

Histórico da parceria tecnológica entre Bio-Manguinhos e GSK

Na década de 1970, as vacinas contra o sarampo e poliomielite da SmithKline & Beecham já eram utilizadas no Brasil. Nos anos de 1980, Bio-Manguinhos inicia suas primeiras negociações de transferência de tecnologia com essa empresa, denominada depois GlaxoSmithKline (GSK). Naquela década, o Instituto incorporou a tecnologia de produção da vacina de vírus vivos atenuados oral trivalente contra a poliomielite, por força de um acordo de cooperação tecnológica com Instituto de Pesquisa de Poliomielite do Japão. No entanto, com a disponibilidade internacional de concentrado viral, de alta qualidade e baixo preço, decidiu-se que o concentrado viral seria adquirido da GSK e, em Bio-Manguinhos, seria realizado o processamento final da vacina, com etapas de formulação, envasamento, controle de qualidade e rotulagem, e empacotamento. Esta atividade foi fundamental para o desenvolvimento de uma nova formulação da vacina de poliomielite, decisiva para eliminação dessa virose no país. A doença foi erradicada há 15 anos.

Hib

O primeiro acordo de transferência de tecnologia formal entre o Instituto e a GSK aconteceu em 1999 e permitiu que Bio iniciasse a produção da vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). A tecnologia, na época da negociação, era considerada de ponta e apenas dois laboratórios no mundo produziam essa vacina. Atualmente, a Hib é produzida combinada com a vacina DTP (Difteria, Tétano e Coqueluche) - fornecida pelo Instituto Butantan - em um volume de produção que alcança 14.448.180 doses.

Em 2005, completou-se a transferência de tecnologia, com a produção nacional de todo ciclo da vacina, quando foram produzidos três lotes de consistência do produto, utilizados para os estudos clínicos de não inferioridade - demonstrando que a vacina produzida localmente era similar a da GSK.

Os ganhos tecnológicos obtidos com a transferência de tecnologia vão além do produto nacionalizado. Permitiu a formação de pessoal técnico altamente especializado, o fortalecimento dos laboratórios de controle de qualidade e de todas as atividades envolvidas em apoio operacional e administrativo, além de desdobramentos tecnológicos para diferentes projetos de Bio-Manguinhos. Outra vantagem foi a economia de divisas para o Brasil, que não necessita mais importar o imunizante. Este, hoje, compõe a vacina tetravalente (DTP+Hib) e deverá compor a vacina pentavalente, cujo estudo clínico está em andamento.

Sarampo, rubéola e caxumba

O Ministério da Saúde (MS), no processo de nacionalização de produção da vacina tríplice viral, solicitou que Bio-Manguinhos utilizasse para o componente caxumba a cepa Jeryl Linn. Essa orientação foi feita porque constatou-se inúmeras reações adversas com a utilização de outras cepas na imunização contra a caxumba. Para atender ao pedido do MS, a unidade procurou os dois laboratórios detentores da cepa Jeryl Linn: a Merck Sharp & Dohme, que recusou discutir qualquer possibilidade de transferência de tecnologia, e a GlaxoSmithKline, que aceitou conversar sobre possibilidade de transferência.

Depois de longa negociação, em outubro de 2003, Bio-Manguinhos e a GSK assinaram um acordo de transferência de tecnologia da vacina combinada de rubéola, sarampo e caxumba (chamada tríplice viral), até então o único imunobiológico presente no calendário básico de

vacinação ainda importado pelo MS. A partir de 2004, foi iniciada a assimilação da tecnologia e a produção da vacina. Esse produto atende aos requisitos da Organização Mundial de Saúde (OMS) para a fabricação de substâncias biológicas.

A cepa de caxumba utilizada na vacina é a mais aperfeiçoada do mundo. É indicada pelo MS para utilização no Programa Nacional de Imunizações (PNI) porque apresenta menor reatogenicidade (tem menos eventos adversos), imunogenicidade e segurança significativamente superiores. Em 2008 foram produzidas 18.966.110 doses e a previsão para 2009 é de 26.495.800 doses.

O processo de nacionalização de todas as etapas de produção está em andamento, com estimativa de produção dos três lotes de consistência – prevista para o final de 2009, e a realização dos estudos clínicos de não inferioridade previstos para o primeiro semestre de 2010.

Rotavírus

O Ministério da Saúde decidiu, em 2007, incorporar a vacina contra Rotavírus no calendário básico de imunização, utilizando o poder de compra do Estado foi negociada a transferência de tecnologia desta vacina.

Em 2008, o Instituto e a GSK assinaram contrato de transferência de tecnologia para produção da vacina de rotavírus. A previsão é de que cerca de 50 milhões de doses da vacina sejam produzidas nos próximos cinco anos. A produção atenderá integralmente à demanda do PNI. A imunização destina-se a crianças entre dois e quatro meses e o esquema de vacinação é feito em duas doses. Com a introdução da vacina, a Secretaria de Vigilância em Saúde estima que tenha havido uma redução de 29% nas hospitalizações por diarreia aguda em crianças menores de um ano em 2007.

A produção dessa vacina em 2008 foi de 7.524.710 doses e a previsão para este ano é de 13.909.770 doses. Neste momento, Bio-Manguinhos está modernizando e preparando as instalações para o processo final da vacina e a nacionalização total das etapas de produção está prevista para 2013. Estima-se uma economia de, pelo menos, US\$ 100 milhões de dólares em um prazo de cinco anos com a incorporação definitiva da tecnologia.

Bio-Manguinhos, produtos e novos espaços

Fundado em 1976, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) é a unidade técnico-científica da Fiocruz que desenvolve e produz imunobiológicos — vacinas, kits de reativos para diagnóstico e biofármacos — para atender à população. Com a missão de elevar os padrões da saúde pública, o Instituto atua na área de inovação em saúde e biotecnologia oferecendo produtos para prevenir, diagnosticar e tratar doenças. Com papel estratégico para o PNI, a unidade é um dos maiores produtores públicos de vacinas da América Latina.

Além das vacinas, fabrica reagentes para diagnóstico de doenças como Chagas, leishmaniose, leptospirose, Aids e agravos causados por helmintos, como a esquistossomose. Na área de biofármacos, são fabricados dois importantes produtos: alfaeopetina e alfainterferona 2b humana recombinante. O portfólio inclui outros produtos, como anticorpos monoclonais (proteínas usadas para detectar ou combater antígenos específicos no organismo) e painéis sorológicos (destinados a programas de controle de qualidade de testes sorológicos).

Os imunobiológicos são produtos de alto valor agregado. Ao fornecer estes insumos para o MS e seus diversos programas, Bio-Manguinhos contribui diretamente para garantir o direito à saúde, de forma igualitária. Além disso, gera economias, reduz a incerteza do fornecimento frente às oscilações do mercado e a dependência tecnológica externa.

Produtos

Vacinas: *Prevenção e proteção*

O Instituto destaca-se como o maior produtor público de imunobiológicos (vacinas, biofármacos, reagentes para diagnóstico laboratorial) da América Latina e tem papel estratégico para o PNI, garantindo o suprimento de produtos de alta qualidade, a baixo custo. De 2004 a 2008, forneceu ao Ministério da Saúde mais de 418 milhões de doses de vacinas, que protegem a população contra: febre amarela; poliomielite; meningite A e C; sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral); rotavírus; difteria, tétano, coqueluche; e contra a bactéria *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) — que pode causar diferentes doenças infecciosas, sendo a meningite uma das mais graves.

Em 2005, nacionalizou a produção da vacina Hib, contribuindo para reduzir a dependência tecnológica do país. Com o mesmo propósito firmou acordos para produzir as vacinas tríplice viral e rotavírus humano. Bio-Manguinhos já forneceu mais de 96 milhões de doses da vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (coqueluche) e *Haemophilus influenzae* b conjugada, mais de 115 milhões de doses da tríplice viral e cerca de 12 milhões de doses da vacina rotavírus.

Tem ainda presença no cenário mundial, para o qual exporta sua produção excedente. Desde 2001, é pré-qualificado pela OMS para a vacina febre amarela atenuada (apresentações 5 e 50 doses) e, em 2008, tornou-se fornecedor qualificado para a apresentação 10 doses. Cerca de 60 países já se beneficiaram deste imunizante. Em 2007, foi pré-qualificado para exportar a vacina meningite A e C (10 doses).

Reativos: *Diagnóstico rápido, preciso e seguro*

Rapidez, segurança e precisão para diagnosticar doenças como aids, Chagas, leishmanioses, leptospirose e esquistossomose. Os kits de reativos para diagnóstico de Bio-Manguinhos integram programas públicos de vigilância em saúde, controle de agravos e endemias. Mais de 17 milhões de testes foram entregues, nos últimos cinco anos, ao Ministério da Saúde. Os produtos dispensam infraestrutura laboratorial, ampliando o acesso da população a exames e contribuindo para a detecção precoce de doenças.

O resultado do Teste Rápido para diagnóstico de HIV 1 e 2, que sai em apenas dez minutos, permite prevenir a transmissão de mãe para filho na hora do parto. Nacionalizado em 2008, o produto integra as ações do Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. No mesmo ano, o Instituto lançou o Helm Teste, recomendado pela OMS para exame parasitológico de fezes, principalmente investigação de esquistossomose. Registrado na Anvisa, o *kit* possibilita melhor diagnóstico e controle de qualidade com as lâminas e preparo mais fácil que o exame parasitológico. O portfólio inclui anticorpos monoclonais e painéis sorológicos.

Biofármacos: *Acesso à saúde e alta tecnologia*

Desde 2004, Bio-Manguinhos desenvolve e produz biofármacos, que fazem parte do Programa de Medicamentos Excepcionais, uma parceria com a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. A distribuição de biofármacos garante à população acesso gratuito a produtos de alta tecnologia e reduz o impacto econômico destas doenças.

A alfaeopetina humana recombinante produzida pelo Instituto destina-se ao combate da anemia em portadores de insuficiência renal crônica, pacientes com Aids que tomam AZT e indivíduos com câncer que fazem quimioterapia.

Para o tratamento de doenças graves como as hepatites crônicas causadas pelos vírus B e C, Bio-Manguinhos fabrica a alfainterferona 2b humana recombinante. Em 2008, forneceu em torno de 7,5 milhões de frascos desses produtos.

Novos espaços

O Instituto investe continuamente na modernização de suas instalações e no fortalecimento da infraestrutura laboratorial. Está erguendo um dos pilares do desenvolvimento tecnológico no Brasil: o Centro Integrado de Protótipos, Biofármacos e Reativos — compondo a mais

moderna planta de protótipos do país, com cerca de 15 mil m² de novas instalações laboratoriais. Sua inauguração está prevista para 2011. Nesse espaço serão produzidos os biofármacos (alfaetoproteína humana recombinante, o antiviral alfainterferona 2b humano recombinante e interferon peguilado) e reativos de diagnósticos. O novo centro terá papel estratégico no desenvolvimento destes e outros imunobiológicos, como vacinas virais e bacterianas.

Em 2004, foi inaugurado o Centro de Produção de Antígenos Bacterianos, o mais moderno laboratório de vacinas bacterianas da América Latina. Já em 2007, foram concluídas as obras das novas instalações do Centro de Produção de Antígenos Virais.

Em janeiro deste ano foi iniciada a construção da Planta de Rotavírus do Instituto. A Planta terá 3.500m² de instalações laboratoriais e faz parte da expansão do Departamento de Processamento Final. Sua conclusão está prevista para 2012. O espaço será a sede do processamento final da vacina de rotavírus, desenvolvida pela unidade em parceria com a GSK. Quando a obra for concluída, a unidade realizará formulação, envase, inspeção e embalagem secundária da vacina. Nos quatro pisos previstos haverá um laboratório de produção, um de embalagem secundária e espaços voltados para atividades técnicas.

O Instituto no cenário internacional

Bio-Manguinhos também tem presença importante no cenário mundial. Em 2001, foi pré-qualificado pela OMS como fornecedor internacional da vacina de febre amarela na apresentação 5 e 50 doses. Em 2007, foi pré-qualificado para exportar a vacina meningite A e C na apresentação 10 doses. No ano seguinte, tornou-se fornecedor qualificado da vacina de febre amarela na apresentação de 10 doses.