

Apresentação

O Instituto Butantan (IB), vinculado à Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo realiza pesquisa básica, desenvolve e produz soros e vacinas, contribuindo com a saúde pública brasileira e mundial, além de produzir e compartilhar conhecimento científico com a sociedade. Toda a sua produção de imunobiológicos atende a demanda de saúde pública brasileira, a um custo acessível, por meio da disponibilização gratuita ao Sistema Único de Saúde (SUS)/ Ministério da Saúde do Brasil/ Programa Nacional de Imunizações (PNI).

Empenhado no alcance da autossuficiência como uma política estratégica inovadora para o País, o IB tem adotado um modelo próprio no processo de P&D, tanto no desenvolvimento e/ou aquisição de tecnologia para novos antígenos vacinais, quanto na realização de ensaios clínicos para suas vacinas. Assim criou o Laboratório Especial I de Ensaios Clínicos e Farmacovigilância, na categoria de Divisão (DEC) em 2011.

A DEC consolida o IB, laboratório público produtos de imunobiológicos como “patrocinador” de ensaios clínicos, responsável pelo início, gestão, e/ou financiamento de ensaios clínicos em todas as fases (I a IV). Promove também a internalização do conhecimento das diversas atividades vinculadas à realização de ensaio clínico, além de representar um modelo custo-efetivo importante para uma instituição pública que necessita primar e comprovar a racionalidade na utilização dos recursos públicos junto aos respectivos órgãos de controle.

***História e estrutura (experiência no campo da ATS)**

Apesar da criação oficial em 2011, desde 2003 o Laboratório de Ensaios Clínicos e Farmacovigilância é responsável pela elaboração, realização e gestão de 12 estudos clínicos de Fase I a IV e do tipo coorte-prospectiva, com a participação de 497, pesquisadores e 20.822 voluntários, mobilizando um montante de recursos de mais de 200 milhões de reais no período de 2003 à 2017. A Fundação Butantan (FB) tem atuado como patrocinador financeiro exclusivo de vários estudos clínicos, mas o ensaio clínico da vacina da dengue de Fase III (17 mil participantes), fez com que FB e IB fossem ao encontro de potenciais co-patrocinadores financeiros. Atualmente contamos com financiamento do Ministério da Saúde (MS), do BNDES, FINEP para este e outros projetos.

Até o momento a DEC e Farmacovigilância têm seus membros distribuídos nas seguintes categorias profissionais: 1 Diretor, 3 Gerentes de Pesquisa e Desenvolvimento, 2 Coordenadores de Operações e projetos Clínicos, 2 Monitores de Ensaios Clínicos, 1 Coordenador de Banco de Dados Clínicos, 1 Coordenador Médico de Seguro de Produtos, 1 Assistente de Pesquisa I, 1 Coordenador de Garantia de Qualidade de Pesquisa clínica e Farmacovigilância, 1 Coordenador em Farmacovigilância, 1 Supervisor em Farmacovigilância, 1 Analista em Farmacovigilância, 1 Gestor de Projeto, 1 Bolsista de Pesquisa, 1 Pesquisador

Científico nível IV, 1 Pesquisador Científico nível VI, 3 Analistas Administrativos Jr., 2 Assistentes Administrativos e 1 Assistente Bilíngue.

Inúmeras parcerias tem sido estabelecidas, envolvendo a iniciativa pública, privada e instituições governamentais e não governamentais em estudos multicêntricos, tais como com o Hospital das Clínicas da FMUSP, o Instituto Adolfo Lutz, a FIOCRUZ com a sua equipe da Plataforma de Pesquisa Clínica, o Laboratório de Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (LID/NIAID/NIH), o Global Health Solutions for Infectious Diseases e Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health – EUA, a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, a empresa CRO - Quintiles IMS e a Medscale, ambas para atuar exclusivamente nas atividades de monitoria do estudo da dengue.

A DEC tem contribuído com o estabelecimento e treinamento de recursos humanos, implantação de infraestrutura física, apta a realizar ensaios clínicos de vacinas e outros estudos nas 5 regiões do Brasil, num total de 260 colaboradores. Uma outra iniciativa estratégica e inovadora dos estudos clínicos, particularmente o de Fase III da vacina dengue foi incorporar os agentes comunitários locais do Programa da Saúde da Família do Ministério da Saúde.

***Missão**

A DEC e Farmacovigilância do IB, tem como missão coordenar ensaios clínicos de Fase I a Fase IV para os imunobiológicos produzidos pelo IB. Dentro dessa tarefa estão incluídos os trabalhos de internalizar o conhecimento associado e contribuir no estabelecimento da integração de todas as etapas do “processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D)” de um novo produto, ou seja, atuar como um modelo estruturante para a inovação no Brasil por meio da pesquisa clínica. Como parte desse espírito de inovação, podem ser mencionados a possibilidade de desenvolvimento e aprimoramento de profissionais para elaborar, realizar e a fazer a gestão de ensaios clínicos de vacinas. Desta forma, se fortalece não apenas a rede nacional de pesquisadores colaboradores, mas a rede de competências, agregando valor ao ecossistema de inovação nacional via SUS, Ministério da Saúde e sociedade.

***Como a Instituição trabalha Atividades de disseminação Eventos promovidos Parceiros**

Os profissionais da DEC tem participado ativamente de eventos, reuniões e comitês, nacionais e internacionais, como por exemplo o Comitê Permanente de Assessoramento em Imunização (CPAI) da Secretaria de Estado da Saúde de SP, Comitê de Referência em Doenças Infecciosas da Secretaria de Estado da Saúde de SP, a Organização Mundial da Saúde, o "Developing Countries Vaccine Manufacturers Network-DCVMN", Grant Advisory Committee for

the Developing Countries Vaccine Manufacturers Network (DCVMN), Comitê Científico Organizador do "Global Vaccine and Immunization Research Forum (GVIRF), a Developing Countries Vaccine Regulatory Network (DCRN), Dengue Vaccine Initiative (DVI), International Vaccine Institute (IVI), NIH / WHO- Dengue Clinical Case Classification for Clinical Research Committee, JHU Ethics Working Group on Zika Research & Pregnancy, entre outras. Os colaboradores da DEC não poupam esforços na troca de idéias e sinergia no sentido de tratar os problemas em saúde pública mundial de forma abrangente, efetiva e em tempo real. Com semelhante proatividade compartilham os conhecimentos com as equipes participantes de cada um dos estudos que coordena, treinando e incluindo cada vez mais uma camada significativa de pessoal da área de saúde brasileira, no combate às aflições relativas às doenças transmissíveis preveníveis.

***Projetos atuais (seleção)**

Desde 2003 as principais ações estratégicas e inovadoras associadas aos 12 estudos patrocinados pelo IB encontram-se em diferentes estágios. Entretanto são 26 os artigos já publicados em periódicos de alto impacto.

- 1 Surfactante pulmonar de origem porcina para obtenção de registro sanitário para um produto imunobiológico integralmente desenvolvido por um produtor público (IB) – finalizado;
- 2 Vacina rotavírus pentavalente ensaio clínico de Fase I – finalizado;
- 3 Vacina influenza A (H1N1) com sistemas adjuvantes ensaio clínico de Fase I – finalizado;
- 4 Estudo de coorte prospectivo multicêntrico da vacina influenza A (H1N1) pandêmica monovalente, sem adjuvantes, em pacientes com doença crônica e/ou imunodeprimidos, idosos e gestantes – finalizado;
- 5 Estudos de coorte prospectivos das vacinas influenza sazonal trivalente dos anos 2013, 2014 e 2015 – finalizado;
- 6 Ensaio clínico de Fase IV da vacina influenza sazonal trivalente em receptores de transplante renal ensaio clínico de Fase IV – em andamento;;
- 7 Ensaios Clínicos de Fase II e Fase III da vacina dengue tetravalente, ensaio clínicos multicêntricos – em andamento;
- 8 Estudo de farmacovigilância ativa da vacina influenza sazonal 2017 – em andamento;
- 9 Ensaio clínico multicêntrico de Fase I da vacina influenza H7N9 pandêmica e monovalente, com e sem adjuvante – em preparação.

***Planos futuros Informações para contato**

Potenciais futuros ensaios clínicos e atividades de farmacovigilância a serem desenvolvidos incluem:

1. Vacina pentavalente Zika-dengue atenuada: composta pelos 4 vírus da dengue associados ao vírus Zika, em parceria com o Laboratório de Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (LID/NIAID/NIH);
2. Ensaios clínicos de Fase I a III para a vacina difteria-tétano-pertussis acelular (dtpa), vacina resultante da parceria entre IB e a empresa GSK no programa PDP - (transferência de tecnologia). Este programa foi aprovado pelo Ministério da Saúde com o objetivo de ter a vacina para ser administrada em gestantes visando a proteção do recém-nascido contra a *Bordetella pertussis*, nos dois primeiros meses de vida;
3. Ensaios clínicos para os imunobiológicos BCG e onco-BCG recombinantes - produtos desenvolvidos por pesquisadores do Centro de Biotecnologia do IB;
4. Ensaios clínicos de Fase II e III para vacina de influenza sazonal e/ou potencialmente pandêmica com adjuvantes desenvolvidos pelo IB;
5. Ensaios clínicos de Fase II e III para a vacina rotavírus pentavalente desenvolvida pelo IB;
6. Contribuição na elaboração do “Ensaio Clínico de Fase I/IIA Para Avaliação da Segurança e Imunogenecidade do Streptincor, Uma Vacina Sintética contra *Streptococcus pyogenes*, em Voluntários Adultos Saudáveis.
7. Estruturação de atividades de farmacovigilância de atuação internacional para soros e vacinas produzidos pelo IB e distribuídos internacionalmente;
8. Elaboração de documentos de referência para desenvolvimento clínico de vacinas em mulheres grávidas;
9. Desenvolvimento de software de inteligência artificial para codificação MedDRA de eventos adversos de farmacovigilância pré e pós-registro em língua portuguesa;
10. Ensaio clínico randomizado para avaliar a eficácia e segurança de intervenção de realidade virtual a ser utilizada no momento da vacinação para reduzir a dor e desconforto de crianças e adolescentes;
11. Desenvolvimento de guias éticos de modelos de infecção controlada em seres humanos no desenvolvimento clínico de vacinas;
12. Colaboração para modelagem matemática de dengue e potenciais estratégias de introdução de vacinas em diferentes cenários epidemiológicos;
13. Estudos de caso-controle aninhado para procurar correlatos de proteção em vacina de dengue;
14. Desenvolvimento de estudos de prospecção da custo-efetividade das vacinas desenvolvidas pelo IB ao longo dos estudos clínicos;
15. Análise econômica em saúde da vacina tetravalente da dengue para subsidiar a submissão para incorporação no SUS junto a CONITEC;
16. Elaboração de programas em pesquisa clínica de vacinas e imunobiológicos visando

contemplar o interesse de estudantes e profissionais, nacionais e internacionais, pelo modelo desenvolvido pela Divisão de Ensaios Clínicos e Farmacovigilância;

Além disso a DEC se prepara para participar das atividades de ensino em pesquisa clínica e farmacoeconomia no âmbito da atuação do Instituto Butantan.

***Diretor:** Dr Alexander Roberto Precioso

***Representante na REBRATS:** Dr Tazio Vanni

***Endereço:** Av. Vital Brasil, 1500, Butantã, São Paulo, 05503-900, SP

***Telefone:** +55 11 3723-2117

***Fax:** +55 11 3723-2117

***Internet:** <http://www.butantan.gov.br/Paginas/default.aspx>

***Email:** tazio.vanni@butantan.gov.br