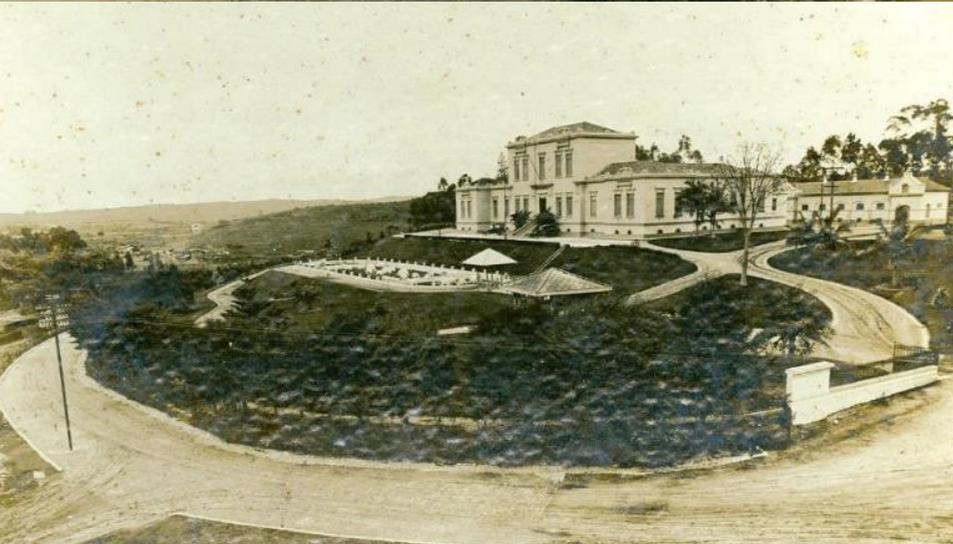
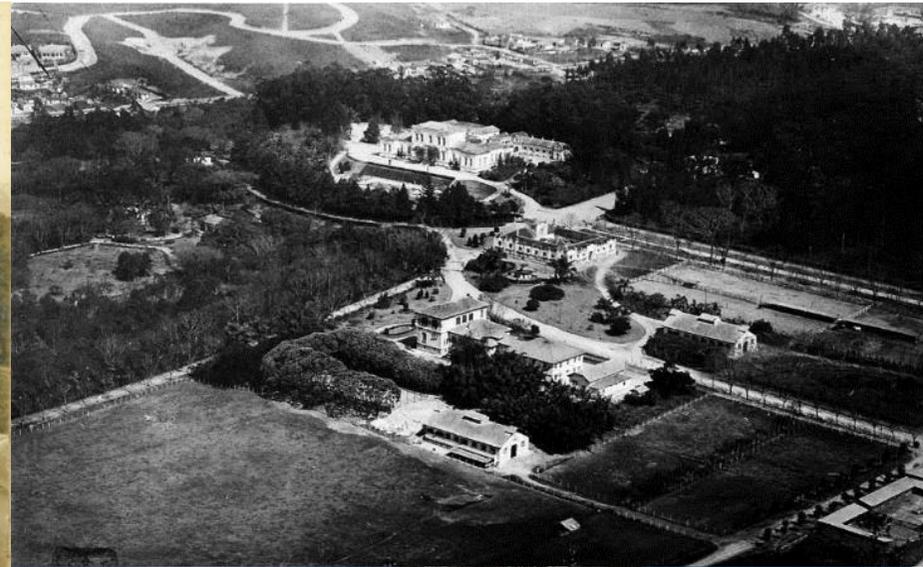


Parcerias Público-Privadas na produção de imunobiológicos: transferências de tecnologias

Marco Antônio El-Corab Moreira
Diretor de Relações Institucionais
Instituto Butantan

1901 criação oficial para produzir soro contra a peste bubônica
início da pesquisa de soros contra picadas de serpentes

2015 um dos maiores produtores públicos de vacinas e soros da América Latina





- 19 laboratórios de pesquisa básica (DDC e LETA)
- Centro de Biotecnologia (8 laboratórios)
- 7 fábricas (Central de Purificação Bacteriana; soros e vacinas: tétano e botulínica, difteria e coqueluche, hepatite, influenza, raiva)
- 5 plantas-piloto multipropósito (dengue, rotavírus, anticorpos monoclonais, influenza e hemoderivados)
- Central de Formulação & Envase
- Hospital Vital Brazil
- 4 museus

missão

Contribuir com a saúde pública por meio de pesquisas, inovação, produção e desenvolvimento de produtos biológicos, compartilhando conhecimento com a sociedade

visão

Ser uma instituição de excelência mundial na pesquisa, desenvolvimento, divulgação, formação e produção de insumos e serviços para a saúde pública

750.000 m²

em pleno
tecido urbano

300.000

visitantes/ano

60%

área verde
preservada

parque Butantan



laboratórios de pesquisa científica & desenvolvimento

- 19 laboratórios
 - Divisão de Desenvolvimento Científico [16 laboratórios]
 - Laboratório Especial de Toxinologia Aplicada - LETA [3 laboratórios]
- Centro de Biotecnologia [8 laboratórios]
- Hospital Vital Brazil [10 leitos]
- Biotério Central

- 180 pesquisadores PhD
- 500 estudantes pós-graduados

- Programas de Iniciação Científica
- Programas de Aprimoramento Profissional
- Cursos de extensão
- Pós-graduação em Toxinologia (mestrado e doutorado)
- MBA em Inovação
- Pós-graduação Interunidades em Biotecnologia [USP, IPT, IB]



7 fábricas

- Vacinas anaeróbicas
 - tétano e botulínica
- Central de Purificação Bacteriana
- Vacinas aeróbicas
 - difteria e pertussis
- Hepatite
- Influenza
- Raiva
- Soros

1 Central de Formulação e Envase

6 plantas-piloto multifuncionais

- Dengue
- Rotavírus
- BCG recombinante
- Anticorpos monoclonais
- Influenza - H5N1
- Hemoderivados

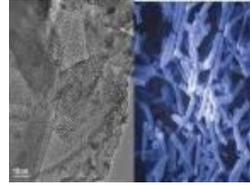


patentes	quantidade
vacinas	12
soros	3
imunoterapia	3
coagulantes	2
analgésicos	2
peptídeos	2
regeneração de tecidos	2
anticancerígeno	1
anticorpos	2
outros*	11
total	40

* outros: extrato de própolis vermelha, proteínas da teia de aranha, moléculas isoladas de DNA do *Schistosoma mansoni*, proteína recombinante para o diagnóstico da AIDS, etc.



Pertussis *low* – 1 patente



Sílica (SBA-15) – 1 patente
Cristália / Fapesp



Lopap – 4 patentes
Biolab Farmacêutica / Fapesp



Amblyomin-X – 2 patentes
União Química Ind. Farmacêutica / Fapesp



Imunossupressor – 1 patente
Cristália / Fundação Butantan



Crotalfina – 2 patentes
Biolab Farmacêutica / Fapesp

nº	produtos	descrição
1	Vacina da Dengue	Tetravalente contra os 4 vírus da dengue - fase II dos testes clínicos
2	Vacina de Rotavírus	Pentavalente contra os sorotipos mais frequentes no Brasil - fase II dos testes clínicos
3	Vacina Pertussis <i>low</i>	Contra coqueluche, menos tóxica, com potencial uso para adolescentes e adultos
4	Vacina Pneumococo	Inativada contra pneumococo
5	Vacina DTP ^{low} +HepB+Hib	Pentavalente - Difteria, Tétano, Coqueluche, Hepatite B e Hemophilus Influenza
6	Vacina DTP ^{low} +HepB+Hib+IPV+MenC	Heptavalente - Difteria, Tétano, Coqueluche, Hepatite B, Hemophilus Influenza tipo B, Pólio e Meningococo tipo C
7	Vacina hepatite B + MPLA	Para > 50 anos e pessoas imunodeficientes
8	Vacina rBCG+Pertussis	Para recém-nascidos
9	Vacina onco rBCG	Para câncer de bexiga
10	Adjuvante <i>Bp</i> MPLA	Melhora da resposta imune / aumento de doses disponíveis
11	Soro antiápico	Tratamento contra múltiplas picadas de abelha
12	Sílica - SBA-15	Adjuvante para vacinas administradas oralmente
13	Amblyomin-X	Medicamento com atividade anticancerígena, obtido da saliva do carrapato
14	Crotalfina	Potente analgésico com duração de 2-5 dias
15	Crotamina	Integração entre DNA e RNA
16	Lopap	Várias ações: ativador da Protombina, atividade antiapoptótica e outros
17	Anticorpos monoclonais	Para humanos - Anti-CD3
18	Hemoderivados	Produção de imunoglobulina, fatores VIII e IX de coagulação, albumina, outras proteínas

Parcerias de Desenvolvimento Produtivo

- **Influenza** [Sanofi] – Transferência de Tecnologia [TT] concluída do **contrato** à **produção**
- **HPV** [MSD] – início da TT da **negociação** ao **contrato**
- **Monoclonais**
- **dTpa**
- **Hepatite A**

Instituto Butantan



1999
(Oct)

contrato

produção

- **TT assinada com a Sanofi Pasteur [Pasteur Mérieux Sérums et Vaccins]**
- **ambientes epidemiológico e político favoráveis em 2000**
 - ✓ OMS –vacina influenza para indivíduos com mais de 60 anos, pacientes com doenças crônicas e funcionários da saúde pública
 - ✓ Instituto Butantan – desenvolve, produz e registra a vacina sazonal
- **definição das bases da atual estrutura da PDP**
 - ✓ TT concluída e pagamento **feito com base no preço da dose**
 - ✓ prioridade para a aquisição – **sem necessidade de licitação**



2003

processo Influenza

- **3 anos de 'v cuo' para busca de financiamento**
- **acordo entre os governos federal e estadual**
 - financiamento da constru o pelo governo do estado
 - financiamento do equipamento pelo governo federal
- **primeira licita o para a constru o**
 - contestada



2004

- **segunda licitação para a construção**
 - contrato assinado

processo Influenza



2005

- **início da construção**

- contrato para a construção assinado em abril
- planta projetada para produzir 20 milhões de doses

processo Influenza

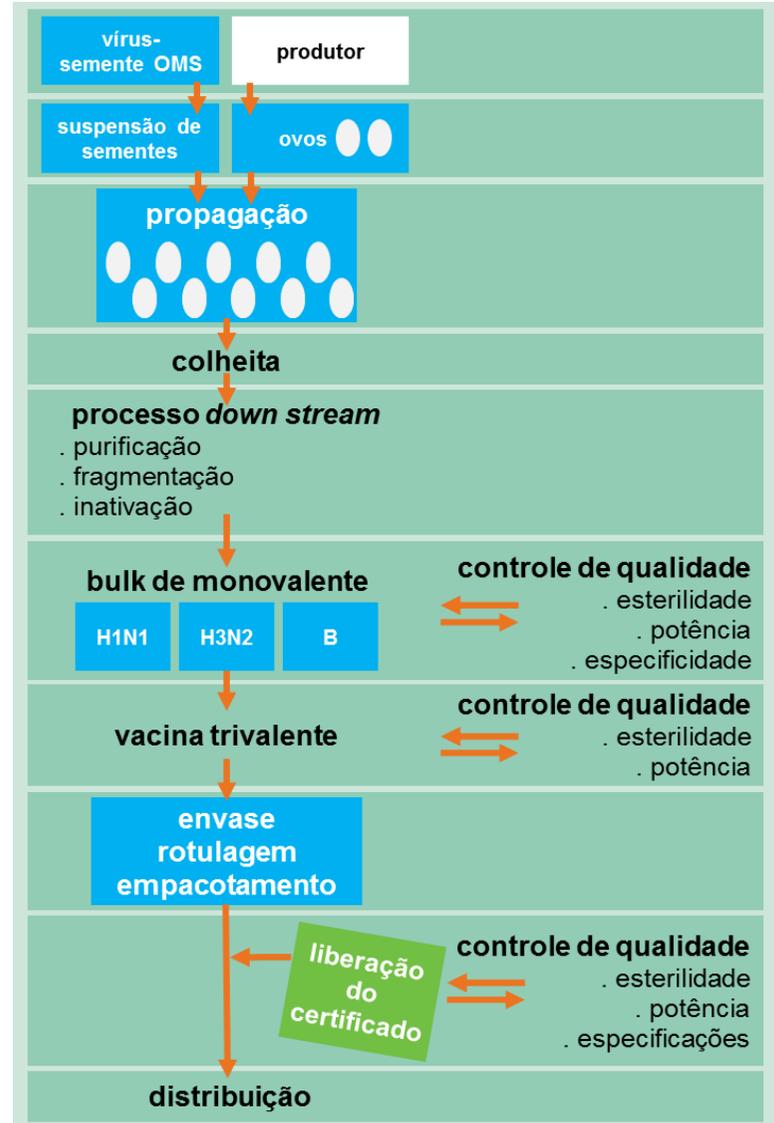


2006

- treinamento dos técnicos brasileiros na França

processo Influenza

processo de fabricação

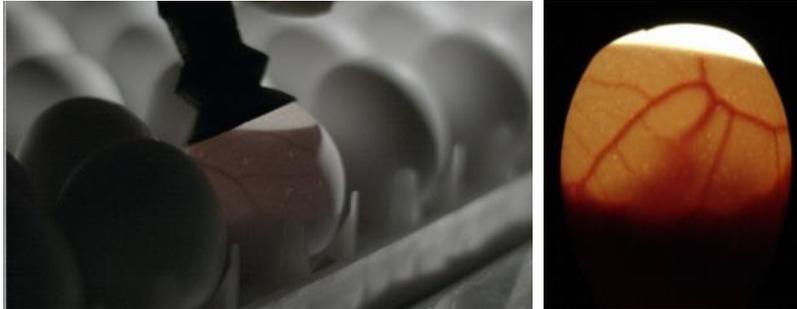


processo de transferência de tecnologia

2007

- término da construção (mai/07)
- aquisição do equipamento
- instalação e início da validação do equipamento
- preparação de um fornecedor de ovos fertilizados certificado

processo Influenza



2008

processo Influenza

- término da aquisição e instalação do equipamento
- treinamento intensivo das equipes na França e no Brasil
- implementação de todas as etapas do processo da vacina



- **Sanofi satisfaz todos os requisitos** da TT, incluindo
 - prestação de aconselhamento especializado, visitas à fábrica e treinamento da equipe principal
- **especialistas da Sanofi acompanham a construção de fazenda para produção de ovos fertilizados**
- **outubro:** testes finais da linha completa de produção (do recebimento dos ovos ao produto final) sem virus, sob supervisão dos técnicos franceses



2010

- **setembro:** validação da Sanofi Pasteur, planta pronta para dar início à produção
 - declarações e lotes consistentes usando a cepa da vacina A/Panama/2007/99 (A/H3N2)
- **início da produção em larga escala**
 - validação dos sistemas HVAC, WFI e PW
 - validação do processo de descontaminação

processo Influenza



2011

- **produção de 20 milhões de doses com três cepas da vacina**
 - continuação do acompanhamento da Sanofi para ajuste da produção

processo Influenza



- **certificado de Boas Práticas de Fabricação**
 - Anvisa
- **certificado de produção**
 - Sanofi
- **domínio total da produção de 3 monovalentes e outros (H5N1 / H7N9)**
 - A / California / 7/2009 (H1N1)
 - A / Victoria / 361/2011 (H3N2)
 - B / Wisconsin / 1/2010



2013

- produção para a campanha do PNI

processo Influenza



2014

- aumento da capacidade da produção de 20 para 40 milhões de doses/ano
- continuação da parceria com a Sanofi para melhorias

processo Influenza



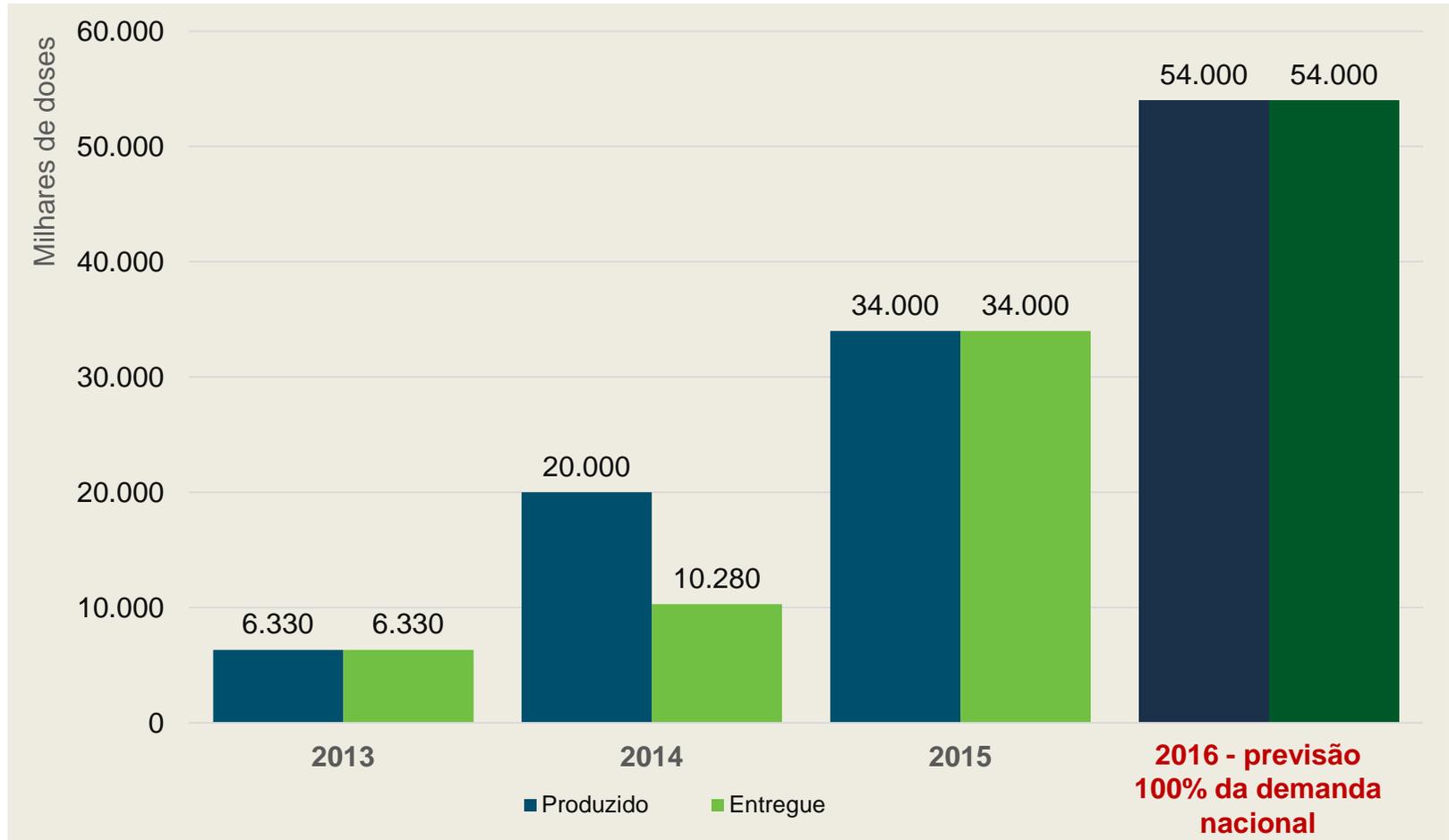
- produção de 34 milhões de doses/ano

processo Influenza



vacina Influenza – transferência de tecnologia

vacina Influenza



Instituto Butantan: única instituição pública no Brasil com linha completa de produção de biológicos certificada BPF

1. HPV

- incorporação de tecnologia de ponta (Virus Like Particle)
- economia de mais de U\$ 200 milhões para o país
- **julho 2013:** anúncio da PDP
produção nacional da vacina (30 milhões de doses/ano) e incorporação de duas tecnologias:
 - vacina tetravalente
 - vacina nonavalente

investimentos necessários

R\$ 300 milhões

- 100 milhões do Governo Federal
- 100 milhões do Governo Estadual
- 100 milhões da Fundação Butantan

- construção da fábrica
- recursos humanos
- treinamento
- qualidade
- armazenamento

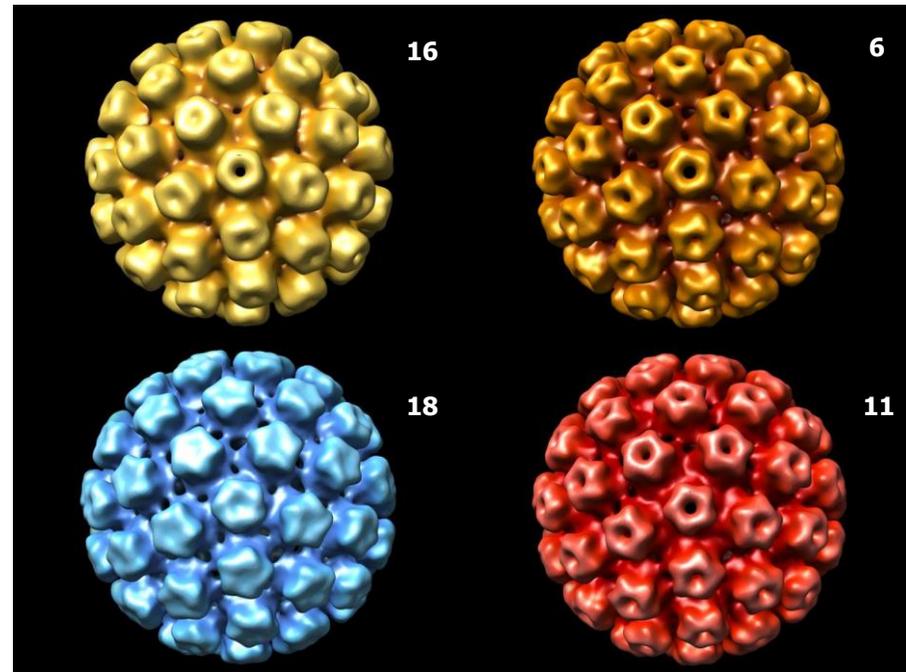
2009

negociação

- **2006**
lançamento internacional da vacina HPV
- **2009**
MSD começa a trabalhar com o Brasil por meio do MS para incorporar a vacina da HPV e fazer a transferência de tecnologia

MSD encoraja a introdução da vacina HPV no PNI

processo HPV



2011



processo HPV

- **início da negociação com o Butantan**
 - **fevereiro**
entendimentos iniciais
 - **março**
assinatura do Acordo de Confidencialidade
 - **abril**
discussão sobre a extensão da parceria e a TT
 - **maio**
CEO da Merck visita o governador de São Paulo e o Butantan para reforçar o compromisso da empresa no processo de TT
 - **julho**
equipe do Butantan visita as instalações da MSD nos EUA
 - **agosto**
desenvolvimento do projeto para HPV (tetraivalente e nonavalente)
 - **novembro**
equipe da MSD visita o Brasil para uma reunião
 - **dezembro**
discussões sobre os termos técnicos e legais da TT

2012

- **continuação da negociação com o Butantan**
março – plano estratégico e conceito estrutural da implementação do projeto
- **MS solicita um estudo para a introdução da vacina do HPV no PNI**
- **conclusão da proposta de PDP**

processo HPV



- **janeiro**

primeira apresentação ao GECIS

duas propostas:

- Butantan x MSD
- Fiocruz x GSK

- **julho**

MS anuncia o vencedor

- **dezembro**

O GECIS organiza um encontro oficial para anunciar a PDP

- **janeiro**
primeira importação de vacinas feita pela Merck
- **março**
início da campanha de vacinação de HPV
- **setembro**
início da campanha de vacinação da segunda dose da vacina
- **dezembro**
assinatura do contrato com a MSD



2015

- março
início da campanha de vacinação 2015

processo HPV

BAIXE O APLICATIVO VACINAÇÃO EM DIA

#VacinaHPV | /vacinacaoMS | @PNI_MS

Vacinações contra o **HPV**

Proteção para a menina, saúde para a mulher.

Meninas de 9 a 11 anos devem ser vacinadas

A infecção pelo HPV é a principal responsável pelo câncer do colo de útero. A cada ano, no Brasil, surgem 15 mil novos casos e 5 mil mulheres morrem. A vacina é a principal forma de prevenção, por isso, é importante que toda menina de 9 a 11 anos receba as três doses da vacina contra o HPV. Ela é segura, de graça e está incluída no Calendário Nacional de Vacinação. Atenção: meninas de 12 a 13 anos que ainda não foram vacinadas devem procurar uma Unidade de Saúde do SUS para receber a vacina. Lembre-se: a proteção só acontece com a 2ª dose.

1ª DOSE → 2ª DOSE (6 meses depois) → 3ª DOSE (60 meses depois da primeira dose)

Procure uma Unidade de Saúde do SUS ou fique atenta ao período de vacinação na escola. Leve a caderneta de vacinação.

BRUNO PEREIRA

MINISTÉRIO DA SAÚDE
136
www.sa.gov.br

SUS

Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde

Ministério da Saúde

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PÁTRIA EDUCADORA

2. Monoclonais

- **junho 2013:** anúncio da PDP produção nacional de três monoclonais:
 - Rituximabe - *anti CD-20*
 - Etanercepte - *anti-TNF α*
 - Bevacizumabe - *anti-VEGF*
- **junho 2014:** assinatura do contrato com a Libbs
- **próximos passos**
 - construção de planta-piloto no IB
 - planta-piloto na Libbs
 - ensaios clínicos

investimentos Libbs no Butantan:
~R\$ 50 milhões

obtenção de produtos em BPF para testes clínicos – gargalo nacional

3. Vacina dTp acelular (dTpa)

- **dezembro 2013:** anúncio da PDP
produção nacional da vacina dTpa (~10 milhões de doses/ano) e incorporação de tecnologia do *pertussis* acelular
- investimentos GSK no Butantan para desenvolvimento do produto – até **86 milhões de reais**
- **dezembro 2014:** assinatura do contrato com a GSK
- **próximos passos**
 - construção de planta-piloto

investimentos necessários
~R\$ 30 milhões

expansão da fábrica atual

4. Hepatite A

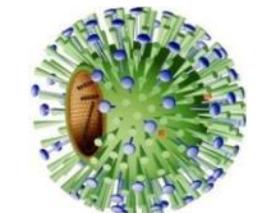
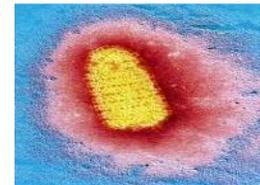
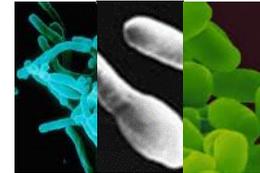
- **novembro 2012:** anúncio da PDP com a MSD
produção nacional da vacina (5 milhões de doses/ano) e
incorporação de tecnologia
- **março 2015:** previsão da assinatura do contrato

investimentos necessários
~R\$ 200 milhões

- construção da fábrica
- recursos humanos
- treinamento
- qualidade
- armazenamento

Por que a **transferência de tecnologia** é **importante** para um órgão público?

- Para incorporar tecnologia de ponta
– *VLP (virus like particle) para a vacina HPV*
- Modernizar seu parque tecnológico
- Construir novas plantas
- Desenvolver P&D em conjunto
- Incorporar melhorias nos produtos e inovação de novos produtos
- Reinvestir nas instalações
- Treinar e capacitar suas equipes



O que deve estar **claro antes** do início da **transferência de tecnologia?**

trabalhar com uma empresa privada

trabalhar com um órgão público

previsão da demanda

anos de fornecimento

processos locais de licitação

quantidades adquiridas do produto

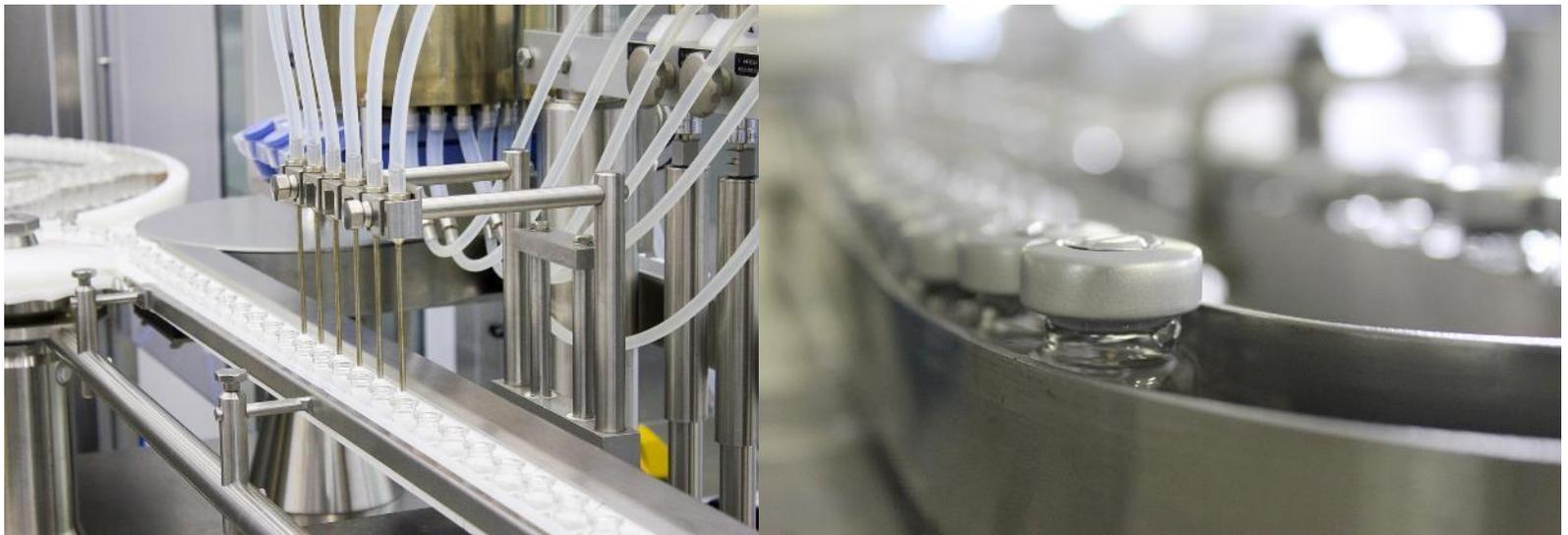
financiamento - construção e equipamento

meia-vida da tecnologia

mudanças de governo

taxa cobrada pela TT

maiores desafios da TT



Geraldo Alckmin

*Governador do Estado
de São Paulo*

David Uip

*Secretário de Estado
da Saúde*

Sergio Swain Muller

*Coordenador de Ciência,
Tecnologia e Insumos Estratégicos
de Saúde*

Jorge Kalil

*Diretor do Instituto Butantan
Presidente da Fundação Butantan*

Marcelo de Franco

Vice-diretor do Instituto Butantan

Conselho Diretor do Instituto Butantan

Conselho Curador da Fundação Butantan

André Franco Montoro Filho
Carlos Wendel de Magalhães
Erney F. Plessmann de Camargo
Fernando de Souza Meirelles
Gonzalo Vecina Neto
João Fernando Gomes da Oliveira
Jorge Kalil
Luiz R. Raja Gabaglia Travassos
Luiz Vicente Rizzo
Moisés Goldbaum
Paulo Lee Ho
Yara Cury

Conselho Fiscal da Fundação Butantan

Carlos Alberto Marsal
Israel Domingos Bacas
Joaquim José C. Engler

