



PLANO DE TRABALHO		Área: ASTD
Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 1452173	Ref.: 0387/24	NºProt.Eletr.: 1452173

A.1. DADOS CADASTRAIS

A.1.1. PROPONENTE

A.1.1.1. Instituição

Razão Social: FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA		Sigla: FFM
Nome Fantasia:		
CNPJ Próprio	Códigos do SIAFI	
Nº: 56.577.059/0001-00	UG Nº: 0	Gestão Nº: 0

Endereço: AVENIDA REBOUÇAS, Nº 381		Bairro: JARDIM PAULISTA	
Cidade: SÃO PAULO	UF: SP	CEP: 05401-000	Caixa Postal:
Telefone: 1130164948, 1130164949		Fax:	
Email: FFM@FFM.BR		URL: WWW.FFM.BR	

Natureza Jurídica: 306-9 FUNDAÇÃO PRIVADA	
Atividade Econômica Predominante: 80.30-6 Educação superior	
Nº Empregados/Funcionários:	Receita anual: 1.255.683.000,00

A.1.1.2. Dirigente

Nome: Arnaldo Hossepian Salles Lima Junior		Cargo: Diretor presidente
CPF: 302.313.578-93	RG: 444356046	Orgão Expedidor: SSP - SP

Endereço Residencial: AVENIDA DOUTOR ARNALDO 455- 2º ANDAR		Bairro: JARDIM PAULISTA	
Cidade: SÃO PAULO	UF: SP	CEP: 01246-903	Email: fneme@ffm.br
Telefone: 1130890254		Fax:	



PLANO DE TRABALHO		Área: ASTD
Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 1452173	Ref.: 0387/24	NºProt.Eletr.: 1452173

A.1. DADOS CADASTRAIS

A.1.2. EXECUTOR

A.1.2.1. Instituição

Razão Social: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO		Sigla: HCFMUSP
Nome Fantasia:		
CNPJ Próprio	Códigos do SIAFI	
Nº: 60.448.040/0001-22	UG Nº: 0	Gestão Nº: 0
Endereço: AVENIDA DR. ENEAS DE CARVALHO AGUIAR, Nº 255		Bairro: CERQUEIRA CESAR
Cidade: SÃO PAULO	UF: SP	CEP: 05403-000
Telefone: 1126617704, 1126616200	Fax:	
Email: CONVENIOS.PUBLICOS@HC.FM.USP.BR	URL: HC.FM.USP.BR	
Natureza Jurídica: 111-2 AUTARQUIA ESTADUAL OU DO DISTRITO FEDERAL		
Atividade Econômica Predominante: 85.11-1 Atividades de atendimento hospitalar		
Nº Empregados/Funcionários:	Receita anual: 2.600.000.000,00	

A.1.2.2. Dirigente

Nome: Antonio José Rodrigues Pereira		Cargo: SUPERINTENDENTE
CPF: 106.527.498-01	RG: 11.813.671	Orgão Expedidor: SSP-SP
Endereço Residencial: Rua Dr. Ovídeo Pires de Campos, 225 - 5º andar		Bairro: Cerqueira César
Cidade: SÃO PAULO	UF: SP	CEP: 05403-010
Telefone: 1126616200, 1130618798, 1126617704	Fax:	
Email: antonio.pereira@hc.fm.usp.br		

A.1.2.3. Coordenador

Nome: JORGE ELIAS KALIL FILHO		Cargo: PROFESSOR TITULAR
CPF: 177.516.590-68	RG: 0366964008	Orgão Expedidor: SSPSP
Endereço Residencial: RUA BENNET, 523		Bairro: ALTO PINHEIROS
Cidade: SÃO PAULO	UF: SP	CEP: 05464-010
Telefone: 26615180	Fax:	
Email: JKALIL@USP.BR		



PLANO DE TRABALHO		Área: ASTD
Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 1452173	Ref.: 0387/24	NºProt.Eletr.: 1452173

A.1. DADOS CADASTRAIS

A.1.3. CO-EXECUTOR(ES)

A.1.3.1. Instituição

Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS		Sigla: UFG
Nome Fantasia:		
CNPJ Próprio	Códigos do SIAFI	
Nº: 01.567.601/0001-43	UG Nº: 153052	Gestão Nº: 15226

Endereço: AVENIDA ESPERANÇA S/Nº , CAMPUS SAMAMBAIA, PRÉDIO DA REITORIA		Bairro: SAMAMBAIA	
Cidade: GOIÂNIA	UF: GO	CEP: 74690-900	Caixa Postal: 131
Telefone: 6235211200, 2135211063, 6235211767, 6234425301, 6434415300, 6235211000, 6235211070, 6235211063, 6235211146, 6235211076, 6235211023, 6235211245, 6235121000, 6232011205, 6232167300		Fax: 6235211200, 2135211200, 6235211162, 6235211163, 6235211000	
Email: EBRASIL@UFG.BR		URL: WWW.UFG.BR	

Natureza Jurídica: ADMINISTRAÇÃO PUBLICA	
Atividade Econômica Predominante: 80.30-6 Educação superior	
Nº Empregados/Funcionários: 3368	Receita anual: 1.009.020.316,00

A.1.3.2. Dirigente

Nome: ANGELITA PEREIRA DE LIMA		Cargo: REITORA
CPF: 363.357.701-72	RG: 1333488	Orgão Expedidor: SSP-GO

Endereço Residencial: AV. ESPERANÇA, S/Nº, PRÉDIO DA REITORIA		Bairro: CAMPUS SAMAMBAIA	
Cidade: GOIÂNIA	UF: GO	CEP: 74690-900	Email: REITORIA@UFG.BR
Telefone: 6235211063, 6235212666		Fax:	

A.1.3.3. Coordenador

Nome: ELIANA MARTINS LIMA		Cargo: COORDENADORA DE PROJETO
CPF: 418.389.121-34	RG: 0001770646	Orgão Expedidor: SSPGO

Endereço Residencial: RUA S - 4 N.20 APT.500		Bairro: SETOR BELA VISTA	
Cidade: GOIÂNIA	UF: GO	CEP: 74823-450	Email: EMLIMA@FARMACIA.UFG.BR
Telefone: 99783070, 6232096039		Fax:	



PLANO DE TRABALHO		Área: ASTD
Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 1452173	Ref.: 0387/24	NºProt.Eletr.: 1452173

A.3. DADOS DO PROJETO

A.3.1. DESCRIÇÃO DO PROJETO

Título do Projeto: Controle da pandemia de COVID-19: Desenvolvimento de vacina nasal de nanopartículas para SARS-CoV-2 - Multicovax	Sigla: Multicovax
Prazo Execução: 36 Meses	

Objetivo Geral (Objeto da Proposta):

O objetivo do projeto é o desenvolvimento pré-clínico avançado e desenvolvimento clínico de vacina nasal contra o SARS-CoV-2 Multicovax, para administração em indivíduos já vacinados previamente com vacinas injetáveis de primeira geração contra o vírus. A vacina gera imunidade de mucosa no trato respiratório superior, além de funcionar como reforço para a imunidade sistêmica induzida pela vacinação anterior em modelos animais. Devido à indução de imunidade de mucosa, a vacina acarreta redução significativa da carga viral no trato respiratório superior, diminui a expressão clínica da doença e oferece proteção de 100% contra desafio letal em modelos animais, podendo reduzir drasticamente a capacidade de transmissão a contatos. Dessa forma, a vacina nasal para SARS-CoV-2 Multicovax tem o objetivo de contribuir para o controle da disseminação da infecção e da pandemia de COVID-19, o que não ocorre com as vacinas injetáveis disponíveis, que só protegem contra as formas graves da COVID-19.

Metas Físicas:

- 1 - 1 - Atividades de Gestão de Projetos: Planejamento, Monitoramento e Controle - Curto, Médio e Longo Prazo
- 2 - 2 - Pré-clínico avançado I: Formulação e envase da vacina (lote clínico)
- 3 - 3 - Pré-clínico avançado I: Estudos de caracterização do produto formulado (lote clínico)
- 4 - 4 - Pré-clínico avançado I: Ensaios de eficácia, imunogenicidade e potência com a variante XBB1.5 (lote clínico)
- 5 - 5 - Pré-clínico avançado II: Estudos de toxicidade e segurança em roedores
- 6 - 6 - Pré-clínico avançado II: Estudos de toxicidade e segurança em primatas não-humanos
- 7 - 7 - Regulatório: Plano regulatório
- 8 - 8 - Clínico: Estudo clínico I/II
- 9 - 9 - Modelagem de negócios: Fortalecimento de parcerias, aproximações comerciais, estabelecimento de contratos
- 10 - 10 - Difusão científica: Publicação de manuscritos científicos, divulgação do projeto na mídia, participação ativa em eventos técnico-científicos, feiras/eventos de inovação

Justificativa Resumida:

Área Geográfica de Execução:

São Paulo, Goiás

Resumo da Equipe Executora:

Na presente proposta, a equipe do INCOR-HC, juntamente com membros do ICB-USP, FCF-USP e UNIFESP, lidera o projeto MultiCoVax. Coordenado pelo Prof. Dr. Jorge Elias Kalil Filho (Pesquisador 1A do CNPq), em colaboração com especialistas em vacinas como o Prof. Dr. Edecio Cunha-Neto (Pesquisador 1B do CNPq), Profa. Dra. Keity Souza Santos e Dra. Veronica Porto Carreiro de Vasconcellos Coelho, todos do InCor e da Faculdade de Medicina da USP, o Prof. Dr. Pedro Giavina-Bianchi da FMUSP, especialista em ensaios clínicos. O projeto envolve também a Profa. Dra. Silvia Beatriz Boscardin (Pesquisador 1D do CNPq) especialista em produção de proteínas recombinantes em células eucarióticas, Prof. Dr. Edison Luiz Durigon do ICB-USP especialista em Virologia, Prof. Dr. Marco Antônio Stephano (Produtividade Desen. Tec. e Extensão Inovadora do CNPq - Nível 2) da FCF-USP, especialista em formulações farmacológicas, Prof. Dr. Koiti Araki (IQ-USP), especialista em nanopartículas de sílica, e Profa. Dra. Daniela Santoro Rosa (Pesquisador 1D do CNPq) da UNIFESP especialista em análise de imunidade celular. A equipe totaliza mais de 30 especialistas, incluindo colaboração de cientistas sêniores, pós-doutorandos e pós-graduandos.

A equipe executora é composta por uma equipe multidisciplinar que pode atuar em diversas fases do desenvolvimento de produtos biológicos. Pesquisadores ativos no processo de submissão de coordenação dos projetos de pesquisa junto às agências de fomento e empresas diversificadas na área farmacêutica e biotecnológica, sendo composto por professores coordenadores de projetos de agência de fomento e indústrias, assim como médicos imunologistas responsáveis por viabilizar o desenvolvimento de estudos clínico, membros dessa proposta têm experiência na condução de estudos clínicos no Hospital das Clínicas, além de acesso a tecnologias avançadas na FMUSP e na rede USP. A equipe conta com setores Administrativo, Fiscal, Financeiro, Unidade de Garantia de Qualidade, Análise Regulatória e um parque tecnológico equipado.

A novidade, nesta fase de desenvolvimento da vacina, será a participação estratégica do FARMATEC/UFG, como instituição co-executora, sendo a Dra. Eliana Martins Lima (pesquisadora 1C do CNPq) nossa principal colaboradora em Goiás. A Farmatec possui uma infraestrutura tecnológica robusta e pode executar estudos de desenvolvimento associados à formulação do imunizante nasal. Com

laboratórios equipados com tecnologia de ponta e pessoal especializado, a empresa está preparada para colaborar com estudos detalhados e precisos, em conformidade com as normas exigidas pela ANVISA.

Em relação a equipe, esta nova fase de desenvolvimento do projeto demanda interação com outras áreas do conhecimento, e desenvolvimento de atividades de capacitação multidisciplinar aos pesquisadores da equipe (Ex: Empreendedorismo, Propriedade Intelectual, Gerenciamento de Projetos). Neste momento, a equipe executora tem dado início às primeiras aproximações comerciais com empresas e está validando a capacidade das mesmas em atender nossas demandas acerca da nacionalização da produção do IFA. Nosso objetivo é firmar as cartas de intenções, oficializando os objetivos de parceria futura. A parceria a ser firmada com as indústrias articula política de desenvolvimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde com as políticas de subvenção da inovação na saúde brasileira. O desenvolvimento de plantas industriais capazes de produzir em escala o Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA), em território brasileiro, poderá, inclusive, ajudar na redução do déficit na balança comercial de produtos ligados à saúde no Brasil, contribuindo para a redução da vulnerabilidade do SUS no abastecimento de medicamentos e para que a população tenha um melhor acesso à saúde.

A equipe do projeto incluiu o fortalecimento de parcerias estratégicas, o desenvolvimento de atividades multidisciplinares e a atração de novos membros com habilidades complementares. A equipe busca estabelecer vínculos com instituições governamentais e privadas, nacionais e estrangeiras, na indústria farmacêutica.

Aproximações com acadêmicos, parceiros clínicos e industriais, tanto nacional quanto internacionalmente, são cruciais para viabilizar o projeto e fomentar o desenvolvimento do complexo econômico industrial de saúde. Pretendemos numa nova fase do projeto, atrair novos integrantes da equipe com perfil multidisciplinar para complementar competências da equipe (Ex: desenvolvedor de negócios, advogado, gestores, comunicação); promover engajamento da equipe nas atividades multidisciplinares; focar no desenvolvimento de um planejamento estratégico para divulgação do projeto entre parceiros industriais e comerciais. Assim, como atividades de prospecção de empresas de biotecnologia e farmacêuticas dentro e fora do país e estabelecimento de parcerias por meio de contratos de colaboração para aproximar o negócio dos principais atores envolvidos (fornecedores, clientes, parceiros-chave).

Além disso, a equipe pretende apoiar projetos exploratórios colaterais, envolvendo alunos de pós-graduação da USP, UNIFESP e UFG, estimulando a geração de resultados científicos para elevar a qualidade técnica da equipe. O desenvolvimento de um planejamento estratégico para a divulgação do projeto entre parceiros industriais e comerciais é essencial para o sucesso a longo prazo.

Resumo do Orçamento:

O orçamento proposto para o projeto Multicovax é composto basicamente de materiais consumíveis nacionais e importados, incluindo reagentes químicos e biológicos, componentes da vacina, materiais de laboratório e testagem em modelo animal. Com a compra desses itens esperamos realizar a formulação da vacina e realizar todos os testes de validação propostos; Serviços de terceiros (PJ), composto por serviços de formulação e CRO não-clínicas para acompanhamento dos estudos relacionados ao pré-clínico avançado, consultoria para elaboração do DDCM, caracterização e validação do produto em BPF, além de serviços de apoio ao projeto, como assessoria técnicas, contratação do Centro de Pesquisa Clínicas do InCor e ainda serviços orbitais ao projeto, como manutenção de equipamentos de alto custo, que, como descrito abaixo, representam um importante rubrica do orçamento. Despesas acessórias de importação foram calculadas, incluindo o 20% sobre a soma dos itens importados MCI, MPI e STPJ estrangeiros.

Incluimos na proposta em ANEXOS EXTRAS, seguem os principais itens do projeto utilizados na estrutura de custo proposta:

- a. Peptídeos: Meta 2, os 8 peptídeos selecionados previamente serão obtidos em BPF/GMP para formulação da vacina. Não foi identificado empresa brasileira fornecedora de peptídeos certificada para peptídeos sintetizados em condições de BPF. Recorremos a cotações no exterior. A empresa Polypeptides (EUA) cobrou o dobro do preço do orçamento da Chinapeptides (China), apresentado na proposta (10g/peptídeo).? Ainda assim, os custos do componente vacinal em BPF com a Chinapeptides estão sendo negociados ativamente pela equipe. A compra do componente vacinal descrito acima, é justificada por qualificação e preço.
- b. Adjuvante: Meta 2, o adjuvante poly ICLC (Hiltonol® ? poly-ICLC) é comprovadamente imunogênico por via nasal, atua via TLR3 humano e se encontra aprovado pela FDA para utilização em formulações vacinais. A compra do componente vacinal é justificada por exclusividade de fornecimento.
- c. Serviços de caracterização e garantia de qualidade do IFA pré-clínico: Meta 3, a caracterização do IFA RBD e da vacina completa serão realizados pela contratação de serviços prestado pelo CT Vacinas. O CT vacinas é referência nacional devido seu histórico de sucesso no desenvolvimento pré-clínico avançado. Atualmente, conta com um grande portfólio de plataformas tecnológicas em desenvolvimento. Logo, a seleção da empresa é justificada por know-how, o Brasil tem escassa disponibilidade deste tipo de serviço especializado pré-clínico.
- d. Serviços de Transporte Biológico: Serão necessárias pelo menos cinco remessas internacionais no projeto, orçamos valores com empresas qualificadas e histórico de sucesso relatado por pares. Logo, a empresa responsável pelos transportes selecionada será justificada por critérios de qualificação e credibilidade de serviços na área.
- e. Acompanhamento pré-clínico e clínico fase I/II. Meta 7, a empresa SAIL FOR HEALTH apresentou propostas de serviços diferenciada para acompanhamento dos dados pré-clínicos e concomitante consultoria para elaboração detalhada dos documentos necessários para submissão do DDCM. No Brasil existem poucas empresas dedicadas a soluções para pré-clínico, sendo assim a empresa Sail for Health, foi selecionada por know-how e apresentação de proposta única de acompanhamento regulatório abrangendo processos pré-clínicos e clínico inicial).
- f. Pré-clínico primatas não-humanos: Meta 6, a etapa é fundamental por conta do dispositivo de spray nasal. Obtivemos o orçamento de estudo de toxicidade pré-clínica em primatas não-humanos - não identificamos no Brasil CRO fornecendo este tipo de serviços experimentais em BPL. Proposta de orçamento apresentada pela empresa foi selecionada baseada no preço praticado, a chinesa Prisyts biotech apresentou um orçamento atrativo, metade do valor apresentado que em empresas americanas consultadas). Assim, a contratação de estudo pré-clínico descrito acima, será justificada por qualificação regulatória e preço praticado.
- g. Orçamento do estudo clínico: Meta 8, custos detalhados do parceiro CPC-InCor foram levantados e orçados. A contratação dos serviços de pesquisa clínica fase I/II do CPC-Incor, será justificada pela facilidade de viabilidade operacional in-house e notória credibilidade de serviços no HC.
- h. Cotação Seguro estudo clínico I/II: Meta 8, custos do seguro foram levantados e anexados na proposta, a aquisição do seguro para participantes de pesquisa é requisito regulatório. A contratação do seguro é justificada por qualificação (know-how) regulatório e credibilidade de serviços relatada na área.
- i. Orçamento para consultoria em propriedade intelectual: Meta 9, a seleção de empresa de consultoria para elaboração e depósito de 02 patentes (uma da vacina acabada para SARS-CoV-2 e uma da formulação de nanopartículas nasais) no INPI e PCT está justificada por excelente reputação na área, apresentando longo portfólio com histórico de sucesso na área Biotecnológica. A empresa BMA Propriedade Intelectual, conta com advogados qualificados tanto em biotecnologia como em proteção de propriedade intelectual.
- j. Orçamento de equipamento, homogenizador de tecidos: Visa emprego na caracterização de resposta imunológica local associada a vacina exigem processamento de tecidos. A empresa alemã Miltenyi Biotec fornece soluções de homogenizadores de tecidos da série GentleMACS, desenhados para facilitar obtenção padronizada de amostras celulares (?single cell?) viáveis para fenotipagem em citometria de fluxo, metodologias que pretendemos explorar nos experimentos da meta 4. A aquisição do equipamento da marca será justificada por exclusividade de fornecimento.
- k. Orçamento de equipamento, nanodrop: Metas 2,3,4 demandam quantificação de amostras. O equipamento permite análise de DNA, RNA e proteínas com precisão e reprodutibilidade, com a vantagem de ser robusto e não demandar insumos/consumíveis extras para realização das leituras. A aquisição do equipamento da marca será justificada por exclusividade de fornecimento.
- l. Recursos para equipamentos de informática incluídos serão utilizados para desenvolver atividades do projeto: ex: Notebook, Monitores externos/ webcams/ impressoras multifuncionais para processamento e análise de dados gerados no projeto, reuniões online e gerenciamento das mesmas (pré-clínico, clínico e atividades de gestão de projetos e pesquisa).

Grupo Econômico:

Linha Temática:

Linha Temática I - Insumos Farmacêuticos Ativos

Tipo de desenvolvimento:

Desenvolvimento de ensaios não clínicos de IFAs e clínicos (fase 1 e 2) de medicamento experimental com IFA novo com potencial terapêutico já identificado em pesquisas nas ICTs

Descrição do Projeto:

O principal resultado previsto no projeto é viabilizar o desenvolvimento pré-clínico avançado e Clínico (Ensaio Clínicos I/II) da vacina inovadora nasal baseada em nanopartículas contra o SARS-CoV-2 chamada MultiCoVax. Esta vacina está sendo desenvolvida pelo nosso grupo e possui um grande potencial para ser utilizada no Sistema Único de Saúde (SUS). Esta vacina foi capaz de desencadear uma resposta imune na mucosa nasal e orofaringe (sIgA anti-RBD) em um modelo murino, que é o primeiro ponto de contato do vírus com o organismo. Isso resultou em uma redução drástica na carga viral na orofaringe, o que tem o potencial de proteger contra infecção e bloquear a disseminação comunitária do vírus, levando ao controle efetivo da pandemia de COVID-19. Além disso, a vacina nasal MultiCovax também atua como reforço para a resposta imunológica induzida por vacinas injetáveis, aumentando a produção de anticorpos neutralizantes e estimulando respostas celulares.

As metas gerais dessa proposta de projeto abrangem tanto os aspectos técnicos e científicos do desenvolvimento do produto vacinal quanto as considerações comerciais e regulatórias brasileiras. Podendo ser delineadas da seguinte forma:

Conclusão dos Estudos Não-clínicos Avançados:

Realizar e concluir os estudos não-clínicos avançados de acordo com as exigências da ANVISA para avaliar a segurança e eficácia da tecnologia em desenvolvimento. Isso inclui obter os IFAs e a vacina completa em boas práticas de laboratório. Em estudos anteriores, definimos a composição otimizada da vacina Multicovax nanoparticulada em termos de componentes e sua quantidade para camundongos através de estudos físico-químicos e ensaios de imunização, como mencionado anteriormente. Neste projeto, obteremos os componentes da vacina Multicovax em BPL: nanopartículas de sílica não funcionalizada, IFA principal: segmento RBD da proteína Spike do SARSCoV-2 XBB1.5 (em desenvolvimento pela Batavia Biosciences) e contrataremos a síntese do IFA secundário (pool de 8 peptídeos sintéticos, cada um contendo um epítipo conservado de células T CD4+ e um de CD8+, amplamente reconhecidos do SARS-CoV-2) Estes serão submetidos a testes de controle de qualidade, com as especificações às seguintes potenciais impurezas: a. Proteínas de células hospedeira, b. DNA residual c. Contaminantes microbiológicos, d. Resíduos de solventes/detergentes, e. Resíduos relacionados aos meios de cultura, f. Antibióticos residuais, g. Endotoxinas, h. Produtos de degradação, i. Impurezas provenientes de equipamentos e componentes utilizados no processo de fabricação. Obteremos os demais componentes de fornecedores em grau farmacêutico. Realizaremos estudo de escalonamento da formulação da vacina Multicovax, e realizaremos testes de qualidade necessários dos IFAs e da vacina completa. Prepararemos um lote de vacina que será submetido a estudo de toxicidade e segurança pré-clínico com doses repetidas e doses baixas e altas em roedores (a ser realizado pelo CIENP, Santa Catarina) e primatas não-humanos (a ser realizado pela PRYSYS, Xangai, China). Para o ensaio toxicológico em primatas, será usado o sistema de administração nasal multidose isento de conservantes, incorporando a tecnologia PureHale® da empresa APTAR, o mesmo dispositivo de spray nasal a ser utilizado nos estudos clínicos.

2. Obtenção dos IFAs e formulação da vacina para estudos clínicos em boas práticas de fabricação: Obteremos os componentes da vacina Multicovax conforme acima, mas em BPF. A vacina será formulada em instalação BPF. Os IFAs e a vacina formulada serão submetidos a testes de controle de qualidade como citados acima. Obteremos os demais componentes de fornecedores em grau farmacêutico. Realizaremos testes de estabilidade dos IFAs, da vacina formulada liofilizada, e da vacina formulada reconstituída. A vacina será avaliada quanto à proteção em desafio infeccioso em hamsters sírios.

3. Garantia de Conformidade com Normativas e Ética: Assegurar que todas as atividades do programa de desenvolvimento da vacina Multicovax e as atividades laboratoriais não-clínica e clínica, estejam em conformidade com as normativas regulatórias e éticas aplicáveis, garantindo a integridade e a credibilidade dos estudos. Prevemos auditorias internas e planejamos contratação de colaborador dedicado ao Gerenciamento de atividades regulatórias (Planejamento, Monitoramento e Controle) e/ou contratação de uma CRO não clínica para o acompanhamento do pré-clínico avançado e apoiar a elaboração e submissão da documentação do dossiê de desenvolvimento clínico de medicamento (DDCM), para obter aprovação regulatória e realização de estudos clínicos no Brasil. São os formatos de entrega esperados desta fase: Plano de gerenciamento de atividades regulatórias (Monitoramento, Controle e Encerramento); Plano de gerenciamento de atividades laboratoriais em conformidade regulatória; Obtenção de Aprovação para Estudos Clínicos.

4. Condução dos Estudos Clínicos Fases I e II: Iniciar e conduzir os estudos clínicos de Fase I/II, envolvendo a administração do produto a grupos específicos de participantes de pesquisa saudáveis, com o objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade, dosagem apropriada e eficácia preliminar do produto. Realizaremos um ensaio clínico de fase I/II, randomizado, duplo cego controlado com placebo e com escalonamento de dose, para teste da vacina candidata nasal MultiCovax, avaliada como reforço nasal para vacinação intramuscular anterior com duas doses de Chadox 1 NCOV 19 ou Comirnaty. O estudo avaliará três diferentes doses de Multicovax produzida em Boas Práticas de Fabricação (BPF), consistindo em antígeno (proteína recombinante RBD XBB1.5 e pool de dipeptídeos sintéticos do SARS-CoV-2) formulado com adjuvante (poly (ICLC, HintonolTM), em nanopartículas de óxido de silício, recobertas com polímero beta ciclodextrina, em administração por spray em 150µl por narina. A formulação com nanopartícula de sílica contendo apenas o adjuvante vacinal e o polímero beta ciclodextrina será usada como placebo. Seis grupos constituídos por 30 voluntários adultos saudáveis receberão, aleatoriamente, uma ou duas doses de vacina, com intervalo de 21 dias entre as imunizações. O sétimo grupo com 90 participantes, com idades pareadas às dos grupos de intervenção, receberá o placebo. O desfecho primário de segurança serão as taxas de eventos adversos nos 7 primeiros dias após a administração da vacina. O desfecho primário de imunogenicidade será a presença de IgA específica anti-domínio RBD em secreções (saliva e lavado nasal), bem como os anticorpos anti-domínio RBD da proteína spike XBB1.5 e os títulos de anticorpos neutralizantes contra a variante XBB1.5.

5. Desenvolvimento de Modelo de Negócio para produto de saúde no Brasil: Desenvolver um modelo adaptado às características do complexo industrial brasileiro, considerando aspectos como regulamentação, concorrência e demanda do público-alvo. Estabelecer parcerias estratégicas para o sucesso do produto no mercado. Gerenciar os diversos stakeholders, incluindo autoridades regulatórias, investidores, colaboradores e potenciais parceiros de negócios. Para obtenção de patente de propriedade intelectual planejamos contratação de serviços de Propriedade Intelectual especializados.

A partir da união das competências, o grupo candidato pretende ampliar sua atuação nas empresas do setor farmacêutico, clínico e biotecnológico. No setor farmacêutico, prospectamos empresas com capacidade de formulação de biológicos em BPF como por exemplo as empresas Cristália, Aché, EMS, Libbs, União Química, Novartis. Algumas dessas empresas já fizeram projetos em parceria com nosso grupo. A indústria enfrenta uma demanda crescente por soluções biotecnológicas e a necessidade de otimização de infraestrutura. O cenário atual exige maiores esforços para atingirmos independência tecnológica e desenvolvimento do setor produtivo na área de vacinas e biofarmacos.

6. Difusão científica: O projeto contará com divulgação científica e das ações e eventos promovidos durante o desenvolvimento do

projeto. Propõem-se: (1) Divulgar resultados com publicação de artigos científicos em periódicos internacionais, comunicações em congressos, textos de divulgação em jornal ou revista. (2) Contribuir com a formação de estudantes de graduação e pós-graduação com divulgação de trabalhos em congressos e artigos científicos; (3) Transferência de tecnologia para o setor empresarial brasileiro, contribuindo para o ecossistema de inovação do complexo industrial da saúde brasileiro através de reuniões de aproximação e prospecção comercial. (4) Difusão de conhecimento para sociedade em geral, através do site do grupo e redes sociais (Instagram e LinkedIn do grupo de pesquisa). (5) Resumo executivo da proposta elaborado por profissionais especializados na área de disseminação científica juntamente com a equipe de pesquisa.

7. Atividades de gestão de projetos: As atividades de planejamento, monitoramento e encerramento do projeto serão realizadas por gerente de projetos dedicado, devendo ainda coordenar o relatório técnico científico final e atuar como interlocutor da equipe junto a fundação de apoio para desenvolvimento da prestação de contas. A equipe do projeto também apoiará outras estratégias de angariação de fundos, planejamento e desenvolvimento. Dados estratégicos gerados no projeto também ajudarão a prospectar empresas de biotecnologia e farmacêuticas dentro e fora do país para as próximas fases do projeto ou futuros projetos a serem desenvolvidos pela equipe. São os formatos de entrega esperados desta fase: Plano de monitoramento, controle e encerramento do projeto; Prestação de contas; Relatório técnico final. O grupo se propõe a realizar estudos com base nos processos oferecidos pelo Guia PMBoK® (Project Management Body of Knowledge).

Resumo publicável:

As vacinas disponíveis para o SARS-CoV-2, todas injetáveis, protegem contra formas graves da COVID-19, sem afetar a carga viral na mucosa nasal e a transmissão. O diferencial da presente proposta na vacina nasal baseada em nanopartículas Multicovax é a indução em modelos pré-clínicos de uma resposta imune sistêmica e local na mucosa nasal e orofaringe contra o vírus.

Além de proteger 100% contra mortalidade e pneumonia, ela reduziu drasticamente a carga viral na orofaringe em animais desafiados com SARS-CoV-2, o que pode contribuir para redução da transmissão comunitária, contribuindo para o controle da pandemia de COVID-19. A Multicovax também funciona como reforço para vacinas injetáveis prévias contra o SARS-CoV-2. O protótipo vacinal inclui nanopartícula de sílica, proteína RBD recombinante e peptídeos sintéticos do SARS-CoV-2, adjuvante, e agente mucopenetrante. Propomos aqui a formulação da vacina Multicovax, finalização do estudo pré-clínico de toxicidade em roedores e primatas, e o ensaio clínico de fase I/II em humanos.

Justificativa:

A pandemia da COVID-19 acarretou no mundo todo 770 milhões de casos, com mais de 7 milhões de mortes por COVID, com letalidade de 0,9%. No Brasil, houve mais de 38 milhões de casos, e mais de 700 mil óbitos confirmados, com letalidade de 1,8%, o dobro da média mundial. As vacinas injetáveis disponíveis tiveram enorme papel na prevenção de formas graves da COVID-19. Entretanto, tais vacinas não proporcionam uma resposta imune eficaz na mucosa nasal/orofaringe, primeiro ponto de infecção pelo SARS-CoV-2 no organismo, nem parecem afetar consistentemente a carga viral no trato respiratório superior. Por isso, têm pouco efeito sobre efeitos locais e transmissão comunitária da COVID-19. Ainda falta, portanto, atingir o bloqueio da cadeia de transmissão.

A mucosa nasal é um componente essencial do sistema imunológico, atuando como uma barreira física e imunológica contra patógenos. Uma vez que a carga viral de SARS-CoV-2 na saliva/trato respiratório superior é o principal determinante da transmissão para contatos em humanos (PMID 359311971, 33620317), a redução dessa carga viral pode reduzir drasticamente a capacidade de transmissão a contatos, potencialmente contribuindo para o controle da pandemia.

As vacinas nasais, aplicadas na nasofaringe, são desenhadas para desencadear uma resposta imune local e controlar a infecção viral no primeiro local de infecção, podem ter grande impacto na disseminação da COVID-19 na população. Adicionalmente, por não serem injetáveis, são mais aceitáveis para pessoas com fobia de agulhas ou crianças. Entretanto, devido à proximidade da cavidade nasal com o sistema nervoso central, há um imperativo de avaliação de segurança.

Vacinas nasais baseadas em proteínas virais com ou sem adjuvantes, vírus inativado, vírus atenuado, vetor viral adenovirus ou parainfluenza, esporos bacterianos e vírus bacteriofagos expressando proteínas virais, têm sido testadas em modelos pré-clínicos, muitas vezes como reforços após vacinas injetáveis, sendo que algumas atingem os requisitos de elicitar uma resposta de IgA de mucosa nasal associada a controle da carga viral. Algumas vacinas mucosas chegaram a completar ensaios clínicos iniciais. Recentemente, duas companhias, a CanSino Biologics, sediada na China, e a Bharat Biotech International, localizada na Índia, obtiveram aprovações regulatórias para suas respectivas vacinas de mucosas contra a COVID-19. A CanSino Biologics desenvolveu a Convidecia Air, uma vacina de vetor viral recombinante que é administrada por nebulização oral para atingir o trato respiratório inferior. Por sua vez, a Bharat Biotech recebeu autorização para o iNCOVACC, também uma vacina baseada em vetor viral adenovirus, que é aplicada intranasalmente em forma de gotas. Entretanto, nenhuma delas demonstrou indução de produção de IgA secretora anti-SARS-CoV-2 no trato respiratório superior da maioria dos vacinados, uma resposta essencial para o controle local da infecção.

Como observado acima, as vacinas de mucosa contra SARS-CoV-2 que utilizam vetores virais tem ganhado terreno no desenvolvimento clínico e inovação deste tipo de vacinas; porém, sempre existe a preocupação com respeito à segurança quando se usa vetores virais, devido à extrema proximidade da cavidade nasal com o bulbo olfatório do sistema nervoso central. Por isso, as vacinas nanoparticuladas se apresentam como uma alternativa devido a sua fácil manipulação, controle e segurança; ainda estas vacinas podem incluir compostos mucopenetrantes que junto a seu pequeno tamanho aumentam o tempo de residência do antígeno nos tecidos linfóides da nasofaringe (NALT), permitindo que penetrem através dos gaps das células epiteliais para serem capturados pelas células dendríticas. Somado a isso, relacionado aos aspectos de inovação, podemos destacar que nossa vacina reúne características importantes tais como administração facilitada não-invasiva e baixo custo estimado.

O desenvolvimento pré-clínico da vacina nasal baseada em nanopartículas MULTICOVAX até o momento incluiu variações na formulação que foram testadas em ensaios físico-químicos e em ensaios de imunogenicidade em camundongos C57BL/6. A formulação da vacina intranasal foi meticulosamente concebida para otimizar o efeito imunomodulador, visando uma robusta resposta imune da mucosa. A aplicação de avançadas técnicas de nanotecnologia permitiu a criação de um vetor de administração capaz de induzir as células da mucosa nasal a sintetizarem IL-8 e induzir NFB, impulsionando assim a produção da cadeia J e do componente secretor da IgA.

Nanopartículas mucopenetrantes, com dimensões inferiores a 100 nanômetros, demonstram a habilidade de transpor a barreira mucosa, composta pelas camadas gel e sol, e de se infiltrar através dos cílios até alcançarem a membrana celular das células ciliadas e das células de Goblet. Estas nanopartículas são dotadas de múltiplos mecanismos de ativação do sistema imune da mucosa, incluindo: a) a penetração no citoplasma das células de Goblet; b) a translocação intercelular, atravessando o espaço entre as células; c) a absorção por pseudópodes de células dendríticas; e d) a passagem através das células M, ativando o tecido linfóide associado à nasofaringe (NALT).

Durante o desenvolvimento da formulação vacinal nanoparticulada nasal, foram testadas diferentes quantidades de cada componente, e as nanopartículas eram testadas quanto à sua imunogenicidade. Os componentes incluíam diferentes nanopartículas mucopenetrantes de sílica, funcionalizada ou não, diferentes doses de RBD recombinante e do adjuvante poly ICLC. Também testamos diferentes agentes mucoadesivos, em diferentes combinações em três imunizações intranasais, com diferentes intervalos de tempo entre as imunizações.

Definimos, então, a composição ótima da vacina nanoparticulada, em termos de componentes e sua quantidade para camundongos, com 14 dias de intervalo entre as imunizações. A composição ótima foi: nanopartículas de sílica não funcionalizadas com carga superficial negativa, 20 ug da proteína RBD, pool de 8 peptídeos sintéticos, cada um contendo um epítipo de células T CD4+ e um de CD8+, provenientes de regiões conservadas de 10 diferentes proteínas do SARS-CoV-2, e amplamente reconhecidos em ensaios de ELISPOT por convalescentes de COVID-19 e (PMID: 36203479) e 20 ug de adjuvante poly ICLC, revestida do polímero mucoadesivo 2-hidroxipropil-beta ciclodextrina, tendo como excipientes a L-Histidina e o Polisorbato 80. Tal formulação gerou nanopartículas esféricas de 33,85 nm e com potencial zeta - 29 mV e de formato regular, adequado para imunização em nível de epitélio nasal. Observamos que a vacina liofilizada se mantém estável após 6 meses em temperatura ambiente. A estratégia de 3 vacinações intranasais com a Multicovax

induziu a produção de IgA e IgG anti-RBD na saliva e lavado nasal, além de induzir uma resposta sistêmica de IgG e IgA anti-RBD e anticorpos neutralizantes já a partir da 2ª dose, com pico após a 3ª dose, onde foi observada a resposta celular significativa à proteína RBD e aos dipeptídeos. Além disso, os níveis elevados de IgG anti RBD e anticorpos neutralizantes foram mantidos por 400 dias após a imunização. Esse esquema vacinal induziu proteção de 100% em camundongos expressando a proteína ACE2 humana de forma transgênica, submetidos a desafio infeccioso com 1×10^5 TCID50 SARS-CoV-2 de tipo selvagem (WT) que foi 100% letal no grupo de animais não vacinados, oferecendo também proteção total contra pneumonia. Mais ainda, os animais vacinados e infectados apresentaram uma carga viral em swab de orofaringe de menos de 1/20 da registrada em animais apenas infectados e não vacinados, sendo que 4 animais apresentaram carga viral indetectável na orofaringe, demonstrando que a vacina reduziu significativamente a carga viral no ambiente de entrada do agente infeccioso, o que pode reduzir drasticamente a capacidade de transmissão do vírus. Além disso, a carga viral no pulmão de animais vacinados foi menos de 1% da detectada em animais não vacinados, sendo que os mesmos 4 animais apresentaram carga viral indetectável no pulmão e na orofaringe. Como a grande maioria da população já foi vacinada contra o SARS-CoV-2, avaliamos também o uso de duas doses de Multicovax nasal como reforço 90 dias após uma imunização intramuscular com 0.5 ug da vacina Comirnaty (BNT162b2) da Pfizer/animal em camundongos C57BL/6. O teste das imunizações nasais com a Multicovax como reforço para vacina injetável de RNA mostrou um aumento de resposta humoral de IgG, IgA, anticorpos neutralizantes e resposta celular sistêmica, e resposta de IgA e IgG no trato respiratório superior e inferior, detectável após o primeiro reforço nasal e com pico após o 2º reforço, equivalente à imunização com 3 doses nasais. A atualização da proteína RBD presente na vacina Multicovax para variantes mais recentes (Omicron BA.2 e BA.5) mostrou que a vacinação com RBDs Omicron induzia níveis superiores de IgG sérica, de anticorpos neutralizantes e de resposta celular contra as RBDs homólogas, superiores às observadas após imunização com Multicovax Wuhan, sendo equivalentes na indução de IgA no trato respiratório superior.

Dessa forma, a MultiCovax preencheu os requisitos para uma vacina nasal ideal, tendo-se mostrado eficaz em induzir uma resposta protetora local e sistêmica como vacina única ou como reforço vacinal a vacinas injetáveis prévias. Ademais, levou ao declínio substancial da carga viral orofaríngea, protegendo 100% contra mortalidade e pneumonia. Neste projeto, visamos apresentar o plano de continuação de desenvolvimento da vacina

candidata nasal, de segunda geração, contra o SARS-CoV2, denominada MultiCoVax, a ser usada como reforço vacinal, capaz de promover proteção, induzindo respostas imunes sistêmica e de mucosa do trato respiratório, por meio de uma plataforma de delivery nanoestruturada, desenvolvida para administração por via nasal (Ver resultados no Anexo: Resultados_Multicovax_imunogenicidade_desafio)

Justificativa da participação das instituições no projeto:

Para o desenvolvimento dessa proposta, contaremos com as seguintes equipes e parcerias estratégicas:

A proponente, Fundação Faculdade de Medicina, instituída em 1986 pela Associação dos Antigos Alunos da Faculdade de Medicina da USP, é uma fundação de direito privado que apoia principalmente a FMUSP e o HCFMUSP. Há mais de 15 anos a FFM assumiu a figura de proponente dos projetos FINEP tendo o HCFMUSP como instituição executora, mantendo um setor específico para as atividades de gestão financeira e administrativa dos projetos, da assinatura do convênio até a prestação de contas final do projeto.

A executora, HCFMUSP é o maior complexo de saúde da América Latina, e está citado como um dos 200 melhores hospitais do mundo em rankings internacionais. Sua estrutura para realização de ensaios clínicos é amplamente demonstrada. O Laboratório de Imunologia do Instituto do Coração do HCFMUSP tem trabalhado há décadas no desenvolvimento pré-clínico de vacinas e é amplamente capacitado para a avaliação de respostas imunes em estudos vacinais em modelos pré-clínicos e clínicos. deverá coordenar o projeto em todas as suas fases, bem como realizar os testes imunológicos envolvidos na etapa pré-clínica e clínica. Também faz parte do Instituto do Coração do HC-FMUSP o Centro de Pesquisas Clínicas Prof. Fulvio Pileggi, onde será realizado o ensaio clínico da vacina. Contaremos ainda com a parceria estratégica do FarmaTec (Centro de Pesquisa, Desenvolvimento Tecnológico e Inovação em Fármacos, Medicamentos e Cosméticos)/Universidade Federal de Goiás (Instituição coexecutora) localizada em Goiânia-GO, na região Centro-Oeste. O Farmatec atua na pesquisa e desenvolvimento (P&D) de produtos farmacêuticos, possuindo infraestrutura completa de pesquisa na área, o que viabiliza ensaios compreendendo toda a cadeia de desenvolvimento de produtos farmacêuticos. O Farmatec apresenta as condições necessárias para a caracterização completa da formulação da vacina em escala piloto, bem como testes farmacológicos, condição indispensável para a produção de amostras para os testes pré-clínicos.

Acreditamos que o desenvolvimento deste projeto poderá ser uma grande oportunidade para fortalecer as articulações entre os pesquisadores e consolidar os grupos de pesquisa citados. Pretendemos com o desenvolvimento da vacina nasal, fortalecer a estrutura e competências instaladas nas instituições participantes, ampliar e solidificar as colaborações com pesquisadores e indústria nacionais e internacionais e sobretudo, obter conhecimentos, produtos e processos para um controle mais efetivo da COVID19 que acomete milhões de pessoas no Brasil e no mundo.

O mercado brasileiro, ainda bastante incipiente neste ramo biotecnológico voltado para produção de vacinas, apresenta grande oportunidade de exploração. Desenvolver essa tecnologia no Brasil e se tornar referência em plataformas vacinais de liberação nasal, iniciará diversas possibilidades de aplicação dessa tecnologia será um importante diferencial competitivo da proposta.

Justificar porque o IFA a ser desenvolvido é considerado inovador:

Segmento RBD da proteína Spike do SARS-CoV-2 Omicron XBB1.5 em células CHO: O segmento RBD (Domínio de Ligação ao Receptor) da proteína Spike do SARS-CoV-2 é essencial para a entrada do vírus nas células hospedeiras e a grande maioria dos anticorpos neutralizantes é dirigida a ele. A variante Omicron XBB1.5 do SARS-CoV-2 possui mutações específicas no segmento RBD que lhe conferem maior transmissibilidade e capacidade de escapar da resposta imune. A expressão em células CHO será fundamental para obtenção de um banco de células mestre. As células CHO são amplamente utilizadas na produção industrial de proteínas recombinantes devido à sua capacidade de produzir proteínas de alta qualidade com eficiência em boas práticas de fabricação.

Ao incorporar o segmento RBD da proteína Spike da variante XBB1.5 no IFA, a vacina tem o potencial de fornecer proteção ampla contra as variantes atuais e futuras do vírus. Isso ocorre porque o segmento RBD é o principal alvo dos anticorpos neutralizantes, que são essenciais para prevenir a infecção e a doença grave.

Além disso, a produção do segmento RBD em células CHO garante a consistência e a qualidade do IFA, atendendo aos altos padrões exigidos para produtos farmacêuticos.

Pool de 8 peptídeos sintéticos: As células T são um componente crucial do sistema imunológico, desempenhando um papel fundamental na imunidade de longa duração e na proteção contra formas graves da COVID-19. As células T CD4+ auxiliam outras células imunológicas, enquanto as células T CD8+ destroem células infectadas por vírus. É inovador incorporar epítopos amplamente reconhecidos em uma formulação vacinal.

Os peptídeos sintéticos incluídos no IFA representam epítopos conservados de células T CD4+ e CD8+ do SARS-CoV-2 provenientes de 10 proteínas virais, e amplamente reconhecidos por convalescentes de COVID-19. Epítopos são pequenas sequências de aminoácidos que são reconhecidas pelas células T. Ao incluir esses epítopos no IFA, a vacina visa induzir respostas robustas de células T.

As respostas de células T são essenciais para controlar infecções virais e em especial prevenir formas graves de COVID-19. As células T CD4+ ajudam a coordenar a resposta imune celular e de anticorpos, enquanto as células T CD8+ destroem as células infectadas pelo vírus. Ao induzir respostas robustas de células T a epítopos conservados, a vacina tem o potencial de fornecer proteção de longa duração contra o SARS-CoV-2 e suas variantes.

Além disso, os peptídeos sintéticos são produzidos por meio de métodos químicos avançados, garantindo alta pureza e consistência, em BPF. Isso contribui para a segurança e eficácia geral da vacina.

Formulação em instalação BPF: A vacina será formulada em uma instalação que atende aos Boas Práticas de Fabricação (BPF),

garantindo a qualidade, segurança e eficácia do produto.

Testes abrangentes de controle de qualidade: Os IFAs e a vacina formulada serão submetidos a testes rigorosos de controle de qualidade para garantir a ausência de impurezas, contaminantes e outros fatores que possam comprometer a segurança ou eficácia da vacina.

Testes de estabilidade: A estabilidade dos IFAs, da vacina formulada liofilizada e da vacina formulada reconstituída será avaliada para garantir que o produto mantenha sua potência e integridade ao longo do tempo.

Em resumo, o IFA a ser desenvolvido é inovador devido à sua capacidade de fornecer proteção ampla contra variantes do SARS-CoV-2, induzir respostas de células T robustas e atender aos altos padrões de qualidade e segurança exigidos para produtos farmacêuticos e vacinais.

Informar como a rota tecnológica a ser adotada promove significativa redução do custo:

A rota biotecnológica de produção de antígeno vacinal em CHO (Ovário de Hamster Chinês) oferece uma redução significativa no custo de desenvolvimento e produção do IFA devido a vários fatores:

? Alta eficiência de produção: As células CHO são altamente eficientes na produção de proteínas recombinantes, como o segmento RBD da proteína Spike do SARS-CoV-2. Isso reduz a necessidade de grandes culturas celulares e meios de cultura caros, um bom sistema de expressão com capacidade de 2,0g/L é suficiente para produzir 350 milhões de dose por ano.

? Escalabilidade: As células CHO podem ser cultivadas em biorreatores de grande escala, permitindo a produção de grandes quantidades de IFA de forma econômica. Porém, com alta produtividade atuais da célula CHO, não é necessário mais que um biorreator de 100L, é uma diminuição drástica no volume de meio de cultivo que representa 15% do custo de produção.

? Baixos custos de purificação: As células CHO produzem proteínas recombinantes com alta pureza, o que simplifica e reduz os custos do processo de purificação. As colunas atuais de cromatografia de biomoléculas possuem uma eficiência 10 vezes maior do que a 15 anos atrás, reduzindo o tamanho da coluna e consequentemente o custo da operação unitária.

? Processo produtivo bem estabelecido: A tecnologia de produção de proteínas recombinantes em células CHO é bem estabelecida e otimizada, o que reduz os riscos e custos associados ao desenvolvimento e produção do IFA. Meios de cultivo livre de proteína animal, tiveram uma redução de custo significativo.

? Disponibilidade de fornecedores: Existem vários fornecedores estabelecidos de células CHO e meios de cultura otimizados, promovendo a concorrência e reduzindo os custos.

Além dos fatores mencionados anteriormente, a rota biotecnológica em CHO também oferece redução de custos devido aos seguintes motivos:

? Menor tempo de desenvolvimento: As células CHO são bem caracterizadas e possuem processos de produção otimizados, o que reduz o tempo necessário para desenvolver e validar o processo de produção do IFA.

? Menor risco de contaminação: As células CHO são cultivadas em ambientes controlados, reduzindo o risco de contaminação por outros microrganismos ou vírus. Isso elimina a necessidade de medidas de controle de contaminação dispendiosas e demoradas.

? Maior flexibilidade: As células CHO podem ser facilmente modificadas geneticamente para produzir diferentes proteínas recombinantes, permitindo a produção de vários IFAs usando a mesma plataforma. Isso reduz os custos de desenvolvimento e produção de novos IFAs.

Em resumo, a rota biotecnológica em CHO oferece uma combinação de alta eficiência de produção, escalabilidade, baixos custos de purificação, estabelecimento bem estabelecido e disponibilidade de fornecedores, resultando em uma redução significativa nos custos de desenvolvimento e produção do IFA.

Rota tecnológica de peptídeos sintéticos

O uso de peptídeos sintéticos em grau GMP oferece a vantagem da reprodutibilidade e economia de escala, já que grandes quantidades do peptídeo para formulação industrial saem mais baratas que em escala piloto.

Caso envolva pesquisa clínica, descrever o protocolo a ser empregado:

Ensaio clínico de fase I/II, para a avaliação da segurança e imunogenicidade de uma vacina nasal de nanopartículas contra a COVID-19, como imunização de reforço (ver anexo Protocolo Ensaio Clínico Completo)

Realizaremos um ensaio clínico de fase I/II, unicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado com placebo e com escalonamento de dose, para teste da vacina candidata nasal MultiCovax, avaliada como reforço nasal para vacinação intramuscular anterior com duas doses de Chadox 1 NCOV 19 ou Comirnaty, há pelo menos 6 meses, no Centro de Pesquisas Clínicas Prof. Fulvio Pileggi, no InCor/HCFMUSP. O investigador principal será o Prof. Dr. Pedro Giavina-Bianchi. Os voluntários serão selecionados a partir da população adulta geral residente em São Paulo nos locais do estudo, nas empresas e áreas com grande afluência de público tais como estações de metrô, shoppings e avenidas. O material para recrutamento (flyers, brochuras, cartazes, anúncios em internet etc.) será liberado após aprovação por escrito dos respectivos comitês de ética.

O estudo avaliará três diferentes doses de Multicovax produzida em Boas Práticas de Fabricação (BPF), consistindo em antígeno (30, 60 e 90 ug de proteína recombinante RBD XBB1.5 e 7,5 ug, 15 ug ou 22,5 ug de pool de dipeptídeos sintéticos do SARS-CoV-2) formulado com adjuvante (poly (ICLC, HintonolTM), em nanopartículas de óxido de silício, recobertas com polímero beta ciclodextrina, em administração por spray com metade da dose (150µl) por narina. A formulação com nanopartícula de sílica contendo apenas o adjuvante vacinal e o polímero beta ciclodextrina será usada como placebo neste ensaio. Todos os voluntários devem assinar um termo de consentimento livre e esclarecido antes da realização de qualquer procedimento. Os participantes serão divididos em sete grupos, seis grupos de 30 pessoas com produto ativo estudado, que receberão uma ou duas das três doses previamente definidas, além do grupo placebo com 90 indivíduos, com idades pareadas às dos grupos de intervenção, sendo a proporção de produto estudado e placebo para cada dose será de 2:1. Uma pessoa externa ao estudo gerará a lista de randomização. A lista de randomização será enviada para a área de produção, a fim de assegurar a rotulagem correta do produto do estudo. Os voluntários com idade entre 18 e 60 anos farão avaliação geral de saúde e testes sorológicos e de imunidade celular contra o SARS-CoV-2 (Spike, RBD e Nucleocapsídeo) bem como de IgA anti-RBD em saliva (em todas as visitas) e lavado nasal (apenas a partir do término da imunização com MultiCovax), além de teste de antígeno para SARS-CoV-2. Mulheres grávidas ou lactantes, pessoas com histórico de doença crônica grave ou não controlada, ou rinosinusite crônica serão excluídas. O desfecho primário de segurança serão as taxas de eventos adversos nos 7 primeiros dias após a administração da vacina. Uma semana e um mês depois da vacinação, todos os voluntários serão reavaliados quanto à segurança (especificamente, avaliaremos o número de eventos adversos solicitados e não solicitados, locais, sistêmicos e de gravidade 3) e os resultados serão submetidos à avaliação do Comitê de Monitoramento de Dados de Segurança (CMDS). O desfecho primário de imunogenicidade será a presença de IgA específica anti-domínio RBD da proteína spike da variante XBB1.5 do SARS-CoV-2 em saliva e lavado nasal. O desfecho secundário de imunogenicidade incluirá aumento de anticorpos IgG e IgA séricos contra proteínas Spike e domínio RBD da variante XBB1.5, anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV2 para a variante XBB1.5, resposta imune celular contra RBD XBB1.5. Entre os desfechos exploratórios, incluem-se presença de antígeno viral na faringe a cada semana e nas visitas clínicas, anticorpos anti-núcleoproteína como evidência de infecção por SARS-CoV-2, longevidade da resposta em 6 e 12 meses após a última imunização. No total, 270 voluntários serão incluídos no estudo. O acompanhamento da segurança durará até doze meses após a vacinação inicial. As amostras serão analisadas de forma cega, por uma equipe sem acesso aos dados dos pacientes. Parâmetros adicionais para imunogenicidade incluirão outros marcadores imunológicos, tais como testes da resposta imune celular como ensaios ELISPOT. A dose com a maior taxa de soroconversão (positividade para IgA anti-RBD XBB1.5 em lavado nasal/orofaringe) e uma taxa aceitável de efeitos adversos será selecionada. Os produtos do estudo (produtos ativos e placebo) serão fabricados de acordo com as Boas Práticas de Fabricação. Tanto os produtos ativos quanto os placebos serão similares em suas características organolépticas e apresentação para evitar a identificação acidental pela equipe ou pelos participantes. Uma área de fabricação, independente dos locais de investigação, será responsável pela etiquetagem do produto de acordo com a lista de randomização. A etiqueta identificará o produto apenas por um código sequencial. Este processo de rotulagem também seguirá os princípios das BPF. Os pesquisadores, os participantes

ou o pessoal do laboratório encarregado das análises não terão ciência da distribuição de qualquer um dos grupos de estudo. Envelopes lacrados com o código secreto individual serão enviados aos locais do estudo e poderão ser abertos mediante solicitação justificada do médico encarregado do atendimento médico do participante. O código secreto será divulgado somente quando o banco de dados com informações clínicas e laboratoriais estiver completo e pronto para ser analisado.

Descrever a plataforma tecnológica a ser desenvolvida, apontando o impacto a ser gerado para o SUS:

Descrever como se dará a absorção por laboratórios públicos ou estruturas já existentes:

Grau de Inovação:

O rápido avanço da biotecnologia impulsionou o campo da descoberta de vacinas e possibilitou a aposta de vários novos candidatos a vacinas contra COVID-19. Há uma expectativa de que vacinas com administração nasal, por induzir uma resposta imune no sítio primário de infecção, possa reduzir a carga viral e local e reduzir a disseminação e contágio do SARS-CoV-2, contribuindo para o controle da pandemia da COVID-19. As formulações nasais surgem como uma alternativa promissora para indivíduos com intolerância a agulhas, beneficiando uma proporção considerável da população adulta e pediátrica. Embora nenhuma vacina intranasal para COVID-19 tenha sido aprovada para uso generalizado em humanos, há estudos clínicos em andamento.

Em comparação com as vacinas nasais ora em desenvolvimento, a vacina Multicovax apresenta vantagens quanto ao perfil de segurança por não usar vetores virais ou vírus atenuados, e mostrou-se capaz de induzir produção de IgA secretória em secreções nasais e saliva em todos os animais imunizados, além de reduzir a carga viral na orofaringe após desafio infeccioso, sendo portanto muito promissora frente às outras vacinas nasais para o SARS-CoV-2.

A concepção da formulação da plataforma imunizante intranasal desenvolvida para a MultiCoVax foi meticulosamente planejada para aprimorar o efeito imunomodulador, visando alcançar uma resposta imune robusta na mucosa nasal e orofaringe. Utilizamos uma plataforma de administração nasal induzindo as células do epitélio nasal a sintetizarem IL-8 e ativarem o NFB, promovendo a produção do componente secretor da IgA, levando à secreção da IgA produzida localmente. Nanopartículas mucopenetrantes, com dimensões inferiores a 100 nanômetros, aumentam o tempo de residência e atravessam a barreira mucosa, infiltrando-se até a membrana celular das células ciliadas e de Goblet. Dotadas de mecanismos de ativação do sistema imune da mucosa, como penetração no citoplasma e translocação intercelular, absorção por pseudópodes de células dendríticas, estimulam o tecido linfóide associado à nasofaringe (NALT). Investigações criteriosas em modelos animais confirmaram a eficácia da resposta imunológica à vacina MultiCoVax, evidenciada pela produção de sIgA em secreções nasais e saliva, e IgG sérica com anticorpos neutralizantes, e proteção contra desafio infeccioso e redução da carga viral na orofaringe. Neste projeto de inovação, categorizamos a MultiCoVax dentro do grau de inovação arquitetural, onde um produto é concebido a partir de um sistema ou processo já existente. A MultiCoVax é original no sistema nanoparticulado de entrega de antígenos na mucosa nasal, no conteúdo antigênico (proteína RBD e peptídeos sintéticos imunodominantes de SARS-CoV-2) e no adjuvante (poli-ICLC, agonista do TLR3) e posteriormente, seja recoberta com -ciclodextrina como agente mucoadesivo e mucopenetrante, facilitando a penetração entre células epiteliais e captura do antígeno vacinal por células dendríticas, gerando uma melhor resposta imune. A MultiCoVax induz uma robusta resposta humoral com produção de IgA secretória na nasofaringe e saliva e IgG/anticorpos neutralizantes e uma robusta resposta celular.

No âmbito nacional, em estudos animais, a plataforma vacinal MultiCoVax se destaca por ser a única a utilizar o domínio RBD, região indutora de mais de 90% dos anticorpos neutralizantes, e incluir epítopos CD4+ e CD8+ do SARS-CoV-2 para reforçar a resposta celular, utilizando nanopartículas de sílica mucopenetrantes e mucoadesivas, e a única a induzir IgA secretória anti- RBD em secreções nasais e saliva.

No cenário internacional, projetos de vacinas nasais com vetores virais incluem a AZD1222 (AstraZeneca), baseada em vetor viral codificando proteína Spike descontinuada após a Fase I, e a AdCOVID TM (Altimmune, Inc.), baseada em vetor viral codificando RBD ambas descontinuada após ensaio de fase I. A CanSinoBio, sediada na China, desenvolveu a Convidecia Air, uma vacina de vetor viral adenovírus recombinante com antígeno vacinal RBD administrada com nebulizador e a Bharat Biotech desenvolveu a iNCOVACC, também uma vacina com vetor viral adenovírus recombinante, administrada via intranasal em forma de gotas. Outras vacinas nasais em menor produção são a Gam-COVID-Vac (Sputnik V) e a Razi-CoV-Pars, ambas baseadas em vetores virais e comercializadas exclusivamente na Rússia e Irã respectivamente. Outros projetos com vírus atenuados, como CoviLiv (Codagenix) e DeINS1-2019-nCoV-RBD-OPT (Univ. Hong Kong), estão em ensaios clínicos de Fase 3. Entretanto, nenhuma delas demonstrou indução de IgA secretora no trato respiratório superior e orofaringe na maioria dos vacinados, uma resposta essencial para o controle local da infecção e transmissão para contatos. Ademais, o uso de vetores virais e vírus atenuados em vacinas nasais pode oferecer riscos quanto à segurança, devido à extrema proximidade da cavidade nasal com o bulbo olfatório, podendo induzir inflamação no sistema nervoso central.

Risco Tecnológico:

A fase anterior a este projeto proposto, viabilizada pelo projeto FINEP no 01.20.0009.00, referência FINEP (0343/20), foi completamente focada na descoberta e busca de soluções para o desenvolvimento de estratégias de enfrentamento e controle da pandemia, nomeadamente, a descoberta e desenvolvimento não-clínico de uma vacina de administração nasal para COVID-19.

Para gerenciar riscos do financiamento de forma clara e eficiente, e sobretudo comunicar, o status tecnológico da solução tecnológica proposta, assim como estimar o nível de maturidade da nossa proposta de programa de desenvolvimento para a vacina contra COVID-19 MultiCoVax, utilizamos como referência a seguinte ferramenta: a Escala de Maturidade Tecnológica (TRL, do inglês ?Technology Readiness Level?). Essa escala é dividida em 9 níveis de maturidade (TRL1 a TRL9) de modo que, quanto maior o nível em que uma solução for classificada, menor será seu risco tecnológico associado à execução técnica (ver anexo V desta chamada Finep - Mais Inovação Saúde ICT). Conforme a TRL e a norma ISO 16290:20131, após vários ciclos de desenvolvimento, podemos considerar que programa de desenvolvimento para a vacina alcançou um nível de maturidade compatível com o TRL 4 quando concluímos a Validação em laboratório da formulação vacinal candidata a partir do Proof of Concept (PoC) em modelos experimentais. Como descrito na proposta, parte dos estudos não-clínicos finais já foram iniciados e estão em curso, incluindo testes de desafio em roedores em NB3 com SARSCoV-2, após esquema de imunização com a vacina candidata.

Assim, a Multicovax emerge como uma vacina intranasal para a COVID-19, em desenvolvimento no Brasil e que tem exibido resultados encorajadores em ensaios pré-clínicos com animais.

Atualmente, avaliando os desafios existentes no desenvolvimento da vacina à luz da rota tecnológica escolhida e a estratégia para superar os obstáculos identificados, a vacina candidata se encontra em um estágio intermediário de maturação tecnológica, conhecido como TRL4. Nesta fase, a Multicovax já foi submetida a uma série de avaliações in vitro e estudos in vivo em modelos animais. Estes estudos foram fundamentais para determinar a eficácia e a segurança preliminar da vacina. Os resultados positivos obtidos em animais sugerem que a Multicovax tem potencial para avançar para a próxima etapa TRL5 que envolve a execução dos estudos pré-clínicos avançados em ambiente controlado, esta fase é composta de testes similares ao TRL4, mas agora planejados e executados em ambiente BPL, incluindo estudos de Toxicologia e segurança farmacológica em roedores e primatas não-humanos necessários ao desenvolvimento

de vacinas. Uma vez que a tecnologia no TRL5 esteja completa, pode-se avançar para o TRL6 (ensaios clínicos 1/2). O sucesso nesta fase conduz aos estudos de Fase 3, que expandem o escopo para avaliar a eficácia e a segurança em populações maiores e heterogêneas. Nosso objetivo nesta nova fase do projeto é mover o projeto do INÍCIO do TRL5 (Validação em ambiente BPL, análises farmacológicas e toxicológicas) para a conclusão do TRL6 (Estudos Clínicos Fase I/II - Tolerância/ segurança e imunogenicidade da vacina, em voluntários saudáveis) até o final do plano de trabalho proposto. Dado que as indústrias geralmente optam por desenvolver tecnologias com níveis de maturidade TRL (Technology Readiness Level) acima de 7 ou 8, considerando a relação risco-benefício, nossa proposta está alinhada com os requisitos da FINEP. Esta proposta reflete o considerável esforço da pesquisa científica e acadêmica no desenvolvimento de imunobiológicos, abrangendo os estágios TRL 1, TRL 2, TRL 3 e TRL 4. Ou seja, para chegarmos ao protótipo vacinal, testamos um grande número de antígenos e formulações vacinais. Passamos por todas as fases do processo de inovação: desde a ideiação, passando pela captação de recursos financeiros iniciais, contratação de recursos humanos qualificados, adaptação da equipe, aquisição de insumos e equipamentos e buscas de parcerias técnico-científicas. Vários ciclos de testes e falhas que o processo de inovação demanda foram experienciados. Vale lembrar que a equipe enfrentou todos os desafios inerentes ao cenário de pandemia ao longo deste projeto (dificuldades de prazos de entrega e disponibilidade dos materiais necessários, escassa disponibilidade de pessoal especializado, períodos de isolamento social impostos).

À medida que avançamos para o TRL 5, a pesquisa torna-se desafiadora, oferecendo benefícios imediatos limitados, característica de instituições acadêmicas. Nesse contexto, a importância da FINEP se destaca, por incentivar o desenvolvimento de tecnologias inovadoras como o nosso, e promover a transferência de conhecimento entre os centros de pesquisa e o setor produtivo. Essa ponte entre a pesquisa e a indústria fortalece a capacidade inovadora do Brasil, posicionando o país de maneira mais competitiva no cenário global de tecnologia e inovação.

Metodologia:

Estudo e escalonamento da formulação da vacina com a variante XBB1.5:

O estudo da formulação da vacina com a variante XBB1.5 e os peptídeos sintéticos e seu escalonamento envolverá diferentes análises para assegurar a qualidade do produto em diferentes tamanhos de escala. O estudo da formulação será efetuado pela Calorimetria de Titulação Isotérmica. A formulação será realizada em volumes variados de 10mL a 500mL, com amostras submetidas a testes de controle da formulação, como SDS-PAGE, DLS e NTA.

A análise dos peptídeos será abordada por meio de técnicas como Calorimetria de Titulação Isotérmica, LC-MS, produtos de degradação e resíduos de solventes. As matérias-primas serão constantemente monitoradas durante o escalonamento, empregando DLS e Potencial Zeta para RBD, Sílica e todas as etapas de formulação, NTA para a formulação pré-liofilização, e SDS-PAGE para a formulação pré-liofilização e pós-liofilização.

O produto formulado será caracterizado da seguinte forma: MEV para Sílica, formulação pré-liofilização, pós-liofilização e pós-ressuspensão, MET para a formulação pré-liofilização, pós-liofilização e pós-ressuspensão, DLS e Potencial Zeta para RBD, Sílica e todas as etapas de formulação, NTA para a formulação pré-liofilização, Calorimetria de Titulação Isotérmica para a interação de todos os componentes da formulação, DSC (Differential Scanning Calorimetry) para a formulação pré-liofilização, Microscopia acoplada à liofilização para a formulação pré-liofilização, HPLC-MS para RBD, Eletroforese para RBD e formulação pré-liofilização, e análise de produtos de degradação durante o estudo de estabilidade da formulação.

Formulação da vacina para uso clínico:

A formulação da vacina para uso clínico irá envolver diversas etapas de caracterização do produto formulado para garantir sua eficácia e segurança. As análises planejadas pela equipe de formulação da MultiCovax incluem todas as acima, mais análise de produtos de degradação durante o estudo de estabilidade da formulação, Dicroísmo Circular para RBD e DRX (Difração de Raios-X) para RBD. Síntese de peptídeos altamente purificados contendo epitopos T CD4+ e CD8+ conservados e amplamente reconhecidos em BPF e plenamente caracterizados.

Produtos para teste toxicológico em ratos:

A formulação será testada toxicologicamente em ratos WISTAR, utilizando diferentes componentes em concentrações específicas como descrito anteriormente. Essa abordagem visa assegurar que a vacina formulada atenda aos padrões exigidos para avançar para os estágios clínicos com eficácia e segurança.

Produtos para teste toxicológico em primatas não-humanos:

Os estudos planejados em primatas não humanos, serão realizados com doses correspondentes à menor e maior dose humana estimada. Esta abordagem visa abordar a segurança em primatas não humanos expostos ao dispositivo de spray nasal que será usado no estudo clínico, a menor e a maior dose estimada para seres humanos. Através deste teste, esperamos obter uma compreensão da segurança da vacina em contexto de doses mais elevadas, reproduzindo condições semelhantes àquelas destinadas aos seres humanos, requisito para a subsequente avaliação em estudos clínicos e potencial aplicação em humanos. A formulação da vacina será realizada em 2 doses, com 30 e 90 µg RBD.

ENSAIO DE TOXICIDADE DE DOSES REPETIDAS DE UMA VACINA ADMINISTRADA PELA VIA INTRANASAL EM RATOS ? ESTUDO EM BPL.

Referências: WHO Guidelines on the non clinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines, 2013.

EMA/CHMP/SWP/2145/2000 Rev.1 Guideline on non clinical local tolerance testing on medicinal products. ICH M3R2 Non clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals. A CRO-não clínica responsável selecionada: CIEnP- Centro de Inovação e Estudos Pré Clínicos

Estudos de toxicidade e segurança em primatas não-humanos:

Estudo de toxicidade intranasal de 6 semanas em macacos Cynomolgus com recuperação de 2 semanas ? Estudo em BPL, será realizado com dispositivo. Referências: as mesmas citadas para estudos em roedores. A CRO-não clínica responsável selecionada: Prisy's biotechnologies Co. LTD

Teste de imunidade humoral por ELISA :

Cada lote da vacina terá sua eficácia/potência avaliada pela verificação da indução de anticorpos da classe IgG anti-RBD em soro de camundongos vacinados previamente com o lote a ser testado. Ainda, será realizada a análise do soro de indivíduos que serão avaliados no estudo clínico de fase I e II pré e pós vacinação para verificar a indução de anticorpos da classe IgG e IgA na saliva e soro desses indivíduos. Deste modo, conseguiremos verificar a indução de resposta humoral induzida pela vacina.

Teste de imunidade celular por ELISpot (Enzyme-Linked Immunospot Assay):

Os lotes pré-clínicos e dos lotes clínicos serão avaliados quanto à imunidade celular aos componentes vacinais (proteína RBD e peptídeos sintéticos) por ensaios de ELISpot.

Para avaliação de imunogenicidade serão utilizados 168 camundongos (84 da linhagem BALB/c e 84 C57BL/6) distribuídos em 6 rodadas experimentais nas diferentes condições de vacinação. Já para o ensaio clínico, serão 270 voluntários distribuídos entre os grupos de vacinação. Para esta avaliação, esplenócitos totais (de camundongos) ou células mononucleares do sangue periférico (humanos) serão estimulados com os componentes antigênicos da vacina e a avaliação do número de células produtoras de IFN-gama será realizada por ELISpot.

Teste de potência por neutralização de pseudovírus:

O ensaio de neutralização detecta o nível de anticorpos neutralizantes em soro de indivíduos soroconvertidos para antígenos Spike/RBD do SARS-CoV-2. A reação ocorre pela incubação do soro inativado com as partículas pseudovirais expressando a proteína S em seu envelope e a enzima nano-luciferase. Se o soro contém anticorpos neutralizantes anti-Spike, a entrada do vírus nas células não ocorre, o que leva à diminuição do sinal de luminescência da nano-luciferase celular.

Relevância da Inovação - Aplicabilidade para o SUS:

No período de 2020 a 2022, o governo despendeu expressivos R\$ 106 bilhões em crédito extraordinário para combater a Covid-19, investindo em leitos de UTI, respiradores e vacinas, evidenciando a urgência de estratégias inovadoras para enfrentar pandemias. (Fonte: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/dezembro/governo-federal-investiu-mais-de-r-540-bilhoes-para-o-enfrentamento-da-pandemia-no-brasil>).

O projeto MultiCoVax emerge como uma solução essencial para fortalecer a capacidade nacional de pesquisa clínica e pré-clínica em tecnologias voltadas para a prevenção de doenças, com impacto direto na sustentabilidade do SUS.

A proposta tecnológica alinhada ao MultiCoVax atende prioritariamente às demandas do SUS, integrando-se à Estratégia Nacional para o Desenvolvimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, conforme o Decreto nº 11.715, de 2023. Este enquadramento reflete a aderência às diretrizes do Programa para Preparação de Vacinas, Soros e Hemoderivados (PPVACSH) e ao Programa de Modernização e Inovação na Assistência (PMIA). O projeto visa contribuir para a preparação do sistema de saúde para emergências sanitárias, contribuindo com novos processos e atualizações tecnológicas na produção de vacinas nacionais.

A abordagem inovadora do MultiCoVax propõe uma vacina intranasal associada a formas farmacêuticas não invasivas, promovendo a ampliação do acesso à saúde e reduzindo a vulnerabilidade tecnológica e econômica. Ao desenvolver localmente tecnologias avançadas, o projeto almeja contribuir para a produção nacional de insumos e fortalecer a independência tecnológica do país, conforme a resolução CNDI/MDIC nº 1, de 2023.

O avançado desenvolvimento da plataforma tecnológica da vacina nasal contra o SARS-CoV-2 ? MultiCoVax não apenas enfrenta desafios científico-tecnológicos, mas também oferece benefícios significativos para a saúde pública, com impactos econômicos e operacionais no Brasil. Além de controlar a pandemia da COVID-19, reduzindo a carga viral e a transmissão do SARS-CoV-2, o MultiCoVax promete:

I. Solução inovadora com a finalidade de reforço para COVID-19. Vacina de segunda geração que tem como antígeno vacinal o RBD (da sigla receptor-binding domain) da proteína S do SARS-CoV-

2. A vacina em formato de formulação nanoestruturada mucopenetrante é dedicada a indução de ambas as respostas imunológicas local (IgA secretória) e sistêmica (de anticorpos neutralizantes e celular). O aumento da imunidade de mucosas e a esperada redução da disseminação da COVID-19 pode diminuir a sobrecarga de atendimento no SUS.

II. Impacto em políticas públicas. Contribuição com as políticas públicas ou de saúde pública apropriadas, para superar ou reduzir substancialmente os problemas de saúde pública causados pela epidemia de COVID-19, com impacto esperado na diminuição de casos de COVID longa.

III. Acesso a tecnologia de ponta, como o delivery do antígeno vacinal por nanopartículas as mucosas, que poderá ser adaptada para outras aplicações que podem impactar a saúde nacional em função da maior facilidade técnica e rapidez para a aplicação de uma vacina via intranasal. A geração de uma vacina administrada por via nasal de produção nacional, acoplada a compostos nanoestruturados otimizados para delivery na mucosa nasal, certamente é uma tecnologia inovadora e competitiva no mercado.

Portanto, o MultiCoVax, de acordo com os motivos expostos acima estão em conformidade com o Plano de ação para Neointerindustrialização - Resolução CNDI/MDIC nº 4, de 2024, não só se apresenta como uma resposta eficaz à pandemia, mas também como um impulsionador crucial para o fortalecimento da pesquisa clínica e pré-clínica, consolidando o Brasil como um polo tecnológico na produção de vacinas e contribuindo para a sustentabilidade a longo prazo do SUS.

Relevância da Inovação - Potencial impacto e relevância:

Além do impacto e relevância de uma vacina nasal capaz de controlar a transmissão do SARS-CoV-2, a aquisição da tecnologia para desenhos produção da vacina nasal baseada em nanopartículas de sílica e com componente mucoadesivo/mucopenetrante pode servir para a elaboração de vacinas para outros patógenos respiratórios, reduzindo a vulnerabilidade tecnológica e econômica.

A prevenção de doenças infectocontagiosas por meio da vacinação tem se mostrado extremamente eficaz. No Brasil, observou-se uma redução significativa na incidência de doenças como tétano, difteria, coqueluche, sarampo, rubéola, caxumba, febre amarela e meningite, graças a programas de imunização bem-sucedidos.

As vacinas estão entre os produtos farmacêuticos mais seguros e confiáveis disponíveis, com níveis de exigência regulatória em termos de qualidade, segurança e eficácia extremamente elevados, da etapa não-clínica aos rigorosos ensaios clínicos com grande número de participantes. Isso se justifica considerando que milhões de doses podem ser administradas em um curto período, e qualquer evento adverso pode ter consequências graves, como já observado em episódios históricos.

Embora a maioria das vacinas seja administrada por via injetável, existem formulações orais eficazes, como a vacina Sabin contra a poliomielite e as vacinas contra o rotavírus, cólera e febre tifóide. As vacinas orais têm a capacidade de proteger o indivíduo ao inativar o agente patogênico na porta de entrada do organismo.

Da mesma forma, as vacinas de aplicação nasal promovem uma resposta imune tanto local quanto sistêmica, oferecendo proteção ao bloquear a entrada de patógenos respiratórios e prevenindo o desenvolvimento da doença. Atualmente, a Flumist® da AstraZeneca é a única vacina nasal licenciada, destinada à prevenção da influenza H1N1, e utilizada em crianças nos Estados Unidos. O desenvolvimento de vacinas nasais representa uma fronteira inovadora na imunologia, oferecendo um impacto potencial significativo na saúde pública.

Uma das vantagens mais promissoras das vacinas nasais é a capacidade de induzir uma imunidade local nas vias respiratórias, que é o principal ponto de entrada para muitos patógenos. Ao estimular a produção de anticorpos específicos nas mucosas respiratórias, essas vacinas têm o potencial de impedir não apenas a infecção, mas também a transmissão subsequente de doenças. Além disso, as vacinas nasais podem desencadear uma resposta imune sistêmica duradoura e a produção de anticorpos em mucosas de outras regiões do corpo, como os órgãos reprodutores. Isso amplia a proteção contra patógenos que podem afetar diferentes sistemas do organismo.

Outro aspecto vantajoso das vacinas nasais é a sua aceitabilidade entre a população. Por serem administradas de forma indolor, sem a necessidade de agulhas, aumenta-se a adesão dos indivíduos à vacinação, especialmente entre aqueles que têm fobia de injeções ou dificuldade de acesso a serviços de saúde.

As tecnologias empregadas no desenvolvimento de vacinas nasais são avançadas e diversificadas. Entre elas, destacam-se a utilização de proteínas Arecombinantes, que permitem a apresentação de antígenos específicos para induzir uma resposta imune direcionada; a nanotecnologia, que pode melhorar a entrega e a resposta dos antígenos; e adjuvantes direcionados ao receptor tipo Toll-like receptor 3 (TLR3), que potencializam a resposta imune inata e adaptativa.

Os avanços no conhecimento científico e tecnológico em vacinas são fundamentais para o desenvolvimento de protótipos seguros, com baixa ou nenhuma atividade adversa. A pesquisa contínua e os estudos clínicos rigorosos são essenciais para garantir que as vacinas nasais atendam aos mais altos padrões de segurança e eficácia, representando um marco no esforço global para prevenir doenças infecciosas e melhorar a saúde da população.

Relevância da Inovação - Atendimento aos desafios produtivos e tecnológicos:

A vacina Multicovax enfrenta três desafios significativos no âmbito produtivo e tecnológico. Estes desafios são: (1) Otimização da hidrodinâmica para o escalonamento da produção; (2) Desenvolvimento de formulações adequadas para ensaios pré-clínicos e não clínicos; (3) Criação de formulações específicas para estudos clínicos de fase I/II.

Para avançar nessas etapas, é essencial aderir às diretrizes regulatórias, fundamentais para a obtenção do registro do produto. Tais diretrizes variam em termos de complexidade e exigência.

Hidrodinâmica para o Escalonamento da Produção:

A produção da Multicovax é realizada através da ligação iônica entre os insumos farmacêuticos ativos (RBD e peptídeos) e a superfície das nanopartículas de sílica. O processo de escalonamento de produção é influenciado por múltiplos fatores, como a concentração de insumos e excipientes, e a metodologia de mistura. É crucial que essas etapas sejam reproduzíveis em qualquer escala de produção. Para garantir isso, estudos hidrodinâmicos de escalonamento serão conduzidos no Farmatec, da Universidade Federal de Goiás. Os resultados desses estudos fornecerão parâmetros críticos do processo, com ênfase nos fatores intrínsecos à dinâmica de fluidos que afetam a

conformação espacial da nanopartícula. Embora esses ensaios não sejam exigidos por regulamentações específicas, é essencial um controle de mudanças, se necessário, para estabelecer os parâmetros críticos do processo de formulação vacinal.

Formulação para Ensaios Pré-Clínicos e Não Clínicos:

Com base nos parâmetros estabelecidos no estudo de formulação, formulações serão desenvolvidas para os ensaios pré-clínicos e não clínicos. Aqui, os ensaios não clínicos referem-se aos testes físico-químicos para caracterização do material, além dos estudos de imunogenicidade e toxicidade em roedores e primatas não humanos.

Cada formulação será adaptada às necessidades específicas da espécie animal em estudo, visando alcançar os resultados desejados nos desfechos pré-clínicos. Por exemplo, para estudos de imunogenicidade em camundongos, cada animal será imunizado com 20 µg de RBD em um volume mínimo de 20 µL, considerando que o volume máximo da cavidade nasal de um camundongo é de 30 µL. Para ensaios toxicológicos em ratos, a dose será ajustada proporcionalmente, preparando-se concentrações de 160 µg de RBD em 160 µL de volume da vacina, com 80 µL sendo inoculados em cada narina.

Para primatas não humanos, as formulações contemplarão as menores e maiores doses que serão utilizadas nos ensaios clínicos, em conformidade com as exigências da OMS, que determina que vacinas nasais sejam testadas com os mesmos dispositivos e doses previstos para uso em humanos. Assim, a menor dose será de 30 µg em 300 µL e a maior dose de 90 µg em 150 µL.

É importante destacar que, atualmente, não há uma certificação de Boas Práticas de Laboratório (BPL) para centros de produção em escala piloto. Os certificados de BPL emitidos pelo InMetro são exclusivos para laboratórios de metrologia.

Formulação para Ensaios Clínicos:

Após a conclusão dos estudos de imunogenicidade e proteção e os ensaios toxicológicos em roedores, é possível solicitar autorização para a realização de ensaios clínicos em seres humanos, sendo que os estudos em primatas já devem estar em andamento.

O principal desafio nesta fase é garantir a produção em instalações certificadas com Boas Práticas de Produção (BPF), conforme regulamentado pela ANVISA. Diversos laboratórios farmacêuticos, incluindo Hypera, União Química, Cristália e Libbs, demonstraram interesse em colaborar com a produção. No entanto, ainda não firmamos contrato definitivo com nenhum dos laboratórios.

Questões regulatórias:

O plano de desenvolvimento regulatório da vacina candidata MulticoVax irá garantir que as questões regulatórias e as atividades laboratoriais previstas durante o desenvolvimento pré-clínico avançado, assim como assuntos relacionados à Propriedade Intelectual estejam em conformidade com exigências dos órgãos reguladores. Os formatos de entrega esperados desta fase são: (1) Plano de gerenciamento de atividades regulatórias (Monitoramento, Controle e Encerramento); (2) Plano de gerenciamento de atividades laboratoriais em conformidade regulatória; (3) Depósito da patente de propriedade intelectual (PI); (4) Aprovação da ANVISA para início dos ensaios clínicos. Estrategicamente, prevemos a alocação de um colaborador da equipe dedicada ao Gerenciamento de atividades regulatórias (Planejamento, Monitoramento e Controle).

Aproximação de uma CRO não-clínica, especializada em oferecer acompanhamento das fases mais críticas dos estudos pré-clínicos finais exigidos pela ANVISA. Em seguida, planejamos a contratação de uma CRO para acompanhamento da submissão do pacote regulatório, visando aprovação para início dos estudos clínicos. O gerenciamento dos contratos será feito por Gerente de Projetos dedicado. Em relação às atividades laboratoriais da fase pré-clínica avançada e clínica, prevemos auditorias internas para mantermos as atividades em conformidade regulatória e consequentemente evitar paralisação das atividades do projeto. Vale lembrar, que o laboratório de Imunologia do InCor/HCFMUSP, assim como o FARMATEC/UFG, já contam com uma comissão de garantia de qualidade que opera em condições BPL. Todos os POPs relacionados ao desenvolvimento da vacina estão prontos ou em fase de desenvolvimento final. Atualmente, uma sala BPL certificada pelo INMETRO está em construção em conformidade com a NITDICLA 035.

Serviços de PI especializados irão apoiar a condução do processo com celeridade e evitar eventuais conflitos de interesse. Indicadores físicos dessa fase: Relatório de progresso das atividades da equipe de assuntos regulatórios ou da CRO contratada.

Em uma primeira audiência com a Anvisa, de no 45799, com a área técnica Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, tratamos do assunto Submissão continuada de desenvolvimento clínico de vacinas Covid-19 pelas universidades públicas brasileiras ou instituições com financiamento público, baseada na RDC 534 de 23 de Agosto de 2021.

Após esta reunião, um documento Solicita Anvisa, Ofício nº 4326954211, do Processo 25351.626142/2021-85, Expediente 4254845/21-4 - Coordenação de pesquisa clínica em medicamentos e produtos biológicos/ANVISA nos foi enviado com o assunto DDCM

25351.626142/2021-85 - vacina candidata nasal MultiCovax, contendo 45 questionamentos que estão sendo respondidos conforme o avanço do desenvolvimento regulatório desta vacina. O desenvolvimento regulatório não-clínico desta vacina foi baseado principalmente, mas não apenas nas pelas RDCs e guidelines: RDC534/2021, RDC278/2019, IN33/2019, ICH Q5D, ICH Q5C, ICH Q3R2, ICH Q2R1, Annex 1 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, Annex 9 guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, Annex 1 guidelines for the production and quality control of synthetic peptide vaccines, WHO guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines, 2013.

O ensaio clínico será realizado pelo Centro de Pesquisas Clínicas Prof. Fulvio Pileggi, no InCor/HCFMUSP, que opera sob boas práticas clínicas.

Uma nova leva de documentos deverá ser enviada à Anvisa devido a atualizações realizadas no antígeno vacinal que está sendo produzido em GMP pela empresa Batavia. Algumas dúvidas relacionadas ao regulatório surgiram e uma nova reunião com a Anvisa está sendo providenciada de forma institucional para sanar dúvidas.

Prevemos auditorias internas para mantermos as atividades laboratoriais em conformidade regulatória e consequentemente evitar paralisação das atividades do projeto.

Palavras-chave:

VACINA NASAL
COVID-19
SARS-Cov-2
NANOPARTÍCULA
IMUNIDADE DE MUCOSA
REDUÇÃO DA TRANSMISSÃO VIRAL

Resultados esperados:

Sucesso no desenvolvimento da formulação da vacina nasal contra SARS-CoV-2

Concluir estudos pré-clínicos avançados em conformidade com requisitos da ANVISA

Obter autorização do Estudos Clínicos fase I/II pela ANVISA

Sucesso na condução de Estudos Clínicos fase I/II

Obter uma vacina nasal contra o SARS-CoV-2 para reforço, induzindo respostas imunes sistêmicas e de mucosa do trato respiratório superior, combatendo a disseminação da COVID-19

Obter um modelo de negócio viável concomitante ao desenvolvimento da vacina nasal anti-SARS-CoV-2

Transferência de tecnologia para nacionalização do IFA



PLANO DE TRABALHO		Área: ASTD
Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 1452173	Ref.: 0387/24	Nº Prot. Eletr.: 1452173

B.1. CRONOGRAMA FÍSICO

META FÍSICA: 1 - 1 - Atividades de Gestão de Projetos: Planejamento, Monitoramento e Controle - Curto, Médio e Longo Prazo

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Compra de materiais/ reagentes/ equipamentos	Recebimento dos materiais adquiridos	1	4
2 - Reunião inicial de preparação (Kick-off meeting)	Recebimento dos materiais adquiridos	2	2
3 - Seleção e alocação de recursos	Contrato de bolsas e serviços de terceiros	1	12
4 - Contratação p/ formulação e envase	Contrato de serviço assinado	1	12
5 - Contratação consultoria p/ acompanhamento fase não-clínica	Contrato de serviço assinado	1	3
6 - Contratação consultoria PI	Contrato de serviço assinado	1	3
7 - Contratação CRO-não clínica (roedores)	Contrato de serviço assinado	1	12
8 - Contratação CRO não- clínica (primatas não- humanos)	Contrato de serviço assinado	1	15

META FÍSICA: 2 - 2 - Pré-clínico avançado I: Formulação e envase da vacina (lote clínico)

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Recebimento RBD XBB1.5 e peptídeos sintéticos produzidos em BPF	Relatório técnico e recebimento do material	4	6
2 - Formulação da vacina	Relatório técnico	6	6

PLANO DE TRABALHO		Área: ASTD
Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 1452173	Ref.: 0387/24	Nº Prot. Eletr.: 1452173

B.1. CRONOGRAMA FÍSICO
META FÍSICA: 3 - 3 - Pré-clínico avançado I: Estudos de caracterização do produto formulado (lote clínico)

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Caracterização físico- químicos do lote da vacina	Relatório técnico	6	7

META FÍSICA: 4 - 4 - Pré-clínico avançado I: Ensaios de eficácia, imunogenicidade e potência com a variante XBB1.5 (lote clínico)

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Estudos de imunogenicidade e potência do lote da vacina	Relatório de qualidade (estudos em roedores)	6	8
2 - Estudos de proteção com desafio infeccioso em hamster sírio (PoC)	Relatório técnico	6	8

META FÍSICA: 5 - 5 - Pré-clínico avançado II: Estudos de toxicidade e segurança em roedores

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Estudos de toxicidade e segurança em roedores	Laudo técnico	4	9

META FÍSICA: 6 - 6 - Pré-clínico avançado II: Estudos de toxicidade e segurança em primatas não-humanos

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Estudos de toxicidade e segurança em primatas não-humanos	Laudo técnico	4	11

META FÍSICA: 7 - 7 - Regulatório: Plano regulatório

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Submissão do pacote regulatório	Protocolo de submissão/ aprovação regulatória	10	11



PLANO DE TRABALHO		Área: ASTD	
Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio		Depto: DSAQ	
FFM - FFM - 1452173		Ref.: 0387/24	NºProt.Eletr.: 1452173

B.1. CRONOGRAMA FÍSICO

META FÍSICA: 8 - 8 - Clínico: Estudo clínico I/II			
ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Início do ensaio clínico de fase I/II	Protocolo ativação do CPC p/ iniciação da fase I/II	10	13
2 - Recrutamento dos participantes de pesquisa	Relatório: atividades de recrutamento	10	13
3 - Triagem de participantes de pesquisa	Relatório participantes randomizados	10	13
4 - Randomização de participantes de pesquisa.	Relatório participantes randomizados	12	13
5 - Acompanhamento de participantes de pesquisa	Relatório dados clínicos	12	28
6 - Ensaio clínico de fase I/II: Análises estatísticas	Relatório final	16	28

META FÍSICA: 9 - 9 - Modelagem de negócios: Fortalecimento de parcerias, aproximações comerciais, estabelecimento de contratos			
ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Aproximações industriais/comerciais	Relatório de atividades; e/ou Cartas de intenção/ estabelecimento de contratos	4	36

META FÍSICA: 10 - 10 - Difusão científica: Publicação de manuscritos científicos, divulgação do projeto na mídia, participação ativa em eventos técnico-científicos, feiras/eventos de inovação			
ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
1 - Difusão científica	Manuscritos científicos, divulgação do projeto na mídia, participação ativa em eventos, eventos técnico- científicos.	11	36



PLANO DE TRABALHO		Área: ASTD
Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 1452173	Ref.: 0387/24	NºProt.Eletr.: 1452173

B.3 ORÇAMENTO

B.3.1 PLANO DE APLICAÇÃO

(Valores em R\$)

Código	Grupos/Elementos de Despesas	FNDCT/ FINEP	CONTRAPARTIDA								TOTAL
			PROPONENTE		EXECUTOR		CO-EXECUTOR(ES)		INTERVENIENTE(S)		
			Fin.	Não Fin.	Fin.	Não Fin.	Fin.	Não Fin.	Fin.	Não Fin.	
3. DESPESAS CORRENTES		14.789.887,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14.789.887,60
31.00.00	Pessoal e Encargos Sociais	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
31.00.11/12	Vencimentos e Vantagens Fixas (Pessoal Civil/Militar)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
31.00.13	Obrigações Patronais	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
31.00.14	Pagamento de Pessoal	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.00.00	Outras Despesas Correntes	14.789.887,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14.789.887,60
33.00.14/15	Diárias (Pessoal Civil/Militar)	65.696,40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	65.696,40
33.00.30	Material de Consumo	4.839.322,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.839.322,00
33.00.33	Passagens e Despesas com Locomoção	36.000,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	36.000,00
33.00.36	Outros serviços de Terceiros / Pessoa Física	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33.00.39	Outros serviços de Terceiros / Pessoa Jurídica	8.192.869,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	8.192.869,20
33.90.18	Serviços de Terceiros - Bolsas	1.656.000,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.656.000,00
33.90.20	Auxílio Financeiro a Pesquisadores	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4. DESPESAS DE CAPITAL		192.360,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	192.360,00
44.00.00	Investimentos	192.360,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	192.360,00
44.00.51	Obras e Instalações	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
44.00.52	Equipamentos e Material Permanente	192.360,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	192.360,00
TOTAL GERAL		14.982.247,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14.982.247,60



PLANO DE TRABALHO		Área: ASTD
Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio		Depto: DSAQ
FFM - FFM - 1452173	Ref.: 0387/24	NºProt.Eletr.: 1452173

B.3.3. ORÇAMENTO

B.3.3. CRONOGRAMA DE DESEMBOLSO / FNDCT

(Valores em R\$)

METAS FINANCEIRAS		PARCELAS (MÊS)		TOTAL
Código	Grupos/Elementos de Despesas	1ª (1)	2ª (13)	
3. DESPESAS CORRENTES		10.581.548,70	4.208.338,90	14.789.887,60
31.00.00	Pessoal e Encargos Sociais	0,00	0,00	0,00
31.00.11/12	Vencimentos e Vantagens Fixas (Pessoal Civil/Militar)	0,00	0,00	0,00
31.00.13	Obrigações Patronais	0,00	0,00	0,00
31.00.14	Pagamento de Pessoal	0,00	0,00	0,00
33.00.00	Outras Despesas Correntes	10.581.548,70	4.208.338,90	14.789.887,60
33.00.14/15	Diárias (Pessoal Civil/Militar)	35.696,40	30.000,00	65.696,40
33.00.30	Material de Consumo	3.000.000,00	1.839.322,00	4.839.322,00
33.00.33	Passagens e Despesas com Locomoção	26.000,00	10.000,00	36.000,00
33.00.36	Outros serviços de Terceiros / Pessoa Física	0,00	0,00	0,00
33.00.39	Outros serviços de Terceiros / Pessoa Jurídica	6.691.852,30	1.501.016,90	8.192.869,20
33.90.18	Serviços de Terceiros - Bolsas	828.000,00	828.000,00	1.656.000,00
33.90.20	Auxílio Financeiro a Pesquisadores	0,00	0,00	0,00
4. DESPESAS DE CAPITAL		192.360,00	0,00	192.360,00
44.00.00	Investimentos	192.360,00	0,00	192.360,00
44.00.51	Obras e Instalações	0,00	0,00	0,00
44.00.52	Equipamentos e Material Permanente	192.360,00	0,00	192.360,00
TOTAL GERAL		10.773.908,70	4.208.338,90	14.982.247,60

RELAÇÃO DE ITENS ORIGINAL**Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio**

FFM - FFM - 1452173

**Nº Protocolo:
1452173****B.3. ORÇAMENTO****B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1****33.00.14/15: Diárias (Pessoal Civil/Militar)**

HCFMUSP

Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Diárias	Diárias para visitas entre os centros de pesquisa e realização de experimentos	FFM	120	547,47	65.696,40

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:

65.696,40

B.3. ORÇAMENTO
B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1
33.00.30: Material de Consumo Nacional

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Reagentes para análises nanofarmacêuticas: tampões, colunas de cromatografia, insumos para Imunoblot, etc	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	330.000,00	330.000,00
Componente da vacina: adjuvante Poly (IC:LC)	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	27.000,00	27.000,00
Componente da vacina: Nanopartícula de Sílica	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	50.000,00	50.000,00
Componente da vacina: 2-Hidroxipropil Ciclodextrina pharma grade	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	34.734,00	34.734,00
Componente da vacina: L-Histidina	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	11.248,50	11.248,50
Componente da vacina: Polisorbato 80 (Tween 80)	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	1.339,50	1.339,50
Água para injeção	02. Formulação e envase da vacina	FFM	10000	0,50	5.000,00
Reagentes resposta humoral-itens nacionais-material plástico descartável, substrato	04. Ensaios de eficácia, imunogenicidade e potência com a variante XBB1.5	FFM	1	75.000,00	75.000,00
Reagentes desafio hamster- material processamento histopatológico,etc	04. Ensaios de eficácia, imunogenicidade e potência com a variante XBB1.5	FFM	1	75.000,00	75.000,00
Reagentes resposta celular-itens nacionais- meio de cultura, Ficoll,	04. Ensaios de eficácia, imunogenicidade e potência com a variante XBB1.5	FFM	1	150.000,00	150.000,00
Reagentes - teste de potência/neutralização -meio de cultura, plasticos e placas descartaveis, soro fetal bovino, material de biologia molecular	04. Ensaios de eficácia, imunogenicidade e potência com a variante XBB1.5	FFM	1	125.000,00	125.000,00
Testes rápidos de antígeno SARS-CoV-2, realização semanal e em cada visita	08. Estudo clínico I/II	FFM	14500	20,00	290.000,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:
1.174.322,00

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

33.00.30: Material de Consumo Importado

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Obtenção de 8 peptídeos (clinical grade, BPL/GMP)	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	3.240.000,00	3.240.000,00
Insumos para análise de resposta humoral, celular e em trato respiratório superior, compra importação direta-anticorpos, placas, substratos, etc	04. Ensaios de eficácia, imunogenicidade e potência	FFM	1	100.000,00	100.000,00
Reagentes para resposta humoral-importados: anticorpos, conjugados, placas, substrato, material para ELISA RBD, ensaio de anticorpos neutralizantes	02. Formulação e envase da vacina:validação dos lotes vacinais	FFM	1	125.000,00	125.000,00
Reagentes para Desafio Hamsters-Reagentes para biologia molecular-PCR para SARS-CoV-2, Neutralização	02. Formulação e envase da vacina: validação dos lotes vacinais	FFM	1	100.000,00	100.000,00
Reagentes resposta celular-importados anticorpos, substrato, Ficoll e placas para Elispot	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	100.000,00	100.000,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:

3.665.000,00

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

33.00.33: Passagens e Despesas com Locomoção

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Passagens aéreas Metas 2, 3, 9, 10	Passagens para visitas entre os centros de pesquisa e realização de experimentos e confecção de patentes SP-GOIANIA-SP, SP-BELO HORIZONTE- SP, SP-RIO DE JANEIRO-SP	FFM	20	1.800,00	36.000,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:

36.000,00



Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio	
FFM - FFM - 1452173	Nº Protocolo: 1452173

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

33.00.39: Despesas Acessórias de Importação

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Despesas Acessórias de Importação	Pagamento de Despesas Acessórias de Importação	FFM	1	761.234,40	761.234,40

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:	761.234,40
--	-------------------

B.3. ORÇAMENTO
B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1
33.00.39: Outras Despesas com Serviços de Terceiros/Pessoa Jurídica

HCFMUSP							
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Periodo	Encargos(R\$)	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Manutenção de equipamentos	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	36	0	14.000,00	504.000,00
Estudo de Estabilidade Peptídeos Testes de qualidade (meta 3)	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	1	0	150.000,00	150.000,00
Testes de qualidade (meta 3-4)	03. Estudos de caracterização do produto formulado	FFM	1	1	0	865.234,00	865.234,00
Aquisição de Camundongos e hamsters para imunização (meta 4)	04. Ensaio de eficácia, imunogenicidade e potência com a variante XBB1.5	FFM	1	1	0	100.000,00	100.000,00
Envio da formulação vacinal para local de realização do estudo toxicológico - frete nacional	05. Estudos de toxicidade e segurança em roedores	FFM	1	1	0	10.000,00	10.000,00
Execução dos estudos de toxicidade e segurança em primatas não-humanos (meta 6)	06. Estudos de toxicidade e segurança em primatas não-humanos	FFM	1	1	0	2.500.000,00	2.500.000,00
Acompanhamento Pré-clínico Avançado + Elaboração e submissão do pacote regulatório (meta 7)	08. Estudo clínico I/II	FFM	1	1	0	780.000,00	780.000,00
Custos do Centro de Pesquisa Clínica - InCor (meta 8)	08. Estudo clínico I/II	FFM	1	1	0	543.247,50	543.247,50
Seguro Participantes (meta 8)	08. Estudo clínico I/II	FFM	1	1	0	600.000,00	600.000,00
Deposito de patentes de vacina nasal no INPI e PCT (meta 9)	09. Modelagem de negócios	FFM	1	1	0	150.000,00	150.000,00
Taxas de publicação em periódicos científicos (meta 10)	10. Difusão científica	FFM	1	1	0	50.000,00	50.000,00
Transportes biológicos: 3 de IFA RBD Batavia-Brasil (1 imunogenicidade; 1 tox. roedores; 1 produto GMPfinal) + 1 peptídeos GMP + 1 Tox. primatas	Transporte biológico nacional e internacional c/ cadeia de baixa temperatura	FFM	1	1	0	350.000,00	350.000,00
Despesas operacionais e administrativas (5% do total)	Custeio de despesas administrativas FFM	FFM	1	1	0	713.633,30	713.633,30
Assessoria de comunicação/imprensa/divulgação em redes sociais (meta 10)	Difusão científica	FFM	1	1	0	115.520,00	115.520,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:
7.431.634,80

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

33.90.18: Serviços de Terceiros - Bolsas

HCFMUSP							
Justificativa	Nome Bolsista	Destinação	Tipo de Bolsa	Nº Meses	Hora/Mes	Valor Hora	Total (R\$)
Técnico para realizar ensaios de resposta imune celular nos ensaios pré-clínico e clínico (metas 4 e 8)	Bolsista A	FFM		36	160	37,50	216.000,00
Técnico para realizar ensaios de resposta imune de anticorpos nos ensaios pré-clínico e clínico (metas 4 e 8)	Bolsista B	FFM		36	160	37,50	216.000,00
Gerente de projeto para fazer a gestão de todas as etapas do projeto (metas 1-10)	Bolsista C	FFM		36	160	43,75	252.000,00
Técnico para apoiar modelagem de negócios e plano comercial (meta 9)	Bolsista D	FFM		36	160	18,75	108.000,00
Técnico para atividades de controle nanofarmacêutico. Mínimo de 10 anos de experiência em atividades de P&D nível de doutorado (meta 2-3)	Bolsista E	FFM		36	160	37,50	216.000,00
Técnico para o Preparo de formulações, escalonamento e estudos de estabilidade acelerada e de longo prazo (meta 2-3)	Bolsista F	FFM		36	160	37,50	216.000,00
Técnico para espectrometria de massas, realizará análises de modificação pós- traducional do IFA RBD (meta 3)	Bolsista G	FFM		36	160	37,50	216.000,00
Pesquisador clínico para monitorar e consolidar dados clinico-laboratoriais do ensaio clínico (meta 8)	Bolsista H	FFM		36	160	37,50	216.000,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:

1.656.000,00

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

44.00.52: Equipamento e Material Permanente Nacional

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Notebook Dell XPS 13 Plus	Desenvolver atividades do projeto: análise de dados (pré-clínico, clínico e atividades de gestão de projetos e pesquisa).	FFM	3	12.797,00	38.391,00
Equipamentos e periféricos de informática	Desenvolver atividades do projeto: ex: Monitores externos/ webcams/ impressoras multifuncionais para acompanhamento de dados (pré-clínico, clínico e atividades de gestão de projetos e pesquisa).	FFM	1	4.259,00	4.259,00
Notebook Dell Inspiron 15+	Desenvolver atividades do projeto: análise de dados (pré-clínico, clínico e atividades de gestão de projetos e pesquisa).	FFM	1	8.538,00	8.538,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:

51.188,00

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

44.00.52: Equipamento e Material Permanente Importado

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Homogeneizador e dissociador de tecidos	Desenvolver atividades do projeto: facilitar processamento de amostras de tecido.	HCFMUSP	1	41.072,00	41.072,00
Espectrometro NanoDrop 8000	Desenvolver atividades do projeto: quantificação de proteínas, DNA, RNA em amostras clínicas e não-clínicas.	HCFMUSP	1	100.100,00	100.100,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:

141.172,00

RELAÇÃO DE ITENS ORIGINAL**Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio**

FFM - FFM - 1452173

**Nº Protocolo:
1452173****B.3. ORÇAMENTO****B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1****33.00.14/15: Diárias (Pessoal Civil/Militar)**

HCFMUSP

Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Diárias	Diárias para visitas entre os centros de pesquisa e realização de experimentos	FFM	120	547,47	65.696,40

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:

65.696,40

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

33.00.30: Material de Consumo Nacional

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Reagentes para análises nanofarmacêuticas: tampões, colunas de cromatografia, insumos para Imunoblot, etc	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	330.000,00	330.000,00
Componente da vacina: adjuvante Poly (IC:LC)	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	27.000,00	27.000,00
Componente da vacina: Nanopartícula de Sílica	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	50.000,00	50.000,00
Componente da vacina: 2-Hidroxipropil Ciclodextrina pharma grade	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	34.734,00	34.734,00
Componente da vacina: L-Histidina	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	11.248,50	11.248,50
Componente da vacina: Polisorbato 80 (Tween 80)	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	1.339,50	1.339,50
Água para injeção	02. Formulação e envase da vacina	FFM	10000	0,50	5.000,00
Reagentes resposta humoral-itens nacionais-material plástico descartável, substrato	04. Ensaios de eficácia, imunogenicidade e potência com a variante XBB1.5	FFM	1	75.000,00	75.000,00
Reagentes desafio hamster- material processamento histopatológico,etc	04. Ensaios de eficácia, imunogenicidade e potência com a variante XBB1.5	FFM	1	75.000,00	75.000,00
Reagentes resposta celular-itens nacionais- meio de cultura, Ficoll,	04. Ensaios de eficácia, imunogenicidade e potência com a variante XBB1.5	FFM	1	150.000,00	150.000,00
Reagentes - teste de potência/neutralização -meio de cultura, plasticos e placas descartaveis, soro fetal bovino, material de biologia molecular	04. Ensaios de eficácia, imunogenicidade e potência com a variante XBB1.5	FFM	1	125.000,00	125.000,00
Testes rápidos de antígeno SARS-CoV-2, realização semanal e em cada visita	08. Estudo clínico I/II	FFM	14500	20,00	290.000,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:

1.174.322,00

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

33.00.30: Material de Consumo Importado

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Obtenção de 8 peptídeos (clinical grade, BPL/GMP)	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	3.240.000,00	3.240.000,00
Insumos para análise de resposta humoral, celular e em trato respiratório superior, compra importação direta-anticorpos, placas, substratos, etc	04. Ensaios de eficácia, imunogenicidade e potência	FFM	1	100.000,00	100.000,00
Reagentes para resposta humoral-importados: anticorpos, conjugados, placas, substrato, material para ELISA RBD, ensaio de anticorpos neutralizantes	02. Formulação e envase da vacina:validação dos lotes vacinais	FFM	1	125.000,00	125.000,00
Reagentes para Desafio Hamsters-Reagentes para biologia molecular-PCR para SARS-CoV-2, Neutralização	02. Formulação e envase da vacina: validação dos lotes vacinais	FFM	1	100.000,00	100.000,00
Reagentes resposta celular-importados anticorpos, substrato, Ficoll e placas para Elispot	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	100.000,00	100.000,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:

3.665.000,00

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

33.00.33: Passagens e Despesas com Locomoção

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Passagens aéreas Metas 2, 3, 9, 10	Passagens para visitas entre os centros de pesquisa e realização de experimentos e confecção de patentes SP-GOIANIA-SP, SP-BELO HORIZONTE- SP, SP-RIO DE JANEIRO-SP	FFM	20	1.800,00	36.000,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:

36.000,00



Mais Inovação Brasil - Saúde - Convênio	
FFM - FFM - 1452173	Nº Protocolo: 1452173

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

33.00.39: Despesas Acessórias de Importação

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Despesas Acessórias de Importação	Pagamento de Despesas Acessórias de Importação	FFM	1	761.234,40	761.234,40

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:	761.234,40
--	-------------------

B.3. ORÇAMENTO
B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1
33.00.39: Outras Despesas com Serviços de Terceiros/Pessoa Jurídica

HCFMUSP							
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Periodo	Encargos(R\$)	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Manutenção de equipamentos	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	36	0	14.000,00	504.000,00
Estudo de Estabilidade Peptídeos Testes de qualidade (meta 3)	02. Formulação e envase da vacina	FFM	1	1	0	150.000,00	150.000,00
Testes de qualidade (meta 3-4)	03. Estudos de caracterização do produto formulado	FFM	1	1	0	865.234,00	865.234,00
Aquisição de Camundongos e hamsters para imunização (meta 4)	04. Ensaios de eficácia, imunogenicidade e potência com a variante XBB1.5	FFM	1	1	0	100.000,00	100.000,00
Envio da formulação vacinal para local de realização do estudo toxicológico - frete nacional	05. Estudos de toxicidade e segurança em roedores	FFM	1	1	0	10.000,00	10.000,00
Execução dos estudos de toxicidade e segurança em primatas não-humanos (meta 6)	06. Estudos de toxicidade e segurança em primatas não-humanos	FFM	1	1	0	2.500.000,00	2.500.000,00
Acompanhamento Pré-clínico Avançado + Elaboração e submissão do pacote regulatório (meta 7)	08. Estudo clínico I/II	FFM	1	1	0	780.000,00	780.000,00
Custos do Centro de Pesquisa Clínica - InCor (meta 8)	08. Estudo clínico I/II	FFM	1	1	0	543.247,50	543.247,50
Seguro Participantes (meta 8)	08. Estudo clínico I/II	FFM	1	1	0	600.000,00	600.000,00
Deposito de patentes de vacina nasal no INPI e PCT (meta 9)	09. Modelagem de negócios	FFM	1	1	0	150.000,00	150.000,00
Taxas de publicação em periódicos científicos (meta 10)	10. Difusão científica	FFM	1	1	0	50.000,00	50.000,00
Transportes biológicos: 3 de IFA RBD Batavia-Brasil (1 imunogenicidade; 1 tox. roedores; 1 produto GMPfinal) + 1 peptídeos GMP + 1 Tox. primatas	Transporte biológico nacional e internacional c/ cadeia de baixa temperatura	FFM	1	1	0	350.000,00	350.000,00
Despesas operacionais e administrativas (5% do total)	Custeio de despesas administrativas FFM	FFM	1	1	0	713.633,30	713.633,30
Assessoria de comunicação/imprensa/divulgação em redes sociais (meta 10)	Difusão científica	FFM	1	1	0	115.520,00	115.520,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:
7.431.634,80

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

33.90.18: Serviços de Terceiros - Bolsas

HCFMUSP							
Justificativa	Nome Bolsista	Destinação	Tipo de Bolsa	Nº Meses	Hora/Mes	Valor Hora	Total (R\$)
Técnico para realizar ensaios de resposta imune celular nos ensaios pré-clínico e clínico (metas 4 e 8)	Bolsista A	FFM		36	160	37,50	216.000,00
Técnico para realizar ensaios de resposta imune de anticorpos nos ensaios pré-clínico e clínico (metas 4 e 8)	Bolsista B	FFM		36	160	37,50	216.000,00
Gerente de projeto para fazer a gestão de todas as etapas do projeto (metas 1-10)	Bolsista C	FFM		36	160	43,75	252.000,00
Técnico para apoiar modelagem de negócios e plano comercial (meta 9)	Bolsista D	FFM		36	160	18,75	108.000,00
Técnico para atividades de controle nanofarmacêutico. Mínimo de 10 anos de experiência em atividades de P&D nível de doutorado (meta 2-3)	Bolsista E	FFM		36	160	37,50	216.000,00
Técnico para o Preparo de formulações, escalonamento e estudos de estabilidade acelerada e de longo prazo (meta 2-3)	Bolsista F	FFM		36	160	37,50	216.000,00
Técnico para espectrometria de massas, realizará análises de modificação pós- traducional do IFA RBD (meta 3)	Bolsista G	FFM		36	160	37,50	216.000,00
Pesquisador clínico para monitorar e consolidar dados clinico-laboratoriais do ensaio clínico (meta 8)	Bolsista H	FFM		36	160	37,50	216.000,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:

1.656.000,00

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

44.00.52: Equipamento e Material Permanente Nacional

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Notebook Dell XPS 13 Plus	Desenvolver atividades do projeto: análise de dados (pré-clínico, clínico e atividades de gestão de projetos e pesquisa).	FFM	3	12.797,00	38.391,00
Equipamentos e periféricos de informática	Desenvolver atividades do projeto: ex: Monitores externos/ webcams/ impressoras multifuncionais para acompanhamento de dados (pré-clínico, clínico e atividades de gestão de projetos e pesquisa).	FFM	1	4.259,00	4.259,00
Notebook Dell Inspiron 15+	Desenvolver atividades do projeto: análise de dados (pré-clínico, clínico e atividades de gestão de projetos e pesquisa).	FFM	1	8.538,00	8.538,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:

51.188,00

B.3. ORÇAMENTO

B.3.4 RELAÇÃO DOS ITENS SOLICITADOS/FNDCT1

44.00.52: Equipamento e Material Permanente Importado

HCFMUSP					
Descrição	Finalidade	Destinação	Qtd.	Valor Unitário(R\$)	Total (R\$)
Homogeneizador e dissociador de tecidos	Desenvolver atividades do projeto: facilitar processamento de amostras de tecido.	HCFMUSP	1	41.072,00	41.072,00
Espectrometro NanoDrop 8000	Desenvolver atividades do projeto: quantificação de proteínas, DNA, RNA em amostras clínicas e não-clínicas.	HCFMUSP	1	100.100,00	100.100,00

VALOR TOTAL DO ELEMENTO DE DESPESA:

141.172,00

**MAIS INOVAÇÃO BRASIL - SAÚDE - CONVÊNIO****MULTICOVAX**Ref.:
0387/24NºProt.Eletr.:
1452173**CONTROLE DA PANDEMIA DE COVID-19:
DESENVOLVIMENTO DE VACINA NASAL DE
NANOPARTÍCULAS PARA SARS-COV-2 - MULTICOVAX**Contrato/Convênio Finep:
01.25.0225.00**METAS FÍSICAS****1 - Atividades de Gestão de Projetos: Planejamento, Monitoramento e Controle - Curto, Médio e Longo Prazo**

- Compra de materiais/ reagentes/ equipamentos Período:
24/03/2025 a 24/06/2025
- Reunião inicial de preparação (Kick-off meeting) Período:
24/04/2025 a 24/04/2025
- Seleção e alocação de recursos Período:
24/03/2025 a 24/02/2026
- Contratação p/ formulação e envase Período:
24/03/2025 a 24/02/2026
- Contratação consultoria p/ acompanhamento fase não-clínica Período:
24/03/2025 a 24/05/2025
- Contratação consultoria PI Período:
24/03/2025 a 24/05/2025
- Contratação CRO-não clínica (roedores) Período:
24/03/2025 a 24/02/2026
- Contratação CRO não- clínica (primatas não- humanos) Período:
24/03/2025 a 24/05/2026

2 - Pré-clínico avançado I: Formulação e envase da vacina (lote clínico)

- Recebimento RBD XBB1.5 e peptídeos sintéticos produzidos em BPF Período:
24/06/2025 a 24/08/2025
- Formulação da vacina Período:
24/08/2025 a 24/08/2025

3 - Pré-clínico avançado I: Estudos de caracterização do produto formulado (lote clínico)

- Caracterização físico- químicos do lote da vacina Período:
24/08/2025 a 24/09/2025

4 - Pré-clínico avançado I: Ensaios de eficácia, imunogenicidade e potência com a variante XBB1.5 (lote clínico)

- Estudos de imunogenicidade e potência do lote da vacina Período:
24/08/2025 a 24/10/2025
- Estudos de proteção com desafio infeccioso em hamster sírio (PoC) Período:
24/08/2025 a 24/10/2025

5 - Pré-clínico avançado II: Estudos de toxicidade e segurança em roedores

- Estudos de toxicidade e segurança em roedores Período:
24/06/2025 a 24/11/2025

6 - Pré-clínico avançado II: Estudos de toxicidade e segurança em primatas não-humanos

- Estudos de toxicidade e segurança em primatas não-humanos Período:
24/06/2025 a 24/01/2026

7 - Regulatório: Plano regulatório

- Submissão do pacote regulatório Período:
24/12/2025 a 24/01/2026

8 - Clínico: Estudo clínico I/II

- Início do ensaio clínico de fase I/II Período:
24/12/2025 a 24/03/2026
- Recrutamento dos participantes de pesquisa Período:
24/12/2025 a 24/03/2026
- Triagem de participantes de pesquisa Período:
24/12/2025 a 24/03/2026

- Randomização de participantes de pesquisa. Período:
24/02/2026 a 24/03/2026
- Acompanhamento de participantes de pesquisa Período:
24/02/2026 a 24/06/2027
- Ensaio clínico de fase I/II: Análises estatísticas Período:
24/06/2026 a 24/06/2027

9 - Modelagem de negócios: Fortalecimento de parcerias, aproximações comerciais, estabelecimento de contratos

- Aproximações industriais/comerciais Período:
24/06/2025 a 24/02/2028

10 - Difusão científica: Publicação de manuscritos científicos, divulgação do projeto na mídia, participação ativa em eventos técnico-científicos, feiras/eventos de inovação

- Difusão científica Período:
24/01/2026 a 24/02/2028

**MAIS INOVAÇÃO BRASIL - SAÚDE - CONVÊNIO****MULTICOVAX**Ref.:
0387/24NºProt.Eletr.:
1452173**CONTROLE DA PANDEMIA DE COVID-19: DESENVOLVIMENTO DE VACINA NASAL DE NANOPARTÍCULAS PARA SARS-COV-2 - MULTICOVAX**Contrato/Convênio Finep:
01.25.0225.00**EQUIPE EXECUTORA**

CPF	Nome	Função	Titulação	Tipo Equipe	Nº de Meses	Hrs/Semana	Hrs/Mês	Rec. Adic.
246.287.618-92	Ana Iochabel Soares Moretti	PESQUISADOR VISITANTE	Doutor	NULO	36	40		N
000.000.000-00	Bolsista A	BOLSISTA	Doutor	NULO	36	40		N
000.000.000-00	Bolsista B	BOLSISTA	Doutor	NULO	36	40		N
000.000.000-00	Bolsista C	BOLSISTA	Mestre	NULO	36	40		N
000.000.000-00	Bolsista D	BOLSISTA	Graduado	NULO	36	40		N
000.000.000-00	Bolsista E	BOLSISTA	Mestre	NULO	36	40		N
000.000.000-00	Bolsista F	BOLSISTA	Doutor	NULO	36	40		N
000.000.000-00	Bolsista G	BOLSISTA	Mestre	NULO	36	40		N
000.000.000-00	Bolsista H	BOLSISTA	Mestre	NULO	24	40		N
228.024.338-57	Cesar Remuzgo	PESQUISADOR VISITANTE	Doutor	NULO	36	40		N
228.024.338-57	Cesar Sato	PESQUISADOR VISITANTE	Mestre	NULO	36	40		N
913.207.047-00	Daniela Santoro Rosa	PESQUISADOR VISITANTE	Doutor	NULO	36	15		N
818.527.891-15	Danielle Guimarães Almeida Diniz	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	24		N
444.112.191-15	Edécio Cunha Neto	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	15		N
009.384.348-88	Edilberto Postol	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	24		N
418.389.121-34	Eliana Martins Lima	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	24		N
289.611.648-64	Henrique Pascoa	APOIO TÉCNICO	Mestre	NULO	36	24		N
177.516.590-68	Jorge Elias Kalil Filho	COORDENADOR GERAL	Doutor	NULO	36	15		N
271.200.798-08	Keity Souza Santos	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	15		N
060.396.568-75	Koiti Araki	PESQUISADOR VISITANTE	Doutor	NULO	36	24		N
093.381.454-25	Laylson Cardoso Silva	APOIO ADMINISTRATIVO	Graduado	NULO	36	24		N
056.199.133-25	Lucas Ribeiro de Sousa	ESTUDANTE	Mestre	NULO	36	24		N
123.735.027-12	Lucas Vasconcelos Soares Costa	PESQUISADOR VISITANTE	Doutor	NULO	36	40		N
000.000.000-00	Luis Antônio Dantas Silva	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	24		N
000.000.000-00	Marcilia Viana Pavam Gonçalves	BOLSISTA	Mestre	NULO	36	24		N
694.703.247-49	Marco Antonio Stephano	PESQUISADOR VISITANTE	Doutor	NULO	36	15		N
298.083.298-70	Marcos Camargo Knirsch	PESQUISADOR VISITANTE	Doutor	NULO	36	40		N
017.580.061-88	Mariana Arraes Salomão	ESTUDANTE	Mestre	NULO	36	24		N
160.586.108-18	Pedro Francisco Giavina-Bianchi Júnior	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	10		N
265.285.138-13	Raquel Elaine de Alencar	APOIO TÉCNICO	Mestre	NULO	36	24		N
383.696.028-19	Roberta Liberato Pagni	PESQUISADOR VISITANTE	Mestre	NULO	36	40		N
171.575.808-02	Samar Freschi de Barros	ANALISTA TÉCNICO	Doutor	NULO	36	24		N
012.581.811-42	Sebastião A. Mendanha Neto	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	24		N
934.906.239-91	Silvia Beatriz Boscardin	PESQUISADOR VISITANTE	Doutor	NULO	36	15		N
030.297.338-90	Sonia Romero da Silva	APOIO ADMINISTRATIVO	Graduado	NULO	36	24		N

017.715.921-92	Tacio Gonçalves Hayasaki	ESTUDANTE	Mestre	NULO	36	24		N
085.094.636-03	Tamires Lopes Silva	PESQUISADOR VISITANTE	Doutor	NULO	36	40		N
013.391.311-29	Thais Leite Nascimento	PESQUISADOR VISITANTE	Doutor	NULO	36	24		N
141.640.194-68	Verônica Coelho	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	10		N
076.387.307-12	Vivian Leite de Oliveira	PESQUISADOR	Doutor	NULO	36	24		N

EQUIPE CIENTÍFICA

Projeto não possui equipe científica.

BOLSISTAS

Projeto não possui bolsas.