

O Instituto Butantan e a Vacina Brasileira AntiCOVID

The Butantan Institute and the Brazilian AntiCOVID Vaccine

Reinaldo Guimarães (<https://orcid.org/0000-0002-0138-9594>)¹

Abstract *The text explores the theme of Brazilian sufficiency in vaccines. It presents the ways practiced in the two most important Brazilian institutions in the development and production of vaccines - the Butantan Institute and the Institute of Technology in Immunobiologicals (Bio-Manguinhos). These paths are the pure and simple purchase, the purchase of the product with technology transfer commitment, partnerships that include the fulfillment of phase 3 trials by the buyer, the new path announced by Instituto Butantan in which the partnership includes for the realization of trials in phases 1 and 2 and, finally, the invention, development and local vaccine production. The latter is only mentioned as a possibility currently not achieved. Finally, the text presents data on the chances of success in vaccine development.*

Key words *Vaccines, Technological development, Industry, Public Health*

Resumo *O texto explora o tema da suficiência brasileira em vacinas. Apresenta os caminhos praticados para a capacitação nas duas instituições brasileiras mais importantes no desenvolvimento e na produção de vacinas - o Instituto Butantan e o Instituto de Tecnologia em Immunobiológicos (Bio-Manguinhos). Esses caminhos referem-se à compra pura e simples, à compra do produto com compromisso de transferência de tecnologia, às parcerias que incluem a realização de ensaios da fase 1 pelo comprador, o novo caminho anunciado pelo Instituto Butantan no qual a parceria prevê a realização de ensaio nas fases 1 e 2 e, finalmente, a invenção, desenvolvimento e produção locais de vacinas. Este último caminho é apenas mencionado como possibilidade. Apresenta dados sobre as chances de sucesso no desenvolvimento de vacinas e louva a iniciativa do Butantan nessa nova modalidade de parceria.*

Palavras-chave *Vacinas, Desenvolvimento tecnológico, Indústria, Saúde Pública*

¹ Núcleo de Bioética e Ética Aplicada, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rua Venceslau Brás 71, Campus Praia Vermelha. 22290-140 Rio de Janeiro RJ Brasil. reinaldo.guimaraes47@gmail.com

Para Isaias Raw

No Brasil, há cinco caminhos possíveis para uma vacina chegar ao Sistema Único de Saúde (SUS). Em qualquer um deles, o produto deverá ter um registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e ter sido incorporado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec/MS).

O primeiro caminho é comprar um produto acabado que já esteja sendo comercializado pela empresa que o inventou, desenvolveu e produziu. Neste caso, se trata de uma operação comercial comum, cuja eficácia se encerra com a chegada do produto nas quantidades contratadas e seu pagamento.

O segundo caminho é um produtor nacional qualificado comprar o produto acabado mediante um contrato que contenha cláusulas de compensação tecnológica, atualmente denominadas de ‘encomenda tecnológica’. Este contrato habitualmente prevê uma primeira etapa de entrega do produto acabado e, em etapas seguintes, uma crescente apropriação pelo comprador de operações retrógradas de desenvolvimento e produção locais. Os contratos definem prazos, cronograma de entrega do produto acabado e de matérias primas, eventuais treinamentos de profissionais, mercados a serem explorados e *royalties* a serem pagos ao proprietário da tecnologia que, durante a transferência da tecnologia, devem ser somados ao preço pago pelas vacinas acabadas. Nas regras vigentes de regulação da propriedade intelectual, essa modalidade de operação, presente em vários contratos há muito assinados por Butantan e Bio-Manguinhos/Fiocruz, é denominada de ‘licenciamento voluntário’. Uma alternativa a ele é o ‘licenciamento compulsório’, previsto desde 2001 no regramento da Organização Mundial do Comércio para situações de emergência ou crise sanitária. Até hoje não foi utilizado no terreno das vacinas e uma iniciativa patrocinada pela África do Sul e Índia em 2020 não conseguiu ir adiante por oposição dos países ricos, com a lamentável adesão do Brasil a esse grupo.

O terceiro caminho foi o utilizado pelo Instituto Butantan no acordo entre ele e a empresa chinesa Sinovac, para o desenvolvimento e produção da vacina Coronavac. Neste caso, diferentemente do caminho anterior, a tecnologia de produção - vírus inativado - é amplamente dominada pelo instituto, o que vem conferindo maior aderência aos prazos de fornecimento do produto ao SUS. E há uma particularidade

relativa à realização do ensaio de fase 3: a Sinovac não elaborou um protocolo único para ser rigorosamente seguido por todos os países que estabeleceram acordos de compra de seu produto. Cada país, dentro de certos delineamentos gerais, conduziu o seu protocolo que, entre nós, foi realizado pelo próprio Butantan, e a determinação da eficácia da vacina foi estabelecida após a consolidação dos resultados dos distintos ensaios realizados em vários países.

O quarto caminho é o que orienta o debate atual. O Butantan reivindica ter chegado à formulação da primeira ‘vacina brasileira’ e isso tem gerado controvérsia, haja vista que um componente importante da vacina foi inventado, desenvolvido e patenteado nos Estados Unidos. Esse componente é um vírus modificado inócuo para humanos, mas capaz de expressar a proteína da espícula infectante do Sars-CoV-2 sem a capacidade de penetrar nas células humanas, mas com a capacidade de produzir anticorpos contra ela. Outros detalhes do contrato não são conhecidos. O que é original no anúncio do Butantan é que o acordo com os detentores da patente envolve a realização no Brasil das etapas iniciais da fase de estudos clínicos - fases 1 e 2 - que medem a imunogenicidade em humanos e a segurança da vacina. Em tempos “normais” habitualmente apenas a fase 3 dos estudos clínicos costumava ser terceirizada para o exterior por razões quase sempre relacionadas a economia de recursos.

O quinto caminho é a invenção e desenvolvimento completos no país, cuja discussão merece um texto exclusivo. Segundo a imprensa, são 16 projetos em variadas etapas preliminares de prova de conceito 1. Mas, adianto que se continuarmos com o encurtamento financeiro crônico atualmente muito agravado e a destruição institucional, no máximo tornaremos pontual um meritório esforço de nossa comunidade científica.

Em 2019, Lo e Siah² estimaram as chances de sucesso de 1.869 vacinas contra doenças infecciosas. Em resumo, 76,8% desse total passaram da fase 1 para 2; dentre as que passaram (1.235), 58,2% tiveram sucesso na fase 2 (42,1% das 1.869 iniciais); dentre as que entraram em fase 3 (609), 85,4% tiveram sucesso nessa última fase. As chances de sucesso agregadas foram de 33,4%. Em 26 de março de 2021, a atualização do panorama das vacinas contra o Sars-CoV-2 da Organização Mundial da Saúde (OMS) continha 83 vacinas desenvolvendo ensaios em humanos, sendo 63 nas fases 1 e 2 e 20 nas fases 3 e 4. Cabe aqui observar que a prontidão da comunidade científica internacional em desenvolver vacinas

durante a pandemia, até agora, tem aumentado a “mortalidade” entre as candidatas. São 7,5% de sucesso até a fase 3 contra os 33,4% do trabalho já citado. Mas, é necessário considerar que essa corrida ainda não chegou ao seu final.

Em face dos números de Lo e Siah, o anúncio do Butantan suscita três comentários. O primeiro é que os riscos de insucesso não são desprezíveis; 57,9% de acordo com os aqueles números (100 - 42,1). O segundo comentário é a evidência da confiança depositada pelos detentores da patente na competência técnica do instituto. Difícil acreditar que se assim não fosse, essa descentralização do desenvolvimento em etapa precoce da fase clínica teria sido realizada. O terceiro é que o Butantan, como na parceria com a Sinovac, mais uma vez aposta numa rota tecnológica segura. Caso a candidata passe nas três fases de ensaios clínicos e entre em produção, não haverá maiores dificuldades, pois é por esta rota que a vacina contra a gripe sazonal já é lá produzida (inoculação em ovos seguida de inativação do vírus).

A vacina candidata anunciada pelo Butantan aparece na base de dados da OMS tendo como desenvolvedores *Mahidol University/GPO* (Tai-

lândia) e *Icahn School of Medicine at Mount Sinai* e o registro do ensaio que aparece no *Clinical-Trials.gov* foi atualizado pela última vez em 16 de março de 2021. É bem possível que haja nova atualização e, caso a parceria com o Butantan seja realizada nos moldes da que foi feita com a Coronavac (cada parceiro conduz seu próprio protocolo), talvez seja necessário um novo registro de ensaio.

O debate sobre se essa é ou não uma ‘vacina brasileira’, não pode ser respondido de modo binário - é ou não é. Do ponto de vista da propriedade intelectual, não é. Do ponto de vista de um avanço na modalidade das parcerias entre os laboratórios nacionais e estrangeiros, sem dúvida é um passo adiante. E do ponto de vista do Brasil arriscar possuir mais uma vacina de qualidade contra o Sars-CoV-2, sem dúvida é um fato extremamente positivo. E, imaginemos se, mais adiante, dada a aposta tecnológica do Butantan em caminhar sobre rotas que já domina, possa chegar a uma vacina com cinco antígenos. Os três da influenza e dois de variantes da Sars-CoV-2.

Parabéns ao Butantan!

Referências

1. Lopes RJ. Brasil tem 16 projetos de pesquisa de imunizante nacional. *Folha de São Paulo*; 2021 mar 27.
2. Lo A, Siah K. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics* 2019; 20(2):273-286.
3. World Health Organization (WHO). *Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines*. [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
4. Mahidol University. *Assess the Safety and Immunogenicity of NDV-HXP-S Vaccine in Thailand*. [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04764422>

Artigo apresentado em 29/03/2021

Aprovado em 01/04/2021

Versão final apresentada em 03/04/2021

Editores-chefes: Maria Cecília de Souza Minayo, Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva