidades médicas, como neurologia, cardiologia e hematologia, entre outras, o que pode tornar o seu processo complexo e demorado. No entanto, é a coleta dessas informações, quando disponíveis, que subsidiará a análise e a classificação dos EAPVs pelos detentores de registro, PNI e autoridade sanitária.

Uma investigação completa e detalhada é o que garante o sucesso de uma avaliação de causalidade, que geralmente deve ser realizada por um comitê de especialistas seguindo passos determinados (Quadro 3).

Quadro 3 – Passos para a avaliação de causalidade

Passo	Procedimento	Descrição
1	Elegibilidade	Determinar se casos de EAPV satisfazem os critérios mínimos para avaliação de causalidade, como informações adequadas com relatório completo de dados do produto utilizado, história e evolução clínica, exames laboratoriais etc., além de um diagnóstico clínico, podendo ser um sinal, um sintoma ou uma doença definida
2	<i>Checklist</i>	Proceder à revisão sistemática da relevância das informações disponíveis e possível causalidade do EAPV
3	Algoritmo	Direcionar a causalidade mediante as informações obtidas no <i>checklist</i>
4	Classificação	Categorizar a associação entre os EAPVs e as respectivas vacinas/vacinações, com base na direção determinada pelo algoritmo

Fonte: elaborado pelos autores.

A análise dos dados coletados deve permitir que informações sejam geradas, com qualidade e oportunidade, para subsidiar a tomada de decisão das autoridades sanitárias sobre a segurança das vacinas e da vacinação contra a Covid-19, visando à prevenção e à mitigação do risco de EAPV na população. Os casos notificados e registrados no sistema de informação de EAPV, por meio de ferramentas estatísticas, podem ser descritos quanto a suas características clínicas e epidemiológicas (tempo, lugar e pessoa). O objetivo é identificar grupos sob maior risco e levantar hipóteses sobre a ocorrência dos eventos. Isso contribui para o monitoramento e a detecção de mudanças no padrão epidemiológico, a identificação de aglomerados de casos relacionados no tempo e/ou no espaço, assim como para desencadear, rapidamente, medidas apropriadas de prevenção e controle pelo sistema de farmacovigilância.

Indicadores como taxas de notificação de EAPV por doses aplicadas deverão ser desagregados por subgrupos populacionais (idade, sexo, local de residência, grupo prioritário, tipo de evento etc.) e variáveis de interesse (tipo de vacina, plataforma, fabricante, lote etc.). Contudo, nem sempre há disponível o denominador para realizar o cálculo desses indicadores.

Deve-se considerar também a realização de estudos observacionais do tipo coorte¹ ou caso-controle² para testar as hipóteses surgidas na análise descritiva, calculando-se, inclusive, o excesso de risco que pode ser atribuível à exposição a determinadas vacinas, plataformas, lotes, entre outras situações de interesse em saúde pública. Nesse aspecto, é importante o fortalecimento das pesquisas nacionais e internacionais, considerando-se as capacidades de aporte da região das Américas para outras regiões que ainda não possuem vacinas suficientes para sua população ou capacidade de desenvolvimento de pesquisas para análises oportunas. Logo, a detecção de casos, a avaliação e a compilação em banco de dados qualificados são fundamentais para permitir a compreensão de mecanismos de ação, fatores de risco, sinais de segurança etc.

¹ Analisam as associações de exposição e efeito, comparando a ocorrência da doença em expostos e não expostos ao fator de risco, sendo que os grupos são formados mediante observação das situações ou, ainda, alocação arbitrária de uma intervenção (ex.: quem se vacina e quem se recusa a se vacinar).

² Comparam as exposições passadas entre as pessoas que foram atingidas e as que não foram atingidas, partindo do efeito e rumando em direção à causa. Trata-se de uma pesquisa etiológica retrospectiva (realizada após o fato ter acontecido). Investiga no tempo, para trás, a presença ou ausência do fator suspeito.

PREVENÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

As etapas anteriores, realizadas contínua e sistematicamente, devem permitir que as autoridades sanitárias avaliem a segurança das vacinas e da vacinação. Além disso, é possível tomar decisões baseadas em evidências geradas pela farmacovigilância e, com isso, desencadear ações para reduzir possíveis danos a futuros usuários das vacinas e da vacinação como um todo (por exemplo, a revisão de contraindicações e público-alvo de determinada vacina).

Assim, entende-se que minimizar os riscos dos eventos adversos é premissa central da farmacovigilância. O conceito da Organização Mundial da Saúde para a farmacovigilância inclui, além de detecção e avaliação de eventos adversos, sua prevenção. Se, por vezes, as reações adversas são inevitáveis, as ações devem visar à minimização de danos.

Conforme as Boas Práticas de Farmacovigilância, a Anvisa deve aprovar o Plano de Gerenciamento de Risco (PGR) apresentado pelos detentores de registro de medicamentos no ato de submissão para pedido de registro ou autorização de uso emergencial (AUE). O plano descreve as ações de rotina de farmacovigilância do fabricante, bem como as ações adicionais propostas para minimizar eventuais riscos que sejam detectados durante a utilização de cada medicamento e da vacina.

As medidas de gestão de riscos adotadas serão verificadas a qualquer tempo pela agência regulatória, por meio de inspeção de farmacovigilância e outras medidas regulatórias. Além disso, o PGR será atualizado para contemplar os riscos que eventualmente não foram observados na submissão do pleito de registro ou AUE.

No campo da gestão de riscos, a articulação entre os atores estratégicos e as sociedades técnico-científicas de especialidades possibilitou, no Brasil, maior capilaridade de informações para aprimoramento do diagnóstico tempestivo e o tratamento oportuno de eventos adversos moderados e graves decorrentes de vacinas. Tal medida favorece o prognóstico e permite que vidas sejam salvas. Apesar de todas as lacunas e vazios assistenciais existentes no Brasil, ações como troca de informações e acesso a especialistas conformam uma estratégia que tem potencial de prevenir desfechos desfavoráveis.

COMUNICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

A população nunca esteve tão interessada no tema saúde. Reações às vacinas são temas de conversas cotidianas entre os brasileiros. Esse interesse configura uma oportunidade ímpar para a comunicação sobre riscos do uso de vacinas e, evidentemente, da relação entre esses riscos e os benefícios dos imunizantes ante o cenário epidemiológico no país.

Um fator crítico no processo de comunicação da segurança das vacinas e da vacinação é a percepção de risco da população. O risco que a população atribui tanto para a doença quanto para a ocorrência de EAPV contribui para a tomada de decisão de se vacinar ou não. As vacinas são uma das intervenções de saúde mais eficazes, pois conseguiram controlar, eliminar e até erradicar doenças. Quando o risco de adoecer se torna raro, o medo da doença pode ser substituído pelo receio de as vacinas causarem eventos adversos (Opas, 2021). No caso da Covid-19, apesar de o risco elevado de adoecer e morrer pela doença ser ainda maior do que a ocorrência de EAPV grave, a disseminação de notícias falsas (*fake news*) e o crescimento mundial do movimento antivacina fazem com que muitas pessoas hesitem em se vacinar.

A comunicação dos eventos adversos deve ser tão meticulosa quanto transparente. O receio por sofrer eventos adversos é um dos fatores de não adesão ao processo de vacinação, que resulta na chamada hesitação vacinal

(Couto, Barbieri & Matos, 2021). Assim, ao mesmo tempo que a população deve ser devidamente informada sobre os riscos de cada imunizante disponível, a comunicação deve transmitir mensagem de que se as vacinas estão autorizadas pela agência regulatória, seus benefícios superam os riscos para o uso previsto em bula.

No Brasil, a Anvisa adotou diferentes formas de comunicação de eventos adversos à população, incluindo o formato de comunicado, o qual detalha o processo de análise de eventos adversos de especial interesse sobre vacinas. Os comunicados incluem a avaliação da relação benefício-risco para que a população seja informada sobre a recomendação, ou não, pela continuidade da vacinação com o imunizante objeto de análise. Outras formas de comunicação adotadas são alertas, notas à imprensa, entrevistas e coletivas de imprensa, atendimento a demandas da imprensa, participação e realização de eventos técnico-científicos virtuais.

Pela primeira vez na história da farmacovigilância no Brasil, a Anvisa realizou uma campanha sobre farmacovigilância e todo o processo de notificação de eventos adversos, com o objetivo de informar a população sobre a importância da vigilância pós-comercialização dos medicamentos e o papel de cada cidadão nesse processo. A campanha foi veiculada na página da Anvisa na internet e em suas redes sociais.

Outro desafio da comunicação para o desenvolvimento dos eventos adversos associados a vacinas e que gera principalmente falta de confiança é a pouca articulação do setor Saúde com outras áreas da comunicação social e gestão na comunidade (por exemplo, líderes religiosos e comunitários). Em alguns países da região das Américas, populações prioritárias e vulneráveis, por desinformação, não tomam a primeira ou a segunda dose, porque seus líderes religiosos têm preconceitos ou estão desinformados, colocando em risco toda a comunidade. Por isso, é necessário, dentre outras medidas de mitigação, fortalecer os diálogos em linguagem simples no nível local entre especialistas de saúde conhecedores do tema e líderes religiosos e comunitários.

O planejamento e o desenvolvimento de estratégias para captação de informações, resistências, influências sociais e crenças visando a uma abordagem diferenciada para distintas localidades podem ser uma alternativa para melhorar a compreensão e a notificação dos EAPVs. Ações educativas para a população e nas escolas, formulação de instrumentos didáticos, utilização de redes sociais e outros mecanismos inovadores possibilitam a redução das informações errôneas e sua propagação para impedir o impacto negativo dos EAPVs nas vacinas.

A comunicação deve propiciar acesso à informação, ao conhecimento e à notificação dos EAPVs muito comuns, comuns, pouco comuns e raros para toda a população, considerando com especial atenção as populações mais pobres, marginalizadas, em situações de conflitos e migrações, que são as mais vulneráveis e nas quais observam-se os menores índices de cobertura de vacinação. Essas informações claras podem incidir no futuro da vacinação contra Covid-19. Assim, a preparação de um plano de comunicação de crise e risco deve anteceder qualquer evento que seja capaz de enfraquecer a confiança nas vacinas e na vacinação. Uma comunicação efetiva ajuda a manter e fortalecer a confiança da população e dos profissionais da saúde na vacinação, pois possibilita construir um diálogo baseado na comunicação bidirecional, ou seja, permite ouvir e promover uma retroalimentação direta para se conseguirem melhores resultados de saúde da população (Opas, 2021).

Uma saída para facilitar o manejo dessas situações é, em caso de amplas campanhas de vacinação, estabelecer um plano de gerenciamento de crise, especificando como será o manejo de casos de EAPV, caso aconteçam. O plano deve incluir uma estratégia de comunicação, identificando o ponto focal para contato com a imprensa, comunidade e mídias sociais. Idealmente, profissionais da área de comunicação em uma assessoria de imprensa devem coordenar essa atividade com o objetivo de entregar mensagens claras e mitigar a disseminação de rumores.

MELHORIA NO SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA

A farmacovigilância das vacinas para Covid-19 representa uma oportunidade, mas também um desafio para melhorar os seus processos com base nas lições aprendidas visando fortalecer o programa de imunização. O trabalho em conjunto de diferentes atores envolvidos na farmacovigilância deve permitir a detecção de oportunidades para a melhoria do sistema, simplificação de processos e aumento da adesão dos participantes. Adicionalmente, deve melhorar a qualidade dos dados, ser flexível para incorporar mudanças e fortalecer a detecção e a classificação dos casos. Além disso, precisa ser estável ao longo do tempo e promover sua utilidade e efetividade ao responder a cada um dos seus objetivos.

A fim de superar os desafios enfrentados pelo Brasil para realizar a farmacovigilância das vacinas, mudanças nos processos de detecção e avaliação dos eventos adversos foram realizadas, como a interoperabilidade entre os sistemas utilizados para a detecção de eventos adversos com a base de dados mundial de farmacovigilância, o VigiBase. Essas mudanças possibilitam maior celeridade para o processo de detecção de sinais de segurança dos produtos. A detecção de sinais carece de análise quanto à sua credibilidade científica e clínica e quanto à sua relevância regulatória. Tal avaliação tornou-se mais robusta no Brasil após a implementação da farmacovigilância das vacinas contra a Covid-19. Embora haja espaço para melhorias, o processo se fortaleceu, e o diálogo com a agência regulatória se destaca como ponto forte do processo.

A interação entre os diversos atores estratégicos da farmacovigilância (por exemplo, agência regulatória, detentores de registro e autorização de uso emergencial e Programa Nacional de Imunizações) favoreceu a agilidade na tomada de decisão e troca de conhecimentos sobre as vacinas. Não há dúvidas de que a cooperação entre esses atores em prol da população brasileira seja estratégica para o funcionamento adequado do sistema de farmacovigilância no Brasil.

Em agosto de 2020, as equipes de farmacovigilância da AstraZeneca e de Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciaram um trabalho conjunto. Primeiramente, Bio-Manguinhos/Fiocruz conduziu uma atividade interna de planejamento estratégico situacional com o propósito de identificar, implementar e avaliar oportunidades de melhoria no processo de farmacovigilância. Essas melhorias envolviam Boas Práticas de Farmacovigilância, dados de segurança dos estudos clínicos e requisitos regulatórios relacionados à distribuição e ao monitoramento da vacina.

Subsequentemente, foi assinado um acordo de farmacovigilância para formalizar as trocas de informações de segurança entre as empresas. Nesse acordo, constavam as responsabilidades de cada parte no monitoramento e no processamento de relatos de eventos adversos, incluindo prazos. Essa ferramenta garantiu que ambas as empresas tivessem conhecimento dos dados de segurança do produto e pudessem monitorar seu perfil benefício-risco.

Outro documento regulatório de farmacovigilância desenvolvido, e que compôs o pacote de documentos entregue à Anvisa para o registro da vacina, foi o Plano de Gerenciamento de Riscos. Este documento inclui atividades de farmacovigilância passiva estimulada, como a obtenção de relatos de eventos adversos por meio de formulários on-line. O objetivo desse tipo de atividade é detectar rapidamente qualquer questão de segurança relacionada ao novo produto, visando à avaliação de sinais e riscos identificados e potenciais. Após o início do uso do produto, a Anvisa passou a receber os relatórios periódicos de avaliação benefício-risco da vacina, nos quais constavam os eventos adversos e demais questões de segurança atualizados, além de informações sobre novos sinais de segurança ou riscos identificados.

Com o início da campanha de vacinação, viu-se a necessidade de se instituir o Comitê de Farmacovigilância da Vacina Covid-19 (recombinante). Este comitê contou com a participação, além das equipes de Bio-Manguinhos/Fiocruz e AstraZeneca, de representantes do PNI, da Gerência de Farmacovigilância da Anvisa, das vigilâncias em saúde locais, dos médicos assistentes dos casos em discussão, de um hematologista consultor, bem como de especialistas médicos *ad hoc* conforme demanda. As reuniões ocorriam semanalmente, on-line, e tendo como pauta a discussão de casos de eventos adversos raros e de interesse especial, além de questões técnicas relacionadas aos eventos adversos. O objetivo era dar suporte à equipe, identificar questões de segurança que precisassem ser mitigadas e garantir a transparência na análise dos casos.

Fez parte também das atividades da farmacovigilância o atendimento das solicitações de informações técnicas/médicas sobre a vacina. A equipe elaborava e revisava respostas para perguntas frequentes (que compõem o FAQ do produto) ou para solicitações de informações técnicas via SAC ou portal fale conosco, em alinhamento com a Assessoria de Comunicação e Divisão de Atendimento ao Cliente Pós-Marketing do parceiro AstraZeneca.

O sistema eletrônico de farmacovigilância também foi aperfeiçoado para atender às demandas do parceiro internacional e da Anvisa, para suportar o volume de dados e otimizar a avaliação do perfil risco-benefício da vacina Covid-19 (recombinante). A necessidade de novas melhorias e atualizações do sistema foi monitorada constantemente pela equipe.

Por fim, o surgimento de um novo evento adverso muito raro após o uso das vacinas Covid-19 com vetor viral, chamado de síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS), foi mais um desafio para a farmacovigilância. Os primeiros casos de TTS após a vacina Covid-19 recombinante foram registrados em março de 2021 na Europa e, no Brasil, em maio de 2021. Até outubro de 2021, o perfil benefício-risco da vacina permanecia favorável, e a Anvisa e o PNI mantinham suas recomendações de uso.

Identificou-se a necessidade de sensibilizar as vigilâncias e as equipes assistenciais para a investigação e a notificação desse tipo de EAPV no Brasil, além de padronizar procedimentos de investigação, diagnóstico e manejo dos casos, em conjunto com o PNI e a Anvisa. Esse material incluiu fluxogramas de abordagem diagnóstica e assistencial que atendessem à necessidade dos médicos que atuam na ponta, sendo a porta de entrada do sistema. A construção de rede de apoio técnica para orientar a assistência em relação a esse EAPV grave foi pensada com o objetivo de otimizar o diagnóstico e o tratamento e assim reduzir a letalidade. Tal ação se baseou no exemplo do Reino Unido, que teve sucesso em reduzir a letalidade pela TTS após a capilarização de informações entre as equipes assistenciais.

Outra questão surgida referia-se ao exame de dosagem de anticorpos anti-PF4 por Elisa, metodologia importante para melhorar a certeza diagnóstica dos casos, que não estava disponível em nenhum laboratório brasileiro. Os exames eram enviados para outros países, o que o tornava caro e inacessível para boa parte da população. Foi preciso então estabelecer no Brasil um fluxo para a realização do exame do Anti-PF4 pelo SUS. Para tal, foi feito mapeamento da rede laboratorial, em uma parceria da Fiocruz com o PNI e o Comitê Gestor de Recursos Laboratoriais (CGLAB). Essa parceria resultou no estabelecimento do Hemorio como local de referência para a realização do exame no Brasil e de um fluxo de envio de amostras de todo o Brasil por meio dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen).

Para divulgar informações de qualidade e confiáveis sobre os eventos adversos, Bio-Manguinhos/Fiocruz participou de diversos eventos científicos, com sociedades médicas, conselhos de classe e equipes de vigilância, por exemplo, para difundir as informações. Produziu também, em parceria com o PNI, um conjunto de vídeos informativos a serem divulgados por sociedades médicas, vigilâncias em saúde etc. Esses vídeos têm por objetivo

abordar rapidamente as questões fundamentais sobre eventos adversos e sensibilizar para a importância da investigação. São acompanhados por sessões ao vivo regionais, com a presença de especialistas, para respostas a dúvidas e trocas de experiências. Essas atividades foram lançadas no final de 2021.

Logo, romper o paradigma e investir em abordagens inovadoras de farmacovigilância é essencial em face das exigências regulatórias atuais e da opinião pública sobre as vacinas Covid-19. O pensamento dinâmico contínuo e a rápida proatividade em detecção, avaliação, compreensão, prevenção e comunicação dos EAPVs certamente podem interromper boatos e aumentar a confiança no programa de imunização consolidado ao longo de décadas.

REFERÊNCIAS

-
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Confira o painel de notificações de farmacovigilância. Disponível em: <www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/confira-o-painel-de-notificacoes-de-farmacovigilancia>. Acesso em: 3 nov. 2021.
- BONHOEFFER, J. *et al.* The Brighton Col-laboration: addressing the need for standard-ized case definitions of adverse events fol-lowing immunization (AEFI). *Vaccine*, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 33, de 14 jul. 2005. Inclui doenças à relação de notificação compulsória, define agravos de notificação imediata e a relação dos resultados laboratoriais que devem ser notificados pelos Laboratórios de Referência Nacional ou Regional. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria conjunta n. 92, de 9 out. 2008. Dispõe sobre o estabelecimento de mecanismo de articulação entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz sobre Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde e define suas competências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução n. 4, de 10 fev. 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação*. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolo de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. Estratégia de vacinação contra o vírus SARS-CoV-2 (Covid-19)*. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/21/estrategia_vacinacao_covid19.pdf>. Acesso em: 30 out. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação*. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021a. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/julho/07/manual_eventos-_adversos_pos_vacinacao_4ed_atualizada.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. VigiMed. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed>>. Acesso em: 20 out. 2021b.
- COUTO, M.; BARBIERI, C. & MATOS, C. Considerations on Covid-19 impact on the individual-society relationship: from vaccine hesitancy to the clamor for a vaccine. *Saúde e Sociedade*, 30(1), 2021.
- DESTEFANO, F.; OFFIT, P. & FISHER, A. Vaccine safety. In: PLOTKIN, S. A. *et al.* *Plotkin's Vaccines*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.
- GRAHAM, B. B. S. Rapid Covid-19 vaccine development. *Science*, 368(6.494): 945-946, 2020.
- KENNEDY, F. *et al.* Online monitoring of patient selfreported adverse events in early phase clinical trials: views from patients, clinicians, and trial staff. *Clinical Trials*, 18: 168-179, 2020.

KUMAR, A. *et al.* Status Report on Covid-19 vaccines development. *Current Infectious Disease Reports*, 23(6), 2021.

LAW, B. & STURKENBOOM, M. D2.3 Priority list of adverse events of special interest: Covid-19. *Safety Platform for Emergency Vaccines*, 2020.

LEI, J. *et al.* Use of a new global indicator for vaccine safety surveillance and trends in adverse events following immunization reporting 2000-2015. *Vaccine*, 36(12): 1.577-1.582, 2018.

LURIE, N. *et al.* Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *New England Journal of Medicine*, 382(21): 1.969-1.973, 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). *Boas Práticas de Farmacovigilância para as Américas*. Washington: Opas, 2011.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). *Comunicação de Crise Relacionada à Segurança das Vacinas e da Vacinação: orientações técnicas*. Washington: Opas, OMS, 2021.

SOARES, F. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. Disponível em: <<http://biblioteca.cofen.gov.br/manual-de-vigilancia-epidemiologica-de-eventos-adversos-pos-vacinacao/>>. Acesso em: 25 jun. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Global Vaccine Safety Blueprint: the landscape analysis*. Geneva: WHO, 2012. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70854/WHO_IVB_12.04_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: jan. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Covid-19 vaccine tracker and landscape. Disponível em: <[WHO.int/publications/m/item/draft-landscape-of-COVID-19-candidate-vaccines](https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-COVID-19-candidate-vaccines)>. Acesso em: 22 out. 2021a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Adverse events following COVID-19 immunization (AEFIs). Disponível em: <<https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/aefi>>. Acesso em: 20 ago. 2021b.



PARTE III

GOVERNANÇA E SUPORTE

Gestão do Projeto da Vacina

Priscila Ferraz Soares, Fabio Henrique Ferreira dos Santos Gonzalez,
Caroline Moura Ramirez, Eduardo F. S. Gnisci e Carlos Eduardo Costa de Carvalho

12

Descreve-se neste capítulo a estrutura de governança e gestão do processo de internalização da tecnologia e produção da vacina Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, na perspectiva da gestão do projeto, que se mostrou, desde o início, extremamente desafiador pela sua própria complexidade e singularidade e pela situação pandêmica mundial relacionada à Covid-19. Assim, são detalhados os principais desafios e as premissas desse trabalho. O projeto demandou a estruturação de um modelo de governança e gestão diferenciado, embora Bio-Manguinhos/Fiocruz tivesse um histórico e lógica de gestão de projetos de transferência de tecnologia. Além do modelo, será exposto o escopo detalhado do projeto, permitindo uma visão geral das torres e frentes que compuseram o projeto, assim como os principais produtos e resultados gerados. Por fim, relatam-se os aprendizados de todo esse processo, visando consolidar uma base de referências para projetos de natureza semelhante.

DESAFIOS, PREMISSAS E ESCOPO DO PROJETO

O projeto da vacina Covid-19 teve como principal objetivo a internalização da tecnologia de produção da vacina Covid-19 (recombinante) em Bio-Manguinhos/Fiocruz, com vistas ao seu fornecimento para o Programa Nacional de Imunizações (PNI), atendendo ao Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 (Brasil, 2021a). Apesar do histórico de Bio-Manguinhos/Fiocruz, principal fornecedor de vacinas para o Ministério da Saúde (Barbosa *et al.*, 2015; Plotkin *et al.*, 2018), a conjuntura demandava de Bio-Manguinhos/Fiocruz uma resposta diferenciada em termos de tempo para alcance dos resultados do projeto. De fato, o contexto epidemiológico no mundo e no Brasil era crítico, expresso pelo volume de casos confirmados e óbitos relacionados à Covid-19.

Desde o início da estruturação do projeto em Bio-Manguinhos/Fiocruz, as vacinas encontravam-se em fase de desenvolvimento, uma particularidade desse projeto, uma vez que a conclusão do processo de desenvolvimento e o registro prévio da vacina tinham sido, até então, requisitos para iniciar qualquer projeto de transferência de tecnologia. Isso demandou o início do projeto com o ciclo de desenvolvimento do produto em andamento. Tal situação criava riscos e requeria cuidados adicionais na condução do projeto para não comprometer a segurança, a qualidade e a eficácia do produto a ser fornecido para a população brasileira. Adiciona-se o fato de

envolver múltiplas partes interessadas, desde instâncias da própria Fundação Oswaldo Cruz, órgãos dos poderes Executivo, Legislativo e Judiciário, doadores, especialistas, a sociedade em geral, além da própria estrutura interna. Em consequência, foi necessária uma dinâmica de governança e comunicação diferenciada.

Cabe destacar também que o projeto demandava várias frentes de trabalho simultâneas e interdependentes. O processo de internalização de tecnologia abrangia, além da absorção do conhecimento tecnológico, a adequação de infraestrutura e instalações existentes, em conformidade com os requerimentos regulatórios, e o provimento de todos os recursos para a operacionalização da cadeia produtiva da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz (pessoas, equipamentos, recursos orçamentários e financeiros, entre outros) no contexto administrativo e jurídico de uma fundação pública de direito público (Bio-Manguinhos/Fiocruz). Isso implicou um elevado volume e diversidade de atividades que precisaram ser geridas integrada e concomitantemente às negociações contratuais com o parceiro tecnológico (AstraZeneca), adicionalmente alinhadas a uma estratégia regulatória ágil que viabilizasse o fornecimento da vacina para a população brasileira no menor tempo possível.

Paralelamente ao projeto, Bio-Manguinhos/Fiocruz tinha um compromisso de manutenção dos demais programas de saúde pública do Ministério da Saúde, no âmbito do fornecimento dos reativos para diagnóstico, vacinas e biofármacos. Esse contexto gerou um desafio adicional de interação do projeto com as diversas áreas que, além dos compromissos rotineiros, internalizariam gradualmente em suas rotinas as novas atividades da cadeia produtiva da Covid-19. No Quadro 1, apresentam-se as principais premissas e particularidades do projeto da vacina Covid-19.

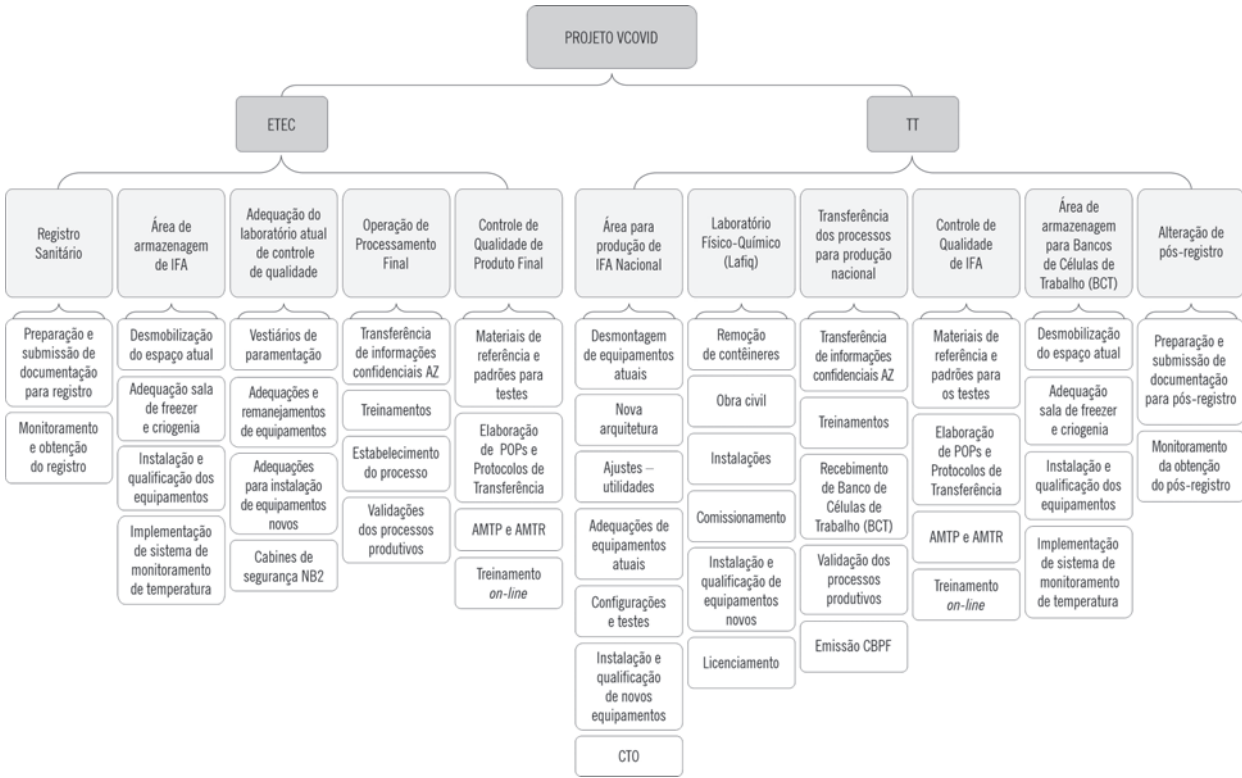
Quadro 1 – Características e particularidades do projeto da vacina Covid-19

Característica	Particularidades
Estruturação inédita de um projeto de transferência tecnológica	Transferência tecnológica de uma vacina ainda em processo de desenvolvimento
Necessidade de várias frentes de trabalho simultâneas e independentes	Absorção do conhecimento tecnológico, adequação de infraestrutura e instalações existentes (pessoas, equipamentos, recursos orçamentários e financeiros, entre outros)
Necessidade de manter o abastecimento aos demais programas do Ministério da Saúde	Dar continuidade ao fornecimento dos reativos para diagnóstico, vacinas e biofármacos, em paralelo ao projeto da vacina para a Covid-19

Fonte: elaborado pelos autores.

Tais características e desafios demandaram uma estrutura de gestão do Projeto Vacina Covid-19 diferenciada, como um megaprojeto (Flyvbjerg, 2017). Nesse contexto, foi necessário definir um modelo inicial que orientasse um entendimento preliminar do escopo do projeto, baseado na metodologia de gestão de projetos de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Adicionalmente, foram considerados o histórico de gestão de projetos de transferência de tecnologia (capítulo 8) e o modelo de gestão do projeto de Implantação da Empresa Pública Bio-Manguinhos/Fiocruz (Silva *et al.*, 2017). Esse modelo preliminar está expresso na Figura 1.

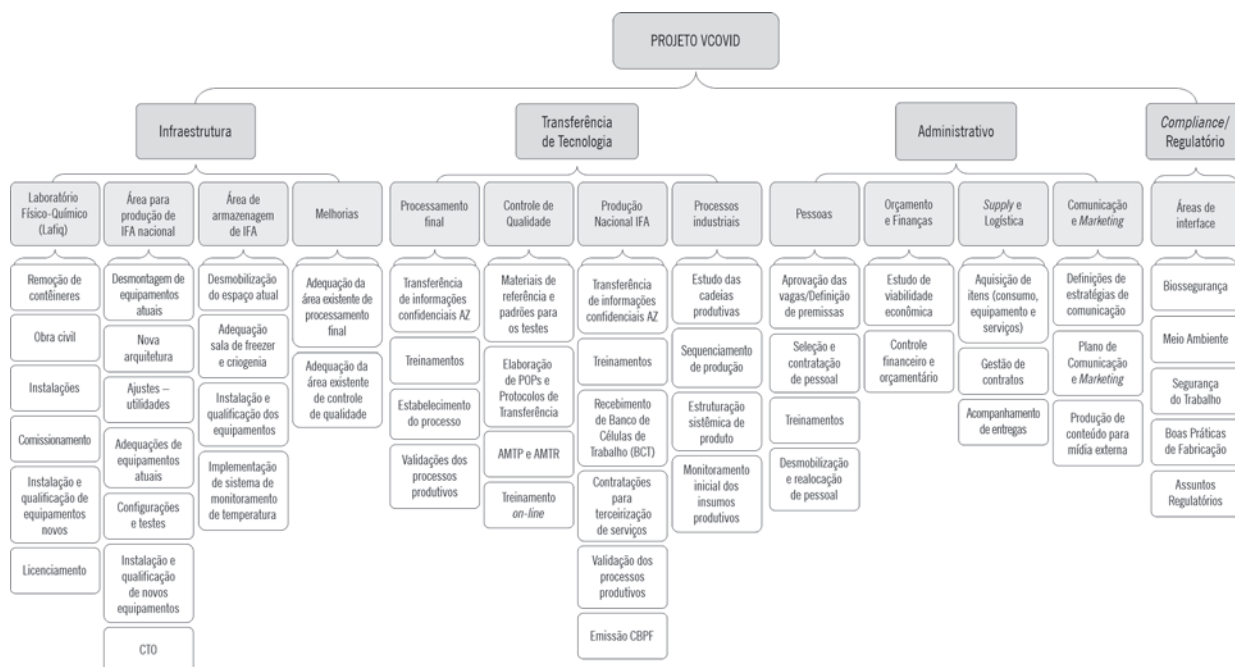
Figura 1 – Modelo preliminar do Projeto Vacina Covid-19



Fonte: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2021.

Com base na discussão desse modelo de referência preliminar, o escopo do projeto foi delineado utilizando a ferramenta da estrutura analítica de projeto (EAP) que permite visualizar os componentes do escopo, utilizada em Bio-Manguinhos/Fiocruz em alinhamento às boas práticas de gerenciamento de projeto estabelecidas pelo Project Management Institute (PMI, 2021). Na Figura 2, apresenta-se a versão final da EAP. Foram elaboradas diversas versões da EAP, à medida que o projeto avançava e alterações no seu escopo e/ou premissas eram necessárias.

Figura 2 – EAP final do projeto



Fonte: elaborado pelos autores.

Com base na EAP do projeto, organizou-se a estrutura de gestão em seis torres (Abreu *et al.*, 2021):

- *Gestão Integrada* – Patrocínio e suporte metodológico para gestão do projeto, além da coordenação e do monitoramento contínuo de todas as atividades em andamento do projeto, garantindo integração de todas as dimensões de gestão.
- *Gestão de Parcerias Tecnológicas* – Gestão da parceria tecnológica entre Bio-Manguinhos/Fiocruz e Astra-Zeneca, incluindo as negociações e os instrumentos jurídicos relacionados.
- *Gestão de Infraestrutura* – Construção das novas áreas e adequação das existentes para incorporar a tecnologia em suas diversas etapas – produção do IFA, processamento final e controle de qualidade –, além das áreas de suporte, em conformidade com os requerimentos regulatórios.
- *Gestão da Transferência Tecnológica* – Internalização de tecnologias, conhecimentos e processos necessários a toda a cadeia produtiva da vacina Covid-19, incluindo insumos, produtos intermediários e produto final, além da estratégia e do planejamento da internalização da produção e do controle de qualidade nas rotinas do instituto.
- *Gestão Administrativa* – Coordenação de todos os recursos necessários à internalização da tecnologia e produção da vacina Covid-19, incluindo pessoas, insumos, equipamentos, recursos orçamentários e financeiros, entre outros, garantida a conformidade administrativa dos processos, além da gestão de aspectos de comunicação do processo.
- *Compliance Regulatório* – Garantia de cumprimento de todos os requisitos legais e regulatórios nas diversas etapas do projeto, incluindo biossegurança, meio ambiente e segurança do trabalho, Boas Práticas de Fabricação, além de toda a estratégia regulatória para o registro da vacina em suas diversas fases.

GESTÃO E GOVERNANÇA DO PROJETO

Bio-Manguinhos/Fiocruz já tinha experiência na gestão de projetos complexos, em especial de projetos de transferência de tecnologia e de grandes empreendimentos, que demandaram a criação de uma metodologia de gestão. Essa metodologia prevê quatro carteiras: 1) transferência de tecnologia; 2) desenvolvimento tecnológico; 3) infraestrutura; 4) desenvolvimento institucional, com estruturas de governança e gestão que têm algumas especificidades.

Durante as discussões iniciais, antes de sua formalização institucional, o projeto foi enquadrado como transferência de tecnologia. No entanto, ficou evidente que suas particularidades demandavam uma estruturação do tipo programa, ou seja, uma estrutura de gestão e governança próprias. Um projeto e um programa são diferentes; enquanto um projeto representa um esforço único para viabilizar um produto ou serviço, o programa considera uma diversidade de projetos, gerando um pacote de trabalho (Daychoum, 2005). Para tal, foi contratada uma consultoria de gestão para refinamento da metodologia de governança e suporte à gestão do projeto, em parceria com o Escritório de Projetos de Bio-Manguinhos/Fiocruz. O modelo de gestão do projeto foi refinado durante sua condução, com base nos seguintes direcionadores: simplicidade, agilidade, foco na entrega, integração, transparência e melhoria contínua (Quadro 2).

Quadro 2 – Direcionadores da gestão do projeto

Direcionador	Descrição
Simplicidade	Uso de ferramentas de gestão simples e intuitivas para garantir o foco na implementação dos processos produtivos e de controle de qualidade da vacina
Agilidade	Necessidade de implementação rápida dos processos individuais normalmente mais demorados para garantia de cumprimento do cronograma agressivo do projeto em consequência do estado de pandemia
Foco na entrega	O principal objetivo das torres e frentes do projeto, bem como da instituição, foi a implementação dos processos de produção e controle de qualidade da vacina
Integração	Forte integração entre as torres e frentes do projeto, bem como destas com as áreas funcionais, de forma a garantir alinhamento com a priorização das diversas fases de implementação e, consequentemente, com iniciativas específicas de cada torre/frente
Transparência	Todas as informações eram disponibilizadas em sua essência, em tempo real, para facilitar decisões mais assertivas e ágeis
Melhoria contínua	Constantes ajustes da estrutura de governança e dos fluxos operacionais de forma a atender aos principais objetivos do projeto com a agilidade e a qualidade necessárias

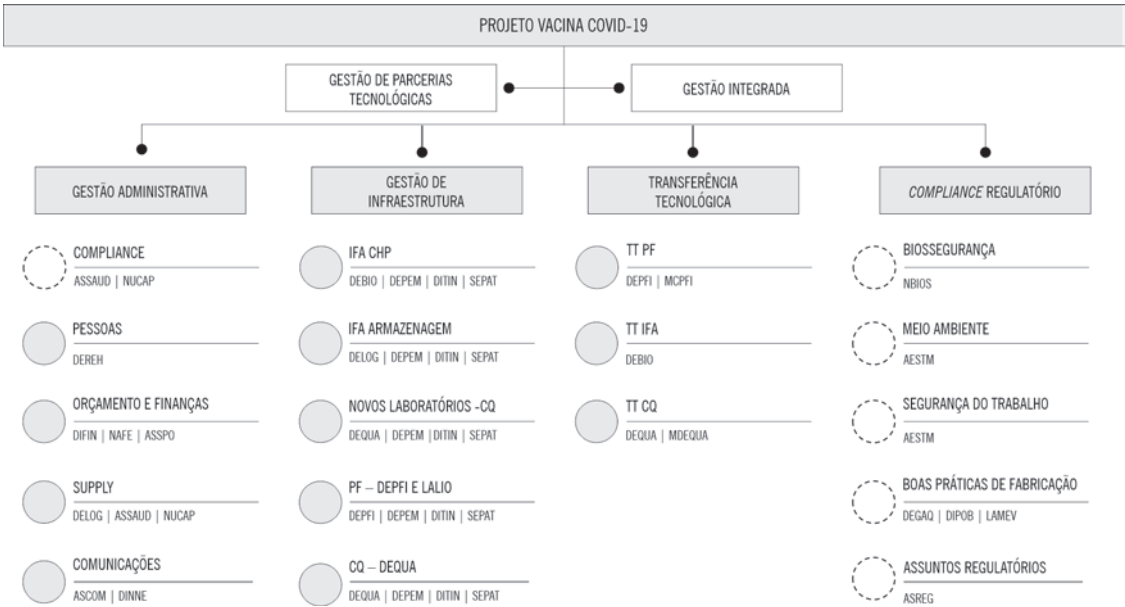
Fonte: elaborado pelos autores.

A abordagem metodológica almejou a redução e a simplificação das ferramentas e das rotinas de gestão, garantindo o cumprimento de premissas e requerimentos básicos que norteiam o gerenciamento de projeto na organização. Para cada uma das seis torres do projeto, definidas na EAP final do projeto (Figura 2), um líder foi designado.

Pelas características do projeto, os líderes das torres atuavam como gerentes de projetos, subordinados funcionalmente ao gerente do projeto da vacina Covid-19, que atuava como um gestor do programa, ligado à Diretoria de Bio-Manguinhos/Fiocruz. As torres de gestão administrativa, gestão de infraestrutura,

transferência de tecnologia e *compliance* regulatório, em razão do tamanho e da complexidade de escopo, foram desdobradas em frentes de trabalho. Para essas frentes também foram designadas lideranças específicas para a gestão das atividades, subordinadas aos respectivos líderes de torres. A Figura 3 representa a estrutura de organização do projeto.

Figura 3 – Estrutura de organização do projeto



Fonte: elaborado pelos autores.

Para que a estrutura de governança do projeto fosse capaz de monitorar e controlar os resultados almejados, estabeleceram-se comitês decisórios e consultivos com foco em validar e discutir, entre outros temas, as premissas, os direcionadores, os pontos críticos e os produtos gerados ao longo do projeto. Para facilitar a compreensão, pode-se sintetizar que se constituíram quatro tipos de comitês (Quadro 3).

Quadro 3 – Comitês da gestão do projeto

Comitê	Atribuições	Composição
Estratégico	<ul style="list-style-type: none">Acompanhamento do andamento do projeto e dos riscos ao cumprimento do cronogramaTomadas de decisões estratégicasApoio ao projeto dentro da instituição	<ul style="list-style-type: none">Diretoria Executiva de Bio-Manguinhos/FiocruzGerência da área de coordenação tecnológicaGerência do projetoFrente de parcerias tecnológicasParticipações eventuais de áreas funcionais (conforme demanda)

Quadro 3 – Comitês da gestão do projeto (continuação)

Comitê	Atribuições	Composição
Gestão	<ul style="list-style-type: none"> • Acompanhamento do andamento do projeto • Identificação dos riscos e problemas e oportunidades de mitigação • Identificação de pontos de decisões estratégicas • Levantamento e acompanhamento de indicadores específicos • Formalização de artefatos de gestão para uso pelas torres e frentes do projeto 	<ul style="list-style-type: none"> • Gestão integrada • Gerência do projeto • Gerentes das torres e líderes das frentes do projeto
Operacional	<ul style="list-style-type: none"> • Acompanhamento das demandas e atuações específicas para o projeto • Tomadas de decisões técnicas operacionais • Definição e acompanhamento de cronogramas detalhados de execução • Registro das entregas • Avaliação da qualidade das entregas 	<ul style="list-style-type: none"> • Gerentes das torres e líderes das frentes do projeto • Áreas funcionais envolvidas nas atuações • Empresas contratadas/parceiras
Consultivo	<ul style="list-style-type: none"> • Formalização da estrutura do processo de TT • Acompanhamento das fases da TT • Formalização de artefatos específicos para TT 	<ul style="list-style-type: none"> • Gerência do projeto • Gerente da torre de TT e líderes das frentes específicas

Fonte: elaborado pelos autores.

A manutenção das reuniões periódicas dos comitês garantiu agilidade e assertividade na tomada de decisões. Além disso, o alinhamento pleno entre os diversos atores envolvidos assegurou o cumprimento das etapas estabelecidas dentro de um prazo até então não alcançado em Bio-Manguinhos/Fiocruz.

O método de gestão do projeto

Os processos de gestão do projeto da vacina Covid-19 foram organizados seguindo as fases do ciclo de vida de um projeto estabelecidos pelo PMBOK® (do inglês, *Project Management Body of Knowledge*), conforme exposto na Figura 4.

Figura 4 – Fases do ciclo de gerenciamento de projetos



Fonte: elaborado pelos autores com base no *Project Management Institute* (2021).

Em razão das características do projeto de transferência de tecnologia da vacina contra a Covid-19, essas fases não ocorreram sequencialmente, como preconizado pelas boas práticas de gerenciamento de projetos. Muitas atividades precisaram ser iniciadas sem que o projeto estivesse formalizado e com planejamento concluído, isto é, sem que o escopo do projeto e os respectivos produtos a serem gerados em cada uma das torres e frentes de trabalho estivessem detalhados. Tal particularidade reforçou a importância da torre de gestão integrada, à qual coube lidar com ela durante todo o projeto da vacina para a Covid-19. Para cada uma das fases do ciclo de vida, foram definidos os processos de gerenciamento do projeto, incluindo atividades, responsáveis e instrumentos de gestão do projeto a serem utilizados.

No Quadro 4, sintetizam-se os principais artefatos de gestão do projeto, gerados para cada etapa do seu ciclo de vida. Eles são relevantes tanto para o acompanhamento institucional do avanço do projeto quanto para a guarda da memória institucional e o amadurecimento dos processos de gestão de projeto da organização em face dos aprendizados obtidos ao longo desse processo.

Quadro 4 – Artefatos da gestão do projeto

Artefato	Descrição	Fase do ciclo de vida
Termo de Abertura	Documento que formaliza o início de um projeto, confere autoridade ao gerente de projeto e agrupa todas as informações necessárias para a execução das atividades, bem como os principais marcos	Iniciação
Mapa de Partes Interessadas	Documento que tem a relação de todas as partes interessadas, suas informações e a estratégia de gestão adotada para cada uma delas	Iniciação
Declaração de Escopo	Documento para identificar as principais entregas e exclusões do projeto; também define expectativas que moldam o orçamento do projeto e as necessidades de recursos	Iniciação
Estrutura Analítica do Projeto (EAP)	Documento que formaliza os pacotes de trabalho que devem ser entregues por cada frente de trabalho do projeto	Planejamento
Cronograma Integrado	Relação de atividades encadeadas de maneira lógica no tempo com base em frentes e etapas de transferência de tecnologia e nos produtos das demais frentes	Planejamento e Execução
Plano de Comunicações	Documento que tem a relação dos assuntos que serão comunicados no projeto, seus receptores, emissores, os métodos de comunicação e a frequência	Planejamento
Plano de Gerenciamento de Riscos e Problemas	Documento que tem a relação dos riscos identificados no projeto e suas ações mitigatórias, bem como os problemas concretizados	Planejamento e Execução

Quadro 4 – Artefatos da gestão do projeto (continuação)

Artefato	Descrição	Fase do ciclo de vida
Reporte Semanal do Projeto	Documento que aponta para a Diretoria os principais avanços semanais do projeto, bem como os problemas e riscos existentes e as respectivas ações de contenção	Monitoramento e Controle
Relatório de Fechamento das Frentes e Torres	Documento que formaliza a passagem de conhecimento das atividades das frentes do projeto para as áreas funcionais envolvidas	Encerramento
Plano de Transição das Torres e Frentes	Documento que apresenta as entregas e os prazos que determinam o encerramento de cada frente como projeto e o início do gerenciamento da rotina da temática em questão pelas áreas-fim de Bio-Manguinhos/Fiocruz	Encerramento
Relatório de Encerramento do Projeto	Documento que formaliza as lições aprendidas e apresenta os resultados qualitativos e quantitativos gerados pelo projeto	Encerramento

Fonte: elaborado pelos autores.

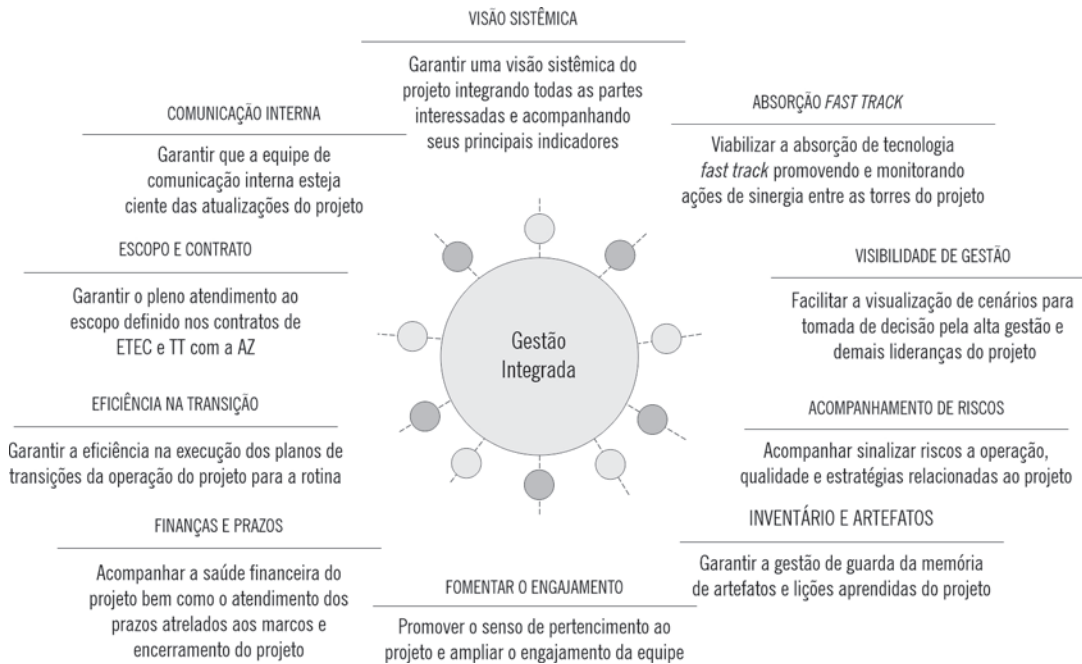
Nesse contexto, construiu-se uma rotina para gestão, na qual se trabalhou com as lideranças da linha de frente de atuação do projeto conjuntamente com o gerente das torres.

AS TORRES DO PROJETO DA VACINA COVID-19

Torre da gestão integrada

A torre de gestão integrada cumpriu diversas metas importantes no projeto, das quais três são destacadas. A primeira foi a concepção e o gerenciamento da metodologia de governança e gestão do projeto. A segunda envolveu a construção de uma visão integrada entre todas as torres e frentes do projeto, em termos de escopo e prazos de execução. A terceira englobou o alinhamento da integração entre as frentes do projeto e as áreas de Bio-Manguinhos/Fiocruz, incluso todo o planejamento de transição dos marcos do projeto, para que a produção da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz fosse internalizada. Na Figura 5, descrevem-se as principais responsabilidades da gestão integrada no projeto.

Figura 5 – Principais responsabilidades da torre de gestão integrada



Fonte: elaborado pelos autores.

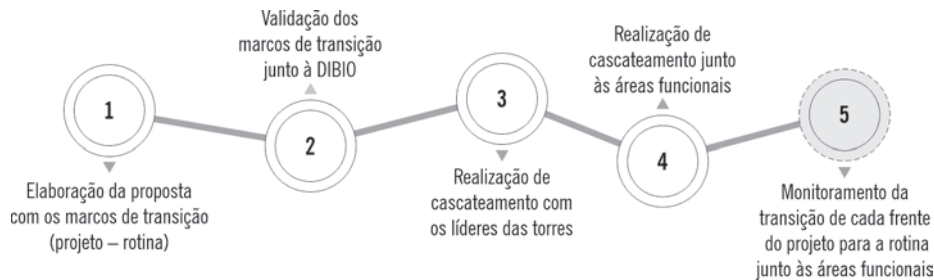
Essa atuação se desdobrou em diversas dimensões, das quais destacam-se as seguintes:

- *Tomada de decisão* – Facilitação das tomadas de decisões, por meio de consolidação e análise de informações integradas do projeto, construção de cenários, com destaque dos riscos e benefícios.
- *Engajamento* – Implementação de mecanismos para ampliação do engajamento individual, entre a equipe do projeto e com as áreas de rotina da instituição, a fim de potencializar o sucesso na execução do projeto.
- *Riscos* – Mapeamento, análise e tratamento dos riscos, evitando que se tornassem problemas que prejudicassem a execução do projeto.
- *Memória institucional* – Guarda da base de conhecimentos gerados no projeto, incluindo documentos intermediários, resultados e lições aprendidas, para projetos futuros e melhoria das práticas institucionais, assim como para o atendimento a demandas legais e/ou de controle.
- *Transição* – Mapeamento dos limites de atuação entre o projeto e as atividades de rotina da instituição, alinhamento e comunicação dos marcos de transição de processos, atividades e responsabilidades, para que não houvesse nenhuma lacuna na institucionalização das rotinas, à medida que o projeto fosse concluído.

Cabe destacar dois artefatos essenciais como fatores decisivos para o sucesso do projeto: o plano de transição e o monitoramento de riscos. A gestão integrada teve um acompanhamento diário de ambos para que o projeto tivesse o êxito em um contexto de pandemia.

O plano de transição foi construído, especificamente para cada frente do projeto, definindo o marco do cronograma que seria o seu encerramento, facilitando a pactuação institucional para que a transição de responsabilidades do projeto para as áreas de rotina ocorresse beneficemente ao sistema. O plano de transição foi importante para clarificar a toda a organização a expectativa temporal de término do projeto, fazendo com que as absorções de responsabilidades pelas áreas ocorressem rápida e eficientemente. Na Figura 6, expõe-se sinteticamente o fluxo de criação e acompanhamento dos planos de transição.

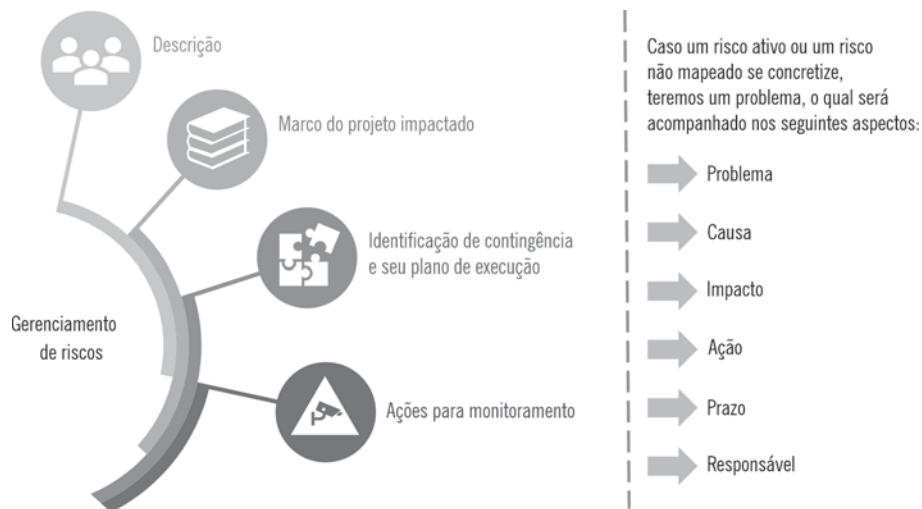
Figura 6 – Fluxo de transição das atividades do projeto para rotina



Fonte: elaborado pelos autores.

O monitoramento de riscos é gerir o projeto usando como norteador de priorização, monitoramento e ação dos riscos relacionados ao atendimento do cronograma, entregas, contratos, dentre outros, que possam interferir na execução rápida desse projeto. Nessa abordagem, também se estabeleceu um limiar em que um risco se torna um problema, o que indicaria a necessidade de sinalização e apoio da alta direção da instituição. Com esse acompanhamento, foi possível monitorar riscos com antecedência suficiente para implementar ações ou mitigações eficazes para evitar prejuízos ao cronograma do projeto. Na Figura 7, ilustra-se a lógica de monitoramento de riscos implementada.

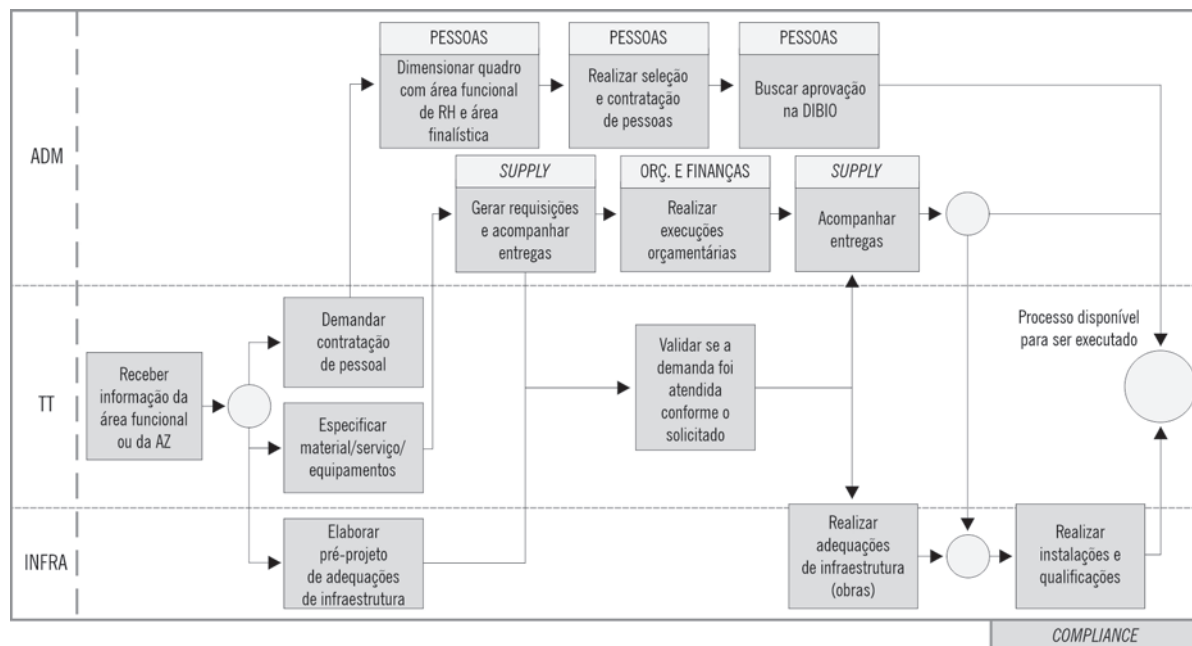
Figura 7 – Etapas do gerenciamento de riscos



Fonte: elaborado pelos autores.

Para ilustrar os desafios da gestão integrada no que tange à integração das diferentes torres/frentes, na Figura 8 exemplifica-se, resumidamente, um conjunto de ações, em diferentes frentes, necessárias para produzir o Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) Covid-19 nacional. Destaca-se que o *Compliance* (exposto na Figura 8) engloba todas as torres.

Figura 8 – Representação das frentes e ações da gestão integrada



Fonte: elaborado pelos autores.

Um marco crítico do projeto é a produção e fornecimento da vacina com o IFA nacional e envolve atividades sob responsabilidade de todas as torres. Logo, caso uma das frentes não tivesse êxito, o marco do projeto não seria atingido. Assim, destaca-se a importância da integração e sincronização das diversas ações do projeto, além da identificação da sua relação de interdependência. Em razão do volume de atividades e do mapeamento dos caminhos críticos, foi necessário focar esforços nas ações certas, para que fossem concluídas no menor prazo possível, uma vez que a dimensão de tempo era o principal fator de restrição do projeto.

Torre de gestão de parcerias tecnológicas (GPT)

A torre de gestão de parcerias tecnológicas teve como principal escopo atuar na gestão da parceria entre Bio-Manguinhos/Fiocruz e a AstraZeneca, o que foi realizado por meio da gestão do relacionamento, das negociações dos contratos e demais instrumentos jurídicos relacionados a essa parceria.

Em todas as parcerias pregressas de transferência de tecnologia, o principal instrumento jurídico que norteara a relação entre Bio-Manguinhos/Fiocruz e o parceiro era o contrato de transferência de tecnologia. Uma vez que não existia vacina totalmente desenvolvida e registrada, não era viável a formalização de um contrato de transferência tecnológica no formato tradicional. Assim, o principal desafio foi encontrar um modelo de contratação administrativa e jurídica que, ao mesmo tempo, pudesse acelerar e fomentar o desenvolvimento de uma vacina e permitir a internalização da tecnologia para posterior registro no Brasil.

A encomenda tecnológica (ETEC) prevista no marco legal de inovação foi definida como esse instrumento em razão de sua aplicabilidade e compatibilidade com as características desse processo: 1) rota tecnológica; 2) existência de riscos tecnológicos; 3) ausência de produto específico no mercado nacional e internacional; 4) interesse em pesquisa e desenvolvimento pelo setor industrial nacional. O histórico de definição, elaboração e assinatura da ETEC está descrito no capítulo 4. Esse contrato englobou o escalonamento do processo produtivo do parceiro, o fornecimento de IFA suficiente para produzir mais de 100,4 milhões de doses e a transferência da tecnologia do processamento final da vacina.

Além da ETEC, foram necessários outros instrumentos jurídicos para a operacionalização de toda a internalização da tecnologia e produção da vacina em Bio-Manguinhos/Fiocruz, como o contrato de transferência de tecnologia para a produção da IFA nacional (CTT) e os instrumentos citados no Quadro 5, necessários à complementação dos contratos.

Quadro 5 – Instrumentos necessários à contemplação dos contratos

Instrumento	Descrição
Acordo/Plano Regulatório	Define as condições gerais, iniciativas e responsabilidades específicas a serem atribuídas a cada um dos parceiros, com o objetivo de apresentar os pedidos de registro inicial e pós-registros necessários durante o período da transferência de tecnologia
Acordo de Farmacovigilância	Cobre os métodos e procedimentos os quais as partes concordaram em usar a fim de cumprir com suas responsabilidades regulatórias em relação à farmacovigilância da vacina
Acordo de Qualidade	Define as condições gerais aplicadas aos parceiros, a fim de atender às exigências de BPF e da autorização de comercialização em relação ao IFA e à vacina acabada

Fonte: elaborado pelos autores.

Em razão do CTT, houve a necessidade de contratualizações com empresas prestadoras de serviços para produção de bancos de células e vírus semente, bem como para execução de testes de controle em processos necessários para implementação do processo produtivo do IFA. Além disso, foram necessárias a negociação e a formalização de um contrato de suprimentos, assinado em junho de 2021, para fornecimento de lotes adicionais de IFA importado para a produção adicional de doses de vacina. A aquisição desses lotes adicionais resultou de uma estratégia para que não houvesse risco de descontinuidade de fornecimento de vacina para o Programa Nacional de Imunizações, até que Bio-Manguinhos/Fiocruz pudesse comercializar a vacina produzida internamente.

As assinaturas dos contratos da ETEC, do CTT e de suprimentos demandaram a formalização de aditivos no contrato da ETEC. A negociação desses contratos foi conduzida por um comitê envolvendo a Diretoria de Bio-Manguinhos/Fiocruz, a Presidência da Fiocruz, a Procuradoria Federal/Advocacia-Geral da União (PF/AGU), a Coordenação de Gestão Tecnológica da Fiocruz (Gestec), a Coordenação Tecnológica de Bio-Manguinhos/Fiocruz (Cotec), o Núcleo de Inovação Tecnológica de Bio-Manguinhos/Fiocruz (NIT), a gestão do projeto e líder da torre de Gestão da Parceria Tecnológica. Por parte da AstraZeneca, participavam diretoria jurídica e de desenvolvimento de negócios, área de projetos, presidência da AstraZeneca no Brasil e representantes da AstraZeneca na América Latina. Cabe ressaltar que especialistas eram envolvidos quando determinados temas demandavam discussões aprofundadas.

Com base na formalização desses instrumentos pela torre da gestão da parceria tecnológica, os desdobramentos e interfaces com as torres de transferência tecnológica, *compliance* regulatório e gestão administrativa eram realizados para garantir alinhamento dos requisitos técnicos, administrativos e jurídicos definidos nos instrumentos firmados com o parceiro tecnológico. Isso também foi necessário para o desenvolvimento das atividades de transferência de tecnologia em alinhamento aos requerimentos regulatórios e legais e para as demais contratualizações com empresas prestadoras de serviços tecnológicos e/ou provedoras de equipamentos/insumos realizados pela torre de gestão administrativa. Os principais resultados obtidos nessa torre são:

- Memorando de entendimento com a empresa AstraZeneca para formalização preliminar da ETEC – 31/07/2020.
- Contratualização da encomenda tecnológica (ETEC) junto à AstraZeneca – 08/09/2020.
- Complementação do contrato ETEC com a formalização dos seguintes anexos:
 - Acordo Regulatório – 06/10/2020;
 - Acordo de Farmacovigilância – v1: 26/10/2020; v2: 15/02/2021;
 - Acordo da Qualidade – 24/09/2020.
- Complementação do contrato ETEC com a formalização dos termos aditivos – I: 18/01/2021; II: 04/02/2021; III: 22/04/2021;
- Contratualização da Transferência de Tecnologia (CTT) junto à AstraZeneca – 01/06/2021;
- Complementação do CTT com a formalização dos seguintes anexos:
 - Acordo da Qualidade – em andamento;
 - Acordo de Farmacovigilância – em andamento.
- Contratualização do fornecimento de lotes adicionais de IFA junto à AstraZeneca – 15/06/2021:
 - Aditivo do Contrato de Fornecimento – em andamento.

Torre de transferência tecnológica (TT)

A torre de transferência tecnológica teve como escopo garantir a absorção de tecnologias, conhecimentos e processos para viabilizar a execução do processamento final da vacina, produção do IFA, metodologias analíticas para controle de qualidade e controle em processo e demais atividades de suporte à cadeia produtiva e de fornecimento da vacina para o Ministério da Saúde. Incluiu a formulação e a implementação de estratégia e planejamento da internalização da produção e controle de qualidade e atividades de suporte nas rotinas do instituto. Para tal, foi necessário coordenar as etapas de transferência de tecnologia em conjunto com as demais torres e frentes do projeto da vacina para a Covid-19 e as áreas funcionais de Bio-Manguinhos/Fiocruz para incorporação da cadeia produtiva e de fornecimento da vacina.

A manutenção dessas interfaces teve como objetivo garantir a disponibilidade de pessoas, equipamentos, instalações, reagentes e demais insumos para operacionalização da cadeia produtiva, bem como assegurar o cumprimento dos requisitos regulatórios e a transferência do conhecimento dos processos produtivos, de controle de qualidade e de suporte para as áreas funcionais de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Cabe destacar a importância da interface com as áreas de produção, controle e garantia da qualidade, logística, engenharia e manutenção, engenharia industrial, entre outras, conforme ilustrado na Figura 2.

Internamente ao projeto, a torre de gestão administrativa precisava assegurar que os recursos (insumos, equipamentos, pessoas, entre outros) estavam disponíveis conforme cronograma da transferência de tecnologia,

bem como as instalações adequadas e em conformidade para a incorporação da tecnologia. As interfaces com as frentes da torre de infraestrutura e com a torre de *compliance* regulatório foram permanentes ao longo do projeto para viabilizar as novas instalações necessárias, bem como todas as adequações das instalações existentes que estavam relacionadas com os processos produtivos, de controle de qualidade e de logística, incluindo aquelas necessárias para instalação e/ou adequação de equipamentos e atendimento dos requisitos regulatórios. No âmbito dessa torre, foi mantida também interface direta com o parceiro de transferência de tecnologia para garantir o fluxo de informações técnicas e requisitos imprescindíveis à implementação dos processos internamente a Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Normalmente, por envolverem processos e produtos de alta complexidade técnica, com requisitos bem específicos, um projeto de transferência de tecnologia clássico dura entre cinco e dez anos até a completa implementação do produto e seu registro junto à Anvisa. Adicionalmente, uma transferência de tecnologia normalmente se inicia após a conclusão das etapas de desenvolvimento do produto, escalonamento, ensaios clínicos e registro do produto.

Entre os principais desafios dessa torre estava a necessidade, em razão do estado de pandemia, da realização da transferência tecnológica em um período de aproximadamente um ano, conforme exposto no capítulo 8. Isso demandou o início das discussões técnicas com o parceiro de transferência tecnológica ainda com o produto em fase de ensaio clínico e escalonamento. Além disso, foi considerada a concomitância das trocas de informações sobre o processamento final, produção de IFA e controle de qualidade. Esses aspectos diferem de uma transferência de tecnologia comum, em que as etapas são discutidas e implementadas em fases sequenciais, segregadas por marcos bem definidos.

Tornaram-se necessárias uma coordenação das áreas funcionais e diversas análises de cenários para garantir a redução de impactos da implementação dos novos processos em outros projetos de transferência de tecnologia em curso e na produção dos demais produtos, fornecidos para o Programa Nacional de Imunizações. Cabe ressaltar a dificuldade de implementação de um processo totalmente novo, baseado no uso de tecnologias de materiais descartáveis, para um produto de altíssima urgência e elevada demanda, o que exigia um prazo curto de internalização dessa tecnologia e o ineditismo da plataforma tecnológica de adenovírus/vetor viral para Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Outro ponto importante para garantir a celeridade do processo foi a possibilidade de troca de informações técnicas mesmo antes da assinatura do CTT, o que somente foi possível pois a ETEC previu a internalização desde a etapa inicial do processo, ou seja, desde a produção do IFA até a disponibilização do produto pronto para o PNI.

As restrições de pessoal nas áreas foi outra questão desafiadora na operacionalização da produção da vacina, inicialmente por conta da qualificação necessária em razão da especificidade dos processos. Ao mesmo tempo que era necessário maior volume de colaboradores para as novas atividades, houve afastamento de diversos profissionais por conta do contexto da pandemia. Foi necessário um trabalho intenso com as frentes de pessoas e de planejamento de cadeia produtiva, além das áreas produtivas e da assessoria de engenharia industrial, para identificação de alternativas de estratégia de provimento e gestão de pessoal.

FRENTE DE TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA DO PROCESSAMENTO FINAL (TT PF)

A frente de transferência de tecnologia do processamento final (TT PF) teve como principal objetivo viabilizar juntamente com as áreas funcionais a absorção do conhecimento para internalizar o processamento final da vacina. Adicionalmente, internalizou as metodologias analíticas relacionadas a essa etapa, assim como as

atividades de suporte, viabilizando o fornecimento da vacina para o PNI, tomando por base o IFA importado no âmbito do contrato da ETEC.

Os processos internalizados foram armazenagem do IFA importado, preparo de solução-tampão, descongelamento de IFA, cálculos para a formulação, envase, inspeção visual (automática e manual), rotulagem, embalagem e armazenagem do produto final. Cabe ressaltar que, juntamente com esses processos, existe uma série de controles em processo e controles na cadeia logística que precisaram ser implementados e/ou adequados em razão da especificidade do produto, descritos na frente de controle de qualidade.

Para implementação dos processos e de seus controles, foi necessária a elaboração, pelas áreas funcionais de Bio-Manguinhos/Fiocruz, de cerca de cinquenta novos documentos contemplando procedimentos, protocolos de produção, protocolos de validação e demais documentos regulatórios.

Um ponto desafiador foi a necessidade, em razão da limitação física das áreas, de redução do tamanho dos lotes comerciais, o que gerou o aumento do quantitativo de lotes a serem produzidos, para garantir o atendimento dos 100,4 milhões de doses iniciais da vacina. Para atender a essa demanda, foi imprescindível a interface com a frente de planejamento produtivo que atuou com as áreas funcionais de toda a cadeia produtiva e com o grupo de planejamento de produção integrado para acomodar essa ampliação no volume de lotes a serem produzidos, controlados e entregues ao Ministério da Saúde.

Houve estreita interface também com o Projeto MCPFI – Melhorias CPFI. Essa interface contribuiu para viabilizar as adequações das instalações das áreas de processamento final e/ou adequação dos equipamentos necessários para iniciar a produção da vacina e seu fornecimento para o PNI.

Em síntese, as principais entregas da frente TT PF foram:

- Criação da lógica funcional e operacionalização da área de armazenagem de IFA – dezembro de 2020;
- Recebimento do primeiro embarque de IFA – fevereiro de 2021;
- Produção dos primeiros lotes de produto – fevereiro 2021;
- Primeira entrega ao Ministério da Saúde (MS) dos lotes produzidos em Bio-Manguinhos/Fiocruz com IFA importado – março de 2021;
- Viabilização da entrega de 74 milhões de doses da vacina produzidas em Bio-Manguinhos/Fiocruz até 24/07/2021.

No Quadro 6, mostra-se um comparativo entre as produções de Bio-Manguinhos/Fiocruz nos anos de 2020 e 2021 (até outubro).

Quadro 6 – Comparação da produção de Bio-Manguinhos/Fiocruz

Produto	Doses fornecidas ao PNI 2020	Doses fornecidas ao PNI 2021*
Febre amarela	35.264.450	2.044.149
Pneumocócica 10-valente	7.055.856	4.914.012
Poliomielite inativada	7.816.400	8.000.000
Poliomielite oral	22.592.975	19.642.675
Rotavírus	4.556.792	5.979.120

Quadro 6 – Comparação da produção de Bio-Manguinhos/Fiocruz (continuação)

Produto	Doses fornecidas ao PNI 2020	Doses fornecidas ao PNI 2021*
Tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola)	31.223.030	16.353.894
Tetravalente viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela)	135.444	0
Vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz (Covid-19)	n/a	113.768.350
Total	108.644.947	170.702.200

Nota: quantitativos a serem entregues de cada vacina (com exceção da vacina para Covid-19) foram pactuados no acordo de cooperação técnica n. 2/2019, o qual abrange as demandas de 2019 a 2023.

Para a vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, foram pactuadas entregas por meio do TED n. 01/2021, MP n. 994/2020, TED n. 35/2021 e MP n. 1.048/2021.

*Dados de entrega até 25/10/2021.

Fonte: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2021.

FRENTE DE TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA DO IFA (TT IFA)

A frente de transferência de tecnologia do IFA (TT IFA) almejou viabilizar juntamente com as áreas funcionais a absorção do conhecimento para internalizar a produção do IFA da vacina e as metodologias analíticas relacionadas a essa etapa. Também foram considerados outros aspectos, como as atividades de suporte, de maneira a garantir o fornecimento da vacina totalmente nacionalizada para o Sistema Único de Saúde (SUS), conforme previa o CTT. Os processos internalizados foram: 1) preparo de meios de cultivo e soluções de purificação; 2) descongelamento de células e expansão celular; 3) biorreação; 4) lise celular; 5) clarificação; 6) purificação; 7) congelamento e armazenamento de IFA.

Cabe ressaltar que, conjuntamente com esses processos, existe uma série de controles em processo que precisaram ser implementados e/ou contratados de terceiros em razão da especificidade do produto, descritos na frente de transferência de controle de qualidade. Para implementação dos processos e seus controles, foi necessária a elaboração, pelas áreas funcionais de Bio-Manguinhos/Fiocruz, de mais de 290 novos documentos contemplando procedimentos, protocolos de produção, protocolos de validação e demais documentos regulatórios.

Os desafios de gestão de pessoas foram expressivos. Diferentemente da área de processamento final, que estava operacional e precisou sofrer adequações, a área de produção de IFA não estava operacional em Bio-Manguinhos/Fiocruz. Portanto, não existiam colaboradores dedicados que pudessem internalizar o conhecimento, os processos e, em consequência, a elaboração de toda a documentação necessária. Além disso, houve uma intensa atuação nas frentes de pessoas e de planejamento de cadeia produtiva, da área de produção de IFA e da assessoria de engenharia industrial, para identificação de estratégia de provimento e gestão de pessoal. Em razão da especificidade e da complexidade tecnológica dos processos, foi preciso identificar pessoas-chave, com experiência, para assumir cada etapa específica do processo, bem como para viabilizar em prazo exíguo as contratações e os treinamentos necessários, garantindo a implementação dos processos no tempo necessário.

Esses elementos se somaram a um contexto de demanda por aceleração máxima da internalização do processo de produção do IFA, uma vez que havia a indisponibilidade de grandes volumes de doses de IFA importadas para aquisição em face da demanda mundial. As principais entregas em consequência da atuação da frente TT IFA são:

- Elaboração dos documentos de processo e de validação;
- Recebimento de banco de células para teste de descongelamento – junho de 2021;
- Recebimento dos bancos de células e de vírus suficientes para produção de dez lotes de IFA – junho de 2021;
- Preparo de primeiro lote de meio de cultivo – junho de 2021;
- Primeiro teste de descongelamento – junho de 2021;
- Produção dos lotes de pré-validação – início em julho de 2021;
- Produção dos três primeiros lotes de validação com início, respectivamente, em 24/08/2021, 13/09/2021 e 02/10/2021;
- Início do processo de controle de qualidade do primeiro lote – outubro de 2021;
- Documentação regulatória;
- Entrega de doses de produto final produzidas com IFA nacional.

FRENTE DE TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA DE CONTROLE DE QUALIDADE (TT CQ)

A frente de transferência de tecnologia de controle de qualidade (TT CQ) teve como principal objetivo viabilizar juntamente com as áreas funcionais a absorção do conhecimento para internalizar as metodologias analíticas, relacionadas com os ensaios de controle de qualidade e controles em processo do IFA, produto final, matérias-primas e insumos da vacina, conforme previa a ETEC e o CTT. As principais metodologias analíticas internalizadas estão expressas no Quadro 7.

Quadro 7 – Metodologias analíticas internalizadas

Metodologias adequadas	Metodologias novas
<ul style="list-style-type: none"> • Aspecto: turbidez e opalescência • Aspecto: grau de coloração • Aspecto: partículas visíveis • Osmolalidade • pH • Volume extraível • Partículas subvisíveis • Integridade de fechamento do frasco • Esterilidade • Endotoxina • Biocarga 	<ul style="list-style-type: none"> • Determinação da concentração de partículas virais e da razão DNA e proteína por AEX-HPLC • Determinação de concentração de PS80 • Identidade qPCR • Determinação do título infeccioso por teste de infectividade • Razão entre partícula viral e título infeccioso (P:I) • Quantificação de DNA residual da célula HEK293 por qPCR • Determinação de proteína residual de célula HEK293 pelo kit Cygnus Technologies • Determinação de benzonase residual pelo kit Cygnus Technologies

Fonte: elaborado pelos autores.

Para implementação das metodologias analíticas, foi necessária a elaboração, pelas áreas funcionais de Bio-Manguinhos/Fiocruz, de diversos novos documentos contemplando procedimentos, laudos e protocolos de validação. Um dos desafios enfrentados foi a existência de limitações de capacidade analítica previamente à

implementação da vacina Covid-19 para o portfólio de produtos e projetos vigente. Somava-se a isso o planejamento de aumento próximo a 84% do volume de lotes a serem produzidos por Bio-Manguinhos/Fiocruz em 2021, quando comparado a 2020 (Quadro 6), o que demandou maior volume de lotes a serem controlados no ano de todos os produtos (incluindo a vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz), com a necessidade de implementar e validar as metodologias analíticas específicas para o produto em um tempo relativamente curto.

Para aumentar a capacidade de controle de qualidade, foi definida a construção de um novo laboratório para a realização de análises físico-químicas, coordenado pela torre de gestão de infraestrutura. Durante a primeira fase, para implementação dos ensaios analíticos da etapa de processamento final, houve estreita interface também com o Projeto de Melhorias MDequa. Esse projeto estava em andamento com o objetivo de garantir que as instalações atuais do Departamento de Controle de Qualidade (Dequa) se mantivessem em condições de atender aos requisitos regulatórios atuais e que pudessem ser expandidas para absorver novas metodologias para os novos produtos implementados. Essa interface contribuiu para viabilizar as adequações das instalações dos laboratórios existentes de controle de qualidade e/ou adequação dos equipamentos necessários, uma vez que não era possível esperar a operacionalização do novo laboratório para iniciar o fornecimento das vacinas para o PNI.

Em resumo, as principais entregas da frente TT CQ são:

- Elaboração dos procedimentos e laudos analíticos e de protocolos de validação;
- Execução dos ensaios para treinamento e viabilidade dos métodos;
- Execução dos ensaios para validação analítica e elaboração dos relatórios;
- Internalização dos ensaios para liberação de insumos e matérias-primas;
- Internalização dos ensaios para liberação do IFA importado recebido;
- Internalização dos ensaios de controle em processo do processamento final;
- Internalização dos ensaios para liberação dos lotes de IFA nacional.

FRENTE DA CADEIA PRODUTIVA (CP)

A frente da cadeia produtiva (CP) teve como principal objetivo definir a estratégia de absorção das atividades relacionadas à cadeia produtiva no planejamento integrado de produção do instituto. O objetivo dessa frente foi acelerar a incorporação dos novos processos na rotina e, ao mesmo tempo, minimizar os impactos no planejamento dos demais produtos a serem fornecidos ao Ministério da Saúde. Tais atividades estavam previstas inicialmente no escopo da frente de *supply*, mas em razão da demanda identificada com a incorporação da tecnologia, notou-se a necessidade de uma frente específica, vinculada à torre de gestão da transferência de tecnologia.

Essa incorporação na rotina de planejamento envolve a definição dos dados mestres (material, processo, entradas e saídas, estoques, entre outros) dentro do sistema integrado de gestão de Bio-Manguinhos/Fiocruz, o que se tornou um importante desafio em face da quantidade de novos itens, operações, espaços físicos e demais dimensões que precisaram ser retratados no sistema de planejamento e controle da gestão de manufatura da organização. Durante todo o processo, a frente gerenciava a relação com e entre as áreas funcionais internas, em especial as áreas de produção, controle de qualidade, área de planejamento e controle da produção, assessoria de engenharia industrial, além das frentes de transferência de tecnologia. Isso foi necessário para que houvesse o correto andamento desses processos quando absorvidos na rotina da organização, visando ainda otimizar os tempos de processo e *lead times* (tempos de atravessamento) de liberação do produto, garantindo segurança, qualidade e eficácia.

Dentre as principais interfaces, destaca-se a integração com a torre de gestão administrativa, à qual cabia garantir os recursos (pessoas, insumos, equipamentos, entre outros) para o planejamento da cadeia produtiva. Além disso, havia necessidade de alinhamento de cronograma e de trocas de informações técnicas com as demais frentes da torre de transferência de tecnologia.

Os principais desafios da frente foram inerentes a um planejamento da cadeia produtiva, em um contexto de tempo reduzido, plataforma tecnológica e processos de produção novos, sobretudo de IFA, em paralelo à manutenção das atividades já previstas de produção e fornecimento para a manutenção dos demais programas de saúde pública. Isso incluiu a necessidade de consolidação de todas as informações de estrutura de produção e controle de qualidade. Adicionalmente, foi necessário considerar o apoio ao estabelecimento dos fluxos operacionais internos para as fases de produção e controle de qualidade do produto e de suas etapas intermediárias. Além disso, esse processo subsidiou o sequenciamento de produção, ressaltando os gargalos e restrições de cada fase desse processo de forma a evitar rupturas no planejamento produtivo não apenas da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, mas também dos demais produtos fornecidos ao PNI.

Torre de gestão de infraestrutura (GI)

A torre de gestão de infraestrutura (GI) teve como escopo a construção das novas áreas e adequação das existentes no parque industrial de Bio-Manguinhos/Fiocruz para incorporar a tecnologia em suas diversas etapas – produção do IFA, processamento final e controle de qualidade, além das áreas de suporte. Para tal, foram identificados nas áreas funcionais e na torre de TT os requisitos técnicos específicos para execução dos processos produtivos e de controle de qualidade e, na torre de *compliance* regulatório, os requisitos de Boas Práticas de Fabricação, biossegurança e segurança do trabalho e meio ambiente.

Tornou-se então necessário coordenar a definição de pré-projetos juntamente com as demais torres e frentes do projeto da vacina para a Covid-19 e as diversas áreas funcionais de Bio-Manguinhos/Fiocruz, que serviram como base para prospecção de possíveis prestadores de serviços no mercado. Todo o processo de equalização e validação do escopo das propostas técnicas era gerenciado pela torre de gestão de infraestrutura, que elaborava a documentação técnica de contratação, a qual era complementada e conduzida pela frente de *supply* da torre de gestão administrativa.

Posteriormente à contratação, as frentes da torre de infraestrutura atuaram na gestão e fiscalização da execução das obras e adequações para verificar o atendimento aos escopos técnico e regulatório e cumprimento dos cronogramas das empresas, identificando potenciais desvios e atuando no gerenciamento das ações para resolução dos problemas. Cabia a elas também identificar e gerenciar eventuais mudanças de escopo que surgissem em razão de alterações de informações técnicas do parceiro tecnológico ou mesmo de novos requisitos identificados internamente.

Em conjunto com as áreas funcionais, com as frentes de transferência de tecnologia e com a torre de *compliance* regulatório, a torre de gestão de infraestrutura elaborou as especificações dos equipamentos necessários à internalização da tecnologia, garantindo alinhamento com os requisitos funcionais, de engenharia e regulatórios. Esses grupos integrados atuaram ainda no gerenciamento dos processos de instalação e posterior qualificação.

A torre de gestão de infraestrutura ficou responsável pelo gerenciamento da elaboração pelas áreas funcionais e pelas empresas contratadas de toda a documentação técnica necessária para apresentação aos órgãos regulatórios. Também coube a essa torre acompanhar ativamente as visitas/auditorias/inspeções técnicas rea-

lizadas pelos órgãos externos, por meio de apoio técnico nas respostas sobre o projeto, bem como pela gestão de eventuais necessidades de adequações, frutos de apontamentos das referidas visitas/auditorias/inspeções.

Após a entrega das áreas adequadas e a obtenção das certificações pertinentes, a torre se manteve atuante por um período chamado de *operação assistida* para suportar a transferência da operação da área para as áreas funcionais envolvidas, além de finalizar ajustes necessários em razão de apontamentos dos órgãos externos. Após esse período, formalizou-se a entrega de cada instalação, seus equipamentos e utilidades para as áreas funcionais responsáveis, em especial as de operação, manutenção e metrologia e validação, além daquelas de apoio regulatório. Pela especificidade dessa torre, as áreas de engenharia e manutenção, boas práticas regulatórias, segurança do trabalho e meio ambiente e biossegurança estiveram fortemente envolvidas em todo esse processo.

Em termos gerais, o principal desafio dessa torre envolveu o reduzido tempo disponível para as adequações e entregas das novas áreas, pela situação de pandemia. Além disso, as definições dos escopos das adequações de *layout*, instalações e utilidades e de equipamentos se basearam em informações técnicas de um processo ainda na etapa de escalonamento pelo parceiro tecnológico, portanto, sujeito a adequações. No modelo de atuação convencional, existem etapas bem distintas de definição sequencial dos projetos conceitual, básico e executivo e contratação de empresa para execução da iniciativa definida conforme esse último projeto.

Para garantir a agilidade, diversas atividades de discussão técnica de projeto foram paralelizadas juntamente às áreas de operação e às frentes de transferência de tecnologia do projeto, visando à elaboração de um pré-projeto que foi discutido com diversas empresas de engenharia e refinado para gerar propostas técnica e comercial contemplando o desenvolvimento do projeto conceitual, básico, executivo, e a sua execução. Para mitigar os riscos desse modelo exclusivo, o diferencial foi a integração constante dessa torre com as áreas funcionais, com as frentes da torre de transferência de tecnologia e com a torre de *compliance* regulatório.

Outro desafio foi lidar com limitação de espaço físico no campus e com a necessidade de desmobilização de equipamentos e atividades que ocupavam as áreas construídas a serem utilizadas, o que significou acelerar outros projetos internos de infraestrutura, bem como identificar uma solução para a realocação dessas áreas. Esse é um destaque que ilustra a mobilização de outras iniciativas que precisaram ser coordenadas pelo projeto, de maneira a viabilizar seus resultados para acomodação da cadeia produtiva da vacina.

Além das frentes descritas a seguir, para garantir a execução das adequações necessárias à internalização do processamento final e ao controle de qualidade da vacina, essa torre fazia interface direta com dois projetos de infraestrutura existentes no portfólio de Bio-Manguinhos/Fiocruz: o Projeto de Melhorias do Departamento de Processamento Final (DEPFI) e o Projeto de Melhorias de Dequa, cujos escopos envolviam adequações nas instalações existentes para atendimento a requerimentos regulatórios e técnicos para projetos de transferência de tecnologia específicos ou de aumento de capacidade.

FRENTE DE IFA CHP

O principal objetivo dessa frente era reformar as áreas existentes no Centro Henrique Pena (CHP) para viabilizar a implementação do processo de produção do IFA da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, o que incluía adequações de instalações, *layout* e utilidades do primeiro e do quarto pisos desse centro, ajustes nos equipamentos e sistemas existentes, além da instalação de novos equipamentos. O Centro Henrique Penna abriga a maior planta-piloto da América Latina, preenchendo uma lacuna na cadeia de inovação do país. A planta de protótipos destina-se ao aumento de escala de produtos desenvolvidos em bancada e à fabricação de lotes para

ensaios clínicos. O empreendimento permite incorporar tecnologias inéditas, ampliando a capacitação tecnológica e a produção de insumos estratégicos no Brasil (Fiocruz, 2021a).

Essa frente precisou compatibilizar e sequenciar os cronogramas de execução de todas essas iniciativas, estabelecendo uma interface constante com a frente de TT IFA, para garantir o alinhamento dos requisitos de processos; com a torre de *compliance* regulatório, visando assegurar atendimento aos requerimentos de Boas Práticas de Fabricação, Biossegurança e Segurança do Trabalho e Meio Ambiente; com a frente de *supply*, para a operacionalização da contratação dos serviços e das aquisições; e com as áreas funcionais de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Em razão da diversidade e da especificidade dos serviços de adequações a serem realizados por essa frente de trabalho, não foi possível realizar uma única contratação, o que gerou maior complexidade de gestão. Foram contratadas oito empresas de engenharia e/ou fabricantes de equipamentos para cumprir as principais entregas da frente, que foram:

- Adequação de *layout* e pontos de utilidades de uma área de aproximadamente 1.200 metros quadrados;
- Adequação nos sistemas de automação de 16 unidades de tratamento de ar;
- Adequações mecânicas em 16 unidades de tratamento de ar;
- Balanceamento e certificação de aproximadamente 1.900 metros quadrados de áreas classificadas;
- Adequação de equipamentos e sistemas existentes;
- Instalação e qualificação de cerca de 75 novos equipamentos de processo.

FRENTE DE IFA ARMAZENAGEM

O principal objetivo era identificar uma área existente para adequar, adquirir e instalar os equipamentos e sistemas necessários para o implementar o armazenamento do IFA e dos bancos de células e vírus semente da vacina Covid-19. A demanda por um local em Bio-Manguinhos/Fiocruz para armazenagem de IFA de outros produtos, bem como bancos de células e de vírus semente utilizados para a produção de vacinas, existia, porém se tornou mais crítica pelo expressivo volume previsto para recebimento do IFA.

O prazo entre definição de pré-projeto, contratação da empresa responsável por adequação, aquisição, instalação e qualificação de equipamentos para entrega da área completamente operacional era de no máximo quatro meses. Foram realizadas adequações de infraestrutura, utilidades, *layout*, sistema de ar condicionado, bem como instalação e qualificação de equipamentos. A área, com quatrocentos metros quadrados, 32 *freezers*, oito criotânques (equipamentos de armazenamento de banco de células) e sistema de monitoramento dos equipamentos de armazenamento, foi entregue totalmente funcional em dezembro de 2020.

FRENTE DE NOVOS LABORATÓRIOS: CONTROLE DE QUALIDADE (NL-CQ)

O principal objetivo da frente de novos laboratórios era a construção de um novo laboratório físico-químico para garantir a ampliação da capacidade de realização de análises de Bio-Manguinhos/Fiocruz e, consequentemente, a liberação de lotes de produto e de IFA. Tal iniciativa se tornou urgente, uma vez que o impacto da demanda pelo novo produto (vacina) representava um aumento estimado de cerca de 84% no quantitativo de lotes produzidos anualmente. Esse aumento impactou diretamente todas as áreas relacionadas com a cadeia produtiva e, em especial, as atividades de controle de qualidade.

Inicialmente, com base na avaliação de espaços construtivos no campus, foi definida a área para edificação do novo laboratório. Simultaneamente, houve a definição de pré-projeto e contratação da empresa responsável

pelo projeto e construção. A iniciativa contemplou a obra civil, a instalação de utilidades, incluindo gases especiais, de sistemas de ar condicionado, mobiliários e alguns equipamentos pertencentes às instalações (capelas de exaustão e autoclave, por exemplo).

A frente NL-CQ manteve integração permanente com o projeto melhorias Dequa (MDequa) e com o próprio departamento responsável pelas áreas de controle de qualidade, para definir a estratégia de migração dos equipamentos, colaboradores e das análises para as novas instalações, com foco em minimização dos impactos nas rotinas da unidade. A interface com o projeto MDequa também foi importante, uma vez que este projeto atua na expansão de outras áreas físicas para a realização de controle de qualidade. Assim, era fundamental que os cronogramas da frente novos laboratórios (NL-CQ) e do projeto estivessem integrados.

Inicialmente, a intenção era entregar o prédio operacional e que o projeto MDequa estivesse responsável pela migração do laboratório atual para as novas instalações. No entanto, em razão da necessidade de coordenação integrada de todas as atividades, a própria frente de NL-CQ passou a contemplar também o gerenciamento da transferência dos principais equipamentos das instalações atuais para as novas, ampliando seu escopo de atuação inicial, de forma a garantir suporte em qualquer adequação que se mostrasse necessária nas novas instalações. O prédio tem aproximadamente 1.450 metros quadrados de área construída, com dois andares funcionais e um piso técnico.

Torre de *compliance* regulatório (CR)

A torre de *compliance* regulatório (CR) garantiu que todas as ações definidas no escopo do projeto estivessem em conformidade com as normas e legislações aplicáveis, relacionadas a Boas Práticas de Fabricação (BPF), biossegurança, segurança do trabalho e meio ambiente, em face do ambiente regulatório a que o projeto estava submetido. Para garantir o cumprimento dos requerimentos regulatórios, cabia a essa torre a redução de riscos por meio do acompanhamento ativo das ações desenvolvidas pelas frentes dos projetos, pelas áreas funcionais relacionadas e pelo parceiro tecnológico.

Diferentemente das demais torres, essa não estava organizada por frentes de trabalho. A execução das atividades do projeto relacionadas a ela, apesar de coordenada pela própria, era desenvolvida diretamente pelas áreas funcionais responsáveis por garantir a conformidade regulatória nas temáticas específicas que consideram as áreas de segurança do trabalho, meio ambiente, biossegurança e Boas Práticas de Fabricação. Um dos principais desafios dessa torre foi a necessidade de garantir a conformidade regulatória de processos que ainda estavam sendo estabelecidos pelos parceiros tecnológicos e gradativamente transferidos para Bio-Manguinhos/Fiocruz. Em geral, as informações tecnológicas estão previamente estabelecidas, os projetos executivos das novas instalações são estabelecidos e validados pelas áreas regulatórias antes da sua contratação e fiscalizadas na construção e/ou adequação das instalações. No entanto, em razão das especificidades detalhadas da torre de transferência de tecnologia e de gestão da infraestrutura, todas essas atividades ocorreram paralelamente, exigindo uma forte integração entre todas as frentes dessas torres com a torre de *compliance* regulatório.

Além disso, coube a essa torre, juntamente com a assessoria de assuntos regulatórios, definir e conduzir toda a estratégia regulatória do projeto junto ao parceiro tecnológico e à Anvisa, incluindo as discussões para registro, pós-registro e Boas Práticas de Fabricação, descritas no capítulo 7. Nesse sentido, a Anvisa lançou o painel analítico que mostra o volume de reuniões realizadas entre as diversas áreas da agência regulatória e empresas desenvolvedoras de vacinas Covid-19, empresas representantes e governos, nas esferas federal, estadual e municipal (Anvisa, 2021).

Em face da pandemia, a Anvisa adotou uma série de medidas de flexibilização e priorização na avaliação de produtos para o enfrentamento do novo coronavírus, a fim de que a população brasileira obtivesse produtos com a qualidade devida no menor tempo possível. Ressalta-se que, para a estratégia de abastecimento nacional desse projeto, a autorização de uso emergencial da vacina Covid-19 e a submissão contínua para obtenção de registro foram essenciais.

O uso emergencial de vacinas foi regulamentado por meio de uma resolução na qual foram definidas as regras para que vacinas para Covid-19 pudessem ter o seu uso autorizado antes mesmo que todos os estudos e dados fossem finalizados. As vacinas autorizadas temporariamente para uso emergencial para a prevenção da Covid-19 seriam destinadas preferencialmente ao uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde, em caráter emergencial.

Nesse projeto, optou-se pelo envio de dados para autorização de uso emergencial da vacina produzida pelo Serum Institute, da Índia, que também é uma empresa licenciada junto à AstraZeneca. Enquanto isso, iniciou-se a submissão contínua de dados para registro da vacina produzida em Bio-Manguinhos/Fiocruz valendo-se de IFA importado; após esse passo, realizaram-se as etapas referentes à alteração pós-registro para inclusão de Bio-Manguinhos/Fiocruz como local de fabricação do IFA.

A fim de existir correto alinhamento sobre documentos, dados e estratégias regulatórias, houve diversas agendas de discussões entre a Anvisa, representantes de Bio-Manguinhos/Fiocruz e da AstraZeneca, visando à celeridade desse processo novo para todas as partes, o que resultou em grande benefício para a população com a disponibilização da vacina. Outro desafio dessa frente foram as questões de biossegurança, uma vez que a tecnologia transferida envolve um organismo geneticamente modificado (OGM), que segue normas específicas de biossegurança. OGMs são organismos manipulados geneticamente de modo a favorecer características desejadas (Ribeiro & Marin, 2012).

Para produção com OGM e/ou seus derivados, deve ser requerida pela instituição uma autorização à Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), vinculada ao Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC). O processo de obtenção da autorização inicia-se pela Comissão Interna de Biossegurança (CIBio) da instituição, que é componente essencial para o monitoramento e vigilância das atividades com OGM e seus derivados para fazer cumprir as normas de biossegurança. A CIBio e a CTNBio analisam as atividades de cultivo, produção, manipulação, transporte, transferência, importação, exportação, armazenamento, pesquisa, comercialização e descarte de OGM e seus derivados; os requisitos de infraestrutura das instalações; classificação quanto ao grau de risco e nível de biossegurança exigido; bem como medidas de segurança exigidas.

Após a obtenção do certificado de qualidade de biossegurança (CQB) e/ou das extensões incluídas no CQB, assim como da autorização das atividades, se faz necessário acompanhamento por meio de análises de riscos e inspeções anuais de biossegurança que visam identificar todos os fatores e situações de risco à saúde humana e ao meio ambiente para assegurar o cumprimento dos requisitos e níveis de biossegurança exigidos, além de fazer recomendações a todos os envolvidos sobre esses riscos e como manejá-los.

Além das análises de instalações e atividades, para comercialização de uma vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz se torna necessário obter a liberação comercial do produto junto à CTNBio, que envolve um processo de análise mais aprofundado sobre o OGM em questão, assim como realizar o monitoramento pós-liberação comercial. Logo, todo o processo de incorporação dessa vacina, dentro de instalações e procedimentos existentes ou adaptados ou novos nas áreas de Bio-Manguinhos/Fiocruz, relacionados tanto à produção como ao controle de qualidade, teve que seguir integralmente esse fluxo para regularização em relação aos requisitos de biossegurança.

Torre de gestão administrativa

A torre de gestão administrativa coordenou o provimento dos recursos necessários à transferência de tecnologia, à produção e à disponibilização da vacina para a sociedade brasileira, o que envolveu atividades de suprimentos, gerenciamento de recursos financeiros e humanos, comunicação e marketing do produto, em alinhamento com requisitos de *compliance* administrativo. Tendo como referência a operação da instituição nesse projeto e articulação de suas frentes e atividades de modo matricial, a torre administrativa do projeto constituiu algumas frentes de trabalho, que foram: gestão de pessoas, *supply*, orçamento e finanças, comunicação e marketing. Estas frentes, que formaram a estrutura da torre administrativa, defrontavam-se, prévia e prematuramente, com um senso de urgência sem precedentes, que demandavam uma velocidade de resposta diferenciada do cotidiano organizacional.

Numerosos foram os desafios enfrentados durante a execução do projeto no que se refere às atividades administrativas, que envolveram tanto a contratação da encomenda tecnológica quanto o processo de transferência de tecnologia. A emergência nas contratações e a escassez de insumos no mercado nacional e internacional foram exemplos evidentes de desafios interpostos à frente *supply*. A necessidade de provisão de força de trabalho qualificada e em tempo hábil para o processamento da produção constituiu o gargalo mais significativo. A luta intrincada, estabelecida nas redes sociais e nos demais canais de comunicação, promovendo crises de confiabilidade e credibilidade do projeto e do produto, antes mesmo de sua produção e disponibilização, potencializou os desafios desse projeto para a frente de comunicação.

Considerando-se a lógica pública como lócus de atuação desse projeto, é preciso destacar como desafio adicional a necessidade de se observarem os parâmetros legais a que se subordinam as aquisições e contratações e o respectivo uso dos recursos públicos. Dessa forma, com o intuito de garantir a conformidade de todos os processos administrativos operados no âmbito do projeto, foi reforçada a atividade de *compliance*, por meio de um núcleo dedicado ao projeto, com atuação matricial em todas as demais frentes, em conjunto com a assessoria jurídica e de suporte à auditoria interna. A opção por uma estrutura matricial teve o intuito de promover o alinhamento aos organismos existentes na estrutura da organização para garantia dos padrões institucionais, princípios constitucionais e legais. Em suma, garantia a cobertura vacinal em tempo e quantidade necessárias à redução dos danos provocados pela pandemia da Covid-19, e foi o principal balizador da articulação de atividades e funções administrativas e jurídicas dessa torre.

FRENTE DE PESSOAS

O principal objetivo da frente de pessoas era suprir a força de trabalho capaz de processar as demandas inerentes ao projeto. Isso incluiu a própria equipe do projeto e de toda a cadeia produtiva e de fornecimento para a disponibilização do produto central do projeto, a vacina para a Covid-19. Para tal, a frente foi responsável por dimensionar o quadro de pessoal adequado ao alcance dos objetivos estratégicos do projeto, o que incluiu seleção, contratação e treinamento dos colaboradores, alinhados ao perfil definido e dentro dos prazos requeridos. Essa frente foi estruturada para o gerenciamento dos processos essenciais de gestão de pessoas de suporte à internalização da tecnologia e produção da vacina para a Covid-19.

Os principais desafios enfrentados por essa frente envolveram os processos de dimensionamento e captação de pessoal em um cenário de curto espaço de tempo e de adequação às condições impostas pela situação pandêmica, que exigiam um funcionamento do ambiente de trabalho diferenciado, conforme plano de contingência de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Nesse contexto, cabe destacar a necessidade de absorção rápida de novos colaboradores para composição das equipes, sem que houvesse perda na qualidade da seleção, em razão dos perfis necessários

à indústria de biotecnologia e do cumprimento dos prazos segundo cronograma estabelecido e em alinhamento com os marcos do projeto. Além disso, foi necessário o dimensionamento do quadro para essa contratação sem parâmetros preestabelecidos no contrato de transferência de tecnologia, assim como o refinamento dos dados construídos por intermédio de comparabilidade com processos de grau de similaridade aproximado.

Diferentemente de outros projetos, em que todo o planejamento é passível de ser realizado anteriormente ao início da sua execução, nesse caso em específico houve diversas situações adversas. Por exemplo, percebeu-se a necessidade de criação e utilização de novas áreas ou linhas de produção, demandando a contratação imediata de colaboradores em curto espaço de tempo. Pode-se citar ainda a necessidade de operacionalização de uma terceira linha de envase da vacina da Covid-19, não planejada inicialmente.

As captações para a composição da equipe do projeto e para a ampliação das equipes nas atividades de rotina envolveram não apenas processos de seleção externa, mas o aproveitamento interno de pessoal. Isso gerou a necessidade de gestão de diferentes processos de captação, incluindo movimentação interna, novas contratações para as vagas dos colaboradores movimentados e processos de seleção externa.

Em razão da sua natureza, essa frente se configurou como uma das frentes de maior interação com as demais frentes do projeto e as diversas áreas funcionais, incluindo as áreas demandantes e a área de recursos humanos (RH). O RH foi o principal parceiro da frente de pessoas, no processo de recrutamento, seleção e contratação ou na realização de interface com outros parceiros (Fiocruz, outras unidades, doadores etc.) para a estruturação de equipes de treinamento técnico em equipamentos, processos ou até mesmo para a realização de *benchmarking* capaz de gerar a internalização de conhecimentos e práticas imprescindíveis aos processos da cadeia produtiva e de fornecimento da vacina para a Covid-19. Essa interação com as partes interessadas e o comprometimento com os resultados e marcos do projeto levaram aos resultados elencados a seguir:

- Contratação de colaboradores com tempo médio de 15 dias;
- Análise de pertinência para as vagas temporárias executadas;
- Proximidade com as áreas funcionais para tratar de possíveis desvios (jornada, urgência de contratação, aumentos de quadro não previstos etc.);
- Mapeamento de perfis e desempenho para aproveitamento interno de colaboradores agregados ao projeto;
- Treinamento de colaboradores em equipamentos e processos fundamentais à operação de produção, qualidade e atividades de apoio.

Orientada pelos processos de gestão de pessoas supracitados, essa frente teve como compromisso a entrega de produtos como os especificados no Quadro 8.

Quadro 8 – Processos e produtos da gestão de pessoas

Processos de gestão de pessoas	Produtos da frente pessoas
Agregar pessoas	<ul style="list-style-type: none"> • Plano de prospecção da força de trabalho • Processo de atualização da prospecção da força de trabalho de acordo com o avanço dos marcos do projeto
Aplicar pessoas	<ul style="list-style-type: none"> • Processo de ambientação de novos colaboradores
Recompensar pessoas	<ul style="list-style-type: none"> • Plano de reconhecimento profissional para futura empregabilidade em áreas funcionais
Desenvolver pessoas	<ul style="list-style-type: none"> • Programa de treinamentos técnicos operacionais
Manter pessoas	<ul style="list-style-type: none"> • Planos de comunicação interna para estímulo ao engajamento
Monitorar pessoas	<ul style="list-style-type: none"> • Processo de avaliação de perfil e de desempenho nas atividades • Processo de acompanhamento da demanda da força de trabalho (horas ordinárias e extraordinárias) • Paineis de acompanhamento dos custos e investimentos em pessoal para o projeto

Fonte: elaborado pelos autores.

FRENTE DE ORÇAMENTO E FINANÇAS (OF)

Os principais objetivos da frente de orçamento e finanças envolviam o planejamento da execução do orçamento do projeto, com base na definição de diretrizes de execução orçamentária considerando as diversas fontes de receita, o monitoramento e controle do orçamento e a coordenação da execução do estudo de viabilidade econômica do projeto. Essa frente se inseriu em um contexto de um cenário econômico mundial em crise endêmica que demandou aos órgãos públicos envolvidos na utilização de recursos de combate à pandemia um nível de responsabilidade expressivo ante a necessidade de prestação de contas, não somente às esferas financiadoras, mas principalmente à sociedade civil.

Entre os desafios mais significativos dessa frente está o uso dos recursos liberados pelo Ministério da Saúde nas diversas fontes orçamentárias, que têm restrições temporais distintas, dada a natureza do orçamento de guerra. Com essa estratégia, foi possível separar das demais despesas presentes no orçamento-geral da União as despesas extraordinárias e emergenciais necessárias no momento para o país combater a Covid-19. Dessa forma, fica garantido que os gastos extras do momento não se transformarão em gastos permanentes (Brasil, 2020a). Os principais recursos desse projeto foram oriundos de medidas provisórias editadas pelo governo federal e de recursos de empresas doadoras.

O prazo para a execução dos recursos das medidas provisórias foi de aproximadamente quatro meses. Considerando-se os tempos usuais de compras e contratações na administração pública federal, a qual definiu condições especiais em razão da pandemia, esse prazo se mostrou muito desafiador. Essa condição legal, característica da origem desse recurso, tornou necessária a mobilização de diversas áreas da instituição para definição da estratégia de execução desse orçamento, mesmo com muitas informações técnicas do parceiro tecnológico ainda pendentes.

Ao se implementarem rotinas e processos da frente de orçamento e finanças, outro desafio se fez presente: o de monitorar constantemente os saldos das diversas fontes de orçamento do projeto, incluindo as medidas

provisórias e recursos oriundos de doação, além da alocação adequada das demandas do projeto a cada uma dessas fontes. Como incremento de oportunidade e desafios, além das fontes de recursos citadas, um grupo de empresas procurou a instituição para que pudesse agregar valor, a título de doação, a fim de auxiliar o processo de produção e da transferência de tecnologia da vacina para a Covid-19. Nessa parceria, foram destinados aproximadamente R\$ 106 milhões, operacionalizados pela Fundação de Apoio, por meio do Programa Unidos Fiocruz (Fiocruz, 2021b).

A frente de orçamento e finanças manteve estreita e irrestrita interface com a frente de *supply*. Essa interface ocorreu principalmente em razão da necessidade de definição da alocação das demandas às fontes de recurso e da visão global das aquisições do projeto em valores financeiros por tipo de despesa (consumo, equipamento, serviço, etc.) e por processo produtivo. Isso foi importante, pois possibilitou a geração de análises gerais e integradas dos investimentos estimados e realizados em todas as frentes do projeto e por diferentes fases da transferência de tecnologia. Em relação às áreas funcionais da unidade, a frente de orçamento e finanças contou com a atuação matricial das áreas responsáveis pelo orçamento, análises financeiras e econômicas (NAFE) e contabilidade e finanças, envolvidas diretamente na estratégia e em processos centrais de orçamento e finanças da unidade.

Outro grande desafio da frente foi executar um estudo de viabilidade econômico-financeira (EVEF) do projeto, considerando a conjuntura da pandemia e das vacinas desenvolvidas para combatê-la, além das incertezas associadas aos processos internos em estabelecimento para a internalização da tecnologia, o que configurava um cenário de instabilidade para o estabelecimento das premissas necessárias ao EVEF. Para minimizar os impactos desses desafios, houve estreita interface com as áreas funcionais do instituto, em especial do núcleo de análises econômicas e financeiras, além das áreas da cadeia produtiva e de fornecimento, para estabelecimento das premissas. A integração com as demais frentes do projeto foi primordial. Apesar da complexidade do contexto, esse estudo se mostrou fundamental para a verificação da sustentabilidade econômica e financeira de longo prazo do projeto.

Os principais resultados obtidos da atuação dessa frente foram a execução (empenho) do valor recebido nas medidas provisórias dentro do prazo, não havendo perda de recurso orçamentário por parte de Bio-Manguinhos/Fiocruz; a materialização de um painel de monitoramento dos saldos dos recursos provenientes de doadores, para melhor utilização de cada um ante as demandas de aquisição; e a conclusão do EVEF, o que permitiu uma adequada apropriação de custos do processo produtivo da vacina e o estabelecimento coerente de preços e margens dos produtos gerados.

FRENTE DE *SUPPLY*

O principal objetivo da frente de *supply* era contratar serviços e adquirir insumos e equipamentos para o projeto, resultado da operação logística que compõe a cadeia de suprimentos de produção e fornecimento da vacina para a Covid-19. Essas contratações incluíam obras e serviços de engenharia, serviços especializados, equipamentos e outros materiais permanentes (materiais com mais de dois anos de vida útil), materiais de consumo direto e indireto. Portanto, a frente de *supply* englobou ampla variedade de itens necessários para a internalização do processo produtivo vinculado à produção da vacina para a Covid-19, tanto na fase do projeto em que se processa Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) importado, quanto na produção de IFA integralmente na unidade. Essa frente envolveu o processamento de um volume expressivo, incluindo cerca de setecentos itens e em torno de 150 contratações de serviços.

Com o cenário pandêmico e o caráter emergencial do contexto para produção de vacina para o enfrentamento da referida crise no Brasil, tal frente tinha como exigência central a máxima celeridade nos processos para que, em tempo recorde, os recursos e serviços estivessem disponíveis para viabilizar a produção e o fornecimento da vacina. Entretanto, como prescreve a legislação correlata a compras e contratações no serviço público, atual lei n. 14.133 (Brasil, 2021b) (que revoga a lei n. 8.666, de 1993), existe um ritualismo burocrático para essas contratações que deve ser observado para a garantia de eficiência das compras públicas que não se alinhavam com o contexto da pandemia, o que, conforme supramencionado, exigia celeridade e pronto atendimento dos itens para a internalização da tecnologia e da produção.

Visando à redução da temporalidade dos procedimentos de compra nos moldes públicos, considerando a lisura dos certames, foi editada, pelo governo federal, a Lei da Pandemia (n. 13.979/20) (Brasil, 2020b), na qual uma das diretrizes é a desburocratização temporária dos processos administrativos de compras de itens relacionados ao enfrentamento da pandemia. Com a publicação dessa normativa, foi possível a operação logística de parte expressiva dos insumos que deveriam ser utilizados no processo produtivo da vacina em tempo inferior ao fluxo legal normalmente estabelecido. Como reforço dessa necessidade de flexibilização, o governo, em março de 2021, emitiu uma segunda lei, n. 14.124/21 (Brasil, 2021c), na qual o objetivo maior era a dispensa das licitações em caráter excepcional para todas as aquisições relacionadas diretamente à vacinação contra a Covid-19. Para apoiar ainda o atendimento ao desafio de aquisições para itens destinados à produção da vacina, em abril de 2021 foi emitida uma medida provisória (n. 1.047/21) (Brasil, 2021d) em apoio à lei n. 14.121/21 na flexibilização dos processos de compras para insumos, serviços ou qualquer outra contratação relacionada à produção de vacinas no enfrentamento da pandemia. Essas normativas foram fundamentais para apoiar a aceleração dos processos administrativos relativos às compras e contratações. Acrescenta-se aos desafios aquele apresentado na frente orçamento e finanças, do prazo de execução dos recursos oriundos das medidas provisórias, em torno de quatro meses, que exigiu que todos os processos de compras e aquisições fossem concluídos nesse intervalo. Tal desafio foi superado como resultado da parceria dessa frente do projeto com a área de suprimentos.

Como estratégia complementar de execução dos processos administrativos, foi necessária a realização de uma contratação de serviços de apoio junto à Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Saúde (Fiotec). Com estatuto estabelecido na lei n. 8.958/1994 (Brasil, 1994) e regulamentado pelo decreto n. 7.423/2010 (Brasil, 2010), a Fiotec caracteriza-se como uma fundação privada sem fins lucrativos com o objetivo de prestar apoio às funções de ensino, pesquisa, desenvolvimento institucional, científico e tecnológico, produção de insumos e serviços, informação e gestão implementadas pela Fiocruz. Designada, nesse contexto, para apoiar o processo de produção e da transferência de tecnologia da vacina Covid-19, a Fiotec visava viabilizar a aquisição de itens necessários à internalização da tecnologia, cuja especificação ainda não se encontrava disponível em razão das discussões de transferência de tecnologia ainda em curso.

Diante desse cenário, além do acompanhamento de todas as aquisições realizadas, o desafio aumentou com a necessidade de monitoramento do processamento e acompanhamento das compras pela fundação de apoio. Em complemento à doação financeira realizada para aquisição de equipamentos e serviços ligados à produção da vacina, o grupo de doadores disponibilizou uma equipe especializada para acompanhamento e processamento das aquisições do projeto realizadas com os recursos doados, estabelecendo uma expressiva interação dessa equipe com a frente de *supply* no processamento de contratações e aquisições. Há de se evocar, adicionalmente, as interfaces com as demais torres do projeto (transferência de tecnologia, infraestrutura e *compliance*), a Fiotec e as áreas funcionais onde seriam realizadas as atividades da cadeia produtiva e de fornecimento.

A frente de *supply* interagiu com as áreas funcionais com o propósito de identificação de necessidades do processo, descrição de itens de aquisição e contratação de serviços, alinhamento de expectativas de chegadas de materiais e cumprimento de cronograma e consequentemente dos marcos do projeto. Em relação à frente orçamento e finanças, houve alinhamento permanente no que tange ao gerenciamento do orçamento do projeto, consumo dos saldos orçamentários e direcionamento de fontes de recursos para aquisições e contratações.

Especificamente com a Fiotec, estabeleceram-se interações e interfaces em todo o processo, tanto em virtude do processamento dos recursos oriundos de doadores quanto em decorrência da execução dos recursos do Tesouro Nacional que foram objeto de projeto específico para produção e transferência de tecnologia da vacina para a Covid-19. A interação se estabeleceu para a efetivação dos processos de requisição de itens e serviços nacionais ou importados, acompanhamento das negociações com fornecedores, monitoramento de entregas e pagamento de despesas contratadas.

Há de se destacar ainda a substancial interação com a área de suprimentos que, em consonância com os regramentos estabelecidos para as contratações, pode orientar e apoiar essa frente no processamento das demandas e compartilhar recursos, procedimentos e experiências no gerenciamento da cadeia de suprimento de todo o projeto. A despeito de todos os desafios apresentados, foram alcançados resultados apreciáveis dessa atuação. A título de exemplo, pode-se elencar o recebimento dos materiais adquiridos em atendimento aos cronogramas e marcos do projeto e o suporte direto e imediato ao planejamento de todas as fases de fabricação da vacina contra a Covid-19.

FRENTE DE COMUNICAÇÃO & MARKETING

O principal objetivo da frente de comunicação & marketing foi identificar as principais oportunidades e necessidades, no contexto da pandemia, que pudessem ser exploradas pelo projeto no que diz respeito a ações de comunicação e marketing. Tais ações objetivaram comunicar o andamento e os resultados do projeto de internalização e produção da vacina para a Covid-19, assim como apoiar ações para a busca de elevados níveis de cobertura vacinal contra o vírus.

Essa frente se inseriu em um contexto complexo de combate às *fake news*, à desinformação e à politização da discussão em torno da produção da vacina, que demandaram estratégias de alinhamento e uso das ferramentas de comunicação do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e outras instituições, a exemplo de sociedades médicas como a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) e o Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems), além de especialistas do setor Saúde.

Procurou-se ainda posicionar a vacina como um dos principais pilares na estratégia da Bio-Manguinhos/Fiocruz no combate da pandemia, em alinhamento com o Ministério da Saúde, e evidenciar a participação da Fiocruz nos estudos de outras vacinas de Covid-19. Esse aspecto ajudou a reforçar Bio-Manguinhos/Fiocruz como *player* no processo da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, e outras iniciativas foram exemplos de estratégias aplicadas para oportunizar seus objetivos.

Em ambiência interna, as estratégias de endomarketing implementadas pela frente incluíram o reforço do senso de pertencimento e *orgulho* das equipes envolvidas no projeto e na produção da vacina, pelo *know-how* e estrutura de Bio-Manguinhos/Fiocruz, e o fortalecimento da comunicação acerca do transcurso do processo da vacina Covid-19 para todos os colaboradores do instituto. A frente de comunicação & marketing participou ativamente na construção do plano de marketing da vacina para a Covid-19 e paralelamente desenvolveu um plano de comunicação, considerando os principais marcos do projeto e analisando cenários distintos dentro

de cada marco para planejar as ações que seriam realizadas. Para nortear a execução desse plano, a frente sugeriu três pilares estratégicos que direcionaram a atuação da comunicação: transparência, gestão da espera e ênfase no SUS, por meio do fortalecimento do PNI. Assim, são listadas no Quadro 9 as ações tomadas no transcorrer do projeto.

Quadro 9 – Pilares estratégicos para comunicação

Pilar	Descrição
Transparência	<ul style="list-style-type: none"> • Tornar público dados pertinentes ao processo produtivo da vacina • Transformar nossos canais de comunicação em fontes de informações confiáveis • Criar comunicações didáticas e explicativas ao público em geral • Combater <i>fake news</i> • Colocar Bio-Manguinhos/Fiocruz no centro da discussão sobre a pandemia
Gestão da espera	<ul style="list-style-type: none"> • Informar a população sobre estágios do processo produtivo • Ilustrar a comunicação com fotos e personagens reais • Gerenciar a ansiedade para a chegada da vacina • Gerar credibilidade apresentando o desenvolver completo da cadeia produtiva
Ênfase no PNI	<ul style="list-style-type: none"> • Agregar à comunicação da vacina Covid-19 informações sobre o PNI • Divulgar informações sobre o PNI, aproveitando a relevância gerada em nossos canais • Complementar eventuais <i>vales</i> de comunicação com informações do PNI

Fonte: elaborado pelos autores.

Como principais desafios dessa frente, podem ser ilustrados elementos de espectro interno e externo, tais como: 1) desconhecimento geral sobre a doença; 2) velocidade na disseminação do vírus; 3) pouco contato da população com o tema *desenvolvimento de vacina* (taxa de eficácia, ensaios clínicos, plataforma tecnológica, processo produtivo, IFA etc.); 4) eventos adversos; 5) surgimento de novas variantes e questionamentos sobre eficácia do imunizante; 6) desconhecimento da população sobre a responsabilidade de cada ator envolvido no processo; 7) histórico recente de baixa cobertura vacinal no país; 8) rupturas relacionadas ao processo produtivo; 9) *fake news*; 10) falta de alinhamento no discurso entre os agentes envolvidos; 11) forte polarização política sobre o assunto; 12) cenário caracterizado como dinâmico e volátil. Como forma de atenuar essas barreiras no decorrer do projeto, a frente buscou garantir a confiabilidade de todas as informações veiculadas com os especialistas das demais frentes do projeto, das áreas funcionais, do parceiro tecnológico ou especialistas/empresas externas.

Tal trabalho ocorreu em forte interação dessa frente com a Coordenação de Comunicação Social (CCS), responsável pela comunicação de toda a Fiocruz, intermediado pela assessoria de comunicação da unidade, incluindo alinhamentos sobre demandas de imprensa, realização de eventos, posicionamentos institucionais e interface com porta-vozes. Dessa forma, buscava-se um posicionamento institucional único em toda a fundação. Essa articulação promoveu como resultados:

- Participação no desenvolvimento do plano de marketing, documento utilizado para concepção de outros estudos na dinâmica do projeto;

- Desenvolvimento do plano de comunicação com ações relacionadas ao combate à pandemia;
- Desenvolvimento do FAQ sobre a vacina e criação de dinâmica para atualização e compartilhamento das informações;
- Redes sociais (até 10 de junho de 2021):
 - Mais de setenta publicações realizadas;
 - Em média, mais de mil curtidas por publicação (dentro dos sete primeiros dias);
 - Em média, mais de 15 mil pessoas impactadas por publicação (dentro dos sete primeiros dias);
 - Criação de editorias para melhor compreensão do público (Notícias, Perguntas e Respostas, Declaração, Entregas de Doses e Você Sabia?);
 - Colaboração no crescimento da base de seguidores do perfil (17 mil seguidores do início do projeto para 53.400 em 10/06);
 - Criação de nova identidade visual para comunicações da vacina;
- Imprensa (até 15 de maio de 2021):
 - Início do *media training* com porta-vozes oficiais da unidade;
 - Suporte na coleta de dados para posicionamentos à imprensa;
 - Mais de R\$ 20 milhões em retorno de mídia espontâneo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Compreende-se que a determinação de torres para atividades específicas contribuiu para a estrutura de gestão do projeto da vacina. Além disso, compreende-se que a estruturação de comitês de apoio e decisão foi relevante para monitorar a estrutura de gestão do projeto. Os comitês possuíam a visão geral, possibilitando a integração entre a estrutura de gestão interna e as questões externas que poderiam impactar o resultado do projeto.

O sucesso do projeto mostra que a estrutura de gestão e governança foi apropriada para a transferência de tecnologia e produção da vacina. Essa estrutura possibilitou a realização de atividades concomitantes, o que acelerou o processo de transferência de tecnologia vacinal.

REFERÊNCIAS

ABREU, J. L. *et al.* Organização do megaprojeto da Vacina de Oxford/AstraZeneca: um estudo de caso em Bio-Manguinhos/Fiocruz. *Enegep*, 2021. Disponível em: <www.abepro.org.br/biblioteca/TN_STO_359_1850_42669.pdf>. Acesso em: 30 out. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Anvisa divulga informações de reuniões sobre vacinas, 26 jun. 2021. Disponível em: <www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-divulga-informacoes-de-reunioes-sobre-vacinas>. Acesso em: 15 ago. 2021.

BARBOSA, A. P. R. *et al.* From vaccines and in vitro diagnosis reagents to similar biotherapeutics production in Brazil: A case study. *Journal of Generic Medicines*, 11(3-4): 129-135, 2015.

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. Levantamento de doses entregues ao PNI realizado pelo Departamento de Relações com o Mercado de Bio-Manguinhos. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2021.

BRASIL. Presidência da República, Casa Civil: Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei n. 8.958, de 20 dez. 1994. Dispõe sobre as relações entre as instituições federais de ensino superior e de pesquisa científica e tecnológica e as fundações de apoio e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 1994. Disponível em: <www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8958compilado.htm>. Acesso em: 25 jul. 2021.

BRASIL. Decreto n. 7.423, de 31 dez. 2010. Regulamenta e Lei n. 8.958, de dezembro de 1994, que dispõe sobre as relações entre as instituições federais de ensino superior e de pesquisa científica e tecnológica e as fundações de apoio, e revoga o Decreto n. 5.205, de 14 set. 2004. Disponível em: <www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/decreto/d7423.htm>. Acesso em: 25 jul. 2021.

BRASIL. Ministério da Economia. Congresso promulga emenda constitucional que institui o Orçamento de Guerra, 7 maio 2020a. Disponível em: <www.gov.br/economia/pt-br/assuntos/noticias/2020/maio/congresso-promulga-emenda-constitucional-que-institui-o-orcamento-de-guerra>. Acesso em: 17 ago. 2021.

BRASIL. Lei n. 13.979, de 6 fev. 2020b. Dispõe sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus responsável pelo surto de 2019. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2020. Disponível em: <www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-13.979-de-6-de-fevereiro-de-2020-242078735>. Acesso em: 30 jul. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a Covid-19*. Brasília: Ministério da Saúde, 2021a. Disponível em: <www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/16/plano_vacinacao_versao_eletronica-1.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2021.

BRASIL. Lei n. 14.133, de 1º abr. 2021b. Lei de licitações e contratos administrativos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2021. Disponível em: <www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.133-de-1-de-abril-de-2021-311876884>. Acesso em: 30 jul. 2021.

BRASIL. Lei n. 14.124, de 10 mar. 2021. Lei de Aquisição de Insumos para a Vacinação. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2021c. Disponível em: <www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.124-de-10-de-marco-de-2021-307745858#:~:text=1%C2%BAesta%20Lei%20disp%C3%B5e%20sobre%20as,sobre%20o%20Plano%20Nacional%20de>. Acesso em: 30 jul. 2021.

BRASIL. Medida Provisória n. 1.047, de 3 maio 2021. Dispõe sobre as medidas excepcionais para a aquisição de bens e a contratação de serviços, inclusive de engenharia, e insumos destinados ao enfrentamento da pandemia da Covid-19. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2021d. Disponível em: <www.in.gov.br/en/web/dou/-/medida-provisoria-n-1.047-de-3-de-maio-de-2021-317620354>. Acesso em: 10 out. 2021.

DAYCHOUM, M. *Gerência de Projetos-Programa Delegacia Legal*. Rio de Janeiro: Brasport, 2005.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Inovando para saúde pública brasileira. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/innovando-para-a-saude-publica-brasileira/75-o-instituto/andando-em-bio>. Acesso em: 17 ago. 2021a.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Unidos contra a Covid-19. Disponível em: <<https://unidos.fiocruz.br/>>. Acesso em: 17 ago. 2021b.

FLYVBJERG, B. *The Oxford Handbook of Megaproject Management*. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2017.

PLOTKIN, S. A. *et al. Plotkin's Vaccines*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

PROJECT MANAGEMENT INSTITUTE (PMI). *A Guide to the Project Management Body of Knowledge (PMBOK® Guide)*. 7. ed. Pennsylvania: Project Management Institute Project Management Institute, 2021.

RIBEIRO, I. G. & MARIN, V. A. A falta de informação sobre os organismos geneticamente modificados no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 17(2): 359-368, 2012.

SILVA, E. R. P. *et al. Inovação na Gestão Pública: a construção da empresa Bio-Manguinhos*. 1. ed. Porto Alegre: Bookman, 2017.

Governança do Projeto da Vacina e Atuação do Poder Executivo, do Legislativo e do Comitê Técnico-Científico

Mauricio Zuma Medeiros, Mario Santos Moreira,
Marco Aurelio Krieger, Cristiana M. Toscano e Moisés Goldbaum

13

Neste capítulo, apresenta-se uma visão geral sobre a governança do projeto da vacina para a Covid-19, mostrando a atuação da gestão da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e de Bio-Manguinhos e sua relação com os Poderes Executivo e Legislativo e com o Comitê Técnico-Científico. Do ponto de vista da governança, sintetizam-se os aspectos técnicos anteriormente detalhados. A importância da Fiocruz e de Bio-Manguinhos no projeto é contextualizada. Também se apresenta o processo decisório para a definição de qual, dentre os diversos projetos avaliados, seria o mais adequado à produção por Bio-Manguinhos/Fiocruz para viabilizar a disponibilização de vacinas no menor prazo possível. Em seguida, destaca-se a articulação da sociedade para a governança do projeto e a importância de um comitê técnico-científico nesse processo. Além disso, são mostradas as fontes de financiamento do projeto. Por fim, se expõe como o processo de governança foi comunicado com transparência para a sociedade e como foram as primeiras entregas da vacina para a população.

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ E SEUS PAPEIS NO ENFRENTAMENTO DA PANDEMIA OCASIONADA PELA COVID-19

A Fundação Oswaldo Cruz compõe o Ministério da Saúde do Brasil e é a instituição de ciência e tecnologia em saúde de maior destaque na América Latina. Inaugurada em 1900, é responsável por uma série de atividades, que incluem: 1) desenvolvimento de pesquisas básicas; 2) serviços hospitalares e de atendimento ambulatorial; 3) desenvolvimento e produção de vacinas, medicamentos, biofármacos e kits diagnósticos; 4) educação e treinamento de recursos humanos; 5) informação e comunicação no domínio da saúde, ciência e tecnologia; 6) controle de qualidade de produtos e serviços; 7) implementação de programas sociais (Barbosa *et al.*, 2015). A Fiocruz possui vinte unidades técnicas localizadas em dez estados do Brasil. O *campus* principal localiza-se na cidade do Rio de Janeiro, onde estão situados a administração central, diversos institutos de pesquisa biomédica, dois hospitais de atendimento e pesquisa clínica, a Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca e unidades de apoio (Fiocruz, 2021). Além disso, ali ficam as duas unidades de produção: Farmanguinhos (produção de fármacos e medicamentos) e Bio-Manguinhos/Fiocruz (produção de biológicos).

Bio-Manguinhos é a unidade técnica da Fiocruz responsável pelo desenvolvimento tecnológico e produção de vacinas, kits diagnósticos e biofármacos. Foi inaugurado em 1976, para organizar e fortalecer a produção

de vacinas que vêm sendo produzidas em diferentes laboratórios de pesquisa das unidades da Fiocruz, com o objetivo de ser o principal fornecedor do Programa Nacional de Imunizações (PNI) (Brasil, 2021). Sua missão é contribuir para a melhoria dos padrões de saúde pública brasileira por meio da inovação, do desenvolvimento tecnológico e da produção de produtos biotecnológicos que atendam às necessidades de saúde do país (Barbosa *et al.*, 2015; Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2021).

O histórico da criação de Bio-Manguinhos/Fiocruz remete ao combate de epidemias de doenças infecciosas, em particular a epidemia de meningite na década de 70, mas também outras que se sucederam, como sarampo e poliomielite. Essa experiência gerou uma *expertise* institucional e, em consequência, a Fiocruz e Bio-Manguinhos passaram a ser vistos como referência no Brasil para buscar soluções para emergências de saúde pública.

Em razão da emergência da Covid-19 e de sua rápida disseminação global, resultando na pandemia iniciada em 2020, os profissionais da Fiocruz e Bio-Manguinhos iniciaram os trabalhos em busca de soluções almejando a proteção da população brasileira. A primeira ação foi o desenvolvimento de um teste de diagnóstico molecular para detectar a doença. O foco no diagnóstico era o procedimento mais rápido e necessário a ser executado naquele momento. Nesse sentido, após a obtenção da sequência do vírus, um kit de diagnóstico foi desenvolvido e disponibilizado a partir de fevereiro e março de 2020. Além disso, outras frentes de trabalho foram desenvolvidas, como o apoio dos ensaios clínicos de reposicionamento de diferentes medicamentos. Adicionalmente, a Fiocruz, por meio do seu hospital (Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/INI), coordenou no Brasil o ensaio clínico *Solidarity* (*Solidarity*), uma iniciativa da Organização Mundial da Saúde (OMS), que objetivou investigar a eficácia de tratamentos para a Covid-19 em ensaios clínicos multinacionais compartilhados (Fiocruz, 2020a). O estudo *Solidarity* foi uma conjugação de esforços em todo o mundo para tentar uma resposta rápida sobre a busca de medicamentos que poderiam ser eficazes no tratamento da Covid-19 (WHO, 2020).

A Fiocruz vinha acompanhando as iniciativas em andamento nas últimas décadas, em diversos locais do mundo, que previam o desenvolvimento de plataformas para a resposta rápida à produção de vacinas. Considerando outros dois surtos de coronavírus (SARS e MERS) nos primeiros vinte anos deste século, além de surtos de grande magnitude, como ebola e zikavírus, já tinham sido estruturados consórcios de pesquisa e existiam financiamentos para o desenvolvimento de vacinas contra agentes emergentes de maneira rápida para o enfrentamento de uma possível pandemia. Assim, algumas estratégias para encurtar o tempo de desenvolvimento de uma vacina (que em média é de dez anos), como o desenvolvimento e a utilização de novas plataformas tecnológicas, já estavam em andamento.

Levando-se em conta esse conhecimento e desenvolvimento tecnológico prévio, e em razão da gravidade da pandemia que continuava se alastrando pelo mundo e chegou ao Brasil em fevereiro de 2020, em março do mesmo ano a Fiocruz e Bio-Manguinhos montaram uma equipe para trabalhar na prospecção de vacinas contra a Covid-19 (ver capítulo 2). Esse trabalho se iniciou mesmo sem uma requisição formal do governo e da sociedade brasileira. A partir desse trabalho de prospecção, foram identificados diversos projetos em andamento, o que aumentou o otimismo em relação à viabilização de uma vacina em curto prazo e permitiu a identificação de possíveis vacinas candidatas para o contexto brasileiro. Os contatos com as empresas desenvolvedoras foram intensificados, e o Ministério da Saúde também iniciou um processo de prospecção, concomitante ao processo realizado por Bio-Manguinhos/Fiocruz.

A partir dos meses de março e abril de 2020, Bio-Manguinhos/Fiocruz e Ministério da Saúde passaram a obter informações detalhadas e identificar os projetos em estágios mais avançados de desenvolvimento. Como parte desse processo, foram realizados contatos com empresas produtoras de vacinas e estabelecidos acordos

de confidencialidade, que permitiram aos especialistas da Fiocruz e Bio-Manguinhos a coleta de informações adicionais dos projetos e análises mais aprofundadas deles, incluindo o estágio de desenvolvimento da vacina, a plataforma tecnológica utilizada e sua adequação às competências instaladas para produção em Bio-Manguinhos/Fiocruz. Nesse estágio, o contato e a articulação entre Bio-Manguinhos/Fiocruz e o Ministério da Saúde se intensificaram. Bio-Manguinhos/Fiocruz adotou a sistemática de apresentar ao Ministério da Saúde os resultados prévios das análises realizadas. É importante destacar que, em razão da tradição brasileira na busca pela autossuficiência de produção de vacinas, a meta inicial era encontrar um projeto no qual fosse possível a transferência da tecnologia para Bio-Manguinhos/Fiocruz, permitindo a produção nacional da vacina. Essa foi uma premissa central do processo de prospecção.

No entanto, a premissa de transferência da tecnologia adotada não interessou a algumas das empresas desenvolvedoras. Além disso, alguns projetos tinham tecnologias que inviabilizariam a produção de maneira ágil em Bio-Manguinhos/Fiocruz (por exemplo, RNA). Assim, um mapa dos aspectos a serem considerados para tomada de decisão foi elaborado por Bio-Manguinhos/Fiocruz e compartilhado com o Ministério da Saúde.

A ESCOLHA DO PROJETO/TECNOLOGIA DA VACINA PARA A COVID-19

Com base no mapa dos aspectos a serem considerados para tomada de decisão do projeto da vacina mais adequado e viável para o contexto brasileiro, foi elaborada uma matriz de decisão, cujas principais premissas adotadas estão no Quadro 1.

Quadro 1 – Premissas adotadas para a matriz de decisão do projeto da vacina

Dimensão	Premissa
Produto	<ul style="list-style-type: none"> • Estágio do desenvolvimento da vacina candidata; • Resultados pré-clínicos; • Provas de conceito da plataforma tecnológica para vacinas em desenvolvimento para outros alvos (ex.: SARS e MERS).
Processo	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaios clínicos realizados no Brasil; • Tempo de lançamento do produto e perspectiva de entrada no mercado nacional/internacional; • Sustentabilidade do Programa Nacional de Imunizações; • Aderência ao Target Product Profile (TPP) da OMS;¹ • Estabelecimento de acordo de transferência de tecnologia de todo o processo produtivo; • Histórico do desenvolvimento da tecnologia na qual se baseia a vacina candidata para Covid-19; • Referencial de preço do produto para atendimento e garantia do acesso e equidade no acesso para a população brasileira.

¹ Alinhamento ao TPP da OMS (perfil do produto): proteção a longo prazo de pessoas com alto risco de infecção pela Covid-19, como profissionais de saúde; uso reativo em situações de surto com início rápido da imunidade; indicação de uso; contraindicação; população-alvo; segurança e reatogenicidade; eficácia; regime de doses; duração da proteção; rota de administração; estabilidade do produto; coadministração com outras vacinas; apresentação; acessibilidade (capacidade de escalonamento, custo por dose, capacidade de produção).

Quadro 1 – Premissas adotadas para a matriz de decisão do projeto da vacina (continuação)

Dimensão	Premissa
Aderência tecnológica	<ul style="list-style-type: none"> • Viabilidade técnica da produção nacional no menor tempo possível começando pela capacidade de processamento final do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA); • Capacidade produtiva da organização transferidora da tecnologia (própria ou por meio de Contract Manufacturing Organizations/CMOs) em atender a demanda inicial; • Sinergia da tecnologia em desenvolvimento com as competências técnicas instaladas; • Nível de investimento necessário para viabilizar a produção nacional; • Capacidade de transbordamento do conhecimento a ser adquirido no processo de transferência de tecnologia.

Fonte: elaborado pelos autores.

Com base na análise da matriz de decisão, Bio-Manguinhos/Fiocruz sugeriu ao Ministério da Saúde o projeto da vacina de Oxford/AstraZeneca (mais informações no capítulo 3). A análise independente realizada pelo Ministério da Saúde também apontou a vacina de Oxford/AstraZeneca como a mais adequada ao cenário de produção nacional (Fiocruz, 2020d). Assim, houve convergência entre as escolhas do projeto da vacina realizadas por Bio-Manguinhos/Fiocruz e pelo Ministério da Saúde.

Alguns fatores colaboraram para essa decisão (Oxford/AstraZeneca): 1) a empresa desenvolvedora aceitou transferir a tecnologia e forneceu um detalhamento de informações técnicas em maior profundidade comparativamente às demais empresas contatadas; 2) na época da prospecção, esse era o projeto mais evoluído do ponto de vista de andamento dos ensaios clínicos em fase III e na discussão da estratégia regulatória da sua vacina; 3) percebeu-se que seria possível converter rapidamente a plataforma da vacina em produto final, considerando-se os conhecimentos existentes em Bio-Manguinhos/Fiocruz na área de biofármacos; 4) foi o projeto mais viável em termos de adaptação da estrutura fabril existente em Bio-Manguinhos/Fiocruz; 5) era a vacina com melhor perfil operacional em termos de logística e armazenamento considerando-se as dimensões (tamanho) do produto acabado e embalado e a necessidade de armazenamento e refrigeração, em particular levando-se em conta características específicas do Brasil, como a Rede de Frio instalada e a necessidade do envio de vacinas a áreas de difícil acesso, incluindo comunidades ribeirinhas por meio de transporte fluvial; 6) a plataforma utilizada para o desenvolvimento da vacina havia passado por uma prova de conceito, pois foi utilizada para o desenvolvimento da vacina para o vírus ebola, com a obtenção de registro emergencial pela OMS em 2019 (OMS..., 2019); 7) o projeto era economicamente viável para o contexto brasileiro, por ser a vacina de menor custo dentre as prospectadas naquele momento.

Com base nesses aspectos, a vacina de Oxford/AstraZeneca foi escolhida pelo Ministério da Saúde e por Bio-Manguinhos/Fiocruz como a vacina candidata a ser incorporada e produzida no país, por intermédio de uma encomenda tecnológica, para vacinação da população por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Posteriormente, em dezembro de 2020, o Ministério da Saúde criou um comitê técnico para acompanhar as ações de pesquisa, desenvolvimento, produção, contratualização, transferência e incorporação tecnológica da vacina (Pedruzzi, 2020). O comitê técnico foi composto por representantes do gabinete do ministro da Saúde. Além disso, participaram as secretarias Executiva, de Vigilância em Saúde e de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (Pedruzzi, 2020).

O próximo passo foi a elaboração de um protocolo de intenções entre as partes (Oxford/AstraZeneca e Bio-Manguinhos/Fiocruz) e se iniciaram as discussões dos aspectos técnicos em relação ao produto. Na sequência, teve início a elaboração do contrato de encomenda tecnológica (ETEC) como instrumento jurídico para transferir uma tecnologia ainda em desenvolvimento (mais informações nos capítulos 2, 3 e 4). A ETEC pode ser considerada um contrato inovador em biotecnologia no Brasil, por meio do qual ocorre a compra de um produto ainda em desenvolvimento clínico, sem registro no mundo (Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020).

A ARTICULAÇÃO DA SOCIEDADE PARA A GOVERNANÇA DO PROJETO DA VACINA DA COVID-19

A magnitude do projeto da vacina transcendeu a Fiocruz e Bio-Manguinhos. Nesse sentido, além do trabalho realizado com o Ministério da Saúde, perceberam-se uma união de esforços e uma articulação da sociedade brasileira que ajudaram na governança e viabilização do projeto da vacina. Uma união de esforços nessa amplitude é muito difícil de ser observada em outras situações. A atuação de alguns atores se destacou. Por exemplo, houve forte atuação do Poder Executivo, principalmente por meio da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), na qual a prospecção do projeto foi apoiada e as questões econômicas foram encaminhadas. Além disso, outros atores auxiliaram na elaboração da ETEC, como o Ministério da Economia, o Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea) e a Advocacia-Geral da União (AGU). O fator inédito do contrato da ETEC era muito desafiador, e o apoio desses órgãos foi fundamental. A AGU e a Procuradoria Federal ajudaram na discussão e na elaboração detalhada da ETEC.

O papel do Poder Legislativo também foi importante. Comissões foram criadas para acompanhar e auxiliar o andamento do projeto. Por exemplo, a comissão externa de enfrentamento da Covid-19 (Maia, 2020) foi composta por deputados que visitaram a Fiocruz para verificar o avanço do projeto e oferecer apoio para acelerar a liberação da medida provisória que viabilizou os recursos econômicos (Fiocruz, 2020b; Machado, 2020). A Casa Civil também atuou determinantemente para a construção da medida provisória que garantiu a liberação dos recursos financeiros para o projeto. Outro exemplo é o próprio Congresso Nacional, que estruturou uma comissão externa de apoio às decisões da Fiocruz e do Ministério da Saúde. Contou-se ainda com o apoio do Poder Judiciário, da sociedade civil (em termos mais genéricos) e da comunidade científica brasileira.

Além de apoiar a escolha do projeto e criar o comitê técnico para ajudar nas definições necessárias para agilizar os processos da transferência de tecnologia da vacina (Pedruzzi, 2020), o Ministério da Saúde atuou decisivamente para a liberação de recursos financeiros. A medida provisória aprovada em caráter emergencial pelo Congresso Nacional contemplou todos os recursos financeiros para cobrir os custos de todo o projeto. Foram liberados, aproximadamente, R\$ 2 bilhões para viabilizar o projeto da vacina (mais informações na seção “Financiamento do projeto”).

Outro fato marcante foi a procura de empresas brasileiras pela Fiocruz e por Bio-Manguinhos para oferecer apoio operacional e financeiro para acelerar o desenvolvimento e produção da vacina. Destaca-se que, por parte das empresas, o apoio operacional foi tão importante quanto o apoio financeiro. A Ambev, por exemplo, disponibilizou apoio de sua equipe de logística para providenciar os insumos necessários para a produção da vacina. Assim, uma equipe de logística da Ambev trabalhou durante muito tempo nas dependências de Bio-Manguinhos/Fiocruz apoiando a negociação dos insumos, a aquisição de equipamentos e a contratação de empresas para adequar as instalações fabris para a produção.

COMITÊ TÉCNICO-CIENTÍFICO

A ocorrência da pandemia da Covid-19 fez emergir e evidenciar um conjunto importante de ações, iniciativas e procedimentos no âmbito do setor científico, mobilizando intensamente a comunidade científica, em particular, e a sociedade em geral. A busca e a produção de vacina para o enfrentamento da doença estavam entre as iniciativas que se enquadraram nessa ampla mobilização, requerendo, no caso particular do Brasil, a atuação sempre presente de um de seus principais institutos científicos, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz (Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2021).

A Fiocruz, por intermédio de sua presidência, ao estimular a busca por vacinas candidatas a serem desenvolvidas internamente e/ou por meio de acordos de transferência de tecnologia, implantou estruturas de assessoramento e acompanhamento técnico dessa iniciativa. Conceitualmente, comitês técnicos consultivos são compostos por grupos de indivíduos com conhecimento e habilidades exclusivas que, conjuntamente, resultam na ampliação dos conhecimentos e habilidades necessários para compreensão e tomada de decisão. Os comitês técnicos visam subsidiar e orientar as ações institucionais efetivamente, com base em evidências e à luz do conhecimento técnico-científico. Os comitês técnicos consultivos têm, portanto, papel fundamental no assessoramento da gestão de órgãos de governo, instituições de pesquisa e empresas privadas, por exemplo. Como indica o próprio nome, não têm responsabilidade ou autoridade decisória formal, mas a responsabilidade de emitir recomendações e orientações ou, ainda, fornecer subsídio técnico-científico importante para o processo decisório institucional. Também desempenham papel importante na comunicação e na articulação com os diversos atores envolvidos no processo decisório institucional.

Consciente da importância de promover a necessária articulação interinstitucional e de comunicação com a sociedade, a Fiocruz constituiu um comitê técnico-científico para apoiá-la nesse processo, como um dos atores envolvidos no conjunto de esforços e inovações voltadas para viabilizar uma vacina no Brasil. Para tanto, convidou reconhecidos pesquisadores da área da saúde, atuantes em diferentes instituições acadêmicas e de pesquisa nacionais, oriundos da própria Fiocruz e de outras instituições. Ao lado da diversidade institucional constituída pela fundação, pela Universidade Federal de Goiás (UFG), pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e pela Universidade de São Paulo (USP), buscou atender a diversidade disciplinar/técnica representada por epidemiologia, medicina, biologia, fisiologia, imunologia, economia e sociologia. A instituição do Comitê Técnico-Científico de Acompanhamento das Iniciativas da Fiocruz para o Desenvolvimento de Vacinas para Covid-19 (CTCA) foi concretizada mediante a portaria da Presidência da Fiocruz n. 5.542, de 17 de julho de 2020 (Fiocruz, 2020c). Essa portaria expressou como objetivo central o assessoramento à Presidência da Fiocruz e a avaliação de iniciativas para o desenvolvimento de vacinas para a Covid-19 para disponibilização à população brasileira por meio do SUS. Além disso, a instituição de um comitê técnico e científico estava aderente às recomendações do Tribunal de Contas da União (TCU) em relação à criação de um comitê de especialistas para acompanhar o projeto da vacina no âmbito de uma encomenda tecnológica.

A importância de um comitê dessa natureza se reforça pela necessidade de contar com os conhecimentos e *expertise* de seus membros na condução dos diferentes aspectos que a Covid-19 impôs, como iniciativas de pesquisa e desenvolvimento para o domínio da produção de vacinas e a urgência que a pandemia exigia para seu controle e erradicação. Assim, as características próprias da produção, a infraestrutura necessária, a capacitação e a qualificação institucional, o processo de transferência de tecnologia (nesse caso, com a originalidade de transferência de todo o processo, da produção do Ingrediente Farmacêutico Ativo até sua embalagem), a gestão do processo e o acompanhamento de aplicação, dentre outras tantas questões de análise do CTCA, se constituíram em elementos significativos para subsidiar as ações para o encontro dos resultados desejados.

Aspectos legais foram assumidos por todos os membros do comitê, como o compromisso de realizar atividades e atos consoante os princípios dispostos na lei n. 9.784, de 29 de janeiro de 1999; no decreto n. 1.171, de 22 de junho de 1994; e do disposto na lei n. 12.813, de 16 de maio de 2013 (Brasil, 1999), atendendo assim a legislação vigente, atuando autonomamente, de forma responsável, isenta e ética, seguindo princípios inerentes ao processo de responsabilidade do CTCA.

Adicionalmente, para funcionamento adequado de um comitê técnico isento, todos os membros do comitê assinaram uma declaração de ausência de conflitos de interesse de ordem financeira, comercial, política, acadêmica e pessoal. Nesse sentido, todos os recursos e o acesso à informação disponibilizados pela Fiocruz no processo de trabalho do comitê não poderiam ser utilizados para benefício próprio ou de terceiros, ultrapassando os objetivos do referido processo em relação aos escopos das atividades sob a responsabilidade do CTCA. A todos os membros, foi solicitado que manifestassem quaisquer potenciais conflitos de interesses, atuais ou prospectivamente, ao identificar alguma matéria ou situação nova que pudesse vir a ter interesses conflitantes no decorrer dos trabalhos.

Para garantir a proteção em relação às informações confidenciais que pudessem ser reveladas pela Fiocruz aos membros do CTCA, os membros do comitê assinaram um termo de confidencialidade referente a aspectos sensíveis relacionados à encomenda tecnológica da vacina Covid-19. Adicionalmente, qualquer outra informação compartilhada internamente no grupo e identificada como confidencial não poderia ser compartilhada. Importante ressaltar que esse termo não impôs quaisquer restrições em relação a informações do conhecimento dos seus membros previamente a sua divulgação pela Fiocruz obtidas por vias legais. Também não houve restrições em relação a informações de conhecimento público sem que isso possa ser atribuído aos membros independentemente da informação obtida. A vigência do termo tem a duração de cinco anos. Ressalta-se que a participação no comitê não implicou nenhuma vantagem pecuniária aos seus membros, tampouco qualquer contrapartida financeira ou material à Fiocruz.

O principal papel desempenhado pelo comitê foi analisar crítica e minuciosamente a proposta da ETEC que contemplava a transferência de tecnologia de produção da vacina Covid-19 para o ambiente fabril de Bio-Manguinhos/Fiocruz. A análise profunda e os esclarecimentos providos pelos dirigentes da Fiocruz permitiram sugerir alterações e aprimoramentos à ETEC, obedecidos os aspectos técnicos, jurídicos e econômicos que a proposta implicou. Na sequência dessa atividade e como um componente dela, coube ao CTCA prover suporte qualificado para assessorar a Fiocruz na tomada de decisões em relação ao projeto de desenvolvimento da vacina. Destaca-se que desde a instituição do comitê os participantes concentraram-se em avaliar e monitorar riscos referentes aos produtos em fase final de desenvolvimento.

A regular continuidade dos trabalhos impôs ao CTCA a necessidade de acompanhar a dinâmica de evolução da pandemia, bem como dos ensaios relacionados à produção da vacina e de seus possíveis impactos no controle da doença. Ao avaliar as pesquisas clínicas (fase I e II de ensaios clínicos), especialmente os ensaios clínicos (fase III) desenvolvidos no país, sob coordenação da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), assim como outros centros de pesquisa internacionais, o grupo promoveu reuniões visando incorporar nas suas deliberações as sugestões pertinentes ao desenvolvimento adequado do projeto. Houve atenção constante às demandas existentes e decorrentes das ações promovidas no âmbito do SUS, cuja existência é o elemento primordial para os resultados menos impactantes experimentados na sociedade brasileira no enfrentamento da pandemia. De certa forma, não obstante extrapolar as atribuições do CTCA, as análises promoveram o reconhecimento e a identificação das ações empregadas pelos diferentes níveis e instâncias do SUS e de suas implicações sobre os diversos aspectos que envolvem programas de vacinação: produção (de responsabilidade de Bio-Manguinhos/

Fiocruz), cronogramas, distribuição, logística, ensaios de efetividade. Em decorrência dessas análises e desse acompanhamento, elaborado e assinado por todos os membros, o CTCA logrou publicar e divulgar um artigo de opinião técnico-científica em um periódico especializado internacional de alto impacto (Homma *et al.*, 2021), expressando sua compreensão sobre a realidade da pandemia.

Para suportar todo o processo, o grupo – coordenado pelo vice-presidente de Produção e Inovação em Saúde da Fiocruz – reuniu-se, desde sua constituição, semanal e virtualmente, considerando a conjuntura sanitária vigente no país. As reuniões, produtivas e objetivas, tendo por tema central o desenvolvimento do projeto na Fiocruz, quando necessário, contou com a exposição de personalidades convidadas para alimentar as questões que o plenário julgava necessário para subsidiar as deliberações a serem tomadas. As pautas previamente estabelecidas pela coordenação e encaminhadas com antecedência para o preparo prévio dos membros respeitaram os pontos identificados na condução da ETEC, nas questões relativas às conduções executadas no âmbito do SUS e no debate das implicações do emprego da vacina.

Os aprendizados gerados pelo comitê foram essenciais e provocaram impactos além da pandemia. Em primeiro lugar, a necessidade da diversidade disciplinar e científico-técnica dos membros; em segundo, a visão abrangente de uma questão aparentemente de exclusividade laboratorial a partir da visão abrangente pelas diferentes capacitações do grupo; em terceiro, a corroboração do fato de que o país dispõe das condições exigidas para incorporar e avançar nos processos de desenvolvimento científico, tecnológico e de inovação em saúde. Por fim, reforçar a importância das iniciativas de trabalhos interinstitucionais de cunho consultivo e técnico-científico pode subsidiar ações institucionais baseadas em evidências. Adicionalmente, tais iniciativas fortalecem a cooperação, o intercâmbio e a solidariedade entre os grupos dedicados ao desenvolvimento científico do país.

FINANCIAMENTO DO PROJETO

O financiamento do projeto da vacina foi viabilizado pelo governo federal por meio da medida provisória n. 994 (Brasil, 2020). Essa emenda disponibilizou um crédito extraordinário, em agosto de 2020, no valor de aproximadamente R\$ 2 bilhões, para financiar o processo de transferência de tecnologia. Além da transferência de tecnologia, o processo contemplou o licenciamento de patentes em território nacional. Os recursos foram oriundos de operações de crédito (emissão de títulos públicos). Do total de recursos obtidos, especificamente Bio-Manguinhos/Fiocruz recebeu um investimento de R\$ 522 milhões para aprimoramento dos seus processos e instalações de produção (Machado, 2020).

Conforme o ato conjunto n. 1/20, das Mesas da Câmara dos Deputados e do Senado Federal, as medidas provisórias que trataram de crédito extraordinário seguiram um rito sumário durante a pandemia. Assim, a MP 994 foi examinada diretamente no Plenário da Câmara, sem tramitar previamente por comissão mista. Esse procedimento foi importante para agilizar a aprovação dessa medida provisória (Machado, 2020).

O projeto da vacina também obteve financiamento privado por meio de empresas. Foram realizadas doações de recursos, por intermédio de uma coalização de empresas e fundações. Dentre as empresas que fizeram parte dessa coalização, estão Americanas, Ambev, Itaú Unibanco (Todos pela Saúde), Stone, Instituto Votorantim, Fundação Lemann, Fundação Brava e Behring Family Foundation (Fiocruz, 2020b). Tais investimentos somaram o valor de aproximadamente R\$ 100 milhões e foram utilizados para adaptações na infraestrutura tecnológica de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Esse processo foi importante para ajudar a preparar a produção em relação ao recebimento do Ingrediente Farmacêutico Ativo para processamento final (formulação, envase, rotulagem e embalagem) e incorporação integral da tecnologia para a produção da vacina no Brasil (Fiocruz, 2020b).

TRANSPARÊNCIA E COMUNICAÇÃO COM A SOCIEDADE EM GERAL

Durante toda a execução do projeto da vacina para a Covid-19, a governança do projeto se preocupou em comunicar com transparência as ações realizadas para a sociedade brasileira. A gestão de Bio-Manguinhos/Fiocruz e seus profissionais participaram de diversas entrevistas na mídia (TV, rádio, jornais). Também foram realizadas audiências na Câmara dos Deputados, em assembleias legislativas estaduais, câmaras de vereadores e reuniões com o Tribunal de Contas da União. Devido ao interesse da sociedade pela vacina, esse aspecto foi importante para manter a população informada sobre o andamento do projeto. A transparência na comunicação serviu para que o projeto da vacina não fosse utilizado como instrumento para disputas políticas. Além disso, procurou combater a desinformação e as *fake news* sobre a vacina. O importante era viabilizar o melhor projeto possível para a vacina para proteger a sociedade brasileira.

Além da mídia, foram realizadas apresentações em fóruns acadêmicos, institutos de pesquisa e universidades, como debates com a Academia Brasileira de Medicina para apresentar o produto (vacina) à sociedade médica. Também houve apresentações internacionais, como uma discussão com pesquisadores da América Latina.

Em termos gerais, Bio-Manguinhos/Fiocruz elaborou um plano de comunicação da vacina. Esse plano de comunicação considerou campanhas nas redes sociais, *sites*, jornais, mídia em geral e relação com as sociedades médicas. Devido ao amplo volume de atores interessados nas informações sobre o projeto e sua importância para a sociedade, o processo de comunicação gerou muitas aprendizagens que podem servir para melhorar a relação com a sociedade em projetos futuros.

DISPONIBILIZAÇÃO DA VACINA

O desfecho da governança do projeto pode ser pontuado em três momentos. O primeiro momento remete a fevereiro de 2021, quando os primeiros lotes de vacina foram entregues ao governo federal. Os primeiros lotes entregues consideraram o processamento final da vacina, em que a unidade produtiva de Bio-Manguinhos/Fiocruz realizou a formulação da vacina com o IFA importado, o envase, a rotulagem e a embalagem do produto. O segundo momento remete a novembro de 2021, quando foram produzidos os primeiros lotes do IFA nacional. A partir disso, é possível pontuar o terceiro momento, que remete a fevereiro de 2022, quando foi liberado o primeiro lote da vacina 100% nacional. Nesse momento, ocorreu a entrega das primeiras vacinas com a transferência tecnológica concluída. Assim, a vacina pode ser considerada inteiramente produzida no Brasil.

Esses momentos foram marcantes para todos os envolvidos no projeto. Notou-se que foi possível viabilizar uma vacina no Brasil em reduzido espaço de tempo considerando-se o início da pandemia. Em pouco mais de dois anos do surgimento da Covid-19, o Brasil produzir uma vacina inteiramente nacional era algo inicialmente impossível. Isso se tornou possível devido a uma elevada mobilização interna, por parte dos profissionais de Bio-Manguinhos/Fiocruz, e externa, por parte da sociedade e do poder público, em geral. Tal processo endossa a competência de Bio-Manguinhos/Fiocruz como um dos principais produtores de vacinas no mundo.

Atualmente, Bio-Manguinhos/Fiocruz é o maior fornecedor de vacinas para o Ministério da Saúde, com uma média de 110 milhões de doses de vacina fornecidas anualmente (sem considerar a vacina para a Covid-19). A produção da vacina para a Covid-19 representa um incremento de aproximadamente 200 milhões de doses, ou seja, passou-se de uma produção de 110 milhões para 310 milhões de doses anuais.

No entanto, alguns desafios permanecem. Por exemplo, a escassez de insumos no mercado global devido à alta demanda e ao surgimento de novas variantes do vírus. Além desses, outros desafios mostram que a governança do projeto da vacina e a mobilização da sociedade em geral precisam continuar, hoje e no futuro.

REFERÊNCIAS

- BARBOSA, A. P. R. *et al.* From vaccines and in vitro diagnosis reagents to similar biotherapeutics production in Brazil: A case study. *Journal of Generic Medicines*, 11(3-4): 129-135, 2015.
- BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. Vacina Covid-19: Fiocruz divulga contrato de encomenda tecnológica com a AstraZeneca, 5 nov. 2020. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/2034-vacina-COVID-19-fiocruz-divulga-contrato-de-encomenda-tecnologica-com-a-AstraZeneca>. Acesso em: 17 ago. 2021.
- BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. O Instituto. Disponível em: <https://bio.fiocruz.br/>. Acesso em: 17 ago. 2021.
- BRASIL. Lei n. 9.784, de 29 jan. 1999. Regula o processo administrativo no âmbito da Administração Pública Federal. *Diário Oficial da União*, Brasília, 1999. Disponível em: <www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19784.htm>. Acesso em: 20 out. 2021.
- BRASIL. Medida Provisória n. 994, de 6 ago. 2020. Abre crédito extraordinário, em favor do Ministério da Saúde, no valor de R\$ 1.994.960.005,00, para o fim que especifica, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a Covid-19*. 6. ed. Brasil: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2021/04/PLANONACIONALDEVACINACOVID19_ED06_V3_28.04.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2021.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Fiocruz lidera no Brasil ensaio clínico “Solidarity” (Solidariedade) da OMS. *Agência Fiocruz de Notícias*, Rio de Janeiro, 23 mar. 2020a. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-lidera-no-brasil-ensaio-clinico-solidarity-solidariedade-da-oms>. Acesso em: 17 ago. 2021.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Covid-19: Fiocruz deve receber doação para adequar e equipar fábrica da vacina. *Agência Fiocruz de Notícias*, Rio de Janeiro, 7 ago. 2020b. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/COVID-19-fiocruz-deve-receber-doacao-para-adequar-e-equipar-fabrica-da-vacina>. Acesso em: 17 ago. 2021.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Portaria da Presidência da Fiocruz n. 5.542, de 17 jul. 2020c. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/portaria_pr_5442_2020_ccta_set2020_1.pdf>. Acesso em: 20 out. 2021.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Por que a Fiocruz/Ministério da Saúde escolheu a vacina da Universidade de Oxford/AstraZeneca para ser produzida no Brasil? 2020d. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pergunta/por-que-fiocruz/ministerio-da-saude-escolheu-vacina-da-universidade-de-oxford/astrazeneca>. Acesso em: 15. out. 2021.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). A Fundação. Disponível em: <http://portal.fiocruz.br/en/content/units-and-offices>. Acesso em: 17 ago. 2021.
- HOMMA, A. *et al.* Covid-19 pandemic, R&D, vaccines, and the urgent need of Ubuntu practice. *The Lancet Regional Health*, 1: 100020, 2021.
- MACHADO, R. MP destina R\$ 1,995 bilhão para desenvolvimento de vacina contra Covid-19. Disponível em: <www.camara.leg.br/noticias/682855-mp-destina-r-1995-bilhao-para-desenvolvimento-de-vacina-contr-a-COVID-19>. Acesso em: 19 ago. 2021.
- MAIA, R. Ato da Presidência. Câmara dos Deputados. Disponível em: <www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-temporarias/externas/56a-legislatura/enfrentamento-pandemia-covid-19/atribuicoes/ato-de-criacao-e-aditamento>. Acesso em: 15 jul. 2021.
- OMS comemora aprovação da primeira vacina contra o ebola. *Agência Brasil*, Nova York, 18 out. 2019. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2019-10/oms-comemora-aprovacao-da-primeira-vacina-contr-a-ebola>. Acesso em: 25 out. 2021.
- PEDRUZZI, P. MS cria comitê técnico para acompanhar a vacina de Oxford. *Agência Brasil*, Brasília, 7 dez. 2020. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-12/ms-cria-comite-tecnico-para-acompanhar-vacina-de-oxford>. Acesso em: 25 out. 2021.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Solidarity. Disponível em: <www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-COVID-19-treatments>. Acesso em: 25 ago. 2021.



PARTE IV

INOVAÇÕES NA CADEIA DE VALOR DA VACINA

Modelo de Análise das Inovações no Desenvolvimento e Transferência de Tecnologia Vacinal em Situações Emergenciais

Mauricio Zuma Medeiros, Beatriz de Castro Fialho,
Priscila Ferraz Soares e Daniel Pacheco Lacerda

14

Propõe-se neste capítulo um modelo geral da cadeia de valor do desenvolvimento de vacinas, considerando a incorporação da transferência de tecnologia vacinal. Esse modelo geral serve de base para identificar as inovações observadas na cadeia de valor da vacina Covid-19 do ponto de vista de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Desenvolve-se, nesse sentido, uma contextualização sobre a importância da inovação na cadeia de valor das vacinas. Posteriormente são apresentados os modelos de Van de Burgwal e colaboradores (2018), Hamidi e colaboradores (2014) e O'Sullivan, Rutten e Schatz (2020), que serviram de referência para o desenvolvimento do trabalho. Por fim, com base no modelo proposto, as inovações são identificadas e analisadas.

CONTEXTO

As vacinas são consideradas uma das maiores conquistas da medicina, pois constituem uma estratégia economicamente viável para reduzir a carga global de doenças infecciosas (Funk, Laferrière & Ardakani, 2020; Saul & O'Brien, 2017). Esse contexto se acentua em relação à pandemia ocasionada pela Covid-19, em que as vacinas são consideradas o melhor tratamento existente. Considerando a importância da vacina para prevenir a propagação dos casos, pesquisadores e entidades vinculadas à saúde iniciaram no ano de 2020 a corrida por uma vacina contra a Covid-19 (Funk, Laferrière & Ardakani, 2020). Assim, a sociedade e o governo esperam que após a vacinação em massa o mundo possa buscar uma recuperação econômica para superar a crise ocasionada pela pandemia (O'Sullivan, Rutten & Schatz, 2020).

O desenvolvimento de uma vacina se inicia em um estágio pré-clínico, seguido de ensaios clínicos quando bem-sucedidos. Caso os ensaios clínicos não evidenciem problemas significativos de segurança, as vacinas podem ser fabricadas, armazenadas e distribuídas para imunizar a população (Carneiro, Sousa & Monteiro-Cunha, 2021; Velho *et al.*, 2017). Na atual pandemia, um novo paradigma para o desenvolvimento da vacina Covid-19 foi necessário para superar muitos desafios em um reduzido período de tempo. Por exemplo, a produção em massa e o armazenamento na cadeia de frio para imunizar grandes populações humanas devem ser viáveis e rápidos, e uma combinação de diferentes vacinas pode impulsionar a logística e a imunização (Carneiro, Sousa & Monteiro-Cunha, 2021; Gebre *et al.*, 2021; Rawat, Kumari & Saha, 2021).

No entanto, imunizar pessoas em todo o mundo exige da indústria farmacêutica um aumento expressivo da capacidade de suas cadeias de suprimento e de produção. Assim, a capacidade de produção global é crítica para buscar a imunização em massa (O'Sullivan, Rutten & Schatz, 2020). Além disso, a maioria dos países, principalmente os emergentes, não têm capacidade para desenvolver suas próprias vacinas (Hamidi *et al.*, 2014). Para os países emergentes, a alternativa é comprar as vacinas ou buscar o processo de transferência tecnológica (TT). A transferência tecnológica é o processo de compartilhar os conhecimentos e tecnologias para possibilitar a produção de determinado produto mantendo suas características (Hamidi *et al.*, 2014; O'Sullivan, Rutten & Schatz, 2020; WHO, 2011).

Em relação ao contexto brasileiro, o processo de transferência tecnológica tem sido uma das principais estratégias para tornar o país autossuficiente na produção de vacinas para prevenção da Covid-19, com isso fortalecendo o Complexo Econômico Industrial da Saúde (CEIS) e o Sistema Único de Saúde (Gadelha, 2021). A maior parte das vacinas foi introduzida no Brasil por meio de convênios de transferência tecnológica com grandes empresas farmacêuticas (Barbosa *et al.*, 2015). Esse processo ocorre por meio de parcerias público-privadas (Bonfim, Segatto & Gonçalves, 2018). No entanto, o processo de transferência de tecnologia é complexo e, geralmente, não está no caminho crítico para a produção, portanto, compreende um conjunto de recursos subestimados (Gomes *et al.*, 2020). Para garantir o fornecimento adequado e oportuno de vacinas e tratamentos para a Covid-19, instituições globais e empresas farmacêuticas devem colaborar para tornar a transferência de tecnologia um processo industrializado e em escala, em um período de tempo reduzido (Hamidi *et al.*, 2014; O'Sullivan, Rutten & Schatz, 2020). Para que isso ocorra, é importante que sejam desenvolvidas inovações na transferência tecnológica tradicional de vacinas, o que é um processo extenso e demorado (Hamidi *et al.*, 2014). Assim, o processo de incorporação tecnológica pode permear toda a organização, fortalecendo a capacidade de inovação em diversas áreas como gestão, controle de qualidade, garantia de qualidade e desenvolvimento tecnológico (Barbosa *et al.*, 2015).

A inovação, tanto no processo de desenvolvimento quanto no de transferência tecnológica de vacinas, requer a inclusão de uma ampla variedade de especialidades, como pesquisa básica e aplicada, gestão de propriedade intelectual, garantia de qualidade, conformidade e regulamentações, entre outras (Bonfim, Segatto & Gonçalves, 2018; Van de Burgwal *et al.*, 2018). Além disso, no contexto da inovação radical, a colaboração com e entre cientistas de uma ampla variedade de disciplinas é essencial para construir os avanços necessários (Almond & Medaglini, 2017; Rappuoli & Medaglini, 2014).

Dentre outros aspectos, a dificuldade para inovar na cadeia de valor das vacinas é em parte causada pela falta de compreensão completa das partes interessadas do complexo conjunto de etapas necessárias para desenvolvimento e transferência tecnológica das vacinas. No entanto, essa dificuldade pode ser superada com o desenvolvimento de modelos conceituais. Os modelos, que fornecem compreensão entre domínios, podem melhorar a colaboração, mas atualmente carecem de compreensibilidade e granularidade para permitir uma visão priorizada de atividades e critérios (Van de Burgwal *et al.*, 2018). O desenvolvimento de modelos fornece uma visão geral de todo o processo de inovação de vacinas e pode, assim, facilitar o diálogo entre as partes interessadas e contribuir para uma busca coletiva por soluções inovadoras (Van de Burgwal *et al.*, 2018; Wagner *et al.*, 2018).

Buscando contribuir nesse sentido, propõe-se neste capítulo um modelo geral da cadeia de valor de desenvolvimento, transferência e produção de vacinas. Além disso, nesse modelo é considerada a incorporação da transferência de tecnologia vacinal. Esse modelo geral permite identificar as inovações observadas na cadeia de valor da vacina Covid-19 do ponto de vista de Bio-Manguinhos/Fiocruz, que é a unidade técnica da Fundação Oswaldo Cruz responsável pelo desenvolvimento tecnológico e produção de vacinas, kits diagnósticos e biofár-

macos. Bio-Manguinhos/Fiocruz é a responsável pela incorporação da tecnologia e produção da vacina para a Covid-19 no Brasil, ajudando a tornar o país autossuficiente na produção de vacinas, o que é escasso em países emergentes. Poucos países emergentes possuem capacidade de desenvolver e produzir a vacina por completo, sem depender de insumos externos (por exemplo China, Índia) (Plotkin *et al.*, 2018).

O modelo proposto supera as principais limitações dos modelos existentes na literatura (por exemplo, Hamidi *et al.*, 2014; O'Sullivan, Rutten & Schatez, 2020; Van de Burgwal *et al.*, 2018), que não expõem a paralelização das fases para incorporar o processo de *Rolling Submission* da vacina para a Covid-19, ou apresentam somente o processo de desenvolvimento ou de transferência tecnológica e não a integração de ambos.

MODELOS DE REFERÊNCIA

Nesta seção, são apresentados os modelos utilizados com base neste capítulo. Esses modelos são o Ciclo de Inovação em Vacinas (Van de Burgwal *et al.*, 2018), o modelo de Hamidi e colaboradores (2014) e o de O'Sullivan, Rutten e Schatz (2020).

O Ciclo de Inovação em Vacinas: o modelo de Van de Burgwal e colaboradores (2018)

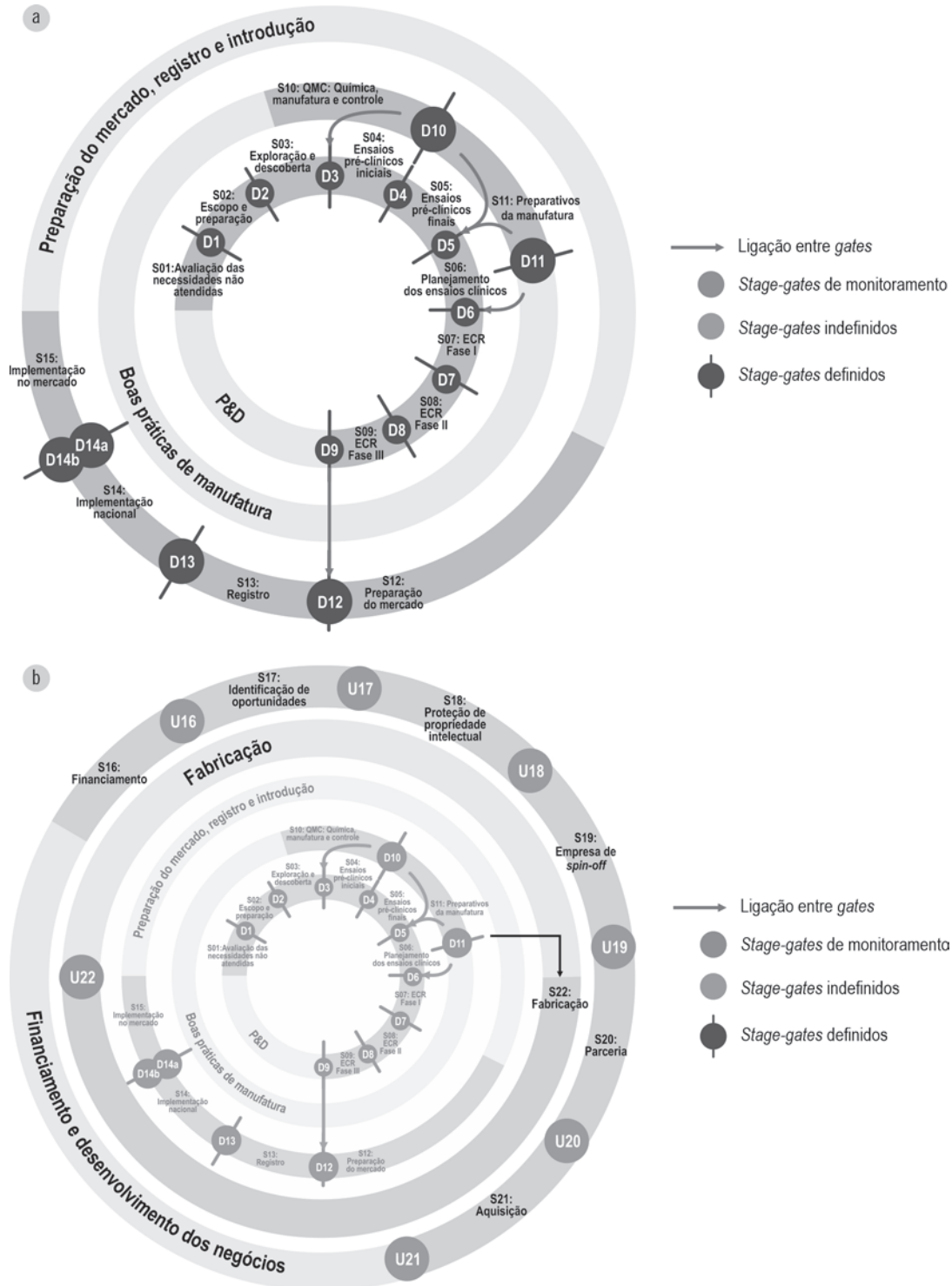
O Ciclo de Inovação em Vacinas (CIV) foi desenvolvido a partir do modelo *Stage-Gate* (SG) de Cooper (2008). Com base em estudos de processos de pesquisa e desenvolvimento (P&D) em grandes corporações, o *Stage-Gate* tornou-se um modelo gerencial amplamente utilizado para orientar projetos de novos produtos, desde a ideia inicial até o lançamento no mercado. O modelo baseia-se na premissa de que projetos de P&D economicamente arriscados e tecnicamente incertos se beneficiam do gerenciamento dos seus riscos por meio de momentos de avaliação estruturados (Van de Burgwal *et al.*, 2018).

O modelo *Stage-Gate* determina *stages* como períodos durante os quais as atividades de coleta de informações são transformadas em entregas. Os *gates* são os momentos de avaliação e tomada de decisão após cada etapa. A comparação das entregas dos *stages* com os critérios dos *gates* resulta em uma orientação para avançar, revisar, interromper ou suspender o projeto, diminuindo assim suas incertezas e seus riscos (Cooper, 2008). Além do *Stage-Gate*, Van de Burgwal e colaboradores (2018) utilizaram o Ciclo de Valorização e Transferência de Tecnologia (CVTT), de Ribeiro e colaboradores (2018). A combinação do *Stage-Gate* e do CVTT foi usada para descrever as atividades e os critérios relevantes no processo de inovação de vacinas. A combinação e a integração do *Stage-Gate* com o CVTT têm o potencial de atender à necessidade de um modelo conceitual amplo, pois fornece uma visão geral de etapas e critérios do processo de inovação de vacinas.

O Ciclo de Inovação em Vacinas (CIV) de Van de Burgwal e colaboradores (2018) é composto por 29 *stages* distintos e 28 *gates* correspondentes. Esses *stages* e *gates* foram organizados de maneira cíclica no modelo contemplando os grupos de atividades de: 1) pesquisa e desenvolvimento (P&D); 2) boas práticas de manufatura (GMP); 3) preparação do mercado, registro e introdução; 4) manufatura; e 5) financiamento e desenvolvimento do negócio. A evolução do modelo e suas respectivas etapas são mostradas nas figuras 1a e 1b.

Além disso, foram propostos grupos de atividades de monitoramento para os *stages* e os *gates*, o que ocorre contínua e iterativamente. Os *gates* são menos formais e às vezes representam resultados de algumas atividades, em vez de critérios fixos em relação aos quais as entregas das atividades são avaliadas. Os cinco grupos de atividades que podem ser identificados nos *stages* e *gates* de monitoramento são: 1) monitoramento de mercado; 2) monitoramento do projeto de inovação; 3) monitoramento do portfólio; 4) monitoramento de assuntos públicos; e 5) monitoramento de produto. Cada grupo refere-se ao foco das atividades. A inclusão dos grupos de atividades de monitoramento no modelo é exposta na Figura 1c.

Figura 1 – a) *Stages* e *gates* definidos, que ocorrem em ordem e momento relativamente previsíveis; b) *stages* e *gates* indefinidos, cuja ocorrência e cujo momento dependem de numerosos fatores; c) *stages* e *gates* de monitoramento, que ocorrem de forma contínua e iterativa





O modelo de Van de Burgwal e colaboradores (2018) foi o principal fundamento utilizado. No entanto, esse modelo apresenta limitações. Primeiramente, o modelo não considera o estágio de transferência de tecnologia de vacinas. Em segundo lugar, o modelo não considera a paralelização das etapas e sim as etapas dispostas de maneira sequencial. A paralelização das etapas foi uma das principais ações que ajudaram a viabilizar a vacina para a Covid-19 em tempo recorde. Por fim, os aspectos associados à gestão são parcialmente considerados.

Modelo de Hamidi e colaboradores (2014)

O modelo de Hamidi e colaboradores (2014) foi utilizado por incorporar o processo de transferência tecnológica com base no desenvolvimento e transferência da tecnologia vacinal para a doença por *Haemophilus Influenzae* tipo b (Hib). O projeto de transferência de tecnologia Hib começou no Institute for Translational Vaccinology (Intravacc) em 1998 (Intravacc, 2021). O objetivo principal era desenvolver e transferir a tecnologia da vacina conjugada Hib para uma série de fabricantes emergentes na Indonésia, na Índia e na China. Esse projeto foi único comparativamente a outras atividades de transferência de tecnologia organizadas pela Intravacc. A principal diferença é que a tecnologia que precisava ser desenvolvida não era diretamente necessária para o programa de imunização holandês (país que que transferiu a tecnologia da vacina). O projeto foi financiado principalmente pelos parceiros de transferência de tecnologia após a disponibilização de capital pela Intravacc.

A abordagem de transferência de tecnologia desenvolvida por Hamidi e colaboradores (2014) considera todas as fases de um processo de transferência de tecnologia, que são: 1) preparação; 2) *start-up*; 3) implementação; 4) avaliação; e 5) solução de problemas. O relacionamento e o desdobramento dessas fases são expostos no Quadro 1.

Quadro 1 – Modelo de transferência de tecnologia vacinal

Etapa	Descrição
Preparação	<ul style="list-style-type: none"> • Acordo de licença bilateral • Garantir o financiamento • Assegurar a continuidade do projeto: compromisso de gestão • Preparar documentação do projeto incluindo um planejamento integrado do projeto e um plano de trabalho
Início	<ul style="list-style-type: none"> • Nomear uma equipe de projeto delicado • Trocar informações (técnicas) • Treinamento prático nas instalações da Intravacc (testes de processos e controle de qualidade)
Implementação	<ul style="list-style-type: none"> • Fornecer ao parceiro os materiais necessários, incluindo lote semente, amostras de referência e reagentes • Fornecer ao parceiro a documentação • Produzir lotes experimentais no local do parceiro • Treinamento <i>in loco</i>
Evolução	<ul style="list-style-type: none"> • Troca de dados • Identificar as lacunas • Decidir sobre as necessidades de treinamento adicional • Apoio e aconselhamento ao parceiro (por exemplo, sobre aumento de escala, ensaios clínicos e registro)
Resolução de problemas	<ul style="list-style-type: none"> • Gerar dados adicionais se necessário • Duplicação dos dados de teste • Treinamento adicional <i>in loco</i>, se necessário

Fonte: elaborado pelos autores com base no modelo de transferência de Hamidi *et al.*, 2014.

Durante a fase de preparação, as informações necessárias foram compartilhadas para viabilizar um acordo de licenciamento. O parceiro receptor da tecnologia obteve o financiamento para a continuidade do projeto. Na fase de *start-up*, houve a composição de uma equipe dedicada exclusivamente ao projeto, o desenvolvimento de um plano de trabalho, o compartilhamento de informações técnicas e o treinamento dos envolvidos tanto no processo quanto nos testes de controle de qualidade.

Durante a fase de implementação, os parceiros tiveram as seguintes atribuições: 1) solicitar os materiais necessários; 2) configurar seu sistema de documentação (com base nos procedimentos da Intravacc); 3) configurar um sistema de lote de sementes usando o lote de sementes produzidas pela Intravacc; 4) preparar lotes experimentais; e 5) receber treinamento em suas próprias instalações. Em seguida, a Intravacc forneceu aos parceiros individuais um lote semente de Hib bem caracterizado com um histórico conhecido, quantidades suficientes de amostras de referência e reagentes para ser capaz de implementar o conhecimento e a tecnologia transferida.

Durante a fase de avaliação, a Intravacc procurou identificar as lacunas de cada parceiro individual, com base nos dados e informações disponíveis, e decidir conjuntamente sobre as necessidades de treinamento e ações adicionais. Dependendo do progresso, durante a ampliação foram fornecidos aconselhamento e apoio, testes clínicos e registro. Além disso, a Intravacc esteve envolvida durante a fase de solução de problemas, ajudando a gerar informações e dados adicionais, duplicar os testes e, se necessário, planejar treinamentos adicionais com base nos dados e informações disponíveis.

As lições aprendidas nesse processo beneficiam outros projetos de transferência de tecnologia. A transferência de tecnologia é um modo eficiente e eficaz para reduzir o custo de desenvolvimento de produtos e o tempo de colocação no mercado. No entanto, o modelo de Hamidi e colaboradores (2014) também apresenta limitações, pois foca somente no processo de transferência tecnológica e não no processo de desenvolvimento da vacina como um todo. Além disso, o modelo não considera a paralelização das fases.

MODELO DE O'SULLIVAN, RUTTEN E SCHATZ (2020)

O modelo de O'Sullivan, Rutten e Schatz (2020) considera especificamente os procedimentos necessários para o processo de transferência tecnológica para as vacinas da Covid-19. A duração de uma transferência de tecnologia é determinada por oito etapas principais: 1) identificação das oportunidades de fornecimento; 2) viabilidade do fornecimento; 3) planejamento da transferência tecnológica; 4) transferência técnica; 5) preparação dos documentos; 6) registro; 7) preparação do lançamento; e 8) avaliação do projeto. Cada uma das etapas contém cerca de vinte a trinta atividades separadas, portanto, as ações individuais chegam a centenas (Quadro 2).

Quadro 2 – Modelo de transferência de tecnologia vacinal

Etapa	Descrição	Tempo
1. Oportunidade	Identificar produto(s) a ser(em) transferido(s); avaliação de viabilidade <ul style="list-style-type: none"> • Cadeia de suprimentos • Escritório de gerenciamento de projetos (PMO) • Controladoria 	1 mês
2. Viabilidade	Preparar um estudo de viabilidade completo e detalhado; desenvolver o negócio <ul style="list-style-type: none"> • PMO • Ciência e tecnologia de manufatura (MSAT) • Controle de Qualidade (QC) • Produção 	2 a 3 meses

Quadro 2 – Modelo de transferência de tecnologia vacinal (continuação)

Etapa	Descrição	Tempo
3. Planejamento	Desenvolver um plano abrangente com marcos e entregas bem definidos para todos os departamentos relevantes envolvidos <ul style="list-style-type: none"> • PMO • MSAT • QC • Produção 	2 a 3 meses
4. Transferência Tecnológica	Executar a transferência de tecnologia de acordo com o plano desenvolvido e em conformidade com os regulamentos locais, incluindo lotes de validação e estudos de estabilidade <ul style="list-style-type: none"> • MSAT • Produção • QC • Garantia de Qualidade (QA) 	10 meses
5. Documentação	Preparar os documentos referentes ao registro do produto <ul style="list-style-type: none"> • Regulatório • MSAT • Produção 	2 meses
6. Registro	Encaminhar à agência regulatória local os documentos referentes ao registro do produto <ul style="list-style-type: none"> • Regulatório 	6 meses
7. Preparação do lançamento	Produzir os primeiros lotes nas instalações do receptor da tecnologia <ul style="list-style-type: none"> • Cadeia de suprimentos • Produção 	3 meses
8. Avaliação do projeto	Avaliar o projeto e registrar as lições aprendidas com o objetivo de melhorar o processo de transferência de tecnologia <ul style="list-style-type: none"> • Todos 	1 mês

Fonte: elaborado pelos autores com base no modelo de transferência de O'Sullivan, Rutten & Schatz, 2020.

Em situações normais, ou seja, desconsiderando um contexto pandêmico, as transferências de tecnologia podem ser negligenciadas tanto pelas empresas doadoras quanto pelas empresas receptoras. Isso ocorre porque os fabricantes estão focados em fornecer outras vacinas essenciais ou em lidar com as oscilações excepcionais na produção de suas próprias vacinas. Além disso, muitos produtores menores de vacinas realizam uma transferência de tecnologia pela primeira vez, o que cria riscos (O'Sullivan, Rutten & Schatz, 2020).

A transferência de tecnologia para as vacinas da Covid-19 envolve uma etapa de escalonamento, exigindo alta demanda de trabalho no desenvolvimento de processos e dos especialistas em ciência e tecnologia de fabricação (O'Sullivan, Rutten & Schatz, 2020). As transferências comerciais entre locais geralmente exigem modificações nos equipamentos e adaptações de processo de fabricação para aumentar a complexidade. Os padrões de qualidade das vacinas são rígidos, uma vez que as vacinas são administradas a pessoas saudáveis, o que consiste em um desafio importante. Portanto, os reguladores exigem controles de qualidade registrados em um conjunto de documentos e apresentações – química, fabricação e controles (CMC) – que permitem a verificação em relação às precauções adotadas por fabricantes e desenvolvedores (O'Sullivan, Rutten & Schatz, 2020).

Apesar de considerar a transferência tecnológica especificamente para as vacinas da Covid-19, o modelo de O'Sullivan, Rutten e Schatz (2020) também apresenta limitações, pois é um processo genérico que não considera a paralelização das fases.

MODELO DE REFERÊNCIA PARA IDENTIFICAÇÃO DAS INOVAÇÕES

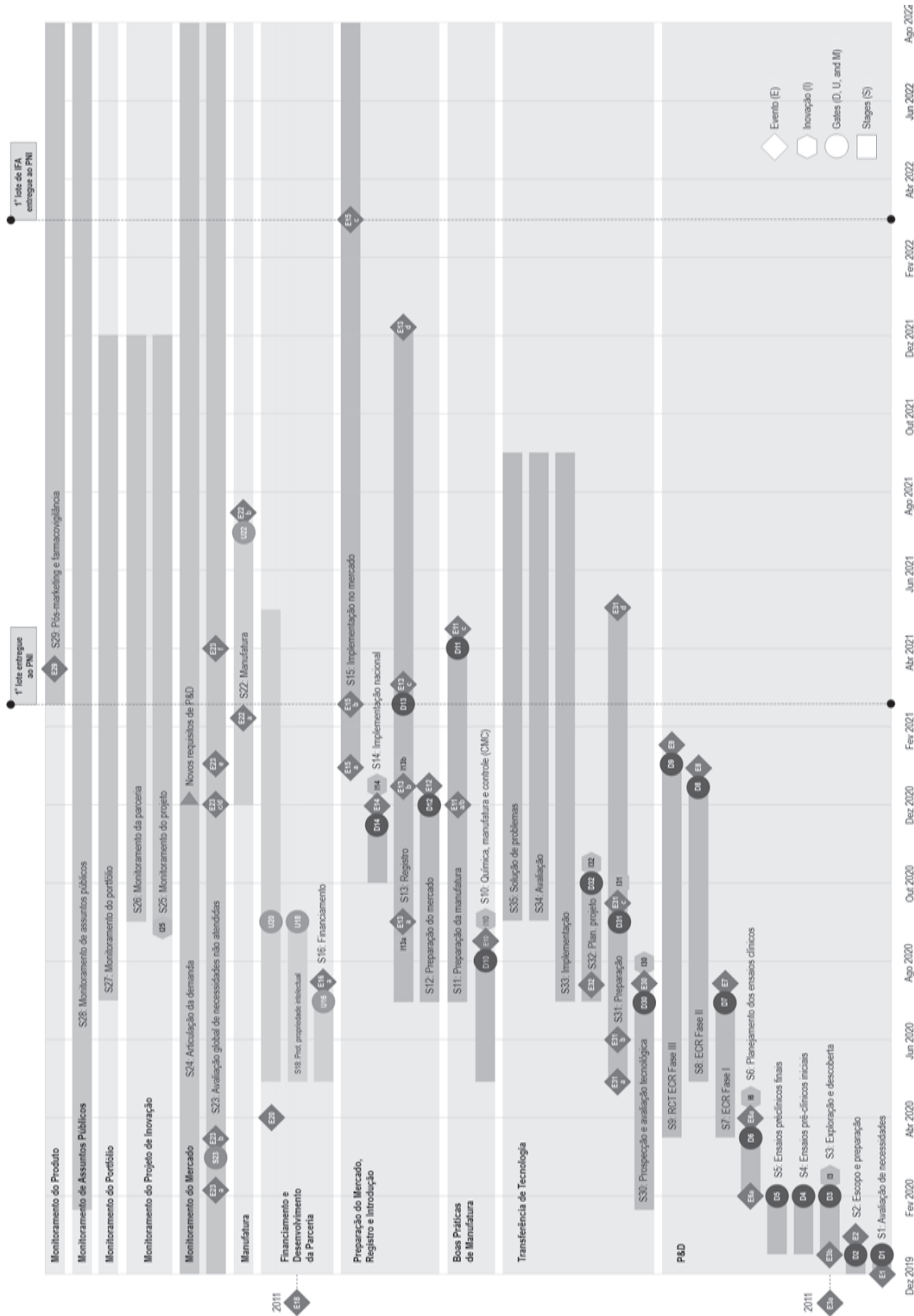
Apresenta-se nesta seção um modelo de inovação que explica, na perspectiva da transferência de tecnologia em um contexto pandêmico, como o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz foi capaz de produzir integralmente, um ano e dez meses após a declaração da pandemia, a primeira vacina contra a Covid-19 em território brasileiro. O desenvolvimento desse modelo é necessário dada a impossibilidade dos modelos atuais de representarem o conjunto de inovações que viabilizaram o desenvolvimento, a produção e o fornecimento de uma vacina nacional contra a Covid-19.

A construção do modelo seguiu a lógica de análise contrafactual, proveniente do método Event Structure Analysis (ESA) (Freitas *et al.*, 2021), combinada com o princípio de suficiência de causa, recuperado da teoria das restrições (Lacerda, Cassel & Rodrigues, 2010). Em termos práticos, a elaboração do modelo ocorreu com base nas seguintes questões: 1) Quais etapas e decisões que, caso não fossem definidas ou tomadas, inviabilizariam o desenvolvimento, a produção e o fornecimento da primeira vacina contra a Covid-19 em território nacional? 2) Quais as inovações que, se não fossem implementadas, impossibilitariam o desenvolvimento, a produção e o fornecimento da vacina no prazo de um ano e dez meses? 3) Quais os eventos que suportam a existência e a disposição temporal dessas etapas, decisões e inovações?

As etapas e decisões foram definidas com base nas proposições de Van de Burgwal e colaboradores (2018), Hamidi e colaboradores (2014) e O'Sullivan, Rutten e Schatz (2020) e incorporadas ao modelo proposto na forma de *stages* e *gates*. As inovações e os eventos foram identificados valendo-se de entrevistas com 46 colaboradores de Bio-Manguinhos/Fiocruz e por meio da análise documental. A disposição temporal dos constituintes do modelo foi primeiramente estabelecida com base nas entrevistas e refinada pela data de ocorrência dos eventos. Por fim, a suficiência e a evolução transiente de *stages*, *gates*, inovações e eventos foram validadas com especialistas de Bio-Manguinhos/Fiocruz até que se atingisse a saturação (Eisenhardt, 1989).

Na Figura 2, apresenta-se o modelo de inovação proposto, estruturado em 11 grupos de atividades, 32 *stages* (S), 22 *gates* (D, U ou M), 38 eventos (E) e dez inovações (I). Embora a proposição original de Van de Burgwal e colaboradores (2018) esteja expressa na forma de ciclos, o modelo proposto se apresenta na forma planificada, pois além de facilitar a integração com as proposições lineares de Hamidi e colaboradores (2014) (Quadro 1) e O'Sullivan, Rutten e Schatz (2020) (Quadro 2), favorece a visualização do lapso temporal associado aos seus constituintes. A caracterização de cada um dos grupos de atividades, com seus respectivos *stages*, *gates*, eventos e inovações, é apresentada ao longo das subseções que se seguem.

Figura 2 – Modelo de inovação



Fonte: elaborado pelos autores.

Pesquisa e Desenvolvimento (P&D)

Esse grupo se refere às etapas do processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) da vacina de Oxford contra a Covid-19, denominada ChAdOx1 nCoV-19, na fase pré-registro. A partir da divulgação dos primeiros casos de pneumonia com causas desconhecidas em Wuhan, na China, em dezembro de 2019 (E1) (Black *et al.*, 2020), uma equipe de pesquisadores da Universidade de Oxford iniciou o desenvolvimento de uma vacina (S1 e S2), em janeiro de 2020, contra o suposto novo coronavírus identificado na época (E2) (Oxford, 2021a). Com base em pesquisas sobre vetores de adenovírus de chimpanzés (ChAdOx1) (Dicks *et al.*, 2012), desenvolvidas há quase uma década pelo Instituto Jenner da Universidade de Oxford (E3a) em preparação à *doença X*, e no compartilhamento do código genético do novo vírus (SARS-CoV-2) em janeiro de 2020 (E3b) (Black *et al.*, 2020), foi possível efetuar o desenvolvimento pré-clínico (S3, S4 e S5) de uma vacina candidata em aproximadamente dois meses (mais informações no capítulo 5). Nesse contexto, a concepção de uma vacina candidata a partir de uma plataforma em desenvolvimento foi identificada como o mecanismo que possibilitou o célere desenvolvimento pré-clínico, portanto, considerado no modelo proposto como primeira invocação (I6).

Habilitado pelo processo de submissão contínua – inovação I13a vinculada ao *stage* de registro (S13) e apresentada na subseção “Preparação do mercado, registro e introdução” –, o planejamento (S7) e a condução dos ensaios clínicos de fases I, II e III (S7, S8 e S9) foram identificados como a segunda inovação (I6) associada ao grupo de atividades de P&D. Isso porque com a paralelização dos ensaios clínicos – o primeiro (fase I/II) realizado no Reino Unido, entre abril e maio de 2020 (E7) (Folegatti *et al.*, 2020); o segundo (fase II/III) também realizado no Reino Unido entre maio e agosto de 2020 (E8) (Ramamy *et al.*, 2020); e o terceiro (fase III) realizado no Reino Unido, no Brasil e na África do Sul entre abril e novembro de 2020 (E9) (Voysey *et al.*, 2021) – foi possível obter dados e compartilhar os resultados sobre segurança, imunogenicidade e reatogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 em até dez meses (mais informações no capítulo 6). Quando observadas agregadamente, as etapas de P&D se desenvolveram em aproximadamente um ano e três meses, período sensivelmente menor do que os 14 anos, em média, decorrentes do processo de P&D tradicional (Lurie *et al.*, 2020; Plotkin *et al.*, 2018; Velho *et al.*, 2017). Uma síntese dos *stages*, *gates*, inovações e eventos vinculados às atividades de P&D é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 – Síntese dos elementos do modelo de inovação associados ao grupo de atividades de P&D

<i>Stage</i>	<i>Gate</i>	Evento	Inovação
<i>S1. Avaliação de necessidades</i> (dez. 2019): Avaliação de necessidades não atendidas para definir oportunidades de P&D. As necessidades podem ser de natureza médica, técnica ou comercial (Van De Burgwal <i>et al.</i> , 8).	<i>D1. Seleção de oportunidades</i> (jan. 2020): Escolha e/ou priorização de oportunidades de P&D (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>E1. (dez. 2019):</i> China reporta à Organização Mundial da Saúde (OMS) casos de pneumonia com causa desconhecida em Wuhan (Black <i>et al.</i> , 2020).	

Tabela 1 – Síntese dos elementos do modelo de inovação associados ao grupo de atividades de P&D (continuação)

<i>Stage</i>	<i>Gate</i>	<i>Evento</i>	<i>Inovação</i>
<i>S2. Escopo e preparação (jan. 2020):</i> Delimitação de escopo e preparação de projetos para atender às oportunidades de P&D (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>D2. Início da exploração (jan. 2020):</i> Alocação de recursos para os projetos de P&D com base em critérios técnicos, comerciais e orçamentários (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>E2. (jan. 2020):</i> Universidade de Oxford inicia o desenvolvimento da vacina ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford, 2021a).	
<i>S3. Exploração e descoberta (jan. 2020):</i> Elucidação de mecanismos patogênicos para identificação de alvos e geração de vacinas candidatas (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>D3. Identificação de vacinas candidatas (fev. 2020):</i> Identificação de vacinas candidatas para os ensaios clínicos iniciais (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>E3a. (maio 2011):</i> Desenvolvimento de um vetor de adenovírus de chimpanzé com baixa soroprevalência humana (Dicks <i>et al.</i> , 2012). <i>E3b. (jan. 2020)</i> China compartilha publicamente a sequência genética do vírus SARS-CoV-2 (Black <i>et al.</i> , 2020).	<i>I3.</i> Identificação de vacina candidata com base em projeto em desenvolvimento sobre vetor de adenovírus de chimpanzé (ChAdOx1).
<i>S4. Ensaios pré-clínicos iniciais (jan. 2020):</i> Vacinas candidatas são otimizadas e validadas em modelos animais simples (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>D4. Seleção de vacinas candidatas (fev. 2020):</i> Seleção de vacinas candidatas para os ensaios clínicos finais (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).		
<i>S5. Ensaios pré-clínicos finais (jan. 2020):</i> Vacinas candidatas são testadas em modelos animais complexos para avaliar eficácia, imunogenicidade, segurança e toxicidade (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>D5. Início do planejamento dos ensaios clínicos (fev. 2020):</i> Seleção de vacinas candidatas para os ensaios clínicos (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).		
<i>S6. Planejamento dos ensaios clínicos (fev. 2020):</i> Planejamento dos ensaios clínicos e estratégia regulatória (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>D6. Aprovação para início dos ensaios clínicos (mar. 2020):</i> Aprovação para início dos ensaios clínicos por parte das autoridades regulatórias (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>E6a. (fev. 2020):</i> Instituto Jenner, da Universidade de Oxford, fecha contrato com a Advent Srl para produzir o primeiro lote da vacina ChAdOx1 nCoV-19 para testes clínicos (Oxford, 2020). <i>E6b. (mar. 2020):</i> Universidade de Oxford anuncia recrutamento para ensaios clínicos da vacina ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford, 2021b).	<i>I6.</i> Planejamento e condução dos ensaios clínicos em paralelo viabilizados pelo processo de submissão contínua.

Tabela 1 – Síntese dos elementos do modelo de inovação associados ao grupo de atividades de P&D (continuação)

<i>Stage</i>	<i>Gate</i>	<i>Evento</i>	<i>Inovação</i>
<i>S7. Ensaio clínico randomizado de fase I (abr. 2020):</i> Aplicação da vacina candidata a um pequeno número de voluntários para testar a segurança e a dose, além de avaliar a sua capacidade inicial em estimular o sistema imunológico (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>D7. Pré-Fase II (jul. 2020):</i> Com base na viabilidade técnica, operacional e orçamentária, o desenvolvimento segue para a fase II, o ensaio clínico de fase I é refinado ou o desenvolvimento é encerrado (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>E7. (jul. 2020):</i> Publicação dos resultados do ensaio clínico de fase I/II (Folegatti <i>et al.</i> , 2020).	
<i>S8. Ensaio clínico randomizado de fase II (maio 2020):</i> Aplicação da vacina candidata em centenas de voluntários para obter mais dados sobre segurança, bem como avaliar a capacidade da vacina de estimular o sistema imunológico (eficácia) (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>D7. Decisão para ensaios pivotais (nov. 2020):</i> Com base na viabilidade técnica, orçamentária e regulatória, o desenvolvimento segue para a fase III, o ensaio clínico de fase II é refinado ou o desenvolvimento é encerrado (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>E8. (nov. 2020):</i> Publicação dos resultados do ensaio clínico de fase II/III (Ramamamy <i>et al.</i> , 2020).	
<i>S9. Ensaio clínico randomizado de fase III (abr. 2020):</i> Aplicação da vacina candidata em milhares de voluntários com o objetivo de confirmar a sua eficácia e conhecer mais dados sobre reações adversas em grupos variados de indivíduos (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>D9. Decisão sobre registro (dez. 2020):</i> Com base na viabilidade técnica, comercial e regulatória, a vacina candidata segue para etapas de preparação de mercado e registro, o ensaio clínico de fase III é refinado ou o desenvolvimento é encerrado (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>E9. (dez. 2020):</i> Publicação dos resultados do ensaio clínico de fase III (Voysey <i>et al.</i> , 2021).	

Fonte: elaborado pelos autores.

Transferência de tecnologia

Esse grupo se refere às etapas do processo de transferência de tecnologia da vacina de Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) para o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz. Motivado pela difusão da Covid-19 a partir dos primeiros casos relatados na China (E1), em fevereiro de 2020, o instituto iniciou as atividades de prospecção e avaliação de tecnologias para combater o novo vírus (S30). Logo após, em março de 2020, Bio-Manguinhos/Fiocruz criou uma rede de prospecção e avaliação tecnológica dedicada à Covid-19. Desenvolvida com base em recursos e processos derivados de plataformas vegetais, a rede começou com um propósito mais amplo, que envolvia não apenas a transferência, mas também o desenvolvimento de tecnologia de vacinas e biofármacos. Entretanto, dada a complexidade de se desenvolver um novo medicamento em tão pouco tempo, Bio-Manguinhos/Fiocruz optou por direcionar seus esforços às questões de transferência de tecnologia. Após seis meses de prospecção e articulação com o Ministério da Saúde (MS), no final de julho de 2020 a rede havia identificado e avaliado 278 vacinas candidatas, das quais 232 se

encontravam em fase exploratória ou pré-clínica e 46 em fase clínica (Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020). Além das vacinas em si, a rede identificou equipamentos de *up/downstream* necessários para seu processamento, o que foi particularmente útil nas etapas subsequentes da transferência de tecnologia. Embora o tempo de prospecção e avaliação de aproximadamente seis meses seja compatível com abordagens tradicionais (O'Sullivan, Rutten & Schatz, 2020), o volume de dados e informações processadas nesse período não seria possível sem a articulação dos recursos em rede, considerada a primeira inovação (I30) desse grupo de atividades do modelo (mais informações no capítulo 2).

Em maio de 2020, com base nos estudos preliminares de prospecção, Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou as tratativas com os potenciais parceiros tecnológicos (S31). Destes, o único disposto a transferir integralmente a tecnologia, que possuía uma plataforma vacinal aderente às competências de Bio-Manguinhos/Fiocruz e, na época, se encontrava em estágios mais avançados de desenvolvimento clínico, foi a AstraZeneca, detentora dos direitos de desenvolvimento, produção e fornecimento da vacina de Oxford (ChAdOx1 nCoV-19) (Kemp, 2021). A relação entre as instituições se iniciou com assinatura de um acordo de confidencialidade (E31a), seguido pela manifestação de interesse, por parte do MS, em junho de 2020, em firmar uma parceria para transferência da tecnologia de produção da vacina de Oxford/AstraZeneca para o Brasil (E31b) (Brasil, 2020a). Com base nas trocas de informações com a AstraZeneca, Bio-Manguinhos/Fiocruz finalizou, em junho de 2020, o estudo que apontava, dentre as 278 vacinas candidatas identificadas e avaliadas, a vacina ChAdOx1 nCoV-19 como sendo a alternativa mais viável, em termos técnicos e econômicos (E30) (Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020) (mais informações nos capítulos 1 e 2).

A formalização da parceria entre as instituições ocorreu em duas etapas. A primeira, em setembro de 2020, se deu por meio do termo de contrato de encomenda tecnológica (ETEC) (E31c) (Lima, Medeiros & Mueller, 2020), instrumento jurídico que permitiu a aquisição de uma tecnologia em desenvolvimento. Essa foi a segunda inovação desse grupo de atividades (I31), indispensável para que uma instituição pública financiasse um projeto dessa natureza e magnitude. O escopo da ETEC contemplava a importação do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) e a transferência de tecnologia para o envase e controle de qualidade da vacina no Brasil. A transferência de tecnologia para a formulação do IFA, embora com intenções declaradas na ETEC, foi formalizada em junho de 2021, por meio de um contrato de transferência de tecnologia (E31d) (Lima, Medeiros & Mueller, 2021) (ver capítulo 8).

Mesmo antes da assinatura da ETEC, Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou a articulação de uma nova estrutura de gestão e governança para o projeto de transferência de tecnologia da vacina contra a Covid-19, considerada no modelo como terceira inovação desse grupo de atividades (I32). Diferentemente dos demais projetos conduzidos pela instituição, a complexidade de transferir uma tecnologia em pleno desenvolvimento e a celeridade imposta pelo contexto pandêmico demandaram a criação de uma estrutura customizada para o projeto e uma nova rotina de gestão (ver capítulo 12). Estabelecida com base em seis pilares de gestão¹ e suportada por uma consultoria externa em gestão integrada (E32), por meio de nova estrutura e rotinas, foi possível planejar (S32) e executar (S33) a transferência de tecnologia da vacina de Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) em oito meses até o início do escalonamento de formulação, envase e controle de qualidade (E22a) (Fiocruz, 2021a), e um ano e cinco meses até o início do escalonamento da produção do IFA (E22b) (Fiocruz, 2021b) – processos que, juntos, tradicionalmente são executados entre dois e três anos (Hamidi *et al.*, 2014).

¹ 1) Gestão integrada; 2) gestão de parcerias tecnológicas; 3) gestão da transferência tecnológica; 4) gestão de infraestrutura; 5) *compliance* regulatório; 6) gestão administrativa.

O *stage* de implementação (S33) é amplo e muitas vezes se sobrepõe às atividades de outros *stages* (S10, S11 e S22) que demandam o conhecimento tecnológico em transferência para materializar suas ações. Em outras palavras, é um *stage* de suporte que, conjuntamente com as etapas de avaliação (S34) e solução de problemas (S35), se desenvolve paralelamente aos demais *stages* para prover subsídio tecnológico para o processo de tomada de decisões. Na Tabela 2, apresenta-se uma síntese de *stages*, *gates*, inovações e eventos vinculados às atividades de transferência de tecnologia.

Tabela 2 – Síntese dos elementos do modelo de inovação associados ao grupo de atividades de transferência de tecnologia

<i>Stage</i>	<i>Gate</i>	<i>Evento</i>	<i>Inovação</i>
<i>S30. Prospecção e avaliação tecnológica (fev. 2020):</i> Prospecção, avaliação e seleção de potenciais tecnologias a serem transferidas (Hamidi <i>et al.</i> , 2014; O'Sullivan, Rutten & Schatz, 2020).	<i>D30. Seleção das tecnologias (jul. 2020):</i> Seleção das tecnologias e dos parceiros tecnológicos com base em critérios técnicos e econômicos (Hamidi <i>et al.</i> , 2014).	<i>E30. (jun. 2020):</i> Emissão de parecer técnico pelo Comitê de Acompanhamento Técnico-Científico das Iniciativas Associadas a Vacinas para a Covid-19 (Fiocruz) sobre o estudo de prospecção e avaliação tecnológica realizado por Bio-Manguinhos/Fiocruz (evento não divulgado na ocasião por questões estratégicas).	<i>I30.</i> Criação de uma rede de prospecção tecnológica dedicada à Covid-19 com base em recursos e processos derivados de plataformas vegetais.
<i>S31. Preparação (maio 2020):</i> Troca de informações entre o detentor e o receptor da tecnologia acerca de questões técnicas e econômicas envolvendo o potencial contrato de transferência de tecnologia (Hamidi <i>et al.</i> , 2014).	<i>D31. Contrato de transferência de tecnologia (set. 2020):</i> Assinatura do contrato de transferência de tecnologia (Hamidi <i>et al.</i> , 2014; O'Sullivan, Rutten & Schatz, 2020).	<i>E31a. (maio 2020):</i> Assinatura de acordo de confidencialidade entre Fiocruz e AstraZeneca (evento não divulgado na ocasião por questões estratégicas). <i>E31b. (jun. 2020):</i> Manifestação em resposta à carta do embaixador britânico no Brasil referente à vacina contra Covid-19 – AstraZeneca/Oxford (Brasil, 2020a). <i>E31c. (set. 2020):</i> Assinatura do termo de contrato de encomenda tecnológica n. 01/2020 (ETEC) (Lima, Medeiros & Mueller, 2020). <i>E31d. (jun. 2021):</i> Assinatura do contrato de transferência de tecnologia (Lima, Medeiros & Mueller, 2021).	<i>I31.</i> Contrato de encomenda tecnológica (ETEC) como instrumento jurídico para transferir uma tecnologia ainda em desenvolvimento.
<i>S32. Planejamento do projeto (ago. 2020):</i> Elaboração da estrutura analítica e cronograma do projeto (Hamidi <i>et al.</i> , 2014).	<i>D32. Início da execução do projeto (nov. 2020):</i> Alocação de recursos para a execução do projeto (Hamidi <i>et al.</i> , 2014; O'Sullivan, Rutten & Schatz, 2020).	<i>E32. (ago. 2020):</i> Contratação de consultoria para gestão integrada do projeto (Fiocruz, 2020a).	<i>I32.</i> Criação de estrutura/rotinas de gestão e governança customizadas para o megaprojeto de transferência de tecnologia.

Tabela 2 – Síntese dos elementos do modelo de inovação associados ao grupo de atividades de transferência de tecnologia (continuação)

<i>Stage</i>	<i>Gate</i>	Evento	Inovação
<i>S33. Implementação (jul. 2020):</i> Absorção do conhecimento tecnológico para suportar o processo de tomada de decisões (Hamidi <i>et al.</i> , 2014).	Este <i>stage</i> não possui um <i>gate</i> específico. Em linhas gerais, funciona como uma espécie de suporte aos <i>stages</i> S10, S11 e S22.		
<i>S34. Avaliação (set. 2020):</i> Avaliação sobre a necessidade de apoio, aconselhamento, treinamentos e informações adicionais (Hamidi <i>et al.</i> , 2014).	Este <i>stage</i> não possui um <i>gate</i> específico. Em linhas gerais, funciona como uma espécie de suporte aos <i>stages</i> S10, S11 e S22.		
<i>S35. Solução de problemas (set. 2020):</i> Auxílio na solução de problemas associados à fase de implementação (Hamidi <i>et al.</i> , 2014).	Este <i>stage</i> não possui um <i>gate</i> específico. Em linhas gerais, funciona como uma espécie de suporte aos <i>stages</i> S10, S11 e S22.		

Fonte: elaborado pelos autores.

Boas práticas de manufatura

Esse grupo se refere às etapas de boas práticas de manufatura. Com base na definição do parceiro e da tecnologia a ser transferida (E30), Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou, mesmo antes da formalização da ETEC (E31c), a avaliação das instalações e da infraestrutura necessárias para a produção da vacina, a especificação das plataformas de processamento *up/downstream* e a elaboração dos ensaios de controle de qualidade (S33). Para superar a falta de informações nas fases iniciais do projeto, bem como mitigar o impacto decorrente dessa situação no prazo de implementação, foi utilizado, como referência para a formulação do IFA, um processo genérico com cultivo de células de replicação viral (ver capítulo 8). Essa inovação (I10) suportou a escolha das áreas a serem utilizadas/construídas e, conjuntamente à *expertise* dos atuais fornecedores da AstraZeneca (descobertos pela rede de prospecção e avaliação tecnológica), possibilitou a especificação/aquisição de insumos e equipamentos para compor o processo de manufatura no final de agosto de 2020 (E10).

Paralelamente às definições de processo e aquisições, em agosto de 2020 Bio-Manguinhos/Fiocruz começou a fase de preparação do sistema de manufatura (S11). Esta fase iniciou-se pelos processos de formulação, envase e controle de qualidade, que no final de dezembro de 2020 foram certificados quanto às condições técnicas de operação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (E11a) (Brasil, 2020b). Nesse mesmo período, chegaram os equipamentos e insumos para o processamento do IFA (E11b). Quatro meses depois, em abril de 2021, a Anvisa também concedeu a certificação técnica de operação para o processo de

produção do IFA (E11c) (Fiocruz, 2021c) (mais informações nos capítulos 7 e 9). Na Tabela 3, sintetizam-se os *stages*, *gates*, inovações e eventos relacionados às boas práticas de manufatura.

Tabela 3 – Síntese dos elementos do modelo de inovação associados ao grupo de atividades de boas práticas de manufatura

<i>Stage</i>	<i>Gate</i>	<i>Evento</i>	<i>Inovação</i>
<i>S10. Química, manufatura e controle (maio 2021):</i> Avaliação das instalações e da infraestrutura necessárias para produção, especificação das plataformas de processamento <i>up/downstream</i> e elaboração dos ensaios de controle de qualidade em consulta às autoridades regulatórias (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>D10. Especificação do processo de manufatura (ago. 2020):</i> Especificação e compra de equipamentos, insumos e serviços para adequação do processo de manufatura.	<i>E10. (ago. 2020):</i> Compra de equipamentos, insumos e serviços referentes ao processo de formulação do IFA (evento não divulgado na ocasião por questões estratégicas).	<i>I10.</i> Utilização de um processo genérico com cultivo de células de replicação viral para suprir a falta de informações durante a fase de planejamento da transferência do IFA.
<i>S11. Preparação da manufatura (set. 2020):</i> Adequação das instalações e da infraestrutura existentes, bem como garantia dos recursos necessários a toda a operacionalização da cadeia produtiva da vacina (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>D11. Certificação técnico-operacional (abr. 2021):</i> Certificação de condições técnico-operacionais da planta industrial (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>E11a. (dez. 2020):</i> Anvisa atesta condições técnico-operacionais da planta industrial de AstraZeneca (Wuxi Biologics) onde será produzido o IFA importado (Brasil, 2020b). <i>E11b. (dez. 2020):</i> Bio-Manguinhos/Fiocruz recebe equipamentos e insumos para a formulação do IFA nacional (evento não divulgado na ocasião por questões estratégicas). <i>E11c. (abr. 2021):</i> Anvisa atesta condições técnico-operacionais da planta industrial de Bio-Manguinhos/Fiocruz onde será produzido o IFA nacional (Fiocruz, 2021c).	

Fonte: elaborado pelos autores.

Preparação do mercado, registro e introdução

Esse grupo está relacionado às etapas de preparação do mercado, registro e introdução da vacina no Brasil. Com base na seleção da tecnologia e do parceiro tecnológico (E30), Bio-Manguinhos/Fiocruz iniciou a etapa de preparação do mercado (S12). Nesta etapa foram definidas as estratégias de fornecimento e preço, as quais contemplavam a entrega de 100,4 milhões de doses da vacina ao Sistema Único de Saúde (SUS), até dezembro de 2021, a um preço entre US\$ 2,50 e US\$ 4,00 por dose. A formalização dessas estratégias ocorreu, primeiramente, pela assinatura da ETEC (E31c) (Lima, Medeiros & Mueller, 2020), em setembro de 2020, e em seguida pela divulgação dos cronogramas de registro e produção da vacina (E12), em dezembro do mesmo ano (Vacina..., 2020).

Simultaneamente, desenvolveu-se a etapa de registro (S13), que teve início em setembro de 2020, com o encaminhamento do primeiro pacote de documentos à Anvisa (E13a) (Fiocruz, 2020b). Esse encaminhamento parcial somente foi possível pela adoção do processo de submissão contínua (*Rolling Submission/review*) (EMA, 2020), que, diferentemente do processo tradicional, permitiu às autoridades regulatórias revisarem os documentos de requisição paralelamente à execução dos ensaios clínicos (S7, S8 e S9). Esse mecanismo trouxe celeridade ao processo, possibilitando à vacina de Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) ser registrada no Brasil, considerando-se a produção com IFA importado seis meses após o primeiro envio (E13c) (Lang, 2021) e, com o IFA nacional, um ano e quatro meses após a primeira submissão (E13d). Duração inferior, quando comparada ao dois anos, em média, derivados do processo de submissão tradicional (Lurie *et al.*, 2020; Plotkin *et al.*, 2018; Velho *et al.*, 2017). Ainda em relação à etapa de registro, a submissão contínua (I13a) não foi a única inovação identificada, uma vez que o processo de autorização de uso emergencial, considerado como segunda inovação desse grupo de atividades (I13b), também contribuiu para reduzir o tempo de introdução da vacina no Brasil (E13b) (Fiocruz, 2021d) (mais informações no capítulo 7).

Após a preparação do mercado (S12) e concomitantemente à etapa de registro (S13), iniciou-se a implementação nacional (S14) que, por meio da articulação de Bio-Manguinhos/Fiocruz com o governo federal e demais partes interessadas, resultou na inclusão da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz (ChAdOx1 nCoV-19) no Plano Nacional de Imunizações (PNI), em dezembro de 2020 (E14) (Brasil, 2020c). A inclusão de uma vacina sem registro definitivo no PNI foi considerada como a terceira inovação desse grupo de atividades (I14), pois possibilitou o início imediato da vacinação (S15) em dois momentos: primeiro, após a aprovação do uso emergencial (E13b); segundo, após a concessão do registro definitivo (E13c) (mais informações nos capítulos 10 e 13). Em relação ao primeiro momento (E13b), em janeiro de 2021, Bio-Manguinhos/Fiocruz liberou ao MS dois milhões de doses da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz (ChAdOx1 nCoV-19), importadas do Instituto Serum, na Índia (E15a) (Moehlecke, 2021). No segundo momento (E13c), em março de 2021, Bio-Manguinhos/Fiocruz entregou ao PNI 4,2 milhões de doses da vacina produzida no Brasil, com IFA importado (E15b) (Valverde, 2021). Por fim, em março de 2022, após entregar mais de 180 milhões de doses ao PNI, Bio-Manguinhos/Fiocruz entregou os primeiros lotes da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz (ChAdOx1 nCoV-19) produzidos integralmente no Brasil (E15c). Na Tabela 4, sintetizam-se os *stages, gates*, inovações e eventos relacionados à preparação do mercado, registro e introdução da vacina no Brasil.

Tabela 4 – Síntese dos elementos do modelo de inovação associados ao grupo de preparação do mercado, registro e introdução

<i>Stage</i>	<i>Gate</i>	<i>Evento</i>	<i>Inovação</i>
<i>S12. Preparação do mercado (jul. 2020):</i> Definição das estratégias de mercado e preço (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>D12. Decisão de lançamento (dez. 2020):</i> Formalização e divulgação da estratégia de lançamento (ex.: regiões, preço, datas etc.), incluindo uma linha do tempo para o registro (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>E12. (dez. 2020):</i> Fiocruz divulga cronograma de registro e produção da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz (ChAdOx1 nCoV-19) (Vacina..., 2020).	
<i>S13. Registro (out. 2020):</i> Elaboração e submissão do documento técnico comum (CTD) às autoridades regulatórias (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>D13. Autorização de uso (mar. 2021):</i> Aprovação do registro por parte das autoridades regulatórias (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>E13a. (set. 2020):</i> Fiocruz encaminha primeiro pacote de documentos à Anvisa para o registro da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz (ChAdOx1 nCoV-19) (Fiocruz, 2020b). <i>E13b. (jan. 2021):</i> Anvisa autoriza uso emergencial da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz (ChAdOx1 nCoV-19) (Fiocruz, 2021d). <i>E13c. (mar. 2021):</i> Fiocruz recebe primeiro registro da Anvisa para vacina Covid-19 produzida no Brasil (Lang, 2021). <i>E13d. (jan. 2022):</i> Fiocruz altera registro na Anvisa incluindo a fabricação do IFA nacional (Fiocruz, 2022).	<i>I13a.</i> Processo de submissão contínua. <i>I13b.</i> Processo de autorização de uso emergencial.
<i>S14. Implementação nacional (out. 2020):</i> Articulação da estratégia de implementação junto ao governo e às partes interessadas (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>D14. Inclusão no programa de imunizações (dez. 2020):</i> Inclusão da vacina no Programa Nacional de Imunizações (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>E14. (dez. 2020):</i> Ministério da Saúde apresenta o Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19, contemplando a vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz (ChAdOx1 nCoV-19) (Brasil, 2020c).	<i>I14.</i> Inclusão de uma vacina sem registro definitivo no Programa Nacional de Imunizações.

Tabela 4 – Síntese dos elementos do modelo de inovação associados ao grupo de preparação do mercado, registro e introdução (continuação)

<i>Stage</i>	<i>Gate</i>	<i>Evento</i>	<i>Inovação</i>
<i>S15. Implementação no mercado (jan. 2021):</i> Utilização da vacina no Programa Nacional de Imunizações (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).		<i>E15a. (jan. 2021):</i> Fiocruz libera ao Ministério da Saúde dois milhões de doses da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz importadas do Instituto Serum, da Índia, para uso emergencial (Moehlecke, 2021f). <i>E15b. (mar. 2021):</i> Fiocruz entrega ao PNI primeiro lote da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz produzido no Brasil com IFA importado (Valverde, 2021). <i>E15c. (mar. 2022):</i> Fiocruz entrega ao PNI primeiro lote da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz com IFA produzido no Brasil.	

Fonte: elaborado pelos autores.

Financiamento e desenvolvimento da parceria

Esse grupo se refere exclusivamente às etapas de financiamento e desenvolvimento da parceria entre AstraZeneca e Bio-Manguinhos/Fiocruz para a produção e distribuição da vacina de Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) no Brasil. Portanto, as etapas de identificação de descobertas (S17), *spin-off* (S19) e aquisição (S21), originalmente propostas por Van de Burgwal e colaboradores (Van de Burgwal *et al.*, 2018),² não são abordadas nesta subseção.

No que se refere ao *stage* de financiamento (S16), concomitantemente à seleção da tecnologia e do parceiro tecnológico (E30), o governo federal brasileiro, por meio da medida provisória n. 994 (Brasil, 2020d), abriu crédito extraordinário, em agosto de 2020, no valor de aproximadamente R\$ 2 bilhões, para financiar o processo de transferência de tecnologia (E16). Além da transferência de tecnologia não patenteada (*know-how*) (S33), o processo contemplou o licenciamento de patentes em território nacional (S18).

Embora o licenciamento de patentes tenha sido considerado na ETEC (E31c) (Lima, Medeiros & Mueller, 2020) e a plataforma de adenovírus de chimpanzés (ChAdOx1) tenha sido patenteada no Reino Unido e nos Estados Unidos há alguns anos (E18) (Dicks *et al.*, 2017), não existem evidências, pelo menos durante o período de pandemia, do depósito de patente relacionada à vacina ChAdOx1 nCoV-19. Este e demais assuntos de ordem técnica, econômica e regulatória pautaram as negociações entre AstraZeneca e Bio-Manguinhos/Fiocruz durante a fase de estruturação da parceria (S20). Após o entendimento entre as partes, a formalização da parceria ocorreu em dois momentos (E31c e E31d), conforme apresentado na subseção “Transferência de tecnologia”. Cabe ainda salientar que essa parceria não se tornaria possível caso o acordo entre a Universidade de Oxford

² Para mais informações sobre as etapas e os atores não considerados nesse grupo de atividades, consultar os trabalhos de Van de Burgwal e colaboradores (2018) e Garrison (2020).

e a AstraZeneca não tivesse sido firmado em abril de 2020 (E20) (Kemp, 2020). Na Tabela 5, sintetizam-se os *stages*, *gates* e eventos relacionados ao financiamento e desenvolvimento da parceria.

Tabela 5 – Síntese dos elementos do modelo de inovação associados ao grupo de atividades de financiamento e desenvolvimento da parceria

<i>Stage</i>	<i>Gate</i>	<i>Evento</i>
<i>S16. Financiamento (maio 2020):</i> Busca e aquisição de financiamento para apoiar as etapas de desenvolvimento, produção ou fornecimento (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>U16. Formalização do financiamento (ago. 2020):</i> Liberação da verba para a execução das etapas de desenvolvimento, produção ou fornecimento (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>E16. (ago. 2020):</i> Medida provisória n. 994 (Brasil, 2020d).
<i>S18. Proteção de propriedade intelectual (maio 2020):</i> Elaboração, depósito e manutenção dos pedidos de patente (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>U18. Patentes (set. 2020):</i> Solicitação de pedidos de patentes e decisões sobre a manutenção das patentes em territórios específicos (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>E18. (maio 2011):</i> Solicitação de patente de adenovírus simianos e vetores adenovirais híbridos (Dicks <i>et al.</i> , 2017).
<i>S20. Parceria (maio 2020):</i> Identificação e seleção de parceiros para melhorar os processos de desenvolvimento, produção e fornecimento (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>U20. Licenciamento (set. 2020):</i> Assinatura do acordo de licenciamento e/ou parceria estratégica (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>E20. (abr. 2020):</i> AstraZeneca e Universidade de Oxford anunciam acordo para desenvolvimento, produção e distribuição da vacina ChAdOx1 nCoV-19 em escala mundial (Kemp, 2020).

Fonte: elaborado pelos autores.

Manufatura

Composto por um único *stage* (S22), esse grupo se refere à execução dos processos de produção do IFA, formulação, envase e controle de qualidade da vacina de Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) nas instalações de Bio-Manguinhos/Fiocruz, conforme indicado na Tabela 6. Assim como na fase de preparação (S11), a fase de manufatura ocorreu em dois estágios. O primeiro envolveu a produção dos lotes de pré-validação e validação da vacina com o IFA importado, em março de 2021 (E22a) (Fiocruz, 2021a). O segundo envolveu a produção dos lotes de pré-validação e validação da vacina com o IFA nacional, em agosto de 2021 (E22b) (Fiocruz, 2021b). Em ambas as ocasiões, com os testes de consistência e estabilidade dentro dos parâmetros especificados, foi possível iniciar o escalonamento da produção (ver capítulo 9).

Tabela 6 – Síntese dos elementos do modelo de inovação associados ao grupo de manufatura

<i>Stage</i>	<i>Gate</i>	Evento
<i>S22. Manufatura (dez. 2020):</i> Execução dos processos de <i>up/downstream</i> , garantia de qualidade, controle de qualidade e compilação de dossiês de lotes (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>U22. Escalonamento da produção (set. 2021):</i> Início da produção em larga escala a partir da validação dos lotes-piloto em termos de consistência e estabilidade (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>E22a. (mar. 2021):</i> Fiocruz inicia produção em larga escala da vacina Covid-19 com IFA importado (Fiocruz, 2021a). <i>E22b. (ago. 2021):</i> Fiocruz inicia produção em larga escala da vacina Covid-19 com IFA nacional (Fiocruz, 2021b).

Fonte: elaborado pelos autores.

Monitoramento do mercado

Esse grupo está relacionado às etapas de monitoramento do mercado. Inclui a avaliação e a priorização de necessidades médicas globais não atendidas (S23 e S24) que, coordenadas pela OMS, tiveram início em dezembro de 2019, a partir dos primeiros casos de Covid-19 relatados na China (E1). Em março de 2020, a OMS declarou a pandemia da Covid-19 (E23a) (Black *et al.*, 2020) e divulgou um *roadmap* de pesquisa global contra o novo coronavírus (E23b) (WHO, 2020a). Esse *roadmap* tinha dois objetivos: o primeiro, de curto prazo, era conter a propagação do novo vírus (SARS-CoV-2); o segundo, de longo prazo, era incentivar a preparação contra novas pandemias.

Dada a capacidade genética de mutação e transmissibilidade do coronavírus, o direcionamento da pesquisa global não se manteve estático. Isso porque em dezembro de 2020 foram identificadas duas novas variantes, a Alpha (E23c) e a Beta (E23d), e em janeiro e abril de 2021, mais duas, a Gamma (E23e) e a Delta (E24d), respectivamente (WHO, 2021). Esta última de alta capacidade de transmissão e responsável por novos surtos ao redor do mundo. O surgimento dessas e de outras variantes trouxe novas demandas de P&D, reforçando o caráter cíclico do modelo de inovação vacinal de Van de Burgwal e colaboradores (2018). Na Tabela 7, sintetizam-se os *stages*, *gates* e eventos relacionados ao monitoramento do mercado.

Tabela 7 – Síntese dos elementos do modelo de inovação associados ao grupo de monitoramento do mercado

<i>Stage</i>	<i>Gate</i>	Evento
<i>S23. Avaliação global de necessidades não atendidas (dez. 2019):</i> Avaliação global das necessidades médicas não atendidas em uma perspectiva social (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>U23. Recomendações de políticas globais (mar. 2020):</i> Formulação de recomendações de políticas globais, incluindo vacinas de importância em saúde pública, perfis de produtos-alvo e sugestões para financiamento (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	<i>E23a. (mar. 2020):</i> OMS declara pandemia da Covid-19 (Black <i>et al.</i> , 2020; WHO, 2020b). <i>E23b. (mar. 2020):</i> OMS divulga um <i>roadmap</i> de pesquisa global contra o novo coronavírus (WHO, 2020b). <i>E23c. (dez. 2020):</i> Detectada variante Alpha (WHO, 2021). <i>E23d. (dez. 2020):</i> Detectada variante Beta (WHO, 2021). <i>E23e. (jan. 2021):</i> Detectada variante Gamma (WHO, 2021). <i>E23f. (abr. 2021):</i> Detectada variante Delta (WHO, 2021).

Tabela 7 – Síntese dos elementos do modelo de inovação associados ao grupo de monitoramento do mercado (continuação)

<i>Stage</i>	<i>Gate</i>	Evento
<i>S24. Articulação da demanda (dez. 2019):</i> Priorização das necessidades médicas não atendidas, definição de fatores de articulação e revisão das recomendações de políticas globais (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	Este <i>stage</i> não possui um <i>gate</i> específico. Em linhas gerais, funciona como uma espécie de suporte ao <i>stage</i> S23.	

Fonte: elaborado pelos autores.

Monitoramento do projeto e da parceria tecnológica

Esse grupo está relacionado às etapas de monitoramento do projeto e da parceria tecnológica (S25 e S26), etapas que se desenvolveram simultaneamente desde a definição da tecnologia e do parceiro (E30) até o encerramento formal do projeto, em dezembro de 2021. Embora estejam apresentados em *stages* independentes (S25, S26, S27, S28 e S29), o monitoramento ocorreu integradamente, conforme exposto na subseção “Transferência de tecnologia”. Nesse contexto, um dos principais desafios, além da sincronização e da transferência das atividades do projeto para as rotinas organizacionais, foi a mitigação dos riscos que poderiam comprometer o prazo de disponibilização da vacina no Brasil. Com o objetivo de antecipar discussões sobre os potenciais riscos e identificar ações para contorná-los, Bio-Manguinhos/Fiocruz estabeleceu uma rotina de monitoramento de riscos que possibilitou executar o projeto de transferência de tecnologia dentro do prazo planejado. Essa rotina de monitoramento também é considerada uma inovação associada às atividades de monitoramento (I25) (ver capítulo 12). Na Tabela 8, sintetizam-se os *stages*, *gates* e inovações relacionados ao monitoramento do projeto e da parceria tecnológica.

Tabela 8 – Síntese dos elementos do modelo de inovação associados ao grupo de monitoramento do projeto e da parceria tecnológica

<i>Stage</i>	<i>Gate</i>	Inovação
<i>S25. Monitoramento do projeto (set. 2020):</i> Monitoramento do progresso do projeto com base em seus indicadores de desempenho (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	Este <i>stage</i> não possui um <i>gate</i> específico. Em linhas gerais, nessa etapa são tomadas decisões que repercutem não só em revisões de planejamento, mas também em critérios de avaliação de desempenho do projeto.	<i>I25.</i> Rotina de monitoramento de riscos.
<i>S26. Monitoramento da parceria (set. 2020):</i> Monitoramento da execução dos compromissos contratuais firmados entre os parceiros (Van de Burgwal <i>et al.</i> , 2018).	Este <i>stage</i> não possui um <i>gate</i> específico. Em linhas gerais, nessa etapa são tomadas decisões que repercutem em revisões de planejamento.	

Fonte: elaborado pelos autores.

Monitoramento do produto, portfólio e assuntos públicos

Além do monitoramento do projeto e da parceria tecnológica (S25 e S26), a transferência da tecnologia da vacina Oxford/AstraZeneca/Fiocruz (ChAdOx1 nCoV-19) demandou de Bio-Manguinhos/Fiocruz o monitoramento do produto (S29), do portfólio (S27) e de assuntos públicos (S28). Em relação ao produto, em abril de 2021, a Agência Médica Europeia (EMA) concluiu que coágulos de sangue incomuns com plaquetas sanguíneas baixas deveriam ser listados como efeitos colaterais extremamente raros associados à vacina (E29) (EMA, 2021) (mais informações no capítulo 11).

Em relação ao portfólio (S27), a partir de agosto de 2020 a atenção da instituição se voltou para os produtos potencialmente afetados pela decisão de internalizar a tecnologia de produção do IFA, formulação, envase e controle de qualidade da vacina contra a Covid-19. Considerando-se o processo de produção do IFA, três projetos em execução, o de beta-INF, golimumabe e eritropoetina, foram postergados. No que tange ao processamento final, as vacinas de febre amarela e tríplice viral, embora afetadas, não tiveram suas entregas comprometidas em relação ao PNI. O mesmo não ocorreu para infliximabe, pólio inativada e pneumococos, que tiveram seus tempos de entrega comprometidos.

Por fim, o monitoramento e a articulação de ações relacionadas aos assuntos públicos (S28) foram pauta desde o início da fase de prospecção e avaliação tecnológica (S30). Bio-Manguinhos/Fiocruz é uma instituição pública, portanto, as decisões associadas ao combate da pandemia, mais especificamente aquelas relacionadas à vacina, além de auditadas por órgãos governamentais, demandam sua divulgação em âmbito nacional.

INOVAÇÕES E APRENDIZAGENS

As inovações identificadas em cada grupo de atividades correspondente ao desenvolvimento da vacina Oxford/AstraZeneca/Fiocruz para a Covid-19 geraram aprendizagens para o futuro. As inovações permitiram a redução substancial do tempo de desenvolvimento do produto. Normalmente, uma vacina é desenvolvida em aproximadamente 15 anos (Lurie *et al.*, 2020; Plotkin *et al.*, 2018; Velho *et al.*, 2017). No caso da vacina para a Covid-19 produzida por Bio-Manguinhos/Fiocruz, o tempo para a produção do primeiro lote com o IFA importado foi de um ano e um mês, e para a produção do primeiro lote com o IFA integralmente nacional foi de um ano e dez meses. Esses prazos foram determinantes para imunizar a população brasileira contra a Covid-19.

Em relação a pesquisa e desenvolvimento (P&D), duas inovações são observadas (I3 e I6). A primeira inovação refere-se à identificação de uma vacina candidata por meio de uma plataforma desenvolvida para a doença X. A doença X representa o conhecimento de que uma grave pandemia internacional pode ser ocasionada por um patógeno atualmente desconhecido por causar doenças humanas, o qual foi incluído pela primeira vez na lista de patógenos prioritários da OMS em 2018 (Cepi, 2021). Nesse sentido, a plataforma de adenovírus de chimpanzé (ChAdOx1) estava em desenvolvimento desde 2002 com base em pesquisas para combater os vírus SARS e MERS (Gallagher, 2020). A Universidade de Oxford foi a vencedora do *desafio* proposto pela OMS para o desenvolvimento da plataforma para a doença X. Percebe-se que a viabilidade do desenvolvimento da vacina em tempo recorde se deve a esse trabalho já realizado anteriormente.

No entanto, mesmo com uma plataforma base, o processo de desenvolvimento de uma vacina pode levar um período relativamente longo (Plotkin *et al.*, 2018), e as etapas de ensaios clínicos requerem a maior parte desse tempo. Assim, a segunda inovação identificada foi o planejamento e condução das fases dos ensaios clínicos paralelamente, o que viabilizou a submissão contínua. Essa paralelização das fases foi possível devido ao engajamento precoce com as autoridades regulatórias. Por exemplo, a agência regulatória do Reino

Unido – Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) – foi flexível e responsiva aceitando adotar o processo de revisão contínua. Esse processo acelerou os cronogramas de desenvolvimento da vacina e contribuiu para o rápido andamento das diferentes etapas da pesquisa. Além disso, houve o aval da MHRA e do comitê de ética britânico para que as experiências clínicas anteriores da Universidade de Oxford com vacinas de vetor viral com adenovírus símio (ChAdOx1) que codificavam outros antígenos fossem utilizadas na pesquisa e no desenvolvimento da vacina ChAdOx1 nCoV-19 (Hillus *et al.*, 2021).

Em relação à transferência de tecnologia, três inovações são observadas (I30, I31, I32). Destaca-se que essas inovações foram verificadas especificamente no processo da transferência da tecnologia entre Oxford/AstraZeneca e Bio-Manguinhos/Fiocruz. A transferência de tecnologia aconteceu paralelamente ao final do ciclo de desenvolvimento tecnológico da vacina, tanto do processamento final (escopo do contrato de encomenda tecnológica – ETEC) quanto da produção do IFA (escopo do contrato de TT). A primeira inovação refere-se à criação de uma rede de prospecção tecnológica dedicada à Covid-19 com base em recursos e processos derivados de plataformas vegetais. O Brasil, por meio de Bio-Manguinhos/Fiocruz, foi pioneiro na utilização de plataforma vegetal para imunobiológicos. Utilizou-se a aprendizagem gerada na vacina desenvolvida para a febre amarela. Essa vacina foi a primeira no mundo desenvolvida a partir de uma planta, ou seja, sem a utilização do vírus atenuado (não infeccioso) (Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2021).

A segunda inovação refere-se ao contrato de encomenda tecnológica (ETEC) como instrumento jurídico para transferir uma tecnologia ainda em desenvolvimento. A ETEC pode ser considerada um contrato inovador em biotecnologia no Brasil, em que ocorre a compra de um produto ainda em desenvolvimento clínico, sem registro no mundo (Fiocruz, 2020a). Esse processo viabilizou o início da transferência tecnológica durante a fase de desenvolvimento da vacina. Destaca-se que o Brasil foi o único país no mundo a adotar esse procedimento.

A terceira inovação refere-se à criação de uma estrutura de gestão e governança dedicada ao megaprojeto de transferência de tecnologia. Esse megaprojeto foi organizado por pilares com suas respectivas frentes. A determinação de pilares para atividades específicas de gestão, dividindo a complexidade e o volume de trabalho por área temática, contribuiu para a organização e o desempenho da gestão do megaprojeto, porque as atividades extensas foram desdobradas de modo que fossem concluídas com maior agilidade e acuracidade. Além disso, há um suporte metodológico e de gestão em apoio ao gerente-geral do projeto, possibilitando uma visão integrada e mais agilidade para a resposta às questões críticas.

Em relação às boas práticas de manufatura, uma inovação é observada (I10). Essa inovação refere-se à utilização de um processo genérico com cultivo de células de replicação viral para suprir a falta de informações durante a fase de planejamento da transferência do IFA. Nesse sentido, Bio-Manguinhos/Fiocruz utilizou o conhecimento existente de um processo produtivo que poderia ser similar ao da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz para iniciar a montagem da estrutura de produção (por exemplo, aquisição de alguns equipamentos) antes mesmo de o processo de transferência tecnológica ser iniciado. Esse procedimento foi fundamental para garantir a estrutura de produção adequada em tempo hábil.

Com relação à preparação do mercado, registro e introdução, três inovações são observadas (I13a, I13b, I14). A primeira refere-se ao processo de submissão contínua. O procedimento de submissão e revisão contínua permite que a empresa submeta à agência regulatória (Anvisa) os dados gerados no desenvolvimento da vacina em pequenos *pacotes* de dados, buscando sua aprovação em partes. A agência, então, avalia cada um desses pacotes submetidos e emite pareceres para que correções ou esclarecimentos sejam apresentados. Tal procedimento ajudou a agilizar o processo de aprovação da vacina, porque quando o dossiê para registro foi efetivamente

submetido, a maioria dos questionamentos ou das dúvidas que surgiram durante a análise já estava esclarecida. Essa inovação foi baseada num procedimento – chamado de *Rolling Submission* – adotado por outras autoridades regulatórias de referência, como a dos Estados Unidos (FDA), a da Europa (EMA), a da Suíça (Swissmedic), a da China (NMPA) e a OMS.

A segunda inovação refere-se ao processo de autorização de uso emergencial. Apesar da agilidade conferida a partir da submissão e da revisão contínua, a necessidade de iniciar o processo de vacinação levou vários países (por exemplo, Índia e Reino Unido) a autorizarem o uso da vacina por meio da autorização de uso emergencial. Assim, a Anvisa disponibilizou um guia com diretrizes para autorização de uso emergencial de vacinas Covid-19 contendo os requisitos mínimos para obtenção da almejada autorização.

A terceira inovação refere-se à inclusão de uma vacina sem registro definitivo no Programa Nacional de Imunizações (PNI). O plano foi elaborado seguindo as orientações globais da Organização Pan-Americana da Saúde e da Organização Mundial da Saúde (Opas/OMS). No momento da elaboração do plano, ainda não existiam vacinas para a Covid-19 com registro definitivo na Anvisa (Brasil, 2020c). Algumas definições contidas nesse plano foram dinâmicas, condicionadas às características e à disponibilidade das vacinas aprovadas para uso emergencial, e precisarão ser ajustadas em quesitos como adequação dos grupos prioritários, população-alvo, capacitações e estratégias para a vacinação (Brasil, 2020c). Essa foi a primeira vez que um plano nacional de imunização foi elaborado sem o registro definitivo de uma vacina.

Em relação ao monitoramento do projeto e da parceria tecnológica, uma inovação é observada (I25) – refere-se ao monitoramento de riscos do projeto. Foi estabelecido um plano de gerenciamento de risco considerando a descrição do risco, o marco do projeto impactado, a identificação da contingência e seu plano de execução e o estabelecimento de ações para monitoramento. A rotina de monitoramento de riscos do projeto ajudou a antecipar discussões e a identificar ações de mitigação desses riscos que comprometessem o alcance dos marcos do projeto.

Nos grupos de atividades de financiamento e desenvolvimento de parceria, manufatura, monitoramento de mercado, monitoramento de assuntos públicos e monitoramento de produto, não foram identificadas inovações.

CONCLUSÕES

Este capítulo teve como objetivo a proposição de um modelo geral da cadeia de valor do desenvolvimento de vacinas, considerando a incorporação da transferência de tecnologia vacinal. Esse modelo geral serviu de base para identificar as inovações observadas na cadeia de valor da vacina Covid-19 do ponto de vista de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Em aspectos gerais relativos ao processo de desenvolvimento como um todo, duas inovações são destacadas como as mais expressivas. A primeira refere-se ao aproveitamento da plataforma existente que foi preparada para a doença X. Sem essa plataforma, o processo inicial da vacina seria inviabilizado. A segunda refere-se ao planejamento e à condução dos ensaios clínicos em paralelo, o que foi viabilizado pelo processo de submissão contínua.

Em aspectos específicos, considerando-se a absorção da tecnologia por parte de Bio-Manguinhos/Fiocruz, três inovações são destacadas como as mais expressivas. A primeira refere-se à elaboração de encomenda tecnológica por meio da ETEC. No contexto brasileiro e mundial, foi a primeira vez que se realizou esse procedimento considerando-se uma vacina ainda em processo de desenvolvimento. A segunda inovação refere-se à utilização

da submissão contínua à Anvisa. Esse processo acelerou significativamente a liberação da vacina para imunização da população brasileira. A terceira refere-se à autorização de uso emergencial, que também contribuiu para reduzir o tempo de introdução da vacina no Brasil.

O modelo proposto neste trabalho fornece uma visão ampla do processo de desenvolvimento da vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz para a Covid-19, incorporando o processo de transferência tecnológica que foi adotado no Brasil. O modelo proposto é original e pode ser extrapolado para outros casos em que houver necessidade de desenvolvimento rápido de uma vacina para um contexto pandêmico. Além disso, fornece diretrizes em relação à adoção do processo de transferência tecnológica, bem como pode servir de base conceitual para o avanço no desenvolvimento do Complexo Econômico Industrial da Saúde (CEIS).

REFERÊNCIAS

-
- ALMOND, J. & MEDAGLINI, D. The role of the vaccines industry in Mission Grand Convergence. *Vaccine*, 35: A24-A28, 2017.
- BARBOSA, A. P. R. *et al.* From vaccines and in vitro diagnosis reagents to similar biotherapeutics production in Brazil: A case study. *Journal of Generic Medicines*, 11(3-4): 129-135, 2015.
- BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. Comitê Técnico de Avaliação do Nível de Prontidão Tecnológica Bio-Manguinhos/Fiocruz. Termo de Referência - encomenda tecnológica da vacina candidata para Covid-19. Rio de Janeiro, 2020.
- BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. Brasil será pioneiro na utilização de plataforma vegetal para imunobiológicos, 2021. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/images/stories/pdfs/releases/2011-release-plataforma-vegetal.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2021.
- BLACK, A. *et al.* Ten recommendations for supporting open pathogen genomic analysis in public health. *Nature Medicine*, 26: 835-841, 2020.
- BONFIM, L. R.; SEGATTO, A. P. & GONÇALVES, S. A. A conical-helix model of technology transfer and public-private partnerships for technological development in Brazilian public health. *Technology in Society*, 53: 110-123, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Ofício n. 743/2020/DATDOF/CGGM/GM/MS. Manifestação em resposta à carta do Embaixador Britânico no Brasil referente à vacina contra Covid19 - AstraZeneca/Oxford. Brasília: Ministério da Saúde, 2020a. Disponível em: <<https://static.poder360.com.br/2020/06/oficio-pazuella-reino-unido-vacina.pdf>>. Acesso em: jan. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa encerra inspeção na fábrica da vacina da AstraZeneca, 11 dez. 2020b. Disponível em: <www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-encerra-inspecao-na-fabrica-da-astrazeneca>. Acesso em: 5 ago. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19, 2020c. Disponível em: <www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2021/04/PLANONACIONALDEVACINACAOCOV19_ED06_V3_28.04.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2021.
- BRASIL. Medida Provisória n. 994, de 6 ago. 2020. Abre crédito extraordinário, em favor do Ministério da Saúde, no valor de R\$ 1.994.960.005,00, para o fim que especifica, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2020d.
- CARNEIRO, D. C.; SOUSA, J. D. & MONTEIRO-CUNHA, J. P. The Covid-19 vaccine development: a pandemic paradigm. *Virus Research*, 301, 2021. Disponível em: <www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170221001611>. Acesso em: jan. 2022.
- COALITION FOR EPIDEMIC PREPAREDNESS INNOVATIONS (CEPI). Preparing for the next “Disease X”, 1 Feb. 2021. Disponível em: <https://cepi.net/news_cepi/preparing-for-the-next-disease-x/>. Acesso em: 13 ago. 2021.
- COOPER, R. G. Perspective: The stage-gate idea-to-launch process-update, what's new, and nexgen systems. *Journal of Product Innovation Management*, 25(3): 213-232, 2008.
- DICKS, M. D. J. *et al.* A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: Improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS One*, 7(7), 2012.

DICKS, M. D. J. *et al.* Simian adenovirus and hybrid adenoviral vectors. United States Patent, 2017. Disponível em: <<https://patentimages.storage.googleapis.com/e7/69/bd/ea11dc150e16b8/US9714435.pdf>>. Acesso em: 25 jul. 2021.

EISENHARDT, K. M. Building theories from case study research. *The Academy of Management Review*, 14(4): 532-550, 1989.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). EMA starts first rolling review of a Covid-19 vaccine in the EU, 1 Oct. 2020. Disponível em: <www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-first-rolling-review-COVID-19-vaccine-eu>. Acesso em: 28 jul. 2021.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). AstraZeneca's Covid-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. Disponível em: <www.ema.europa.eu/en/news/AstraZenecas-COVID-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>. Acesso em: 13 ago. 2021.

FOLEGATTI, P. M. *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10.249): 467-478, 2020. Disponível em: <www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620316044>. Acesso em: 30 out. 2021.

FREITAS, J. S. *et al.* An innovative application of event structure analysis (ESA). *MethodsX*, 8(101.256), 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Boletim Semanal - edição 16 Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020a.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Boletim Semanal - edição 18 Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2020b.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Fiocruz inicia operação de produção em larga escala da vacina Covid-19, 9 mar. 2021a. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-inicia-operacao-de-producao-em-larga-escala-da-vacina-COVID-19>>. Acesso em: 3 ago. 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Vacina Covid-19: Fiocruz entrega 80 milhões de doses e inicia produção 100% nacional, 30 jul. 2021b. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/vacina-COVID-19-fiocruz-entrega-80-milhoes-de-doses-e-inicia-producao-100-nacional>>. Acesso em: 27 set. 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Inspeção da Anvisa para produção de IFA da vacina Covid-19 (recombinante) é satisfatória - Bio-Manguinhos/Fiocruz, 3 maio 2021c. Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/2351-inspecao-da-anvisa-para-producao-de-ifa-da-vacina-COVID-19-recombinante-e-satisfatoria>. Acesso em: 5 ago. 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). COVID-19: Anvisa autoriza uso emergencial da vacina da Fiocruz, 18 jan. 2021d. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/COVID-19-anvisa-autoriza-uso-emergencial-da-vacina-da-fiocruz>>. Acesso em: 9 ago. 2021.

FUNK, C. D.; LAFERRIÈRE, C. & ARDAKANI, A. A snapshot of the global race for vaccines targeting SARS-CoV-2 and the Covid-19 pandemic. *Frontiers in Pharmacology*, 11: 1-17, 2020.

GADELHA, C. Sessão Extraordinária - Comissão Geral (virtual). Disponível em: <www.camara.leg.br/evento-legislativo/60961/sessao/546335?video=1617892470323>. Acesso em: 20 jul. 2021.

GALLAGHER, J. Oxford vaccine: how did they make it so quickly? *BBC*, London, 23 Nov. 2020. Disponível em: <www.bbc.com/news/health-55041371>. Acesso em: 13 ago. 2021.

GARRISON, C. How the 'Oxford' COVID-19 vaccine became the 'AstraZeneca' Covid-19 vaccine. *Medicines Law & Policy*, 2020.

GEBRE, M. S. *et al.* Novel approaches for vaccine development. *Cell*, 184(6): 1.589-1.603, 2021.

GOMES, M. A. S. *et al.* Technology transfer and investments in brazilian public healthcare. *Journal of Management & Production*, 11: 1.883-1.898, 2020.

HAMIDI, A. *et al.* Lessons learned during the development and transfer of technology related to a new Hib conjugate vaccine to emerging vaccine manufacturers. *Vaccine*, 32(33): 4.124-4.130, 2014.

HILLUS, D. *et al.* Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2.600(21): 1-4, 2021.

INTRAVACC. Innovating vaccine to reduce human diseases. Disponível em: <<https://www.intravacc.nl/>>. Acesso em: 22 out. 2021.

- KEMP, A. AstraZeneca and Oxford University announce landmark agreement for COVID-19 vaccine. Disponível em: <www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-and-oxford-university-announce-landmark-agreement-for-covid-19-vaccine.html>. Acesso em: 27 jul. 2021.
- LACERDA, D. P.; CASSEL, R. A. & RODRIGUES, L. H. Service process analysis using process engineering and the theory of constraints thinking process. *Business Process Management Journal*, 16(2): 264-281, 2010.
- LANG, P. Fiocruz recebe primeiro registro da Anvisa para vacina Covid-19 produzida no Brasil, 13 mar. 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-recebe-primeiro-registro-da-anvisa-para-vacina-COVID-19-produzida-no-brasil>>. Acesso em: 9 ago. 2021.
- LIMA, N. T.; MEDEIROS, M. Z. & MUELLER, G. Termo de Contrato de Encomenda Tecnológica n. 01/2020 [Technological Order Agreement Term No. 01/2020]. Fiocruz, Bio-Manguinhos e AstraZeneca, 2020. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/contrato_vacina_astrazeneca_fiocruz.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2021.
- LIMA, N. T.; MEDEIROS, M. Z. & MUELLER, G. Contrato de Transferência de Tecnologia [Technology Transfer Agreement]. Fiocruz, Bio-Manguinhos e AstraZeneca, 2021. Disponível em: <<https://static.poder360.com.br/2020/12/contrato-ministerio-saude-astrazeneca-8set2020.pdf>>. Acesso em: 25 jul. 2021.
- LURIE, N. *et al.* Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *New England Journal of Medicine*, 382(21): 1.969-1.973, 2020.
- MOEHLECKE, R. Vacina Covid-19: Fiocruz libera dois milhões de doses e imuniza profissionais de saúde, 25 jan. 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/vacina-COVID-19-fiocruz-libera-dois-milhoes-de-doses-e-imuniza-profissionais-de-saude>>. Acesso em: 9 ago. 2021.
- O'SULLIVAN, C.; RUTTEN, P. & SCHATZ, C. Why tech transfer may be critical to beating Covid-19. McKinsey & Company, 2020. Disponível em: <www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/why-tech-transfer-may-be-critical-to-beating-covid-19>. Acesso em: 20 jul. 2021.
- OXFORD. Oxford team to begin novel coronavirus vaccine research | University of Oxford, 7 Feb. 2020. Disponível em: <www.ox.ac.uk/news/2020-02-07-oxford-team-begin-novel-coronavirus-vaccine-research>. Acesso em: 28 jul. 2021.
- OXFORD. About the Covid-19 vaccine trials. Disponível em: <<https://COVID19vaccinetrial.co.uk/about>>. Acesso em: 27 jul. 2021a.
- OXFORD. Press release trial open | Covid-19. Disponível em: <<https://COVID19vaccinetrial.co.uk/press-release-trial-open>>. Acesso em: 28 jul. 2021b.
- PLOTKIN, S. A. *et al.* *Plotkin's Vaccines*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.
- RAMASAMY, M. N. *et al.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet*, 396(10.267): 1.979-1.993, 2020.
- RAPPUOLI, R. & MEDAGLINI, D. Big science for vaccine development. *Vaccine*, 32: 4.705-4.707, 2014.
- RAWAT, K.; KUMARI, P. & SAHA, L. Covid-19 vaccine: a recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies. *European Journal of Pharmacology*, 892: 173751, 2021.
- RIBEIRO, C. D. S. *et al.* How ownership rights over microorganisms affect infectious disease control and innovation: a root-cause analysis of barriers to data sharing as experienced by key stakeholders. *PloS One*, 13(5): e0195885, 2018.
- SAUL, A. & O'BRIEN, K. Prioritizing vaccines for developing world diseases. *Vaccine*, 35: A16-A19, 2017.
- VACINA de Oxford: veja o cronograma de produção da Fiocruz. *G1*, Rio de Janeiro, 30 dez. 2020. Disponível em: <<https://g1.globo.com/rj/rio-de-janeiro/noticia/2020/12/30/vacina-de-oxford-veja-o-cronograma-de-producao-da-fiocruz.ghtml>>. Acesso em: 27 set. 2021.
- VALVERDE, R. Processo de submissão continuada permite aprovação mais rápida. Fiocruz, 2020. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/processo-de-submissao-continuada-permite-aprovacao-mais-rapida#:~:text=Com%20a%20urg%C3%Aancia%20da%20crise,per%C3%ADodo%20de%20an%C3%A1lise%20pela%20Anvisa>>. Acesso em: 30 out. 2021.
- VALVERDE, R. Fiocruz entrega ao PNI primeiro lote de vacinas Covid-19, 17 mar. 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-entrega-ao-pni-primeiro-lote-de-vacinas-COVID-19>>. Acesso em: 9 ago. 2021.
- VAN DE BURG WAL, L. H. M. *et al.* Towards improved process efficiency in vaccine innovation: The Vaccine Innovation Cycle as a validated, conceptual stage-gate model. *Vaccine*, 36(49): 7.496-7.508, 2018.

VELHO, S. R. K. *et al.* Nível de maturidade tecnológica: uma sistemática para ordenar tecnologias. *Parcerias Estratégicas*, 22(45): 119-140, 2017.

VOYSEY, M. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 397(10.269): 99-111, 2021.

WAGNER, J. *et al.* A dynamic map for learning, communicating, navigating and improving therapeutic development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(150), 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Pharmaceutical Production and Related Technology Transfer*. Geneva: WHO, 2011. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44713/9789241502351_eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 30 jul. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). A Coordinated Global Research Roadmap: 2019 Novel Coronavirus. Geneva: WHO, 2020a. Disponível em: <www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Coronavirus_Roadmap_V9.pdf>. Acesso em 12 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Archived: WHO Timeline - Covid-19. Disponível em: <www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---COVID-19>. Acesso em: 28 jul. 2020b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Tracking SARS-CoV-2 variants. Disponível em: <www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Acesso em: 11 ago. 2021.



Formato: 21 x 26 cm

Tipologia: Caxton Lt BT e Oranienbaum

Papel: Off-set 90g/m² (miolo) e Cartão Supremo 250g/m² (capa)

CTP, impressão e acabamento: Imo's Gráfica e Editora Ltda.

Rio de Janeiro, abril de 2022

A pandemia da Covid-19 é um evento único na história moderna da humanidade, que tem gerado grandes desafios e, ao mesmo tempo, valiosas oportunidades para a saúde pública. Uma série de exemplos delas é encontrada nas mais de trezentas páginas deste livro. A cada capítulo é possível compreender como uma vacina para Covid-19 foi desenvolvida em tempo recorde – devido à urgência de um antídoto que nos permitisse lidar com essa terrível doença – por meio da aceleração, do cumprimento e do aprimoramento de todos os critérios laboratoriais, de produção, avaliação, liberação oportuna e segurança. Todo esse processo de desenvolvimento da primeira vacina produzida pelo Brasil foi descrito de forma muito criativa, possibilitando ao leitor mergulhar em um conteúdo técnico-científico de altíssimo nível.

O livro expõe um panorama que perpassa pela origem do vírus, por mecanismos de transmissão do SARS-CoV-2, pelo processo de desenvolvimento de vacinas e pelos instrumentos regulatórios e legais para garantir o acesso à vacinação – começando pelas populações mais vulneráveis. Também descreve os ensaios e fases de desenvolvimento de estudos clínicos que garantiram a segurança e a eficácia da vacina. Abarca ainda a logística de distribuição e farmacovigilância para monitoramento do produto na população usuária até o detalhamento da prospecção tecnológica, bem como evidencia etapas necessárias para realizar um processo de transferência de tecnologia da vacina de vetor viral. Dentre as diversas inovações, cabe destacar: elaboração de encomenda tecnológica por meio da ETEC; utilização da submissão contínua à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); e autorização de uso emergencial. Esse esforço permitiu atender oportunamente e em escala sem precedentes a expressiva demanda por vacinas para Covid-19 no Brasil.

Para a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), que completa 120 anos no dia 2 de dezembro de 2022, é uma honra ter Bio-Manguinhos/Fiocruz como parte da nossa história. Por sua destacada atuação no cenário internacional, esse instituto é um verdadeiro patrimônio da humanidade. E agora, com a primeira vacina brasileira para a Covid-19, Bio-Manguinhos/Fiocruz consolida a liderança do Brasil em produção de imunobiológicos na América Latina e Caribe, garantindo maior autossuficiência e sustentabilidade dos insumos básicos de saúde não apenas para o país, mas para toda a região das Américas.

Socorro Gross Galiano

Representante da Organização Pan-Americana da Saúde/
Organização Mundial da Saúde (Opas/OMS) no Brasil

