

Estudo Técnico Preliminar 1074/2023

1. Informações Básicas

Número do processo: 25386.002563/2023-81

2. Descrição da necessidade

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos/Bio-Manguinhos é a unidade técnico-científica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) que, há mais de 45 anos, atua na promoção, desenvolvimento e produção de imunobiológicos de interesse para a saúde pública. A expertise e a capacidade tecnológica acumuladas nos segmentos de vacinas, biofármacos e reativos para diagnóstico laboratorial permitiram que Bio-Manguinhos se tornasse um ator estratégico para as ações do Ministério da Saúde (MS), incluindo o enfrentamento da pandemia da COVID-19.

Esta base tecnológica instalada ensejou que o Instituto pudesse atuar no enfrentamento à pandemia em diversas frentes, com a celeridade exigida pela situação, inclusive implementação a produção de vetores virais no parque produtivo de Bio-Manguinhos.

Atualmente, Bio-Manguinhos, juntamente com a Fiocruz, vem monitorando o amadurecimento das terapias avançadas, assim como, o impacto destas nos sistemas de saúde, pelos valores exorbitantes que estão sendo praticados nestes novos tratamentos.

As terapias imuno-oncológicas têm dominado as aplicações dos Produtos de Terapias Avançadas – denominados de PTAs – no tratamento de cânceres hematológicos (tumores líquidos), mas já há diversos ensaios pré-clínicos e clínicos usando células do sistema imune geneticamente modificadas para o tratamento de tumores sólidos. Os ensaios clínicos utilizando PTAs no campo da oncologia concentram cerca de 52% de todos os ensaios clínicos atualmente sendo desenvolvidos no mundo. No entanto, avanços importantes têm sido alcançados no uso de PTAs para o tratamento de doenças raras, como Atrofia Muscular Espinhal (AME), anemia falciforme, hemofilia, talassemia, esclerose lateral amiotrófica e mucopolissacaridoses, por exemplo.

Além do câncer e das doenças raras, os PTAs estão disponíveis ou em desenvolvimento também para doenças infecciosas e crônico-degenerativas, como HIV, SARS-CoV2, osteoartrite, diabetes, isquemia crítica de membros, doenças neurodegenerativas, autoimunes e acidente vascular cerebral.

Pretende-se, com este projeto, obter o apoio da Fiotec para colocar em prática as ações necessárias para que a FIOCRUZ implemente dois diferentes projetos no âmbito de terapias avançadas:

- Terapia de células CAR-T e absorção total do processo para a produção nacional do vetor viral, por meio de uma transferência de tecnologia, através da adequação das plataformas tecnológicas, infraestrutura e recursos técnicos e científicos necessários. Esse projeto viabilizará a fabricação local das células CAR-T específicas, para o paciente no local de atendimento, fabricação dos vetores lentivirais para modificação genética de células T produzindo células CAR-T terapêuticas para doenças infecto-contagiosas e cânceres hematológicos;
- Transferência, otimização e estabelecimento da produção de vetores adeno-associados (AAV) para utilização em terapia gênica, para tratamento de doenças raras.

Por incluírem atividades de pesquisa e desenvolvimento científico e tecnológico, que envolvem segredos industriais, tanto de Bio-Manguinhos quanto de seus parceiros, as informações do projeto são sigilosas e não devem ser divulgadas ao público, sem a prévia autorização da Fiocruz e Bio-Manguinhos e/ ou parceiros tecnológicos.

3. Área requisitante

Área Requisitante	Responsável
COORDENADOR DO PROJETO	Antonio de Padua Barbosa

4. Descrição dos Requisitos da Contratação

Objetivos geral e específicos do projeto principal que será apoiado

Geral

Implementação na FIOCRUZ/Bio-Manguinhos do processo de produção de medicamentos para Terapias gênicas através de apoio ao desenvolvimento tecnológico e transferência de tecnologia para produção nacional de células CAR-T e vetores adeno-associados para tratamento do câncer, doenças infecto contagiosas e doenças raras.

Específicos

1. Adequação, fortalecimento e preparação de plataformas tecnológicas, infraestrutura e recursos técnicos e científicos necessários para:
 - a. fabricação local das células CAR-T específicas para o paciente, no local de atendimento;
 - b. fabricação dos vetores lentivirais, insumos críticos para modificação genética de células T de pacientes para produzir células CAR-T terapêuticas;
 - c. fabricação de vetores adeno-associados para tratamento de doenças raras
2. Realização dos estudos clínicos de fases I/II para HIV e leucemia/linfoma a serem realizados no INI e INCA, respectivamente.

5. Levantamento de Mercado

Justifica-se a contratação da Fiotec (Fundação para Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Saúde), para o desenvolvimento do presente projeto, tendo em vista sua finalidade e missão de executar atividades de apoio aos projetos desenvolvidos pela Fiocruz, nos campos da ciência, tecnologia e inovação, em diversas categorias: ensino e pesquisa, produção de bens e insumos para a saúde, informação em saúde e desenvolvimento institucional.

Sua base jurídica da relação com a Contratante encontra-se ratificada no convênio 145/2022, por meio do processo n.º 25380.003576/2022- 46, que estabelece e regula as formas e condições para que ambas desenvolvam atividades de apoio a programas e projetos de ensino, pesquisa e extensão e desenvolvimento institucional, científica, tecnológica e demais atividades previstas no artigo 1º da Lei n.º 8.958/94, regulamentada pelo Decreto n.º 7.423 de 31 de dezembro de 2010, c/c com o artigo 9º do Estatuto da ora contratada, arquivado junto à Cogead, no processo n.º 25380.001035/2012-10, assim como os demais documentos inerentes à habilitação no SICAF.

Justifica-se, também, sua escolha e contratação por ser uma Instituição de direito privado, constituída nos termos da Lei n.º 8.958 /94 e Decreto n.º 7.423/10, detentora de inquestionável reputação ético-profissional, não sendo de conhecimento dessa Unidade, até a presente data, fato que a desabone. É entidade sem fins lucrativos, com capacidade de executar trabalho com elevado grau de competência e excelência, por meio de sua própria estrutura. Ademais, de acordo com suas competências o objeto do contrato encontra-se relacionado às suas finalidades, demonstrando, portanto, preencher os requisitos dispostos no inciso XV, do artigo 75 da Lei n.º 14.133/2021.

A análise da proposta de prestação de atividades de apoio cotejada com a expertise da FIOTEC, que pode ser comprovada por meio do seu portfólio de projetos, indica vantajosidade para a administração pública da presente contratação.

6. Descrição da solução como um todo

A Fiocruz vem monitorando o amadurecimento das terapias avançadas, assim como, o impacto destas nos sistemas de saúde pelos valores exorbitantes que estão sendo praticados nestes novos tratamentos. Duas importantes iniciativas estão sendo discutidas neste momento para a produção local e domínio destas tecnologias: terapia de células CAR-T para tratamento do Câncer e outras doenças infectocontagiosas e terapia gênica com vetores AAV para o tratamento de doenças raras (principalmente AME).

No Brasil, são diagnosticados mais de 10.000 casos de leucemia e mais de 12.000 casos de linfoma por ano. As terapias atuais incluem terapia medicamentosa e transplante, que são limitadas em sua eficácia. Novas terapias com abordagens transformadoras

têm sido empregadas onde os glóbulos brancos (células T) do paciente são removidos, modificados geneticamente e devolvidos ao paciente, onde encontram e destroem as células malignas.

Esta tecnologia inicialmente tem sido utilizada no tratamento de alguns tipos de câncer hematológicos e é baseada como mencionado no uso de células T geneticamente modificadas para expressar um ou mais receptor antigênico quimérico para uso em imunoterapia (também conhecidas como células CAR-T do inglês Chimeric Antigen Receptor). Esta nova plataforma de tratamento já transformou a vida de milhares de pacientes com leucemia, linfoma e mieloma múltiplo sendo que atualmente, existem seis produtos de células CAR-T aprovados pela agência FDA e três aprovados pela ANVISA (Kymriah, Yescarta e Carvykti) para as doenças listadas abaixo.

- Kymriah® – Células CAR-T, para o tratamento da Leucemia Pediátrica de Células B
- Yescarta® – Células CAR-T, para o tratamento do Linfoma de Células B do Adulto
- Tecartus® – Células CAR-T, para o tratamento do Linfoma de Células B do Manto
- Breyanzi® – células CAR-T, para o tratamento de linfoma de células B adultas
- Abemca® – Células CAR-T, para o tratamento do Mieloma Múltiplo
- Carvykti® – Células CAR-T, para o tratamento do Mieloma Múltiplo

Vale ainda salientar que em adição aos tratamentos já existentes há também uma enorme expectativa de que o número de CAR-T e outros produtos de terapia gênica aumentem drasticamente na próxima década para diferentes aplicações em doenças genéticas, câncer e doenças infecciosas.

Bio-Manguinhos, juntamente com a FIOCRUZ, vem prospectando estas novas tecnologias buscando parceiros com renomado conhecimento técnico científico, para acelerar seu programa de terapias avançadas e desta forma permitir o acesso da população Brasileira a estes novos tratamentos.

A Caring Cross foi um dos grupos prospectados, sendo neste caso uma organização sem fins lucrativos com sede nos EUA, comprometida com a diminuição do custo e aumento do acesso às terapias CAR-T. A organização tem ampla experiência no desenvolvimento e implementação de terapias com células CAR-T e através dessa parceria apoiaria a fabricação, o desenvolvimento e o co-desenvolvimento desses tratamentos inicialmente para o Brasil e demais países Latino-americanos.

Esta oportunidade é um desdobramento da capacidade produtiva de vetores virais, recentemente incorporada no parque produtivo de Bio-Manguinhos, pela introdução da Vacina contra Covid, desenvolvida pela AstraZeneca e a Universidade de Oxford, que é baseada na tecnologia de Vetor Viral.

As tecnologias de Vetores Virais são hoje em dia as tecnologias mais difundidas no campo das terapias avançadas. Os produtos de células CAR-T aprovados no mundo e no Brasil custam cerca de US\$ 400.000,00, valor que dificulta o acesso destas tecnologias para a maioria dos Sistemas de Saúde do mundo, incluindo o Brasil. Neste sentido, soluções alternativas são necessárias para garantir que a população brasileira possa receber produtos de células CAR-T acessíveis, o quanto antes.

A parceria FIOCRUZ/Bio-Manguinhos e Caring Cross se dá pela união das competências industriais de Bio-Manguinhos na produção de vetores virais e da Caring Cross no desenvolvimento de células CAR-T e fabricação de plasmídeos e vetores lentivirais. Os membros da Caring Cross lideraram o desenvolvimento e a implementação do primeiro ensaio clínico usando vetores lentivirais (LV) que estabeleceram sua segurança. Além disso, a Caring Cross desenvolveu o vetor viral que se tornou o insumo crítico usado para produzir Kymriah®, o primeiro produto de terapia genética aprovado pela FDA. Esta Organização tem décadas de experiência em células CAR-T e nas tecnologias de fabricação de vetores virais (lentivirus).

As doenças raras geralmente têm causa genética e, muitas vezes, apresentam sintomatologia inespecífica. Atualmente, essas doenças têm tido um reconhecimento cada vez maior, tendo destaque o papel do Sistema Único de Saúde (SUS) no manejo delas. Doenças raras normalmente possuem evolução degenerativa acelerada se não for tratada ou controlada. Contudo, como são tratamentos específicos e para um número reduzido de pacientes os custos são extremamente elevados.

Neste contexto, o investimento em iniciativas para produção local de medicamentos para doenças raras é fundamental para o controle orçamentário do País e para proporcionar acesso a produtos de alto valor agregado aos pacientes portadores de doenças raras atendidos pelo SUS.

A produção local de vetores AAV é uma dessas iniciativas. A qual está relacionada a uma parceria com a Universidade da Pensilvânia (UPenn), que detém o conhecimento para o desenvolvimento de vetores adeno-associados empregados em terapia gênica, e pretende estabelecer um acordo com a FIOCRUZ, para otimizar, transferir e produzir os vetores AAV no Brasil para disponibilização ao Sistema Único de Saúde, tendo como primeiro alvo a doença AME.

Segundo dados do governo de outubro de 2022, existem 1.509 pacientes com AME no Brasil e a medicação para tratamento da doença é uma das mais caras do mundo e tem sido alvo de muitas solicitações via judicialização, que implica em gastos elevados para o setor público.

A UPenn possui um programa de terapia gênica (*Gene Therapy Program - GTP*) que tem como objetivo desenvolver e comercializar terapias transformadoras de base genética, com foco no desenvolvimento de vetores de nova geração para transferência de genes aplicados ao tratamento de uma variedade de doenças genéticas hereditárias. Atualmente, possuem mais de 50 produtos em estágio clínico que utilizam a tecnologia de AAV.

7. Estimativa das Quantidades a serem Contratadas

Cronograma de execução e detalhamento das atividades contratadas:

O custo total do projeto será de **R\$156.262.711,26 (cento e cinquenta e seis milhões, duzentos e sessenta e dois mil e setecentos e onze reais e vinte e seis centavos)** com vigência de 36 (trinta e seis) meses, conforme detalhamento abaixo:

Meta FIOCRUZ	Atividades Fiotech	Mês e ano de		Total
		Início	Fim	
Meta 1 (Produção do lentivirus e Investimentos em Infraestrutura, Equipamentos e Instalações)	• Iniciação e contratação do projeto;	Pessoa física	1 36	R\$ 16.705.685,52
	• Aquisição de insumos;	Pessoa jurídica	1 36	R\$ 1.334.427,30
	• Aquisição de passagens para realização das visitas técnicas e treinamentos	Passagens	1 36	R\$ 713.091,47
	• Pagamento de diárias para realização das visitas técnicas e treinamentos	Diárias	1 36	R\$ 2.078.480,00
	• Contratação de serviços especializados com pessoa jurídica;	Material de consumo	1 36	R\$ 10.017.000,00
	• Contratação de pessoas físicas (celetistas)	Equipamento	1 36	R\$ 13.401.664,39
		SubTotal		R\$ 44.250.348,68
	• Aquisição de insumos;	Pessoa física		R\$ 2.162.358,60

Meta 2 (Produção das células CAR-T e Estudo Clínico Fase I/II para HIV)	• Aquisição de passagens para realização das visitas técnicas e treinamentos	Pessoa jurídica	1	36	R\$ 5.487.898,48
	• Pagamento de diárias para realização das visitas técnicas e treinamentos	Passagens	1	36	R\$ 494.563,43
	• Contratação de serviços especializados com pessoa jurídica;	Diárias	1	36	R\$ 1.880.740,00
	• Contratação de pessoas físicas (celetistas)	Material de consumo	1	36	R\$ 14.166.161,48
	SubTotal				R\$ 24.191.721,99
Meta 3 (Produção das células CAR-T e Estudo Clínico Fase I/II para câncer hematológico)	• Aquisição de insumos;	Pessoa física	1	36	R\$ 2.162.358,60
	• Aquisição de passagens para realização das visitas técnicas e treinamentos	Pessoa jurídica	1	36	R\$ 10.080.396,97
	• Pagamento de diárias para realização das visitas técnicas e treinamentos	Passagens	1	36	R\$ 494.563,43
	• Contratação de serviços especializados com pessoa jurídica;	Diárias	1	36	R\$ 1.880.740,00
	• Contratação de pessoas físicas (celetistas)	Material de consumo	1	36	R\$ 20.000.000
	SubTotal				R\$ 34.618.059,00
Meta 4 (Produção de vetores adeno-associados para tratamento de doenças raras)	• Aquisição de insumos;	Pessoa física	1	36	R\$ 0,00
	• Aquisição de passagens para realização das visitas técnicas e treinamentos	Pessoa jurídica	1	36	R\$ 450.000,00
	• Pagamento de diárias para realização das visitas técnicas e treinamentos	Passagens	1	36	R\$ 204.726,27

	• Contratação de serviços especializados com pessoa jurídica;	Diárias	1	36	R\$ 754.444,00
	• Contratação de pessoas físicas (celetistas)	Material de consumo	1	36	R\$ 40.000.000
	• Prestação de contas do projeto				
		SubTotal			R\$ 41.409.170,27
Totais					R\$ 144.469.299,93
Diárias					R\$ 6.594.404,00
Equipamentos					R\$13.401.664,39
Material de Consumo					R\$ 84.183.161,48
Passagens					R\$ 1.906.944,60
Pessoa Física					R\$ 21.030.402,72
Pessoa Jurídica					R\$ 17.352.722,75
Despesa administrativa e operacional					R\$ 8.668.157,10
Encargos				2%	R\$ 3.125.254,23
Desconto					-R\$ 3.622.812,84
TOTAL DO CONTRATO					R\$156.262.711,26

IX. Forma e condições de pagamento:

O pagamento será realizado conforme o cronograma de desembolso a seguir e condicionado à apresentação de relatório das atividades, atendendo às orientações contidas no Manual de Instrumentos Contratuais Fiocruz/Fiotec.

PARCELA	MÊS DE Pagamento	VALOR (R\$)	METAS/Atividades FIOCRUZ	Atividades FIOTEC
---------	------------------	-------------	--------------------------	-------------------

1	MÊS 1	R\$ 40.000.000,00	Metas 1,2 e 3	
2	MÊS 4	R\$ 35.321.304,00	Metas 1,2, 3 e 4	• Iniciação e contratação do projeto
3	MÊS 12	R\$ 42.961.416,03	Metas 1,2, 3 e 4	• Aquisição de insumos;
4	MÊS 24	R\$36.739.280,36	Metas 1,2, 3 e 4	• Aquisição de passagens para realização das visitas técnicas e treinamentos
5	MÊS 36	R\$ 1.240.710,87	Metas 1,2, 3 e 4	• Pagamento de diárias para realização das visitas técnicas e treinamentos
				• Contratação de serviços especializados com pessoa jurídica;
				• Contratação de pessoas físicas (celetistas)
				• Prestação de contas do projeto
TOTAL		R\$156.262.711,26		

8. Estimativa do Valor da Contratação

Valor (R\$): 156.262.711,26

O custo total do projeto será de **R\$156.262.711,26** (cento e cinquenta e seis milhões, duzentos e sessenta e dois mil e setecentos e onze reais e vinte e seis centavos)

9. Justificativa para o Parcelamento ou não da Solução

As atividades são interdependentes não sendo permitido o seu parcelamento.

10. Contratações Correlatas e/ou Interdependentes

Pretende-se, com este projeto, obter o apoio da Fiotec para colocar em prática as ações necessárias para que a FIOCRUZ implemente dois diferentes projetos no âmbito de terapias avançadas:

• Terapia de células CAR-T e absorção total do processo para a produção nacional do vetor viral, por meio de uma transferência de tecnologia, através da adequação das plataformas tecnológicas, infraestrutura e recursos técnicos e científicos necessários. Esse projeto viabilizará a fabricação local das células CAR-T específicas, para o paciente no local de atendimento, fabricação dos vetores lentivirais para modificação genética de células T produzindo células CAR-T terapêuticas para doenças infecto-contagiosas e cânceres hematológicos;

• Transferência, otimização e estabelecimento da produção de vetores adeno-associados (AAV) para utilização em terapia gênica, para tratamento de doenças raras.

Por incluírem atividades de pesquisa e desenvolvimento científico e tecnológico, que envolvem segredos industriais, tanto de Bio-Manguinhos quanto de seus parceiros, as informações do projeto são sigilosas e não devem ser divulgadas ao público, sem a prévia autorização da Fiocruz e Bio-Manguinhos e/ ou parceiros tecnológicos.

11. Alinhamento entre a Contratação e o Planejamento

Programa de Trabalho: 10571502021BF0001

PTRES – 237721

Fonte de Recursos – 1444000000

Elemento de Despesa – 339039

12. Benefícios a serem alcançados com a contratação

Implementação na FIOCRUZ/Bio-Manguinhos do processo de produção de medicamentos para Terapias gênicas através de apoio ao desenvolvimento tecnológico e transferência de tecnologia para produção nacional de células CAR-T e vetores adeno-associados para tratamento do câncer, doenças infecto contagiosas e doenças raras.

13. Providências a serem Adotadas

A execução do contrato será fiscalizada pelo servidor designado pelo Diretor da Unidade, conforme o art.117 da Lei nº 14.133/2021, a fim de alcançar eficiência, eficácia, efetividade e economicidade da despesa.

O fiscal avaliará os produtos apresentados ao final de cada etapa com base em critérios técnicos, conforme definido no cronograma de desembolso, devidamente descritos e comprovados em relatórios parciais, devendo ser verificada, pelo coordenador do Projeto e pela fiscalização, a comprovação da fiel execução do objeto pactuado no Projeto Básico e a correta execução financeira, de acordo com o cronograma de execução.

A Nota fiscal emitida pela Fiotech, e atestada pelo fiscal conterá o número do Contrato, o objeto do Projeto e a descrição da parcela e o valor correspondente, conforme o cronograma físico-financeiro.

A omissão ou o incorreto cumprimento das atribuições do coordenador e do fiscal poderá gerar danos ao erário.

O fiscal verificará as condições para liquidar e pagar as etapas/atividades, realizadas, sendo vedado pagamento antecipado. Deverá, na eventualidade de inexecução total ou parcial do contrato, manifestar-se pela aplicação das sanções previstas no art. 156, da Lei 14.133/2021, desde que respeitados os princípios da ampla defesa e do contraditório, e submetendo suas manifestações à aprovação da autoridade competente.

14. Possíveis Impactos Ambientais

Não se aplica para o objeto desta contratação.

15. Declaração de Viabilidade

Esta equipe de planejamento declara **viável** esta contratação.

15.1. Justificativa da Viabilidade

Justifica-se a contratação da Fiotec (Fundação para Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Saúde), para o desenvolvimento do presente projeto, tendo em vista sua finalidade e missão de executar atividades de apoio aos projetos desenvolvidos pela Fiocruz, nos campos da ciência, tecnologia e inovação, em diversas categorias: ensino e pesquisa, produção de bens e insumos para a saúde, informação em saúde e desenvolvimento institucional.

Sua base jurídica da relação com a Contratante encontra-se ratificada no convênio 145/2022, por meio do processo n.º 25380.003576/2022- 46, que estabelece e regula as formas e condições para que ambas desenvolvam atividades de apoio a programas e projetos de ensino, pesquisa e extensão e desenvolvimento institucional, científica, tecnológica e demais atividades previstas no artigo 1º da Lei n.º 8.958/94, regulamentada pelo Decreto n.º 7.423 de 31 de dezembro de 2010, c/c com o artigo 9º do Estatuto da ora contratada, arquivado junto à Cogead, no processo n.º 25380.001035/2012-10, assim como os demais documentos inerentes à habilitação no SICAF.

Justifica-se, também, sua escolha e contratação por ser uma Instituição de direito privado, constituída nos termos da Lei n.º 8.958/94 e Decreto n.º 7.423/10, detentora de inquestionável reputação ético-profissional, não sendo de conhecimento dessa Unidade, até a presente data, fato que a desabone. É entidade sem fins lucrativos, com capacidade de executar trabalho com elevado grau de competência e excelência, por meio de sua própria estrutura. Ademais, de acordo com suas competências o objeto do contrato encontra-se relacionado às suas finalidades, demonstrando, portanto, preencher os requisitos dispostos no inciso XV, do artigo 75 da Lei n.º 14.133/2021.

A análise da proposta de prestação de atividades de apoio cotejada com a expertise da FIOTEC, que pode ser comprovada por meio do seu portfólio de projetos, indica vantajosidade para a administração pública da presente contratação.

16. Responsáveis

Todas as assinaturas eletrônicas seguem o horário oficial de Brasília e fundamentam-se no §3º do Art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

ANTONIO DE PADUA RISOLIA BARBOSA

Coordenador do Projeto