

FUNDAÇÃO BUTANTAN

NEUZA MARIA FRAZATTI GALLINA, CLAUDIA REGINA MENEZES BOTELHO,
EVERTON MAGNO DE SOUSA, VANESSA HARUMI TAKINAMI, FRANCISCO LIAUW
WOE FANG, FLAVIO MANNARO MEDEIROS, ALYNE VIEIRA BARROS CUTOVOI,
GUSTAVO GONÇALVES PERROTTI, VIVIAN MASSAYO KAZIYAMA SUETUGUI

SÍNTESE DO TRABALHO

DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA TETRAVALENTE PARA DENGUE

São Paulo

2023

Objetivos

- Desenvolver uma vacina para dengue liofilizada, composta dos sorotipos de vírus dengue 1, 2, 3 e 4 atenuados, que seja segura, imunogênica, eficaz e com capacidade proteger a população contra a doença;
- Desenvolver um diluente para reconstituição desta vacina;
- Desenvolver métodos de controle de qualidade do produto;
- Estudar a estabilidade do produto liofilizado e após a reconstituição com o diluente;
- Produzir lotes desta vacina e placebo para ensaios clínicos de Fase II e fase III;
- Transferir a tecnologia desenvolvida à área bioindustrial do Butantan para produção da vacina em escala industrial e envio ao Programa Nacional de Imunização (PNI).

Resultados

Foi desenvolvida no Instituto Butantan a vacina dengue 1,2,3,4 (atenuada) composta dos vírus dengue DEN1Δ30, DEN2/4Δ30, DEN3Δ30/31e DEN4Δ30, potência de 3,4 Lg10 PFU/dose/sorotipo, liofilizada e acondicionada em frascos com 10 doses de 0,5mL. Para a reconstituição do produto liofilizado foi desenvolvido um diluente (solução de fosfatos de sódio) acondicionado em frascos com 5mL. Além destes dois produtos foram também desenvolvidos um placebo liofilizado (frascos com 10 doses de 0,5mL) para utilização nos ensaios clínicos de fases II e III e um kit de emergência para acidentes na manipulação do vírus dengue durante os ensaios.

O projeto para obtenção da vacina dengue iniciou em 2010 e teve três fases. Na primeira fase houve o desenvolvimento da vacina, diluente e placebo. Para o desenvolvimento da vacina foram feitos 200 experimentos de produção de vírus dengue, 17 tipos de formulações e testadas 27 receitas de liofilização. Neste período foram produzidos 43 lotes da vacina tetravalente da dengue (13.091 frascos=130.091 doses). Para o controle dos processos de produção da vacina dengue e liberação do produto final foram desenvolvidos os testes de: titulação viral (PFA), identidade viral, titulação de anticorpos neutralizantes para dengue (PRNT), caracterização genotípica e fenotípica do vírus dengue, esterilidade, micoplasma, pesquisa de agentes adventícios em células e animais, pesquisa de vírus hemadsorventes, cariotipagem, identidade celular, viabilidade celular, DNA residual, endotoxina bacteriana, umidade residual, aspecto da pastilha da vacina liofilizada antes e após a reconstituição com o diluente. Nesta fase foram feitos estudos de estabilidade do produto liofilizado e reconstituído com o diluente e os resultados encontrados demonstraram que a vacina liofilizada é estável por 12 meses quando armazenada na temperatura

a 2-8°C meses e 4 horas após a reconstituição com o diluente, quando conservada nesta mesma temperatura.

O estudo clínico de Fase II, aprovado pela ANVISA em 12/08/13, foi realizado no Centro de Pesquisas do Hospital das Clínicas de São Paulo (HC) com homens e mulheres não grávidas e não amamentando entre 18 e 59 anos (300 voluntários) com ou sem exposição prévia a dengue. Este estudo clínico foi concluído e os resultados dos testes realizados com as amostras dos voluntários demonstraram que a vacina dengue 1,2,3,4 (atenuada) é segura e imunogênica. As taxas de soro conversão para cada sorotipo de vírus dengue foram superiores a 80% e não houve diferença significativa quanto à exposição prévia à dengue.

O Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) para a fase III dos ensaios clínicos foi aprovado pela ANVISA em 19/12/15 (CE 187/2015) conforme a nova regulamentação de pesquisa clínica (RDC 09/2015) implantada pela Agência. Após a visita da ANVISA e a obtenção do CTO (Condições Técnicas Operacionais) para os prédios do Piloto Dengue em dezembro/2015 e posteriormente o BPF. No estudo de Fase III foram vacinados 16.235 voluntários na faixa etária 2 a 59 anos em 16 centros de pesquisa localizados nas cinco regiões do país, no período de fevereiro/2016 a julho/2019. Os resultados de segurança e imunogenicidade obtidos nesta fase comprovaram os obtidos na Fase II. Em relação à eficácia, o relatório final está previsto para o fim deste ano. Após a aprovação deste relatório pela ANVISA, será solicitado o registro produto e a fábrica da vacina dengue já está preparada para a produção dos lotes comerciais.

Conclusão

A vacina dengue 1,2,3,4 (atenuada) desenvolvida no Butantan demonstrou através dos ensaios clínicos já realizados, a capacidade de indução de anticorpos protetores, de maneira semelhante, para os quatro sorotipos de vírus dengue tanto em pessoas que já tiveram dengue quanto nas que nunca se infectaram com vírus e vai atingir um público maior, de 2 a 59 anos. O relatório final da eficácia da vacina, previsto para o fim deste ano, após a aprovação pela ANVISA, permitirá o registro produto e a fabricação de lotes comerciais para envio ao PNI.

Aplicabilidade

A vacina dengue 1,2,3,4 (atenuada) desenvolvida no Instituto Butantan é um produto de grande impacto para a saúde pública do Brasil e do mundo, principalmente em países onde a doença é endêmica. A dengue é um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade, sendo a principal arbovirose que acomete humanos nas regiões tropicais e subtropicais (129 países). A Organização Mundial da saúde estima que no mundo ocorre anualmente cerca 96 milhões de casos de dengue. No Brasil, em 2021 e 2022, foram reportados

2.131.612 casos de dengue, correspondendo a 88,1% do total de casos das Américas. Em 2022 foram 1.346.636 casos, sendo 1.331 casos de dengue grave. Como as estratégias de controle do *Aedes aegypti*, o principal mosquito vetor, tem-se mostrado ineficientes e a vacina que está sendo comercializada, tem restrições de uso (somente em pessoas de 9 a 45 anos e que já foram infectadas com o vírus dengue anteriormente), a vacina do Butantan é de grande relevância para o controle desta doença.

A tecnologia desenvolvida para esta vacina gerou patentes, inicialmente nos Estados Unidos e posteriormente em mais 10 países (Cuba, México, China, Indonésia, Taiwan, Japão, Austrália, Brasil, Bangladesh e Colômbia). Há pedidos de patente em mais 10 países aguardando análise.

Palavras chave: Dengue, vacina dengue, vírus dengue 1, 2, 3 e 4 atenuados