

# Una alianza por la vacuna contra el **DENGUE**

El agente inmunizante del Instituto Butantan de Brasil, que se encuentra en la etapa final de ensayos clínicos, lleva a una multinacional farmacéutica a firmar acuerdo con esa institución científica paulista por un valor que puede llegar a los 100 millones de dólares

**Rafael Garcia**

PUBLICADO EN ENERO DE 2019

**E**l Instituto Butantan suscribió el pasado 12 de diciembre un acuerdo de colaboración científica y tecnológica en un formato innovador que podrá acelerar el proceso de desarrollo de su vacuna contra el dengue patentada en Estados Unidos, que se encuentra actualmente en la etapa final de ensayos en voluntarios de Brasil, la denominada fase III. En un país más acostumbrado a adquirir tecnologías y servicios científicos en el exterior, este nuevo contrato con la multinacional farmacéutica estadounidense MSD (Merck Sharp & Dohme) altera el sentido de esa tendencia: asegura la entrada de inversiones externas al país y prevé que se compartan datos

experiencia para que los productos desarrollados por ambas entidades asociadas –una pública, la otra privada– puedan llegar más rápido a la gente.

Este acuerdo prevé un aporte inicial al Butantan de 26 millones de dólares que desembolsará MSD, cuya posible vacuna contra el dengue se encuentra en un estadio anterior, para tener acceso a los ensayos clínicos y al proceso de desarrollo del agente inmunizante contra esa enfermedad que produjo el instituto paulista. El laboratorio también se compromete a girarle al instituto un valor adicional que puede llegar hasta los 75 millones de dólares en el transcurso de los próximos 24 meses. También podrán percibirse regalías



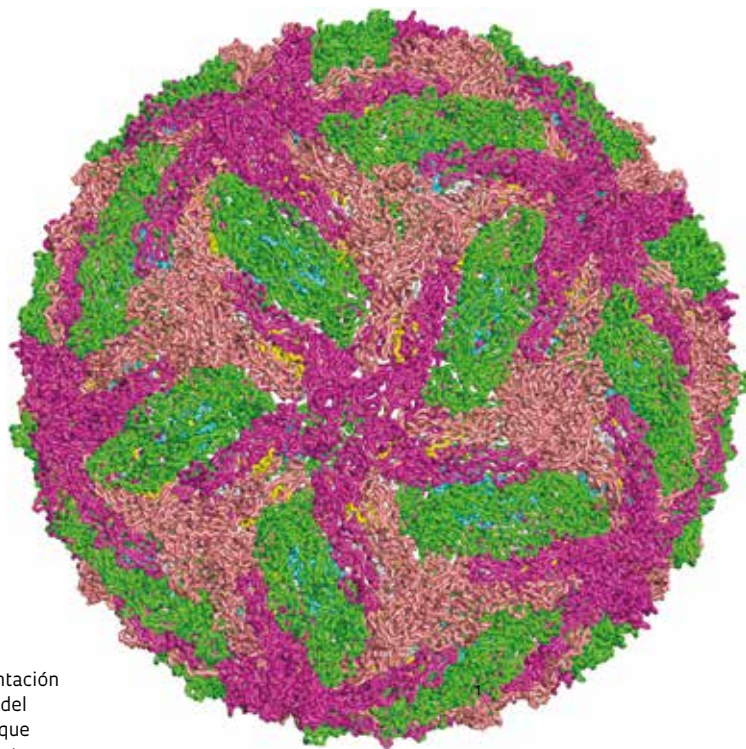


Envasado de vacunas en la fábrica del Instituto Butantan

en caso de que la vacuna de la empresa alcance determinadas metas de comercialización en el exterior. Hasta ahora se han invertido 224 millones de reales en el proyecto de la vacuna de Butantan, provenientes del Banco Nacional de Desarrollo Económico y Social (BNDES), de la FAPESP, de la Fundación Butantan y del Ministerio de Salud de Brasil.

En principio, el Butantan y MSD no competirán en ningún mercado. El instituto ostenta la exclusividad de la producción de la vacuna contra el dengue en Brasil, y MSD posee los derechos en Estados Unidos, Japón, China y Europa. “El Butantan ha logrado posicionarse a un nivel

de excelencia internacional en el desarrollo de vacunas de interés mundial. Esta es la primera transferencia de estas características realizada entre un instituto brasileño y una empresa farmacéutica global”, afirma el médico Dimas Tadeu Covas, director del Butantan. “Es una satisfacción ver que un proyecto que se puso en marcha con estudios financiados por la FAPESP se transforma al cabo de 10 años en un producto que, en algunos años más, podrá salir al mercado mundial”, dijo durante la ceremonia de firma del acuerdo Marco Antonio Zago, presidente de la Fundación y en ese entonces secretario de Salud del Estado de São Paulo.



## La vacuna contra el dengue está ensayándose en 17 mil voluntarios brasileños con edades entre 2 y 59 años

Representación del virus del dengue, que posee cuatro serotipos

Esta alianza fue posible ya que tanto el instituto paulista como el laboratorio estadounidense utilizan como base para sus vacunas un conjunto de linajes del virus del dengue creado mediante modificación genética por el equipo de Stephen Whitehead, del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (Niaid), uno de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, los NIH. Cuando se pusieron en marcha las colaboraciones internacionales para el desarrollo de la vacuna, los NIH definieron de antemano los dominios territoriales que corresponderían a cada uno de sus colaboradores.

La vacuna que el Butantan desarrolló, conocida con la denominación Butantan-DV, está elaborada con virus vivos atenuados (la de MSD también lo será). Su peculiaridad reside en que es tetravalente. Se la diseñó para brindar protección contra los cuatro tipos de virus del dengue, y puede aplicársela en una sola dosis. Sus ensayos clínicos se planificaron para la adecuación del producto a una gran franja etaria, que se extiende desde los 2 hasta los 59 años. Hasta ahora, este agente inmunizante se ha mostrado seguro, con pocas reacciones adversas que son similares a las de otras vacunas. Ninguna otra vacuna contra el

dengue y desarrollada con base en material cedido por los NIH se encuentra en una etapa tan avanzada de investigación. Sanofi Pasteur lanzó a finales del año 2015 su Dengvaxia, el único agente inmunizante contra esta enfermedad disponible actualmente en el mercado, que se desarrolló con una tecnología distinta a la que emplean los NIH. Pero ese producto de la empresa francesa presenta varios problemas: posee una tasa de eficacia relativamente baja (del 60%), puede causar reacciones adversas y se lo contraindica para quienes nunca han tenido dengue.

**E**l acercamiento entre el Butantan y MSD empezó a plasmarse luego de que la vacuna que se creó en el instituto paulista atravesó los ensayos clínicos de la fase II, que demostraron la seguridad del producto y su capacidad para estimular al sistema inmunológico a producir anticuerpos contra los cuatro virus del dengue. Esta etapa ya ha quedado atrás, pero sus resultados aún no han salido publicados en un artículo científico. “Recientemente se remitió el *paper* referente a ese estudio para su publicación, y ahora estamos aguardando la respuesta”, explica Alexander Precioso, director de la División de Ensayos Clí-

nicos del Butantan. “Pero no es necesario publicar el ensayo de la fase II para poner en marcha la fase III. La aprobación de un estudio clínico se concreta en la esfera sanitaria y en la esfera ética”. Luego de que quedan probadas su seguridad y su baja toxicidad en la fase I, una posible vacuna (o un posible medicamento) debe pasar por los ensayos clínicos de la fase II, que comprenden otros aspectos referentes a su seguridad y un estudio terapéutico con una cantidad aún pequeña de participantes, para averiguar si el producto puede ser útil con la finalidad propuesta. La fase III consiste en la realización de un estudio generalmente multicéntrico, con una gran cantidad de voluntarios con perfiles etarios variados, a los efectos de determinar su eficacia y confirmar su perfil de seguridad.

Aun sin haber sido publicados en un estudio científico, los resultados de los ensayos de fase II con la vacuna del Butantan, realizados con 300 voluntarios reclutados por la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (FM-USP), se les comunicaron a MSD y a otras empresas e instituciones, durante reuniones científicas tales como congresos y eventos. “Los resultados de esa fase fueron sumamente prometedores y nos

Una etapa del trabajo de desarrollo de la vacuna contra el dengue en el Instituto Butantan



2

llamaron la atención”, afirma Guilherme Leser, director de Relaciones Gubernamentales e Institucionales de MSD en Brasil. “Empezamos entonces a conversar con el Butantan acerca de la posibilidad de concertar una alianza, dado que el área de mayor prevalencia del dengue en el mundo en aquel momento era Brasil. El país estaba atravesando picos de incidencia de la enfermedad en las regiones sudeste y nordeste, y esa gran cantidad de casos le permitía al Butantan poner en marcha más rápidamente los estudios clínicos de la fase III, que es la última, cuando se evalúa la eficacia de la vacuna”. En 2015 y 2016, Brasil registró alrededor de un millón y medio de casos de la enfermedad. En 2017 y en 2018, esa cifra disminuyó a aproximadamente 240 mil.

El ensayo de fase III de la vacuna del Butantan, con una meta de inclusión de 17 mil personas, con las cuales se realizará un seguimiento durante cinco años, se encuentra bien encauzado y ya está por concluirse. En ese estudio los voluntarios quedarán divididos en tres franjas etarias: de 2 a 7 años, de 8 a 17 años y de 18 a 59 años. Resta completar tan solo el grupo de voluntarios de la franja etaria más joven, dado que resulta más difícil reclutar a los participantes. La difícil-

tad para cerrar ese grupo de voluntarios también obedeció al hecho de que el país registró una cantidad sorprendentemente baja de casos de dengue durante los últimos dos años, y a la necesidad de obtener la autorización de los padres y las madres para que esos niños participen en el estudio clínico. “Existen algunos indicios de que la epidemia de 2019 será mayor que la de 2018”, dice Esper Kallás, docente de la FM-USP y coordinador de uno de los 16 centros clínicos del ensayo. “Al final de 2018, en São Paulo, por ejemplo, están registrándose más casos de dengue que los esperados para este período. Como las epidemias empiezan efectivamente en febrero, es posible que tengamos una cantidad de casos muy alta durante la próxima temporada.”

Los 16 centros clínicos del país que llevan adelante el ensayo están trabajando para llegar a la cantidad de individuos que participan en el estudio. “Para demostrar que la vacuna es eficaz, necesitamos documentar 100 casos de la enfermedad entre voluntarios, pero no hemos llegado aún a esa cantidad”, explica Kallás. Un tercio de los voluntarios corresponde al grupo de control, al cual se le aplica un preparado inocuo, en tanto que a los otros dos tercios se les

aplica la vacuna efectivamente. Cuando se llegue a un centenar enfermos, los investigadores abrirán las fichas de los participantes que se enfermaron y verificarán a cuál grupo pertenecen. En caso de que a casi todos se les hubiera aplicado el placebo, este dato constituirá un indicio muy fuerte de que la vacuna es eficaz. Con todo, el ensayo clínico no culminará en caso de que eso suceda, ni cuando eso suceda. Será aún necesario prestar atención a la protección que brinda la vacuna contra cada serotipo del virus –en Brasil, la mayoría de los casos de dengue corresponde a los tipos 2 y 3– para los distintos perfiles de los pacientes que se enfermaron o no.

“MSD está iniciando ahora los ensayos de la fase II de su vacuna. No hemos definido aún en qué países y cuáles poblaciones pretendemos buscar para los estudios de la fase III”, comenta Leser, del laboratorio farmacéutico. “Nuestra idea es llegar a una cantidad significativa de personas que estuvieron expuestas a serotipos del dengue como el 4, que el Butantan eventualmente no haya registrado con frecuencia en sus test.”

La complementariedad se ubica en la raíz del acuerdo articulado entre la multinacional farmacéutica y el Butantan. En otras palabras: la fase avanzada en que se





La vacuna Dengvaxia, de Sanofi, posee una baja eficacia y solo pueden tomarla quienes ya se hayan infectado con el virus del dengue

encuentra la vacuna contra el dengue del instituto paulista hace que sus datos y su experiencia en la producción del agente inmunizante puedan contribuir para acelerar el programa de la vacuna de MSD. De una manera análoga, la experiencia de la multinacional en el desarrollo, la producción y la realización de estudios clínicos con nuevos inmunizantes puede agilizar la fase final de fabricación y los ensayos clínicos del Butantan. Pese a que se basan en un mismo preparado de virus creado por los NIH, ambas vacunas deberán pasar por la aprobación de las agencias reguladoras.

Existen particularidades en la fórmula final tanto del agente inmunizante contra el dengue del Butantan como en el de MSD. El instituto paulista desarrolló una vacuna con una fórmula multidosis, apuntando inicialmente a inmunizar a la población mediante campañas tales como las que programa periódicamente el Ministerio de Salud de Brasil. En tanto, MSD tiene la idea de atender a un mercado global más fragmentado, caracterizado por una gran demanda de gente que viaja a áreas tropicales. Por eso la empresa priorizará la producción de ampollas de dosis única. La Organización

Mundial de la Salud (OMS) estima que se registran alrededor de 390 millones de infecciones por el virus del dengue anualmente. En caso de que haya cualquier cambio de rumbo, las dos entidades asociadas se comprometen a compartir su experiencia en técnicas de producción sin cobrar regalías adicionales.

**S**egún Covas, del Butantan, el aporte de recursos de MSD podrá servir de apoyo para la realización de actividades relacionadas con el desarrollo de la vacuna contra el dengue e incluso acelerar algunas etapas de ese proceso. “Obviamente, no es posible apresurar la demostración de la eficacia de la vacuna; pero existen procesos de finalización y complementación de infraestructura que pueden agilizarse”, afirma Precioso. De todos modos, es incumbencia del Butantan hallar la mejor manera de utilizar esos fondos. “Se los empleará también en un contexto más general de desarrollo e innovación del instituto”, dice. El acuerdo con la multinacional también comprende eventuales colaboraciones referentes a otras vacunas, tales como la de la hepatitis A y la del VPH, actualmente fabricadas por el Butantan (*lea el*

*texto de la página 43*). A través de MSD, el instituto espera ganar en acceso al mercado internacional, especialmente el de los países pobres y en desarrollo.

Y lo que no faltan son temas por explorarse en el campo del dengue. Aparte del estudio general referente a la fase II de los ensayos clínicos, que aún no ha sido publicado, y del ensayo de fase III aún en marcha, existen otros que se están llevando adelante con la vacuna contra el dengue del Butantan. El laboratorio de Kallás en la USP, por ejemplo, evalúa en qué intensidad activa la respuesta inmune celular este producto, sin por ello involucrar la producción de anticuerpos. “Espero que los estudios contribuyan para entender qué marcadores inmunitarios indican si la persona está protegida o no contra el dengue, que es algo que actualmente todavía no está muy claro”, explica Kallás. ■

#### Proyecto

Dengue: Producción de lotes experimentales de una vacuna tetravalente que pueda actuar contra la enfermedad (n° 08/ 50029-7); **Modalidad** Ayuda a la Investigación – Regular; **Programa** PPSUS; **Investigador responsable** Isaías Raw (Instituto Butantan); **Inversión** R\$ 1.926.149,72 (FAPESP/ CNPq-PPSUS).