

ANAIS DO

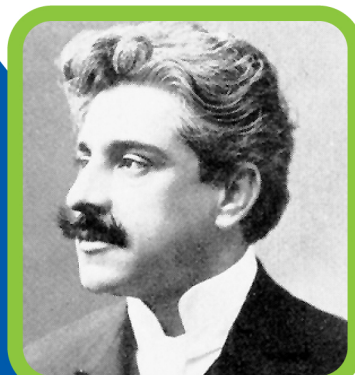
# I SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE IMUNOBIOLOGICOS E SAÚDE HUMANA

EM COMEMORAÇÃO AO  
30º ANIVERSÁRIO DE  
BIO-MANGUINHOS

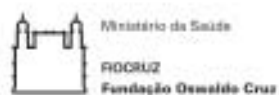
CONFERENCES

# I INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON IMMUNOBIOLOGICALS AND HUMAN HEALTH

CELEBRATION OF THE  
30<sup>TH</sup> BIO-MANGUINHOS  
ANNIVERSARY



INSTITUTO DE TECNOLOGIA  
EM IMUNOBIOLOGICOS  
BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro - Brasil  
2006



ANAIS DO



I SIMPÓSIO  
INTERNACIONAL  
DE IMUNOBIOLOGICOS  
E SAÚDE HUMANA

EM COMEMORAÇÃO AO  
30<sup>º</sup> ANIVERSÁRIO DE  
BIO-MANGUINHOS

---

CONFERENCES



I INTERNATIONAL  
SYMPOSIUM  
ON IMMUNOBIOLOGICALS  
AND HUMAN HEALTH

CELEBRATION OF THE  
30<sup>th</sup> BIO-MANGUINHOS  
ANNIVERSARY



P R E S I D E N T E D E H O N R A

*H O N O R A R Y P R E S I D E N T*

PAULO BUSS

Presidente da Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde  
*President of Oswaldo Cruz Foundation, Ministry of Health*

P R E S I D E N T E E X E C U T I V O

*E X E C U T I V E P R E S I D E N T*

AKIRA HOMMA

Diretor de Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde  
*Director of Bio-Manguinhos, Oswaldo Cruz Foundation, Ministry of Health*

C O M I S S Ã O C I E N T Í F I C A

*S C I E N T I F I C C O M M I T T E E*

Reinaldo Menezes Martins  
(Presidente / *President*)

Ricardo Galler

Antonio de Pádua Barbosa

Antonio Gomes Pinto

Carlos Morel

Darcy Akemi Hokama

Edimilson Migowski

Ellen Jessouroun

Expedito Luna

Fernando Laender

Hermann G. Schatzmayr

João Baptista Risi Jr.

Luiz Antonio Bastos Camacho

Manoel de Jesus Limonta

Marcos da Silva Freire

Nádia Maria Batoreu

O R G A N I Z A Ç Ã O

*O R G A N I Z I N G C O M M I T T E E*

Artur Roberto Couto  
(Coordenação Geral / *General Coordinator*)

Renata Ribeiro Gómez de Sousa  
(Coordenação Executiva / *Executive Coordinator*)

Naia Ramos Maciel

Danielle dos Santos

Isabella Lira Figueiredo

Maria de Lourdes Sousa Maia

Mário Moreira

Maria da Luz Fernandes Leal

C O O P E R A Ç Ã O I N T E R N A C I O N A L D A F I O C R U Z

*I N T E R N A T I O N A L C O O P E R A T I O N O F F I O C R U Z*

JOSÉ ROBERTO FERREIRA

Coordenador da Assessoria de Cooperação Internacional  
*International Cooperation Coordinator*

## A P R E S E N T A Ç Ã O

## P R E S E N T A T I O N

É com grande honra e prazer que apresento esta publicação traduzida como o resultado dos trabalhos expostos durante o I Simpósio Internacional de Imunobiológicos e Saúde Humana realizado em maio de 2006, no Rio de Janeiro, por ocasião do aniversário de 30 anos do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos de Manguinhos, o nosso Bio-Manguinhos.

Com a presença do Ministro da Saúde Agenor Álvares, representantes de várias instituições parceiras, colaboradores e autoridades brasileiras e de outros países na área da saúde, este encontro foi mais um marco na história da Fundação Oswaldo Cruz ao celebrar as três décadas de muita dedicação e empenho de toda a força de trabalho de Bio-Manguinhos.

Lembro de ter utilizado o adjetivo profícuo para qualificar a participação de todos nesta trajetória árdua e gratificante no cenário da saúde no país e também de ter afirmado minha certeza de que os próximos 30 anos, além de profícuos, consolidarão nossas iniciativas e esforços de hoje.

O Brasil convive neste século com problemas antigos e aqueles gerados pela sociedade moderna que demandam soluções urgentes. Estas soluções encontram-se no investimento em pesquisas técnico-científicas desenvolvidas por instituições nacionais. O aspecto científico mostra robustez, porém observamos fragilidade na inovação e nos processos de desenvolvimento tecnológico em saúde. Na superação

destes entraves, algumas iniciativas em curso no país já começam a mostrar resultados satisfatórios como a Lei Federal 11.079, de 2004, que instituiu as parcerias público-privadas (PPPs) e a chamada “Lei de Inovação”(Lei 10.973), decretada também em 2004, que determina medidas de incentivo à inovação e pesquisa científica com o objetivo de capacitação profissional e alcance da autonomia tecnológica.

Outras ações mostram-se igualmente importantes no panorama da saúde brasileira como a criação da Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial - ABDI, a reestruturação do Instituto Nacional de Propriedade Industrial - INPI, o Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde – PROFARMA do BNDES e a modernização dos laboratórios oficiais ao lado da criação da fábrica nacional pública de hemoderivados.

A Fundação Oswaldo Cruz, por meio de seus funcionários, é parte ativa na política de saúde pública brasileira e referência internacional em pesquisa, desenvolvimento tecnológico, produção e prestação de bens e serviços. Ocupa atualmente uma posição estratégica no contexto da saúde ao atuar como apoio ao Sistema Único de Saúde - SUS no papel ativo de proporcionar melhores condições de vida e cidadania aos brasileiros.

Mais uma vez, presto minha homenagem ao Instituto Bio-Manguinhos representado na figura do Dr. Akira Homma. Profissional que orgulha não somente a Fundação Oswaldo Cruz mas a sociedade brasileira pelo exemplo de talento, criatividade e dedicação.

## PAULO MARCHIORI BUSS

PRESIDENTE DA FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ FIOCRUZ  
MEMBRO TITULAR DA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

*PRESIDENT OF OSWALDO CRUZ FOUNDATION FIOCRUZ  
FULL MEMBER OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE*

*It is with great honor and pleasure that I present this publication, translated as the result of the works exhibited during the I International Symposium on Immunobiologicals and Human Health, held in May 2006, in Rio de Janeiro, at the time of 30<sup>th</sup>. Anniversary of the Technology Institute on Immunobiologicals, our Bio-Manguinhos.*

*With the presence of the Health Minister, Agenor Álvares, representatives of several partner institutions, collaborators and Brazilian and foreign health area authorities, this meeting was a milestone in the history of Oswaldo Cruz Foundation, celebrating three decades of great dedication and constant effort from all Bio-Manguinhos' employees.*

*I remember having used the adjective profitable to qualify the participation of everyone in this difficult and gratifying work in the health scenery of Brazil and also of having stated my certainty that the next 30 years, besides being profitable, would consolidate our current efforts and initiatives.*

*Brazil in this century has still been living with its old problems and those generated by the modern society, which demand urgent solutions. Such solutions are found in technical scientific researches developed by national institutions. The scientific aspect shows strength, however we have noticed fragility in the innovation and in the processes of health technological development. To overcome these obstacles, some current initiatives in Brazil are already*

*starting to show satisfactory results, such as Federal Law 11.079 of 2004, which instituted public private partnerships (PPPs) and the so-called "Innovation Law" (Law 10.973), also decreed in 2004, which establishes incentives to scientific research and innovation, with the purpose of providing professional qualification and reaching technological autonomy.*

*Other actions were equally important in the Brazilian health scenery, such as the creation of ABDI – Brazilian Agency for Industrial Development, the re-structuring of INPI – National Institute of Industrial Property, BNDES' (National Bank for Economic Development) PROFARMA – Support Program to Development of the Health Industrial Complex and the modernization of official laboratories, in addition to the creation of the national public factory of hemo-derivatives.*

*Oswaldo Cruz Foundation, through its employees, is an active party to the Brazilian public health policy and an international reference in research, technological development, production and provision of goods and services. It currently holds a strategic position in the health context for acting as a support to SUS – Health Public System, in its effort to provide better life and citizenship conditions to all Brazilians.*

*Once again, I would like to pay my tribute to Bio-Manguinhos Institute, represented by Dr. Akira Homma, a professional that is a pride not only to Oswaldo Cruz Foundation but also to the Brazilian society, for his example of talent, creativity and dedication.*

## A P R E S E N T A Ç Ã O

## P R E S E N T A T I O N

**O I Simpósio Internacional de Imunobiológicos e Saúde Humana, organizado em comemoração ao aniversário de 30 anos de Bio-Manguinhos, no dia 4 de maio de 2006, contou na sua abertura com o então ministro da Saúde José Agenor Álvares da Silva e com a presença de autoridades nacionais da área de saúde pública, além de renomados cientistas brasileiros e do exterior.**

Com a preocupação de buscar a atualização do estágio de desenvolvimento de importantes insumos para a saúde — vacinas, biofármacos e kits de reativos para diagnóstico laboratorial — a agenda de trabalho contemplou os temas mais relevantes nestas áreas, com apresentações e discussões de altíssimo nível, que possibilitaram antever as tendências tecnológicas e potenciais produtos estratégicos para a saúde pública do Brasil e do mundo.

A comemoração dos 30 anos de Bio-Manguinhos propicia também uma análise e reflexão sobre a trajetória desta instituição pública, cuja missão é desenvolver e produzir imunobiológicos necessários ao Sistema Único de Saúde (SUS). Similarmente à criação do Instituto Soroterápico Federal em 1900, Bio-Manguinhos foi criado no rastro da maior epidemia de meningite meningocócica que ocorreu no país, no início da década de 70 e herda as atividades do Departamento de Produção do Instituto Oswaldo Cruz. Fundado em 4 de maio de 1976, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos nasce sob condições desafiadoras: com apenas 26 funcionários, sem demanda assegurada, instalações laboratoriais e tecnologias

de produção obsoleta, além de ausência de uma política de ações futuras.

Outro evento de grande impacto negativo, ocorrido no início da década de 80, foi o desabastecimento de soros imunes de uso terapêutico – antiofídicos e antitóxicos - deflagrado pelo cancelamento da produção por uma multinacional que detinha 90% deste mercado. Tal fato despertou o governo para a precariedade da situação e ensejou a organização e implementação do Programa Nacional de Auto-suficiência de Imunobiológicos (Pasni). Esta iniciativa possibilitou a modernização dos laboratórios públicos produtores de imunobiológicos do país, cujos resultados se refletiram na sua capacitação tecnológica atual.

Com a missão institucional de atender políticas nacionais de saúde e foco em ações prioritárias, Bio-Manguinhos buscou incorporar novas e modernas tecnologias de produção de vacinas, biofármacos e kits de reativos para diagnóstico, conforme descrito abaixo.

- Em 1976, incorporou a tecnologia de produção da vacina contra a meningite meningocócica sg A/C, derivada de polissacarídeos- naquela época, era a vacina bacteriana mais moderna - via transferência de tecnologia do Instituto Mérieux.
- No início de 1980, como parte do Acordo de Cooperação Técnica com o Japão, Bio-Manguinhos incorporou a tecnologia de produção de vacinas virais contra sarampo e poliomielite, com apoio financeiro da Agência de Cooperação Internacional do Japão (Jica, na sigla em inglês), com o aporte tecnológico do Laboratório Biken da Uni-



## AKIRA HOMMA

DIRETOR DO INSTITUTO DE TECNOLOGIA  
EM IMUNOBOLÓGICOS BIO-MANGUINHOS  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

*DIRECTOR OF TECHNOLOGY INSTITUTE  
ON IMMUNOBIOLOGICALS BIO-MANGUINHOS  
OSWALDO CRUZ FOUNDATION*

*The I International Symposium on Immunobiologicals and Human Health, organized in celebration of the 30<sup>th</sup>. Anniversary of Bio-Manguinhos, on May 4, 2006, had in its opening ceremony meeting the presence of the then Health Minister, José Agenor Álvares da Silva, as well as the presence of national authorities in the public health area, in addition to well-known scientists from Brazil and abroad.*

*Aiming at updating the development stage of several important consumables for health – vaccines, biopharmaceutical products and reagents for laboratorial diagnosis – the work agenda has contemplated the most relevant themes in these areas, with high-level presentations and discussions, which have made possible to foresee the technological trends and strategic potential products for the public health in Brazil and in the whole world.*

*The celebration of Bio-Manguinho's 30<sup>th</sup>. Anniversary also provides an analysis and reflection on the course of this public institution, whose mission is to develop and produce immunobiological products necessary to the Health Public System (SUS). Similarly to the creation of the Federal Serum Therapeutic Institute in 1900, Bio-Manguinhos was created during the worst meningococcal meningitis epidemic which has ever occurred in Brazil, in the beginning of the 70's, and inherited the activities of the Production Department of Oswaldo Cruz Institute. Established on May 4, 1976, the Technology Institute on Immunobiologicals Bio-Manguinhos*

*was born under several challenging conditions: with only 26 employees, without any assured demand, obsolete production technologies and laboratory facilities, in addition to a complete lack of a policy of future actions.*

*Another event of great negative impact, which occurred in the beginning of the 80's, was the lack of supply of immune serum of therapeutic use – antiophidians and antitoxics – due to the production cancellation by a multinational which used to hold 90% of this market. Such fact woke up the government for the precarious situation and supported the organization and implementation of the National Program of Self-Sufficiency of Immunobiological products (PASNI). This initiative made possible the modernization of the public laboratories producers of immunobiologicals in Brazil, whose results have reflected in its current technological qualification.*

*With the institutional mission of satisfying national health policies and focusing priority actions, Bio-Manguinhos searched to incorporate new and modern production technologies for vaccines, biopharmaceutical products and reagent kits for diagnosis, as described below.*

- *In 1976, it incorporated the production technology of vaccine against meningococcal meningitis sg A/C, derived from polysaccharides – at that time it was the most modern bacterial vaccine – via technology transfer from Mérieux Institute.*
- *In the beginning of 1980, as part of the Technical Cooperation agreement with Japan, Bio-Manguinhos incorporated the production technology of viral*

# A P R E S E N T A Ç Ã O

## P R E S E N T A T I O N

versidade de Osaka e do Instituto de Pesquisa de Poliomielite do Japão. Mais de 600 milhões de doses da vacina contra poliomielite foram fornecidas ao Programa Nacional de Imunizações (PNI), e com a aplicação de uma estratégia adequada de imunização, o país conseguiu erradicar esta virose há mais de 17 anos. O PNI recebeu também mais de 300 milhões de doses contra o sarampo, o que fez com que há cerca de quatro anos não fossem mais registrados casos desta virose.

- Em 1998, incorporou via transferência de tecnologia da Glaxo SmithKline (GSK), a tecnologia de produção da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), conjugada, na época uma das vacinas mais modernas no mercado internacional. Desde 2001, esta vacina é fornecida em apresentação tetravalente (DTP+Hib), com cooperação do Instituto Butantan.
- A produção da vacina contra febre amarela, cuja produção é realizada de forma contínua por mais de 70 anos, foi modernizada, teve a qualidade aperfeiçoada e, em 2001, foi pré-qualificada pela OMS, permitindo exportação do excesso da produção para a Unicef, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Fundo Rotatório da Organização Pan-americana da Saúde (Opas).
- Bio-Manguinhos vem incorporando tecnologias de produção de biofármacos – alfainterferona 2b humana recombinante e alfaeopetina humana recombinante - produtos derivados de tecnologia recombinante e objeto de transferência de tecnologia de instituições de Cuba.

- Menciono também a tecnologia do teste rápido para diagnóstico de HIV, resultado da transferência de tecnologia do laboratório Chembio, que deve propiciar modernização e facilitar o diagnóstico de importantes enfermidades que acometem o quadro sanitário brasileiro.

Atuando a partir de uma visão de futuro, Bio-Manguinhos vem fortalecendo suas atividades de inovação tecnológica, investindo em vários projetos de desenvolvimento de vacinas bacterianas e virais, biofármacos e kits de reativos para diagnóstico laboratorial. Tem estabelecido parcerias tecnológicas com outros institutos da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e de universidades brasileiras, buscando ampliar e acelerar o desenvolvimento de novos produtos importantes para a saúde pública.

Portanto, com muito orgulho e satisfação, estamos realizando esta comemoração, junto com os parceiros que, durante parte ou na totalidade destas três décadas, acompanharam a criação e o crescimento de Bio-Manguinhos, organização que é hoje parte da história da saúde pública no Brasil. Esperamos daqui a 30 anos, comemorar muito mais.

Agradecemos aos funcionários, que, com grande dedicação e compromisso institucional, contribuíram para que o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos chegasse aos 30 anos comemorando estas conquistas. Da mesma forma, agradecemos à Fiocruz, de cujo sistema temos orgulho de participar e ao Ministério da Saúde pelo apoio contínuo para o fortalecimento de Bio-Manguinhos.

## AKIRA HOMMA

*vaccines against measles and poliomyelitis, with the financial support of JICA (Japan International Cooperation Agency), with the technical support of Biken Laboratory from Osaka University and from the Japan Poliomyelitis Research Institute . More than 600 million doses of the vaccine against poliomyelitis were supplied to the National Immunization Program (PNI), and with use of an adequate immunization strategy, Brazil was able to eradicate such virosis over 17 years ago. PNI also received more than 300 million doses of vaccines against measles, and as a consequence in the last four years no other case of such virosis was recorded.*

- *In 1998, it incorporated, via technology transfer from Glaxo SmithKline (GSK), the production technology of the vaccine against Haemophilus influenzae type b (Hib), conjugate, at that time one of the most modern vaccines in the international market. Since 2001, this vaccine is supplied in a tetravalent presentation (DTP + Hib), with cooperation from Butantan Institute.*
- *The production of the vaccine against yellow fever, which has been continuously carried out for more than 70 years, has been modernized and enhanced its quality, and, in 2001, it was pre-qualified by the World Health Organization, allowing the exportation of its production excess to UNICEF, to the World Health Organization and to the Revolving Fund of the Pan American Health Organization (OPAS).*
- *Bio-Manguinhos has been incorporating production technologies of biopharmaceutical products – recombinant human interferon alpha 2b and*

*recombinant human erythropoietin alpha – products derived from a recombinant technology and object of technology transfer from Cuban institutions.*

- *It should also be mentioned the quick test technology for HIV diagnosis, as a result of technology transfer from Chembio laboratory, which shall propitiate modernization and facilitate the diagnosis of important diseases occurring in Brazil.*

*With a futuristic view, Bio-Manguinhos has been strengthening its technological innovation activities, investing in various development projects of bacterial and viral vaccines, biopharmaceutical products and reagent kits for laboratorial diagnosis. It has established technological partnerships with other Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz) institutes and Brazilian universities, aiming at enlarging and accelerating the development of new important products for public health.*

*Therefore, with great pride and pleasure, we are carrying out this celebration, along with the partners who, throughout these last three decades, have accompanied the creation and growth of Bio-Manguinhos, an organization which is nowadays part of the public health history in Brazil. We hope that 30 years from now we will have much more to celebrate.*

*We thank our employees, who, with great devotion and institutional dedication, have contributed for Bio-Manguinhos to reach this 30<sup>th</sup>. Anniversary celebrating these conquests. Likewise, we thank Fiocruz's permanent support, of which system we are proud to participate and to the Ministry of Health for the continuous support for strengthening of Bio-Manguinhos.*

# A P R E S E N T A Ç Ã O

## P R E S E N T A T I O N

O Brasil mudou muito nas últimas décadas. Ficou claro que as parcerias, bem constituídas, são essenciais para o desenvolvimento acelerado e que não deve haver conflito entre o público e o privado, mas cooperação.

O programa científico do I Simpósio Internacional de Imunobiológicos e Saúde Humana refletiu esse pensamento, reunindo representantes do governo, bem como de organizações internacionais e empresas, públicas e privadas.

Foram apresentados e discutidos temas científicos de grande atualidade e relevantes para a saúde de nossa população, como novas vacinas em desenvolvimento, novos adjuvantes, influenza pandêmica, biofármacos, reativos para diagnósticos e novas formas de administração de vacinas.

Ao mesmo tempo, foram apresentadas as políticas públicas para o desenvolvimento de novos produtos e o fortalecimento da indústria nacional de vacinas. O programa foi enriquecido pelos debates e pelos contatos pessoais que foram favorecidos.

Personalidades do Brasil e do exterior que têm grandes contribuições em suas áreas de conhecimento participaram do simpósio. A estas pessoas, todas com agendas atribuladas, o nosso “muito obrigado”.

O agradecimento se estende aos membros da Comissão Científica, à Comissão Organizadora, aos Parceiros e a todos os colegas que contribuiram com sugestões para que pudéssemos ter um programa científico à altura dos 30 anos de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Obrigado por sua participação e pelo brilhantismo de sua contribuição.

## REINALDO MENEZES MARTINS

CHEFE DA ASSESSORIA CLÍNICA DE BIO-MANGUINHOS  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
PRESIDENTE DA COMISSÃO CIENTÍFICA DO  
I SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE IMUNOBOLÓGICOS E SAÚDE HUMANA

*HEAD OF CLINICAL STUDIES OF BIO-MANGUINHOS  
OSWALDO CRUZ FOUNDATION  
PRESIDENT OF THE SCIENTIFIC COMMITTEE I INTERNATIONAL SYMPOSIUM  
ON IMMUNOBIOLOGICALS AND HUMAN HEALTH*

*Brazil has changed quite a lot in the last decades. It became clear that partnerships, when well constituted, are essential for the accelerated development and that it should not have any conflict between public and private, but only cooperation.*

*The scientific program of the I International Symposium on Immunobiologicals and Human Health has reflected such thought, gathering government representatives, as well as public and private companies and international organizations.*

*Current scientific issues of great importance for the health of our population were presented and discussed, such as new vaccines being developed, new adjuvants, pandemic influenza, biopharmaceutical products, reagents for diagnosis and new routes of vaccine administration.*

*At the same time, public policies for the development of new products and the strengthening of the national industry of vaccines were presented. The program was enriched by the debates and personal contacts, which were favored.*

*Personalities from Brazil and abroad, with great contribution in their respective areas of knowledge, participated in the symposium. We want to express our thanks to all these very busy people that have participated.*

*We are also thankful to the members of the Scientific Committee, to the Organizing Committee, to the Partners and to all colleagues who have contributed with suggestions, so that we could have a scientific program at the level of the 30 Years of Bio-Manguinhos / Fiocruz.*

*Thank you for your participation and for your special contribution.*

# SUMÁRIO

## SUMMARY

### APRESENTAÇÃO / PRESENTATION

PAULO MARCHIORI BUSS

### APRESENTAÇÃO / PRESENTATION

AKIRA HOMMA

### APRESENTAÇÃO/PRESENTATION

REINALDO MENEZES MARTINS

### VACINAS CONTRA HPV/ HPV VACCINES

LUISA L. VILLA

17

DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO E O PAPEL DOS  
PRODUTORES NACIONAIS DE VACINAS NOS PAÍSES EM  
DESENVOLVIMENTO

*TECHNOLOGICAL DEVELOPMENT AND ROLE OF NATIONAL  
VACCINE PRODUCERS IN DEVELOPING COUNTRIES*

JULIE MILSTIEN

30

A IMPORTÂNCIA DAS INFECÇÕES  
PNEUMOCÓCICAS NO BRASIL

*IMPORTANCE OF PNEUMOCOCCAL  
INFECTIONS IN BRAZIL*

LUIZA DE MARILAC MEIRELES BARBOSA

52

### NOVOS ALVOS ANTIGÊNICOS / NEW ANTIGENIC TARGETS

DAVID BRILES /MICHELLE DARRIEUX

58

DESENVOLVIMENTO DE VACINA DENDRÍTICA CONTRA HIV  
NO NORDESTE DO BRASIL: LIÇÕES APRENDIDAS  
*DEVELOPMENT OF DENTRITIC VACCINE AGAINST HIV IN  
NORTHEAST OF BRAZIL: LESSONS LEARNED*

LUIZ CLÁUDIO ARRAES DE ALENCAR

67

### A SITUAÇÃO ATUAL DA INFLUENZA

E O RISCO DA INFLUENZA PANDÊMICA

*THE CURRENT GLOBAL INFLUENZA SITUATION  
AND THE RISK OF PANDEMIC INFLUENZA*

OTÁVIO OLIVA

81

### DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO, AVANÇOS RECENTES

*SEROLOGICAL DIAGNOSIS, RECENT ADVANCES*

JAVAN ESFANDIARI

89

PROGRAMAS DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA  
PARA IMUNOBOLÓGICOS

*PROGRAMS OF SCIENCE AND TECHNOLOGY  
FOR IMMUNOBIOLOGICALS*

MOISÉS GOLDBAUM

102

O PAPEL DO COMÉRCIO EXTERIOR E DA POLÍTICA  
INDUSTRIAL E TECNOLÓGICA PARA O FORTALECIMENTO  
DA INDÚSTRIA

*THE ROLE OF FOREIGN TRADE, TECHNOLOGICAL AND  
INDUSTRIAL POLICY TO STRENGTHEN INDUSTRY*

ADRIANA DIAFÉRIA

108

REGULAÇÃO INTELIGENTE DO SETOR  
DE IMUNOBOLÓGICOS

*INTELLIGENT REGULATION OF THE  
IMMUNOBIOLOGICALS SECTOR*

FLÁVIA CARDOSO DE MELO

124

PAPEL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES  
PARA O FORTALECIMENTO DA INDÚSTRIA DE VACINAS  
NO BRASIL

*THE ROLE OF THE NATIONAL IMMUNIZATION PROGRAM  
TO STRENGTHEN THE VACCINE INDUSTRY IN BRAZIL*

LUIZA DE MARILAC MEIRELES BARBOSA

130



## ANEXO / APPENDANT

VACINAS CONTRA HIV / <i>HIV VACCINES</i> ESPER GEORGES KALLAS	136	DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA TETRAVALENTE CONTRA DENGUE ATENUADA CLASSICAMENTE <i>DEVELOPMENT OF A CLASSICALLY ATTENUATED TETRAVALENT DENGUE VACCINE</i> BRUCE INNIS	209
VACINOLOGIA: PASSADO, PRESENTE E FUTURO <i>VACCINOLOGY: PAST, PRESENT AND FUTURE</i> CIRO DE QUADROS	148	BIOFÁRMACOS, SITUAÇÃO ATUAL E PERSPECTIVAS PARA O BRASIL <i>BIOPHARMACEUTICAL DRUGS, CURRENT SITUATION AND PERSPECTIVES FOR BRAZIL</i> DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO	235
VACINA CONJUGADA E COMBINADA CONTRA SOROTIPOS PNEUMOCÓCICOS E <i>HAEMOPHILUS</i> <i>INFLUENZAE</i> NÃO-TIPO B <i>CONJUGATE AND COMBINED VACCINE AGAINST PNEUMOCOCCAL SOROTYPES AND NON-TYPE B HAEMOPHILUS INFLUENZAE</i> RICARDO RÜTTIMANN	175	DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE VIROSES <i>MOLECULAR DIAGNOSIS OF VIRAL INFECTIONS</i> MARCO AURÉLIO KRIEGER	240
DIAGNÓSTICO DA INFLUENZA E CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR <i>INFLUENZA DIAGNOSIS AND MOLECULAR CHARACTERIZATION</i> STEPHEN LINDSTROM	184	NOVOS ADJUVANTES E NOVAS FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO <i>NEW ADJUVANTS AND NEW WAYS OF DELIVERY</i> LORNE A. BABIUK	257
PLANO DE PREPARAÇÃO DOS ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA PARA A PANDEMIA AVIÁRIA <i>INFLUENZA PANDEMIC PREPAREDNESS PLAN OF THE UNITED STATES OF AMERICA</i> ALICIA POSTEMA	200		

2 DE MAIO, 2006 / *May 2<sup>nd</sup>*, 2006

MESA REDONDA  
VACINAS EM DESENVOLVIMENTO

Coordenação Samuel Goldenberg,  
Diretor do Instituto de Biologia Molecular do Paraná, Paraná, Brasil

*ROUND TABLE*  
*VACCINES IN DEVELOPMENT*

*Chair Samuel Goldenberg,*  
*Director of Paraná Molecular Biology Institute, Paraná, Brazil*

ARTIGO / *PAPER*

---

VACINAS CONTRA HPV

*HPV VACCINES*

LUISA LINA VILLA

ANEXO / *APPENDANT*

---

VACINAS CONTRA HIV

*HIV VACCINES*

ESPER GEORGES KALLAS



## VACINAS CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

**Luisa Lina Villa**

Biologista,  
Departamento de Virologia, Instituto Ludwig de Pesquisa  
para o Câncer, São Paulo, Brasil

### INTRODUÇÃO

As estimativas mundiais indicam que aproximadamente 20% de indivíduos normais estão infectados com HPV e que a cada ano surgem em torno de 500.000 casos novos de câncer do colo do útero, dos quais em torno de 70% ocorrem em países sub-desenvolvidos ou em desenvolvimento. Também estima-se que há entre 10 a 20 vezes mais lesões precursoras destes tumores, o que implica num contingente muito grande de indivíduos afetados. O diagnóstico precoce e o controle destas neoplasias se baseia, há mais de 40 anos, na observação de alterações morfológicas de esfregaços cervicais estabelecido por G. Papanicolaou. Em países onde a citologia oncológica foi ampliada para a maior parte da população, observou-se uma diminuição importante da incidência e mortalidade por este tumor. Infelizmente, uma fração muito pequena, não superior a 15%, da população feminina brasileira está envolvida num programa de prevenção do câncer do colo uterino, o que explica, em parte, as altas incidências desta neoplasia em nosso país. Mas mesmo nos países desenvolvidos, com ampla cobertura da população por programas de prevenção, existe uma porcentagem importante de mulheres que continuam sucumbindo à doença devido a falhas do teste de Papanicolaou.

Há suficientes evidências moleculares e epidemiológicas que comprovam a relação etiológica entre certos tipos de HPV e o câncer do colo do útero e suas lesões precursoras. Recentemente, vários estudos indicaram que a detecção de DNA de HPV, dos tipos de alto risco, no esfregaço celular, prediz a presença de lesão precursora do câncer do colo do útero em pacientes que apresentam resultado negativo ou duvidoso à citologia. Além disso, há boas indicações de que o teste molecular de HPV pode servir como um “controle de

qualidade” da citologia, reduzindo o número de resultados falso-negativos.

Mais de 98% dos tumores de colo de útero são causados por estes vírus<sup>[1]</sup>. Os tipos de HPVs presentes nestes tumores são diferentes daqueles encontrados em lesões benignas da região anogenital, dentre as quais os condilomas são as mais freqüentes, sobretudo entre os jovens ou em pacientes imunodeprimidos. Uma outra patologia que representa bem o impacto das infecções por HPV, apesar de muito rara, é a papilomatose laríngea juvenil, ou papilomatose respiratória recorrente. Esta doença é causada pelos papilomavírus tipos 6 e 11, tipicamente dois vírus de baixo risco oncogênico, uma vez que são encontrados raramente em tumores malignos.

Até o momento têm sido descritos mais de uma centena de HPVs, sendo aproximadamente a metade considerada de alto risco oncogênico. Em neoplasias malignas da região anogenital, de diferentes populações e regiões do mundo, encontram-se mais freqüentemente os tipos 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52, 56 e 58. Destes, o HPV 16 é responsável por aproximadamente metade dos casos de câncer do colo do útero, além de estar envolvido na gênese de outros tumores anogenitais, como tumores de vulva, pênis e ânus.

As infecções por HPV são relativamente comuns em indivíduos normais, variando de 20-40% conforme a idade e o estado imune, sendo mais comuns entre os jovens. A maioria destas infecções regride espontaneamente, sendo na maioria das vezes totalmente assintomática<sup>[2]</sup>. O risco de desenvolvimento de doença está associado a infecções persistentes por estes vírus, sobretudo aquelas que envolvem os tipos de alto risco oncogênico<sup>[3]</sup>. O genoma destes vírus é geneticamente ativo, persistindo na célula após sua integração ao genoma da célula infectada. A progressão tumoral, até o carcinoma invasivo, depende também de fatores ambientais,

como carcinógenos químicos e físicos, ou restritos ao hospedeiro, tais como hormônios, herança genética e resposta imune. A melhor forma de prevenir o HPV é controlar o número de parceiros e usar o preservativo, apesar de não totalmente eficaz. Quaisquer medidas que controlem as infecções por HPV deverão ter um impacto no controle do grande número de patologias a eles associadas. O primeiro impacto deveria refletir-se na diminuição das taxas de lesões precursoras, mas finalmente o objetivo é controlar a incidência do câncer do colo do útero e outras neoplasias associadas a estes vírus.

### PRINCÍPIO DAS VACINAS CONTRA PAPILOMAVÍRUS

Há dois tipos de vacinas que estão sendo testadas em humanos: as profiláticas e as terapêuticas. No primeiro caso visa-se impedir a infecção por alguns tipos desses vírus, enquanto que as vacinas terapêuticas objetivam tratar o indivíduo já infectado ou até o portador de uma lesão causada por HPV. Tais vacinas diferem fundamentalmente quanto à proteína utilizada na imunização: a proteína principal do capsídeo viral – L1 – é o alvo principal das vacinas profiláticas, uma vez que a vacinação deveria gerar respostas imunes capazes de impedir a entrada do vírus na célula; por outro lado, para eliminar células já infectadas e alteradas pelo vírus, devem ocorrer respostas imunes celulares contra as principais proteínas oncogênicas dos HPV – E6 e E7 – as quais vêm sendo empregadas como os principais antígenos de vacinas terapêuticas<sup>[5]</sup>.

O capsídeo dos papilomavirus é constituído por 2 proteínas designadas L1 e L2, sendo L1 a mais abundante. A expressão dos genes tardios L1, ou L1 e L2, nos mais diversos sistemas de expressão (bactérias, leveduras, células de inseto), gera partículas cuja estrutura é muito semelhante aos vírions isolados de lesões naturais. Tais partículas semelhantes a vírus ou VLP (*Virus-Like Particles*), mantêm os epitópos conformacionais contra os quais são disparadas respostas imunes específicas e eficientes em neutralizar os vírions, impedindo sua entrada na célula. Além disso, por não conter o DNA viral, são consideradas seguras. A disponibilidade de VLPs de diferentes papilomavírus impulsionou o desenvolvimento de vacinas profiláticas em animais e humanos.

É igualmente possível sintetizar, nos sistemas acima mencionados, VLPs consistindo de L1/L2 e de uma das proteínas precoces que se dispõem internamente à estrutura do capsídeo viral. Estas partículas passaram a

ser chamadas de VLPs quiméricas, constituindo-se num antígeno vacinal muito atraente, já que poderia ser utilizado tanto na profilaxia quanto no tratamento das lesões associadas ao HPV. Modelos experimentais, empregando a indução de tumores causados por HPV 16 em camundongos, comprovam sua eficácia terapêutica, o que estimulou alguns grupos a proporem sua utilização em humanos como vacinas ao mesmo tempo profiláticas e terapêuticas<sup>[4]</sup>. A eficácia destas vacinas está sendo testada em pacientes com carcinomas avançados de colo do útero. Até o momento os resultados indicam uma precária resposta imune específica aos antígenos virais, provavelmente devido ao fato destas pacientes estarem na sua maioria imunodeprimidas diante do estágio avançado da doença. Os conhecimentos que estão sendo adquiridos, no entanto, serão empregados brevemente em ensaios clínicos envolvendo pacientes com tumores em estágios menos avançados.

Os inúmeros resultados acumulados nos últimos cinco anos indicam um caminho muito promissor para o uso de vacinas no controle de uma série de patologias causadas por HPV que afetam centenas de milhões de indivíduos, a cada ano, em todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento.

### ESTADO ATUAL DE ENSAIOS DE VACINAÇÃO EM HUMANOS COM VACINAS PROFILÁTICAS CONTRA HPV<sup>[7]</sup>

Ensaio clínicos de vacinas profiláticas contra HPV-11, 16 e 18, individualmente, estão em andamento desde 1997. Na maioria destes ensaios injetam-se VLPs de HPVs purificadas a partir de culturas de leveduras ou células de inseto contendo vetores de expressão recombinantes com os genes L1 e/ou L2. Estes sistemas de expressão são muito eficientes, apesar dos processos envolvidos serem demorados e ainda muito caros. De qualquer forma, VLPs purificadas estão sendo injetadas em humanos em ensaios clínicos de diferentes fases em andamento no mundo, sendo na sua maioria estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo.

Os resultados de ensaios clínicos de fase I para vacinas profiláticas contra HPV tipo 11 e o tipo 16 indicaram que a administração da vacina por via sub-cutânea ou intra-muscular é segura, não tendo causado nenhuma reação adversa grave, apenas reações de pequena monta, como dor local e febre por curto espaço de

tempo, semelhantes ao grupo controle que recebeu apenas placebo (salina ou hidróxido de alumínio). Nos ensaios relatados até agora, indivíduos vacinados exibiram uma boa resposta imune avaliada através do aumento da soropositividade aos antígenos virais específicos para cada tipo. Além disso, anticorpos neutralizantes foram detectados em níveis que excedem aqueles observados em indivíduos naturalmente infectados por HPV, indicando que, nestes ensaios, a vacina é imunogênica.

Os resultados de ensaios clínicos de fase II, visando definir a toxicidade e imunogenicidade de vacinas profiláticas contra HPV foram determinantes para a obtenção de resultados que permitiram a realização dos ensaios clínicos de fase III, envolvendo um número grande de indivíduos representativos da população sob risco de exposição ao agente. É notório que as populações sob maior risco de desenvolver o câncer do colo do útero e suas lesões precursoras estão localizadas nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, onde deverão ser realizados os ensaios clínicos de eficácia de tais vacinas. Além de vacinas compostas de VLPs de L1 de HPV-16<sup>[8]</sup>, também estão sendo testadas vacinas contendo 4 antígenos virais, correspondendo aos tipos 6, 11, 16 e 18, em ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. Os resultados iniciais indicam que tanto a vacina bivalente quanto a quadrivalente não causam reações adversas graves sendo, portanto, bem toleradas. Além disso, os níveis de anticorpos produzidos são muitas vezes maiores que aqueles obtidos nas infecções naturais por estes vírus. Deve-se destacar que tais respostas imunes são em sua essência tipo-específicas, isto é, devem proteger contra os tipos de HPVs contidos nas vacinas em teste <sup>[7]</sup>. Há muito interesse, no entanto, em verificar a possibilidade de proteção cruzada, dada a similaridade genética entre diversos tipos de HPV. Os ensaios clínicos em andamento poderão fornecer tais informações ainda não claramente estabelecidas.

Há vários centros em todo o mundo, incluindo o Brasil, onde tais vacinas profiláticas estão sendo testadas. Uma vez que se objetiva impedir a infecção por esses tipos de HPV mais comumente associados a lesões benignas (tipos 6 e 11) ou malignas (tipos 16 e 18), os principais resultados foram obtidos em voluntárias saudáveis, entre 15 e 26 anos de idade, e que tiveram menos de 4 parceiros sexuais, para evitar que já estivessem infectadas pelo HPV. Além disso, os estudos também incluíram crianças e adolescentes de ambos os sexos, homens de 16 a 26 anos de idade e mulheres acima

dos 25 anos de idade. Inúmeros estudos foram feitos ou ainda estão em andamento, sendo a maioria ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. As vacinas são administradas por via intra-muscular, em 3 doses, ao longo de 6 meses.

Os primeiros resultados de eficácia de vacinas profiláticas foram publicados entre 2004 e 2005. Referem-se a duas vacinas compostas de VLPs de HPV, seja contendo dois tipos (16 e 18) <sup>[9]</sup>, seja quatro tipos de HPV (6, 11, 16, 18) <sup>[10]</sup>. As respostas imunes disparadas por ambas foram muito elevadas, tendo-se observado títulos de anticorpos, mais de uma centena de vezes superiores àqueles observados em mulheres da mesma faixa etária naturalmente expostas aos diferentes HPVs em estudo. Estes elevados títulos de anticorpos contra cada um dos tipos de HPV contidos nas vacinas correlacionam-se com a elevada eficácia de prevenção de infecções e lesões causadas pelos mesmos HPVs. No entanto, não são conhecidos os títulos que definem se um indivíduo estará susceptível ou protegido pela vacina. Finalmente, nos dois ensaios clínicos publicados, as vacinas apresentaram elevada eficácia, tendo controlado entre 90 e 100% das infecções pelos tipos de HPV incluídos nas vacinas, além de prevenir entre 95 e 100% das lesões causadas por estes vírus <sup>[9, 10]</sup>.

Os ensaios clínicos de fase III estão em andamento desde 2002, envolvendo dezenas de milhares de voluntários dentre os quais, mulheres jovens, além de mulheres de meia idade, crianças e adolescentes, e homens jovens. Estes estudos estão sendo conduzidos em diversos países, incluído o Brasil. Os primeiros resultados clínicos de fase III publicados se referem à vacina quadrivalente <sup>[11]</sup>. Este ensaio clínico realizado em aproximadamente 12.000 mulheres jovens, das quais metade recebeu placebo e metade a vacina quadrivalente contendo VLPs de HPVs 6, 11, 16, 18, confirmou que a vacina é segura e altamente imunogênica, além de ter uma eficácia de 100% para prevenir as lesões precursoras do câncer do colo do útero. Estes excelentes resultados propiciaram o pedido de licenciamento da vacina pelas agências reguladoras de diferentes países: nos Estados Unidos da América, a *Food and Drug Administration*. Em junho de 2006 a FDA aprovou o uso desta vacina em mulheres de 9 a 26 anos de idade. Até o momento, mais de 80 países no mundo todo aprovaram o uso da vacina quadrivalente com base nos resultados de 4 ensaios clínicos diferentes que incluíram mais de 20.000 mulheres jovens e adolescentes de diferentes países. Os resulta-

dos mostram que, em mulheres que ainda não tinham sido infectadas, a vacina quadrivalente é quase 100% efetiva em prevenir o aparecimento de lesões precursoras do câncer do colo uterino, do câncer vaginal e do câncer vulvar, associados a HPV tipos 16 e 18, assim como de verrugas genitais causadas pela infecção pelos 4 tipos de HPV incluídos na vacina [11-14].

Recentemente, foram publicados os resultados de um estudo internacional de fase III, randomizado, duplo cego, para determinar a eficácia da vacina contra HPV 16 e 18 (bivalente) em mulheres jovens. Neste estudo foram incluídas 18.525 mulheres entre 15 e 25 anos de idade, das quais 9.258 receberam a vacina contra HPV 16/18 e 9.267 receberam uma vacina contra hepatite A nos meses 0, 1 e 6, com uma média de seguimento de quase 15 meses. Neste estudo, a vacina apresentou uma eficácia de 90,4% na prevenção de neoplasia intraepitelial cervical de grau II (CIN II) que continham DNA de HPV 16/18 [15].

Outro estudo clínico de fase III, recentemente publicado, foi realizado para avaliar a eficácia de vacina quadrivalente na prevenção de patologias anogenitais associadas à infecção pelos HPV 6, 11, 16 e 18. Este estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, envolveu 5.455 mulheres entre 16 e 24 de idade, das quais 2.723 receberam a vacina contra HPV 6/11/16/18 e 2.732 receberam o placebo (composto apenas de adjuvante) no dia 1, mês 2 e mês 6. Após a primeira dose, as mulheres foram seguidas em média por 36 meses e examinadas com o objetivo de detectar lesões de vagina, vulva, região perianal e da cérvice uterina. Os resultados mostram que esta vacina apresentou uma eficiência de 100% na prevenção de verrugas genitais, neoplasia intraepitelial ou câncer da vulva ou da vagina, e na incidência de neoplasia intraepitelial cervical, adenocarcinoma in situ ou câncer associados aos HPV tipo 6, 11, 16 ou 18. Além disso, foi observado que as mulheres vacinadas apresentaram 34% menos lesões de vulva, vagina ou da região perianal, e 20% menos de lesões cervicais, independentemente do tipo de HPV considerado (mesmo aqueles não incluídos na vacina)[13].

A questão fundamental da duração das respostas imunes e proteção clínica foi abordada em alguns estudos. Harper e colaboradores[16] e Villa e colaboradores[17] demonstraram, respectivamente, que as vacinas bivalente e quadrivalente protegem por um período mínimo de 5 anos. Mais ainda, observaram-se respostas anamnéticas em mulheres que receberam uma

quarta dose da vacina, 5 anos após a administração das 3 doses regulares[18]. Isto implica que a vacina quadrivalente (e potencialmente a bivalente) dispara respostas imunes de memória, o mais importante indicador de que a proteção conferida por estas vacinas deverá ser de longa duração.

Assim, apesar das diferenças nas formulações das vacinas bivalente e quadrivalente e no desenho dos estudos, os resultados publicados são consistentes e indicam que o regime de três doses de qualquer delas é seguro e altamente eficiente na prevenção de infecções e lesões causadas pelos tipos de HPV contra os quais os indivíduos foram imunizados[19]. Os resultados de eficácia profilática dessas vacinas em homens ainda estão sendo aguardados. O homem sofre igualmente de infecções pelo HPV, mas tem impacto menor comparado às mulheres em relação às lesões clínicas em seu trato anogenital. No entanto, uma vacina eficaz contra tipos comuns de HPV poderia reduzir as taxas de verrugas genitais, lesões no pênis e principalmente lesões anais, incluindo o carcinoma invasivo de ânus cuja incidência está aumentando em todo o mundo. Finalmente, as vacinas profiláticas de HPV têm o potencial de interromper a transmissão do HPV entre parceiros sexuais, com impacto evidente nas taxas de uma das doenças de transmissão sexual mais comuns no Brasil e no mundo.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Programas organizados de rastreamento do câncer de colo do útero, com altas taxas de cobertura populacional, contribuíram para uma redução significativa da incidência do câncer do colo do útero. Entretanto, a implementação, manutenção e ampliação da cobertura em países como o Brasil, dependem de questões técnicas e políticas, além de esbarrar em aspectos sócio-culturais e comportamentais de difícil solução. Além disso, os custos associados ao aumento da cobertura podem ser tão elevados a ponto de colocar o programa todo em risco. Assim, vacinas de alta eficácia contra HPV poderiam ter, a médio e longo prazo, um impacto real e mais expressivo nas taxas de câncer do colo do útero (e de lesões pré-malignas) cujas taxas no Brasil continuam estabilizadas em valores elevados. Por ser uma infecção de transmissão primordialmente sexual, as vacinas profiláticas devem ser administradas em idade anterior ao primeiro coito[19]. Isto implicaria em vacinar crianças/adolescentes de ambos os sexos. Entretanto, a faixa etária

ideal para vacinação depende de uma série de fatores, incluindo o tempo de proteção (duração da resposta imune) que ainda está sendo avaliado pelos ensaios clínicos em andamento (os de seguimento mais prolongado remontam a 5 anos). Além disso, uma questão extremamente importante se refere à necessidade de continuação dos programas de prevenção secundária do câncer do colo do útero baseada no rastreamento periódico da população através do teste de Papanicolaou, isoladamente ou em conjunto com testes de detecção molecular de HPV. De qualquer maneira, é razoável supor que à implementação progressiva da vacinação contra HPV, corresponderá uma alteração na periodicidade da prevenção secundária entre as jovens vacinadas, com intervalos ampliados e redução de custos associados a este programa, a longo prazo.

Uma das maiores dificuldades para introdução das vacinas está no seu elevado custo atual. Alguns países em desenvolvimento poderão se beneficiar das negociações coordenadas por diferentes entidades envolvidas em programas de imunização em tais países, além das iniciativas globais que incluem a Organização Mundial da Saúde, UNICEF, GAVI, Fundação Bill e Melinda Gates, entre outras. Entretanto, muito mais ainda deverá ser feito para disponibilizar a vacina aos que mais dela necessitam.

Uma vez implantados, estes programas deverão ser monitorados para acompanhamento de segurança e eficácia a longo prazo. Aqui a maior dificuldade está na adequação de testes de laboratório de utilização em larga escala. Além disso, programas de vigilância epidemiológica deverão ser implementados para verificar a redução das taxas dos tipos de HPV contidos nas vacinas na população em geral. Finalmente, apesar de

pouco provável, a eventual alteração dos tipos de HPV circulantes na era pós-introdução das vacinas profiláticas, deverá ser continuamente monitorada, o que dependerá da existência de registros integrados de vacinação e de câncer.

Outro aspecto a ser considerado se refere à percepção da necessidade da vacinação contra os tipos mais comuns de HPV, incluindo tanto a população em geral, assim como técnicos da área da saúde, médicos, órgãos governamentais. Sem educação continuada em todos os níveis, será difícil justificar os elevados investimentos que deverão ser feitos. Finalmente, só decisões políticas acertadas poderão acelerar sua introdução nos grupos que mais se beneficiarão (ie, meninas e meninos a partir dos 9 anos de idade), o que em meados de 2007 já está ocorrendo na Austrália, Nova Zelândia, Estados Unidos e alguns países europeus.

Em conclusão, vacinas efetivas e seguras contra HPV poderiam ser importantes instrumentos de prevenção de câncer do colo do útero em todo o mundo, particularmente nos países em desenvolvimento. A expectativa é que em 10 a 20 anos possa ocorrer redução das taxas de incidência das lesões precursoras deste câncer e, paulatinamente, a redução do câncer que é a segunda causa de morte de mulheres por neoplasias em todo o mundo<sup>[20]</sup>. Os resultados recentes indicam, mais ainda, que uma dessas vacinas é eficaz em prevenir parte considerável dos cânceres de vulva e vagina, além das verrugas genitais. Assim, a possibilidade de redução da incidência de lesões benignas e de baixo grau da cérvix uterina poderá ser observada em curto espaço de tempo, reduzindo a carga emocional, social e os custos de manejo de dezenas de milhões de indivíduos jovens a cada ano em todo o mundo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bosch, F.X.; Sanjose, S. Human papillomavirus in cervical cancer. *Curr. Oncol. Rep.*, 2002, 4(2),175-183.
2. Franco, E.L.; Villa, L.L.; Sobrinho, J.; Prado, J.; Rousseau, M.C.; Désy, M.; Rohan, T. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high risk area for cervical cancer. *J. Infect. Dis.*, 1999, 180, 1415-1423.
3. Schlecht, N.F.; Kulaga, S.; Robitaille, J.; Ferreira, S.; Santos, M.; Miyamura, R.A.; Duarte-Franco, E.; Rohan, T.E.; Ferenczy, A.; Villa, L.L.; Franco, E.L. Persistent Human Papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA.*, 2001, 286(24), 3106-3114.
4. Gissmann, L.; Osen, W.; Muller, M.; Jochmus, I. Therapeutic vaccines for human papillomaviruses. *Intervirology*, 2002, 44(2-3), 167-175.

5. Kirnbauer R, Chandrachud LM, O'Neil BW, Wagner ER, Grindlay GJ, Armstrong A, McGarvie GM, Schiller JT, Lowy DR, Campo MS. Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. *Virology*. 1996 219(1):37-44.
6. Schiller JT, Lowy DR. Papillomavirus-like particle vaccines. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;(28):50-4.
7. Stanley, M.A. Human papillomavirus vaccines. *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2002, 4, 15-22.
8. Koutsky, L.A.; Ault, K.A.; Wheeler, C.M.; Brown, D.R.; Barr, E.; Alvarez, F.B.; Chiacchierini, L.M.; Jansen, K.U.; Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347(21), 1645-1651.
9. Harper, D.M.; Franco, E.L.; Wheeler, C.M.; Ferris, D.G.; Jenkins, D.; Schuind, A.; Zahaf, T.; Innis, B.; Naud, P.; De Carvalho, N.S.; Roteli-Martins, C.M.; Teixeira, J.; Blatter, M.M.; Korn, A.P.; Quint, W.; Dubin, G.; GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection of human papillomavirus type 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 364(9447), 1757-1765.
10. Villa, L.L.; Costa, R.L.R.; Petta, C.A.; Andrade, R.P.; Ault, K.A.; Giuliano, A.R.; Wheeler, C.M.; Koutsky, L.A.; Malm, C.; Lehtinen, M.; Skjeldestad, F.E.; Olsson, S.E.; Steinwall, M.; Brown, D.R.; Kurman, R.J.; Ronnett, B.M.; Stoler, M.H.; Ferenczy, A.; Harper, D.M.; Tamms, G.M.; Yu, J.; Lupinacci, L.; Railkar, R.; Taddeo, F.J.; Jansen, K.U.; Esser, M.T.; Sings, H.L.; Saah, A.J.; Barr, E. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.*, 2005, 6(5), 271-278.
11. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356, 1915-1927.
12. Joura, E.A.; Leodolter, S.; Hernandez-Avila, M.; Wheeler, C.M.; Perez, G.; Koutsky, L.A.; Garland, S.M.; Harper, D.M.; Tang, G.W.; Ferris, D.G.; Steben, M.; Jones, R.W.; Bryan, J.; Taddeo, F.J.; Bautista, O.M.; Esser, M.T.; Sings, H.L.; Nelson, M.; Boslego, J.W.; Sattler, C.; Barr, E.; Paavonen, J. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*, 2007, 369(9574), 1693-1702.
13. Garland, S.M.; Hernandez-Avila, M.; Wheeler, C.M.; Perez, G.; Harper, D.M.; Leodolter, S.; Tang, G.W.; Ferris, D.G.; Steben, M.; Bryan, J.; Taddeo, F.J.; Railkar, R.; Esser, M.T.; Sings, H.L.; Nelson, M.; Boslego, J.; Sattler, C.; Barr, E.; Koutsky, L.A.; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356(19), 1928-1943.
14. Ault, K.A.; Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*, 2007, 369(9576), 1861-1868.
15. Paavonen, J.; Jenkins, D.; Bosch, F.X.; Naud, P.; Salmeron, J.; Wheeler, C.M.; Chow, S.N.; Apter, D.L.; Kitchener, H.C.; Castellsague, X.; de Carvalho, N.S.; Skinner, S.R.; Harper, D.M.; Hedrick, J.A.; Jaisamrarn, U.; Limson, G.A.; Dionne, M.; Quint, W.; Spiessens, B.; Peeters, P.; Struyf, F.; Wieting, S.L.; Lehtinen, M.O.; Dubin, G.; HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369(9580), 2161-2170.
16. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin G; HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006 367(9518):1247-55.
17. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, Olsson SE, Hoyer J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgren K, Krogh G, Lehtinen M, Malm C, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Bryan J, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006 95(11):1459-66.
18. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, Iversen OE, Hoyer J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgren K, von Krogh G, Lehtinen M, Paavonen J, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Esser MT, Vuocolo SC, Saah AJ, Barr E. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25(26):4931-9.
19. Markowitz, L.; Dunne, E.; Saraiya, M.; Lawson, H.; Chesson, H.; Unger, E. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007, 56(RR02);1-24. (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5602a1.htm>)
20. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, Franco E. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2004 96(8):604-15.

## VACCINES AGAINST HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV)

**Luisa Lina Villa**

Biologist,

Department of Virology, Ludwig Institute for Cancer  
Research, São Paulo Branch, Brazil

### INTRODUCTION

The world estimates indicate that approximately 20% of normal individuals are infected with HPV and that every year there are around 500,000 new cases of cervical cancer of which around 70% occur in least developed countries and countries under development. It is also estimated that there are from 10 to 20 times more lesions that are precursors of these tumors, what implies a very large number of individuals affected by them. The early diagnosis and control of neoplasms have been based, for more than 40 years, in the observation of morphologic alterations of cervical smears established by G. Papanicolaou. In countries where the oncologic cytology was expanded for most of the population, it was noticed a significant decrease on the incidence and mortality due to this tumor. Unfortunately, a very small portion, not higher than 15% of the Brazilian female population, is involved in a cervical cancer preventive program, what partially explains the high number of this neoplasm in our country. But even in developed countries, in which there is a wide coverage of the population by preventive programs, there is a significant percentage of women that are dying of this disease due to flaws of the Papanicolaou test.

There are enough molecular and epidemiologic evidences that prove the etiologic relationship between certain types of HPV and cervical cancer and its precursory lesions. Recently, several studies point out that DNA detection of the high risk type HPV in cell smears foretells the presence of a lesion that is precursory to the cervical cancer in patients that present negative or doubtful results in the cytology. Besides, there are good signs that the HPV molecular test may serve as a "quality control" of the cytology, reducing the number of false-negative findings.

More than 98% of the cervical tumors are caused by these viruses<sup>[1]</sup>. The types of HPVs that are in these tumors differ from those found in benign lesions of the anogenital area, among which the condylomas are the most frequent, especially among adolescents or in immunodepressed patients. Another pathology that well represents the impact of the infections by HPV, in spite of being quite rare, is the juvenile laryngeal papillomatosis or recurrent respiratory papillomatosis. This disease is caused by papilloma virus types 6 and 11, typically two virus of low oncogenic risk, as they are rarely found in malignant tumors.

Up to the moment there have been described hundredths of HPVs, being half of them deemed of high oncogenic risk. In malignant neoplasms of the anogenital area, of different populations and from different areas of the World, there is the prevalence of types 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52, 56 and 58. Of these, HPV 16 is responsible for approximately half the cases of cervical cancer, besides being involved in the genesis of other anogenital tumors, such as vulva, penises and anus tumors.

The infections by HPV are relatively common in ordinary individuals, varying from 20% to 40%, according to the age and immune status, occurring more often among adolescents. Most of these infections recede spontaneously, and most of the time they are fully asymptomatic<sup>[2]</sup>. The risk to develop a disease is associated to persistent infections by these viruses, mainly those that comprise the high oncogenic risk types<sup>[3]</sup>. These viruses' genome is genetically active, persisting in the cell after its integration to the genome of the infected cell. The tumor progression up to the invasive carcinoma also depends on environmental factors, such as chemical and physical carcinogens, or host-restricted carcinogens, such as hormones, genetic heritage and immune response.

*The best way to prevent the HPV is to control the number of partners and use condoms, despite being not fully effective. Any measures that control the infections by HPV shall impact the control of the great number of pathologies associated to it. The first impact should be reflected in the decrease of the precursory lesion rates, but finally the objective is to control the incidence of cervical cancer and other neoplasms associated to these viruses.*

### **PRINCIPLE OF THE VACCINES AGAINST THE PAPILLOMA VIRUS**

*There are two types of vaccines that are being tested in individuals: the prophylactic and the therapeutic ones. The former aims at preventing the infection by some types of those viruses, while the therapeutic vaccines aim at treating the already infected individual or even some one who has a lesion caused by HPV. Such vaccines essentially differ as to the protein used in the immunization: the main protein of the viral capsid –L1– is the main target of the prophylactic vaccines, once the vaccination should generate immune responses able to prevent the admission of the virus into the cell; on the other hand, to eliminate cells already infected and altered by the virus, there must occur immune cell responses against the main oncogenic proteins of HPV–E6 and E7–, which are being used as the main antigens of therapeutic vaccines<sup>[5]</sup>.*

*The papilloma virus capsid is comprised of 2 proteins referred to as L1 and L2, being L1 the most abundant. The expression of the late genes L1, alone, or L1 and L2, in the most diverse expression systems (bacteria, yeasts, insect cells), generates particles whose structure is quite similar to the virions isolated from natural lesions. Such particles similar to virus, or VLP (Virus-Like Particles), maintain the conformational epitope against which specific immune responses efficient to neutralize virions are discharged, preventing their entry into the cell. Besides, as it does not have viral DNA, they are considered safe. The availability of VLPs from different papilloma virus impelled the development of prophylactic vaccines in animals and humans.*

*It is equally possible to synthesize in the above mentioned systems VLPs comprised of L1/L2 and one of the early proteins that are inside the viral capsid structure. These particles started to be referred to as*

*chimerical VLPs, being a vaccine antigen quite interesting as it could be used both in prophylaxis and in the treatment of the lesions associated to HPV. Experimental models, using the induction of tumors caused by HPV 16 in mice, evidenced its therapeutic effectiveness, and that encouraged some groups to propose its use in human subjects as prophylactic and therapeutic vaccines, at the same time<sup>[4]</sup>. The effectiveness of these vaccines is being tested in patients with advanced cervical cancer. Up to current time, the findings show an insufficient specific immune response to viral antigens, probably due to the fact that most of these patients are immunodepressed in face of the advanced status of the disease. The knowledge that is being acquired, however, shall be used soon in clinical trials covering patients with less advanced tumors.*

*The several findings over the last 5 years show a quite promising direction for the use of vaccines in the control of a series of pathologies caused by HPV that affect hundreds of millions of individuals every year all over the world, mainly in countries in development.*

### **CURRENT STATUS OF VACCINATION TRIALS IN HUMANS WITH PROPHYLACTIC VACCINES AGAINST HPV<sup>[7]</sup>**

*The clinical trials of prophylactic vaccines against HPV-11, 16 and 18, individually, have been in progress since 1997. In most of these trials there is the injection of VLPs of HPVs purified from yeast cultures or insect cells with expression vectors recombining with genes L1 and/or L2. These expression systems are very efficient, despite the involved processes being slow and still very expensive. Anyway, purified VLPs are being injected in humans in clinical trials of different phases in progress worldwide, and most of them are randomized, double-blind, placebo controlled studies.*

*The results of phase I clinical trials for prophylactic vaccines against HPV type 11 and type 16 showed that the administration of subcutaneous or intramuscular vaccine is safe, and did not cause any serious adverse reaction or reactions, only local pain and fever for a short period of time, similar to the control group that just received placebo (saline or aluminum hydroxide). In the trials that have been reported until present time, vaccinated individuals showed a*



good immune response assessed by an increase of seropositivity to viral antigens specific for each type. Besides, neutralizing antibodies were found at levels that exceed those observed in individuals naturally infected by HPV, showing that, in these trials, the vaccine is immunogenic.

The results of the phase II clinical trials, aiming at defining the toxicity and immunogenicity of prophylactic vaccines against HPV, were critical to reach the findings that allowed the accomplishment of the phase III clinical trials, involving a large number of individuals representing the population under risk of exposition to the agent. It is well-known that the populations more likely to develop cervical cancer and its precursory lesions are located in the least developed countries and countries in development, where the clinical trials on the effectiveness of such vaccines shall be performed. Besides, the vaccines comprised of VLPs of L1 of HPV-16<sup>[8]</sup>, vaccines with four (4) viral antigens, corresponding to types 6, 11, 16 and 18, in randomized, double-blind, placebo-controlled trials are also being tested. The early results show that both the bivalent and the quadrivalent vaccine do not cause severe adverse reactions being, thus, well tolerated. Besides, the levels of antibodies produced are many times higher than those obtained in the natural infections caused by these viruses. It must be emphasized that such immune responses are, essentially, specific to species, that is, they must protect against the types of HPVs included in the vaccines under test<sup>[7]</sup>. There is a great interest, however, in checking the possibility of cross protection considering the genetic similarity between several types of HPV. The clinical trials in progress can provide such information that have not been clearly established yet.

There are several centers throughout the world, including Brazil, where such prophylactic vaccines are being tested. As the objective is to prevent the infection by those types of HPV more commonly associated to benign (types 6 and 11) or malign (types 16 and 18) lesions, the main results were obtained in healthy female volunteers, from 15 to 26 years old, who had less than 4 sexual partners, to avoid that they were already infected by HPV. Besides, the studies also included children and adolescents of both genders, 16-26 year old men and women older than 25 years old. Several studies were developed or are still in progress, and most of them are randomized, double-blind, placebo-

controlled studies. The vaccines are administered intramuscularly, in 3 doses, along 6 months.

The first findings on the effectiveness of the prophylactic vaccines were published between 2004 and 2005. They refer to two vaccines composed of VLPs of HPV, either containing two types (16 and 18)<sup>[9]</sup>, or four types of HPV (6, 11, 16, 18)<sup>[10]</sup>. The immune responses induced by both were very high, and it was observed a level of antibodies more than a hundred times higher than those observed in women of the same age group exposed to different HPVs under study. These high levels of antibodies against each type of HPV included in the vaccines are associated with high effectiveness of prevention of infections and lesions caused by the same HPVs. However, the levels that define whether an individual shall be at risk or protected by the vaccine are not known. Finally, in both clinical trials published, the vaccines presented a high effectiveness, and controlled between 90% and 100% of the infections by the types of HPV included in the vaccines, besides preventing between 95% and 100% of the lesions caused by these viruses<sup>[9,10]</sup>.

The phase III clinical trials are in course since 2002, involving dozens of thousands of volunteers, among whom there were young women, besides middle aged women, children and adolescents, and young men. These studies are being carried out in several countries, including Brazil. The phase III clinical trials findings published refer to the quadrivalent vaccine<sup>[11]</sup>. This clinical trial performed in approximately 12,000 young women, in which half received placebo and the other half the quadrivalent vaccine with VLPs of HPVs 6, 11, 16, 18, confirmed that the vaccine is safe and highly immunogenic, besides being 100% effective to prevent the precursory lesions of the cervical cancer. These excellent results allowed the application for vaccine licensing by the regulatory agencies of several countries; in the United States of America, the Food and Drug Administration. In June, 2006, the FDA approved the use of this vaccine in women with ages varying from 9 to 26 years old. Up to this moment, more than 80 countries in the world approved the use of the quadrivalent vaccine based on the results of four different clinical trials that included more than 20,000 young and adolescent women from different countries. The results show that, in women that have not been infected yet, the quadrivalent vaccine is almost 100% effective in the prevention of precur-

sory lesion of the cervical, vaginal and vulva cancer, associated to HPV types 16 and 18, as well as genital warts caused by infection by the 4 types of HPV included in the vaccine<sup>[11-14]</sup>.

Recently, the results of an international, randomized, double-blind phase III study to determine the effectiveness of the vaccine against HPV 16 and 18 (bivalent) in young women have been published. This study included 18,525 women with ages varying from 15 to 25 years old, and, from this number, 9,258 were vaccinated against HPV 16/18 and 9,267 were vaccinated against hepatitis A in months 0, 1 and 6, with a mean follow up of almost 15 months. In this study, the vaccine presented a 90.4% effectiveness in the prevention of the cervical intraepithelial neoplasm grade II (CIN II) that contained DNA of HPV 16/18<sup>[15]</sup>.

Another phase III clinical study, which has been recently published, was carried out to evaluate the effectiveness of the quadrivalent vaccine in the prevention of anogenital pathologies associated to infection by HPV 6, 11, 16 and 18. This randomized, double blind, placebo-controlled study involved 5,455 women with ages varying between 16 and 24 years old, of which 2,723 were vaccinated against HPV 6/11/16/18 and 2,732 received placebo (composed solely of an adjuvant) in day 1, month 2 and month 6. After the first dose, the women were followed, in average, during 36 months and examined aiming at detecting vagina, vulva, perianal and womb cervix lesions. The findings show that this vaccine presented a 100% efficiency regarding the prevention of genital warts, intraepithelial neoplasm or vulvar or vaginal cancer, and incidence of cervical intraepithelial neoplasm, adenocarcinoma in situ or cancer associated to HPV type 6, 11, 16 or 18. Besides, it was observed that the vaccinated women showed 34% less vulvar, vaginal or perianal lesions, and 20% less cervical lesions, irrespective of the type of HPV considered (even those not included in the vaccine)<sup>[13]</sup>.

The critical issues of duration of the immune responses and clinical protection were addressed in some studies. Harper and collaborators<sup>[16]</sup> and Villa and collaborators<sup>[17]</sup> showed, respectively, that the bivalent and the quadrivalent vaccines protect for, at least, 5 years. Further, there were anamnestic responses in women who received the fourth dose of the vaccine 5 years after the administration of the three (3) regular doses<sup>[18]</sup>. This implies that the quadriva-

lent vaccine (and, potentially, the bivalent one) pre malignant immune responses of memory, the most important indicator that these vaccines induce a long term protection.

Thus, in spite of the differences in the formulations of the bivalent and quadrivalent vaccines and in the design of the studies, the published results are consistent and show that the three-dose regime of any of them is safe and highly efficient in the prevention of infections and lesions caused by the types of HPV against which the individuals were immunized<sup>[19]</sup>. The results of the prophylactic effectiveness of these vaccines in men are still being expected. Similarly, man is also subject to infections by HPV, but he is less affected compared to the women in relation to the clinical lesions in the anogenital tract. However, an effective vaccine against common types of HPV could reduce the rates of genital warts, lesions in penis and mainly, anal lesions, including the invasive cancer of anus, the incidence rate of which is increasing all over the world. Finally, the prophylactic HPV vaccines are able to interrupt HPV transmission between sexual partners, with an evident impact on the rates of the most common sexually transmitted diseases in Brazil and in the world.

## FINAL CONSIDERATIONS

Organized screening programs of cervical cancer, with high rates of population coverage, have contributed to a significant reduction on the incidence of cervical cancer. However, the implementation, maintenance and expansion of coverage in countries such as Brazil depend on technical and political issues, besides being impaired by social, cultural and behavioral aspects of difficult solution. Besides, the costs associated to the increase on the coverage can be so high so as to place the whole program at risk. Thus, high effective vaccines against HPV could have, in the medium and long term, an effective and more expressive impact on cervical cancer rates (and premalignant rates), which continue to be high in Brazil. As it is an infection mainly transmitted through sex, the prophylactic vaccines must be administered at an age before the first intercourse<sup>[19]</sup>. This would imply vaccinating children/ adolescents of both sexes. However, the optimal age group for vaccination depends on a series of factors, including the protection time (durati-

on of the immune response) that is still being evaluated by the clinical trials in course (those with a longer follow-up goes back to 5 years). Moreover, an extremely important issue refers to the need to continue the secondary prevention programs of cervical cancer based on periodic screening of people through the Papanicolaou test, either separately or together with tests for HPV molecular detection. Anyway, one can reasonably assume that the progressive implementation of vaccination against HPV shall correspond to a modification in the frequency of secondary prevention among vaccinated young woman, with reduction of costs associated to this program, in the long term.

One of the greatest difficulties for the introduction of the vaccines is their high current cost. Some countries in development may benefit from the negotiations coordinated by different entities involved in immunization programs in such countries, besides the global initiatives that include the World Health Organization, UNICEF, GAVI, Bill and Melinda Gates Foundation, among others. However, there is still much to be done to make the vaccine available to those that require it most.

Once implemented, these programs must be monitored so as to follow-up the safety and effectiveness in the long term. Here the greatest difficulty is the adequacy of large scale lab tests. Besides, epidemiological surveillance programs shall be implemented to check the reduction of the rates of the HPV types included in the vaccines in the general population. Finally, despite being unlikely, the eventual alteration of the types of HPV circulating after the introduction

of the prophylactic vaccines must be continuously monitored, and that will depend on the existence of integrated registers of vaccination and cancer.

Another aspect to be considered refers to the perception of the need of a vaccination against the most common types of HPV, including both the population in general and the health technicians, medical doctors, governmental bodies. Without a continuous education at all levels, it will be difficult to justify the high investments that must be done. Finally, only right political decisions shall be able to accelerate its introduction in the groups that will benefit most from it (i.e., boys and girls as from 9 years old), what in middle 2007 is already occurring in Australia, New Zealand, United States and some European Countries.

Just to conclude, effective and safe vaccines against HPV could be important instruments to prevent cervical cancer all over the world, especially in countries in development. The expectation is that within 10 to 20 years it will be possible to have a decrease in the rates of incidence of lesions preceding this cancer and, gradually, the reduction of the cancer that is the second cause of women's death by neoplasm throughout the world<sup>[20]</sup>. The recent results indicate, further, that one of these vaccines is effective to prevent a significant portion of the vulvar and vaginal cancers, besides genital warts. Therefore, the possibility of reducing the incidence of benign and low grade lesions of the womb cervix may be noticed within a short term period, reducing the emotional and social burdens and the costs of handling dozens of millions of young individuals all over the world each year.

## BIBLIOGRAPHICAL REFERENCES

1. Bosch, F.X.; Sanjose, S. Human papillomavirus in cervical cancer. *Curr. Oncol. Rep.*, 2002, 4(2),175-183.
2. Franco, E.L.; Villa, L.L.; Sobrinho, J.; Prado, J.; Rousseau, M.C.; Désy, M.; Rohan, T. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high risk area for cervical cancer. *J. Infect. Dis.*, 1999, 180, 1415-1423.
3. Schlecht, N.F.; Kulaga, S.; Robitaille, J.; Ferreira, S.; Santos, M.; Miyamura, R.A.; Duarte-Franco, E.; Rohan, T.E.; Ferenczy, A.; Villa, L.L.; Franco, E.L. Persistent Human Papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA.*, 2001, 286(24), 3106-3114.
4. Gissmann, L.; Osen, W.; Muller, M.; Jochmus, I. Therapeutic vaccines for human papillomaviruses. *Intervirology*, 2002, 44(2-3), 167-175.
5. Kirnbauer R, Chandrachud LM, O'Neil BW, Wagner ER, Grindlay GJ, Armstrong A,McGarvie GM, Schiller JT, Lowy DR, Campo

- MS Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. *Virology*. 1996 219(1):37-44.
6. Schiller JT, Lowy DR Papillomavirus-like particle vaccines. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;(28):50-4.
  7. Stanley, M.A. Human papillomavirus vaccines. *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2002, 4, 15-22.
  8. Koutsky, L.A.; Ault, K.A.; Wheeler, C.M.; Brown, D.R.; Barr, E.; Alvarez, F.B.; Chiacchierini, L.M.; Jansen, K.U.; Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347(21), 1645-1651.
  9. Harper, D.M.; Franco, E.L.; Wheeler, C.M.; Ferris, D.G.; Jenkins, D.; Schuind, A.; Zahaf, T.; Innis, B.; Naud, P.; De Carvalho, N.S.; Roteli-Martins, C.M.; Teixeira, J.; Blatter, M.M.; Korn, A.P.; Quint, W.; Dubin, G.; GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection of human papillomavirus type 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet*, 2004, 364(9447), 1757-1765.
  10. Villa, L.L.; Costa, R.L.R.; Petta, C.A.; Andrade, R.P.; Ault, K.A.; Giuliano, A.R.; Wheeler, C.M.; Koutsky, L.A.; Malm, C.; Lehtinen, M.; Skjeldestad, F.E.; Olsson, S.E.; Steinwall, M.; Brown, D.R.; Kurman, R.J.; Ronnett, B.M.; Stoler, M.H.; Ferenczy, A.; Harper, D.M.; Tamms, G.M.; Yu, J.; Lupinacci, L.; Railkar, R.; Taddeo, F.J.; Jansen, K.U.; Esser, M.T.; Sing, H.L.; Saah, A.J.; Barr, E. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.*, 2005, 6(5), 271-278.
  11. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356, 1915-1927.
  12. Joura, E.A.; Leodolter, S.; Hernandez-Avila, M.; Wheeler, C.M.; Perez, G.; Koutsky, L.A.; Garland, S.M.; Harper, D.M.; Tang, G.W.; Ferris, D.G.; Steben, M.; Jones, R.W.; Bryan, J.; Taddeo, F.J.; Bautista, O.M.; Esser, M.T.; Sing, H.L.; Nelson, M.; Boslego, J.W.; Sattler, C.; Barr, E.; Paavonen, J. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*, 2007, 369(9574), 1693-1702.
  13. Garland, S.M.; Hernandez-Avila, M.; Wheeler, C.M.; Perez, G.; Harper, D.M.; Leodolter, S.; Tang, G.W.; Ferris, D.G.; Steben, M.; Bryan, J.; Taddeo, F.J.; Railkar, R.; Esser, M.T.; Sing, H.L.; Nelson, M.; Boslego, J.; Sattler, C.; Barr, E.; Koutsky, L.A.; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356(19), 1928-1943.
  14. Ault, K.A.; Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*, 2007, 369(9576), 1861-1868.
  15. Paavonen, J.; Jenkins, D.; Bosch, F.X.; Naud, P.; Salmeron, J.; Wheeler, C.M.; Chow, S.N.; Apter, D.L.; Kitchener, H.C.; Castellsague, X.; de Carvalho, N.S.; Skinner, S.R.; Harper, D.M.; Hedrick, J.A.; Jaisamrarn, U.; Limson, G.A.; Dionne, M.; Quint, W.; Spiessens, B.; Peeters, P.; Struyf, F.; Wieting, S.L.; Lehtinen, M.O.; Dubin, G.; HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369(9580), 2161-2170.
  16. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin G; HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006 367(9518):1247-55.
  17. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, Olsson SE, Hoyer J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgren K, Krogh G, Lehtinen M, Malm C, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Bryan J, Esser MT, Sing HL, Saah AJ, Barr E. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006 95(11):1459-66.
  18. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, Iversen OE, Hoyer J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgren K, von Krogh G, Lehtinen M, Paavonen J, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Esser MT, Vuocolo SC, Saah AJ, Barr E. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25(26):4931-9.
  19. Markowitz, L.; Dunne, E., Saraiya, M., Lawson, H., Chesson, H., Unger, E. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007, 56(RR02);1-24. (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5602a1.htm>)
  20. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, Franco E. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2004 96(8):604-15.

2 DE MAIO, 2006 / *May 2<sup>nd</sup>, 2006*

CONFERÊNCIA  
DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO  
E O PAPEL DOS PRODUTORES NACIONAIS DE VACINAS  
NOS PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO

Presidente Suresh Jadhav,  
Diretor-Executivo, Instituto Serum, Índia

*CONFERENCE  
TECHNOLOGICAL DEVELOPMENT  
AND ROLE OF NATIONAL VACCINE  
PRODUCERS IN DEVELOPING COUNTRIES*

*President Suresh Jadhav,  
Executive-Director of Serum Institute, India*

ARTIGO / *PAPER*

---

DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO E O PAPEL DOS PRODUTORES NACIONAIS  
DE VACINAS NOS PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO

*TECHNOLOGICAL DEVELOPMENT AND ROLE OF NATIONAL VACCINE  
PRODUCERS IN DEVELOPING COUNTRIES*

JULIE MILSTIEN

## DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO E O PAPEL DOS PRODUTORES NACIONAIS DE VACINAS NOS PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO

**Julie Milstien**

Especialista em vacinas, consultora independente e pesquisadora  
do Centro de Vacinas da Universidade de Maryland em Baltimore, EUA

### RESUMO

Desde o início do Programa Ampliado de Imunizações (PAI) o desenvolvimento das vacinas e o mercado de vacinas nos países em desenvolvimento submeteram-se a um sem número de mudanças. Enquanto muitas vacinas destes países tiveram origem em companhias internacionais, outros tantos países também tiveram a sua própria produção de vacina nacional. Entretanto, com as novas tecnologias que estão sendo incorporadas para a produção das vacinas, o ambiente regulatório em mudança e as fontes de financiamento de novos programas para imunização, o mercado de vacinas do setor público vem se tornando maior e mais lucrativo. Esse incremento desafiou os fabricantes de vacinas dos países em desenvolvimento, com o resultado de que alguns ficaram mais fortes e estão se tornando grandes forças no mercado global de vacinas, enquanto outros desapareceram, incapazes de responder eficazmente aos novos desafios. Um estudo recente da indústria de vacinas para a *Global Alliance for Vaccines and Immunization*- GAVI, avaliou o potencial dos fabricantes de vacinas dos países em desenvolvimento em termos de suas fontes de produto, economia, habilidade em atender às exigências regulatórias, habilidade de ter acesso às novas tecnologias e questões futuras de viabilidade. Os resultados mostraram que alguns desses fabricantes poderiam ser capazes de oferecer de forma altamente competitiva vacinas produzidas a partir de novas tecnologias. Entretanto, existem armadilhas potenciais que devem ser evitadas no planejamento futuro, incluindo a incerteza da demanda, o acesso ao capital, as exigências regulatórias sempre crescentes e questões tais como os direitos de propriedade intelectual que afetarão o acesso às tecnologias. Os pro-

dutores de vacinas dos países em desenvolvimento devem ser capazes de se antecipar a esses desafios. Particularmente importante será um forte embasamento na área de pesquisa e uma capacidade de vislumbrar e adaptar-se às novas tecnologias.

### A HISTÓRIA DO DESENVOLVIMENTO DA VACINA

#### DESENVOLVIMENTO INICIAL

A vacinação começou há cerca de 200 anos com o uso por Jenner do vírus da varíola bovina (em 1796) como proteção contra a varíola humana. A produção de vacina contra a varíola humana evoluiu logo da passagem do vírus por inoculação de pessoa a pessoa para o cultivo nos flancos de animais - um processo que obviamente não se enquadra nos padrões atuais da *Good Manufacturing Practice (GMP)*.

A tecnologia para produção de vacina contra varíola foi introduzida em diversos países, incluindo o Brasil,<sup>[1]</sup> e disseminou-se durante a iniciativa de erradicação da varíola promovida pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

Um segundo importante produto foi a vacina contra a raiva, desenvolvida primeiramente por Louis Pasteur em 1885. Através da rede de conhecimentos do Instituto Pasteur, essa tecnologia foi divulgada para muitos países em desenvolvimento. A tecnologia pouco mudou da original, envolvendo o uso do tecido neural animal como um substrato e existe ainda em alguns países, apesar dos novos métodos para a produção de vacinas contra raiva. Além de exportar esta tecnologia, o Instituto Pasteur treinou muitos virologistas eminentes, incluindo Oswaldo Cruz, a quem esta instituição presta homenagem.

A vacina da febre amarela é outra vacina com uma história internacional de desenvolvimento. Com a capacidade de propagação do vírus da febre amarela nas membranas de ovos embrionários de galinha, a tecnologia para produzir as vacinas da febre amarela tornou-se disponível.<sup>[2]</sup> De fato, a Fundação Oswaldo Cruz acolheu e desenvolveu inicialmente esta tecnologia. E as vacinas contra febre amarela são fabricadas aqui por mais de 50 anos. A tecnologia de produção da vacina contra a febre amarela foi transferida, subseqüentemente, através da Fundação Rockefeller, para a Nigéria, enquanto o Instituto Pasteur no Senegal começou a produção da vacina da febre amarela com tecnologia desenvolvida parcialmente no local.

Uma quarta vacina, parte da fase original do Programa Ampliado de Imunizações (PAI), a *Bacille Calmette-Guerin (BCG)*, novamente desenvolvida pelo Instituto Pasteur, foi produzida também em diversos países em desenvolvimento, incluindo o Vietnã e o Senegal. Subseqüentemente, através de um acordo com a Organização Mundial da Saúde, o *Statens Seruminstituut* na Dinamarca serviu como consultor técnico para produtores de vacinas em inúmeros países de meados dos anos 1970<sup>[3]</sup> até 1997.

Estes são apenas alguns exemplos da história da produção de vacinas em países em desenvolvimento no período inicial da atividade. Quando a produção foi estabelecida, estes produtores nacionais, geralmente laboratórios de saúde pública e com os colaboradores bilaterais como o Instituto Pasteur ou a Fundação Rockefeller, alcançaram um alto nível de sofisticação. As normas regulatórias e a padronização dos processos produtivos estavam apenas começando. De 1940 para 1950, avanços significativos na compreensão do controle biológico dos processos mudaram o cenário da produção vacinal. Um exemplo é o sistema quantitativo de lote semente, que foi desenvolvido aqui no Rio de Janeiro, para a vacina da febre amarela, em 1941.<sup>[4]</sup>

Muitos dos fabricantes de países em desenvolvimento não evoluíram, desta forma, alguns destes fabricantes interromperam a produção. O declínio da produção de vacinas nacionais pelo setor público e o sucesso crescente do PAI fizeram crescer o papel das empresas multinacionais no fornecimento de vacinas para o mundo em desenvolvimento.

## MATURAÇÃO

Quando o PAI foi iniciado em 1974, as vacinas incluídas foram a BCG, a difteria – tétano - coqueluche (DTP), o toxóide tetânico (TT), as vacinas contra o sarampo e oral contra poliomielite (OPV). Como foi mencionado acima, alguns países possuíam condições de produzir essas vacinas. Outros podiam comprá-las de fabricantes conhecidos. Mas muitos países não tinham nenhuma fonte confiável para obtenção das vacinas. Conseqüentemente, a Divisão de Suprimento do Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e o Fundo Rotativo da Organização Panamericana de Saúde começaram a comprar essas vacinas em nome dos países em desenvolvimento. Estas instituições faziam propostas a fabricantes conhecidos, a maior parte nos Estados Unidos, Europa e Japão, estabelecendo concorrência com base no preço. Para garantir a qualidade, a Organização Mundial de Saúde foi solicitada a recomendar estas ações e o primeiro procedimento para isto foi definido em 1987.<sup>[5]</sup> A maioria dos fabricantes que forneciam vacinas eram europeus com produção em larga escala e condições de fornecer produtos e fixar o preço de forma vantajosa por conta da economia de escala e eventual capacidade ociosa dos equipamentos de produção. Poucos fabricantes dos países do Pacto de Varsóvia forneceram produtos com condições de distribuição especial, e um fornecedor de um país em desenvolvimento, o Instituto Pasteur de Dacar, Senegal, foi incluído, fornecendo primeiro BCG e, posteriormente, vacinas contra febre amarela.

Em meados dos anos 1990, um segundo fornecedor de um país em desenvolvimento, o Serum Institute da Índia, e eventualmente um terceiro, Biofarma, da Indonésia, juntaram-se ao grupo dos fornecedores, mas representativamente estavam em minoria.

As demandas do UNICEF e da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), requerendo medidas de pré-qualificação dos produtos e supervisão pelas autoridades regulatórias nacionais dos países de fabricação, transformaram estes produtores em elementos potenciais no mercado produtor, com capacidade competitiva e uma chancela de qualidade. As exigências regulatórias e as exigências de fabricação, entretanto, continuaram a evoluir, tornando mais difícil a obtenção do status de pré-qualificação.

As características do mercado de vacinas, durante este período de maturação, incluíram o uso de tecnologias conhecidas, doses de vacinas por baixo custo, o desenvolvimento de um ambiente regulatório rigoroso e a comercialização crescente das vacinas com a predominância de fabricantes multinacionais no mercado global.

## EXPANSÃO TECNOLÓGICA

Em 1992, a Organização Mundial de Saúde propôs a adição de um sétimo antígeno: vacina contra a hepatite B, aos programas de imunização mundiais,<sup>[6]</sup> o primeiro antígeno novo a ser adicionado para o uso global desde o início do programa.<sup>[7]</sup> Isto foi revolucionário no sentido de que a maioria de vacinas da hepatite B eram produzidas pela tecnologia de DNA recombinante. Pensava-se, naquela época, que a tecnologia recombinante era demasiado complexa para ser usada por fabricantes de países em desenvolvimento. Em 1999, dois fabricantes coreanos tiveram as vacinas recombinantes da hepatite B colocadas no mercado global.<sup>[8]</sup> Esta conquista foi logo seguida por fabricantes da Índia e de Cuba com vacinas adicionais contra hepatite B e que foram incluídas à lista de pré-qualificados pela Organização Mundial de Saúde.<sup>[9]</sup>

Entretanto, à medida que novas vacinas eram introduzidas nos países industrializados (tais como a *Haemophilus influenzae* tipo b - Hib, coqueluche acelular, sarampo, caxumba e rubéola) criou-se uma polêmica entre os produtos utilizados nos programas de saúde pública dos países industrializados daqueles usados nos países em desenvolvimento. A possibilidade de determinar preços de acordo com os diferentes mercados, a partir de uma economia de escala, tornou-se limitada quando o mercado de ponta começou a utilizar apresentações diferentes (por exemplo, doses únicas e sem Thimerosal) ou um produto completamente diferente (como IPV em vez de OPV). Fabricantes de países industrializados começaram a deixar o mercado global em favor de mercados com expectativa de retorno mais elevado dos investimentos. Este fato abriu as portas dos mercados globais aos produtores dos países em desenvolvimento no fornecimento das vacinas de uso tradicional. Caso estes fornecedores não pudessem fornecer produtos de qualidade aos vários mercados, os preços cobrados por vacinas tradicionais aumentariam extremamente.

Talvez o fator individual mais importante na expansão tecnológica a impactar os produtores dos paí-

ses em desenvolvimento tenha sido a criação da *Global Alliance for Vaccines and Immunization* - GAVI com recursos para a compra de vacinas e auxílio para a introdução de novas vacinas contra doenças prioritárias até mesmo nos países mais pobres. Uma das prioridades da Gavi foi a introdução do antígeno HIB idealizado de forma combinada. Quando esta decisão foi tomada não havia o produto de forma combinada (incluindo DTP-Hep B, DTP-Hib, e DTP-Hib-Hep B) fabricado por produtores dos países em desenvolvimento. Mas com a disponibilização dos fundos para financiamento destes produtos, as vacinas combinadas assumiram o topo da lista de prioridades para muitos desses fabricantes.

Paralelamente ao aumento de recursos financeiros no mercado global de vacinas, os fabricantes reconheceram a importância de uma área fortalecida de pesquisa e desenvolvimento, competência no próprio processo de desenvolvimento, habilidade de acesso às novas tecnologias considerando questões de propriedade intelectual, como também a supervisão das autoridades regulatórias. Essas premissas definiram o cenário do que promete ser uma grande mudança no mercado de vacinas nas décadas iniciais do século XXI.

## O MERCADO DE VACINA COMO ELE EXISTE HOJE

### EVOLUÇÃO DO PREÇO

A característica que definia as vacinas tradicionais dos anos de 1990, no mercado público internacional, era seu preço baixo. Isto está mudando, até mesmo o preço das vacinas tradicionais está aumentando, enquanto os valores para novas vacinas nos países industrializados representam dezenas e até mesmo centenas de dólares por dose.

TABELA 1. PREÇOS DAS VACINAS NOS  
VÁRIOS MERCADOS, 2005

Tipo de Produto	Setor Público global	Setor Público USA	Privados USA
Vacinas Clássicas	\$0.09 - \$0.90	\$9 - \$30	\$21 - \$40
Vacinas Modernas	\$1.30 - \$3.80	\$43 - \$75	\$63 - \$118

Fonte: [http://www.cdc.gov/nip/vfc/cdc\\_vac\\_price\\_list.htm](http://www.cdc.gov/nip/vfc/cdc_vac_price_list.htm); UNICEF Supply Division. Menu de Produto para Vacinas fornecidas pela UNICEF para a Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI), 4 de Dezembro de 2005, em [http://www.unicef.org/supply/files/GAVI\\_Product\\_Menu.pdf](http://www.unicef.org/supply/files/GAVI_Product_Menu.pdf).



## MERCADO MAIOR

A quantidade total de dinheiro no mercado do setor público está aumentando (Figura 1). Parte disso é devido à compra de OPV para a iniciativa de erradicação da pólio, um mercado que se espera estar limitado para os próximos cinco anos. Entretanto, é crescente a importância do mercado suprido pela GAVI, atualmente focado em novas vacinas. Esse mercado tem a maior Taxa Composta de Crescimento Anual (GAGR), que mostra a sua força em termos de potencial para estimular os investimentos. Isto é que torna o mercado da GAVI mais atraente às empresas multinacionais e aos fabricantes dos países em desenvolvimento e é o combustível que alimenta a inovação no mercado global de vacinas hoje em dia.

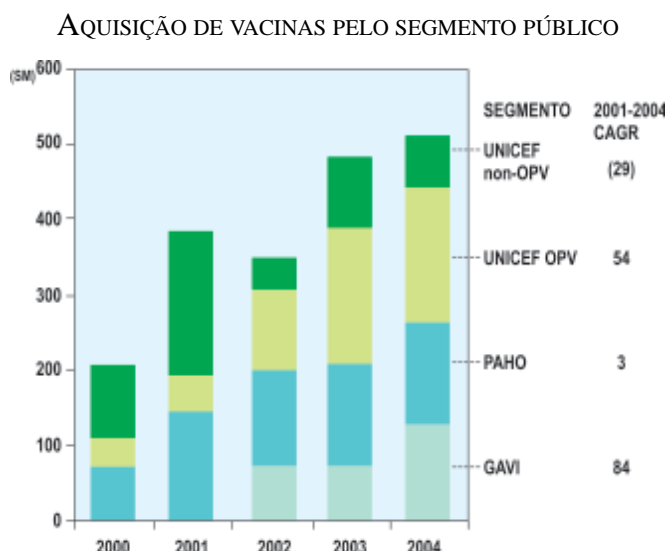


Figura 1. Participação no mercado do setor público de vacinas, incluindo o valor do composto anual de crescimento (CAGR, em inglês). As contribuições da GAVI representam um fator de aumento crescente.

Fonte: Boston Consulting Group. Cadeia de suprimentos global de vacinas: a troca de papéis dos fabricantes, relatório comissionado pela GAVI para a OMS e o Banco Mundial, 2005 (Estudo da Indústria) <sup>121</sup>

Fabricantes de vacinas dos países em desenvolvimento estão mais fortes, conforme definidos pelo mercado da GAVI.

Atualmente, 12 fabricantes de países em desenvolvimento em sete países (a República da Coreia está incluída nesta lista por razões históricas, embora não seja classificada agora como um país em desenvolvimento) possuem produtos pré-qualificados pela Organização Mundial de Saúde. Diversos desses fabricantes desempenham um

papel enorme no mercado vacinal global. Um fabricante indiano sozinho reivindica ser o maior produtor de vacinas para sarampo e da tetravalente no mundo, e que uma em cada duas crianças no mundo foi vacinada com seus produtos<sup>[10]</sup>. No início dos anos 1990, havia pelo menos 55 países com fabricação vacinal, executada na maior parte por produtores do setor público. <sup>11</sup> Nesse mesmo período, nenhum desses fabricantes de países em desenvolvimento teve influência no mercado global.

Um estudo recente da indústria de vacinas analisou a importância dos fabricantes de países em desenvolvimento como um grupo no mercado global. Os fornecedores estudados estão incluídos na tabela 2.

TABELA 2. OS FABRICANTES ESTUDADOS PELO BOSTON CONSULTING GROUP. MERCADO GLOBAL DE VACINAS: TROCA DE PAPÉIS DOS FABRICANTES. RELATÓRIO COMISSONADO PARA A GAVI PELA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE E BANCO MUNDIAL, 2005

País	Fabricante	Produtos Pré-qualificados
Fabricantes de países em desenvolvimento		
Brasil	Bio-Manguinhos Instituto Butantan	*
China	Chengdu Institute of Biological Products Shenzhen Aventis - Pasteur Shenzhen Kangtai Shanghai Institute of Biological Products Sinovac	
Cuba	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología Finlay Institute	*
India	Biological E Limited Bharat Biotech International Ltd Panacea Biotech Serum Institute of India Shantha Biotech	* * *
Indonésia	PT Biofarma (Parsera)	*
Korea	Berna Green Cross LG Life Sciences	* *
México	Birmex	
Fabricantes de países industrializados <sup>1</sup>		
Bélgica	GlaxoSmithKline Biologicals	*
França	Sanofi - Pasteur	*
Itália	Chiron	*
Suíça	Berna Biotech AG	*
EUA	Merck & Co (Vaccine Division) Wyeth Vaccines	* *

O estudo mostrou que alguns dos fornecedores estudados focalizaram o mercado da GAVI e suas contribuições poderiam ser definidas em termos de importância relativa para o mercado GAVI, quando comparado com a importância relativa do mercado GAVI para suas contribuições. É interessante observar que as empresas consideradas mais bem sucedidas nesta análise (alta em ambas áreas) contribuem com 83% de vendas de agências públicas.

De maior relevância para o papel atual é a importância relativa, no quadrante superior direito, dos países produtores em desenvolvimento, quatro países dentre seis na posição de relevância no setor de saúde pública global. Em contraste, existe um grupo de fabricantes de elevada participação, no quadrante inferior direito, o qual é menos focado no mercado da GAVI, embora de importância potencial para aquele mercado. Estes são fornecedores que estão inicialmente focados em seus mercados domésticos. Os fabricantes de países industrializados dominam esse grupo, que também inclui fabricantes do setor público baseados em outros países, tal como o Brasil.

MNC = Corporações Multinacionais

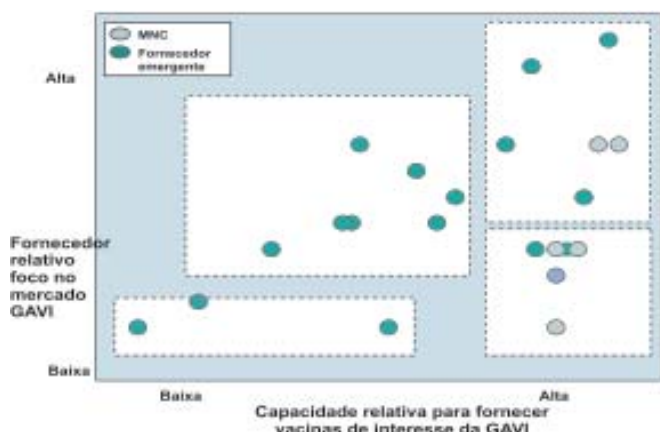


Figura 2. Classificação dos produtores de vacinas em relação à GAVI - Fonte: Estudos da Indústria <sup>[12]</sup>

## A MUDANÇA DO PAPEL DOS FABRICANTES DE VACINAS DE PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO

FONTE

Como ilustrado na figura 3, há 65 candidatos vacinais de interesse potencial para a GAVI entre fornecedores emergentes, e entre os fornecedores multinacio-

nais há 23 candidatos de interesse potencial. Entretanto, conforme mostrado na figura, os estágios de desenvolvimento desses projetos variam significativamente dentro de cada vacina e cada companhia. Os dados documentados por este estudo e sumariados na figura 3, representam pela primeira vez que a indústria de produção de vacinas de países em desenvolvimento foi vista como uma fonte potencial de novas vacinas para programas globais de imunização. Talvez estes produtos possam tornar-se mais importantes para mercados em desenvolvimento, do que os do mundo industrializado. As implicações desta observação são profundas para a futura viabilização de vacinas que possam atingir metas de imunização no mundo em desenvolvimento contra doenças prioritárias e de importância global.

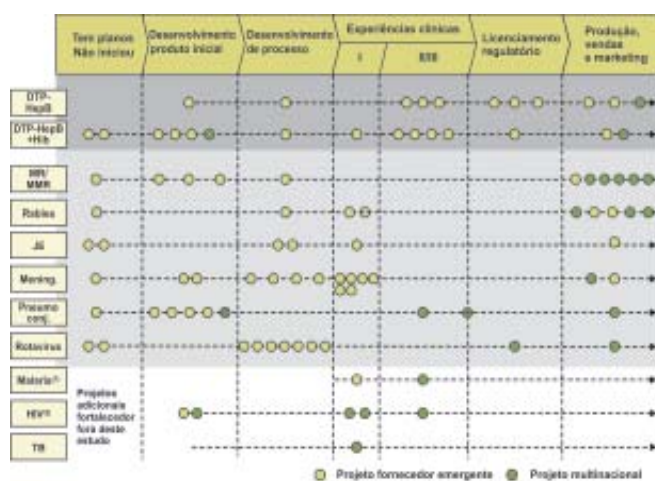


Figura 3. Fontes vacinais para os fabricantes atuais que fornecem para os programas de imunização do setor público, analisados pela fase de desenvolvimento. Fonte: Estudos da Indústria <sup>[12]</sup>

## TECNOLOGIAS

Para competir no mercado global com produtos inovadores, um fabricante tem duas necessidades críticas além dos fatores necessários para a produção de vacinas tradicionais: a capacidade de acessar as plataformas-chaves de tecnologia (por exemplo, as tecnologias da conjugação para Hib e vacinas de meningite conjugada), e uma competência em desenvolver e ampliar estas tecnologias. Companhias com produtos primários, para garantir confiabilidade, devem ter os requisitos acima. A figura 4 indica a participação de 15 fornecedores emergentes estudados nas tecnologias de plataforma-chave para a produção de vacinas novas que já estão desenvolvidas.

Se a tecnologia estiver verdadeiramente estabelecida, será indicada por uma cruz, e sombreado (que indica a tecnologia usada em um produto já introduzido no mercado). As companhias que estão justamente iniciando o processo são indicadas por um círculo. Está claro, a partir da figura 4, que 14 dos 15 fabricantes incluídos dominaram a tecnologia de DNA recombinante nos produtos que já produzem e introduzem no mercado. É menor o número de fabricantes que estão usando tecnologias de conjugação nas vacinas que introduzem no mercado, mas diversos têm as tecnologias de conjugação desenvolvidas no próprio país. Menos comum é a habilidade de desenvolver células em culturas com microcarreadores ou desenvolver construções virais, tecnologias necessárias na produção de vacinas contra o rotavírus. Talvez o último progresso tenha sido adquirido nos adjuvantes e distribuição de tecnologia, o que pode ser de extrema importância para futuras vacinas

Aqueles fabricantes com uma preponderância de círculos sobre cruzes necessitam indubitavelmente mais ênfase no desenvolvimento do processo; aqueles com nenhum círculo limitaram suas opções futuras.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
Manipulação viral	*		X	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X
Construções virais		*							*	X	X		X		
Microcarreador						X			*	X			X		
Cultura de Célula	*		X	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X
Engenharia genética recombinante	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Conjugação	X		X	X	*	*	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Construções BCG			X	X	X	X			X	X		X	X	X	
Manipulação BCG					X					*				*	
Adjuvantes tecnologia de administração						*			*	*	*	X		*	

  Tecnologia usada na produção, 2004   
X Tecnologia atual   
● Tecnologia em desenvolvimento

Figura 4. Especialidade em tecnologias de processo entre fornecedores emergentes.

Fonte: Estudos da Indústria <sup>[12]</sup>

## PARCERIAS PARA TER ACESSO ÀS TECNOLOGIAS

Para ter acesso às novas tecnologias existem duas trilhas principais: pesquisa e parcerias locais. É extraordinário que 15 dos 17 fabricantes estudados estejam utilizando parcerias para ter acesso às tecnologias (figura 5). Todos estão em parcerias com instituições acadêmi-

cas (um termo que contempla também instituições de pesquisa tais como os Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos); seis com outros fornecedores emergentes e cinco com firmas de biotecnologia. Oito dos fabricantes estudados estão em parceria com corporações multinacionais (MNCs), apesar do fato de que tais parcerias poderiam limitar a capacidade de obter lucros totais a partir da produção por causa das restrições mercadológicas.

## PROPRIEDADE INTELECTUAL

Embora dentre os 14 fabricantes de países em desenvolvimento- ao responderem questões sobre propriedade intelectual e patentes- um número de 9 considerem tais questões uma barreira ao acesso à tecnologia, algumas questões mais específicas revelaram áreas de preocupação. Enquanto, há algum tempo, expertise significava um limitador no desenvolvimento de novas vacinas, atualmente a questão das patentes está se tornando mais importante e algumas questões foram especificamente apontadas. Alguns produtores consideram a habilidade de avaliar e gerir a propriedade intelectual de fundamental importância para determinados produtos e suas origens e alguns destes já utilizam os serviços de consultores especializados. Contudo, cerca de metade dos entrevistados ainda sinaliza a necessidade de mais expertise e informação nesta área e com o estabelecimento de datas limites, pela Organização Mundial do Comércio, para proteção de patentes e que são levadas a efeito nos países desenvolvidos.

## PARCERIAS TÉCNICAS DE FORNECEDORES EMERGENTES



Figura 5. Os tipos de parcerias ocupadas com fornecedores emergentes para ter acesso à fonte de novas tecnologias.

Fonte: Estudos da Indústria <sup>[12]</sup>

## AMBIENTE REGULATÓRIO

O fato de que houve um aumento nos produtos pré-qualificados dos fabricantes de países em desenvolvimento reconhece a força dos fabricantes e das autoridades regulatórias que os supervisionam. Atualmente 27/63 produtos pré-qualificados são de fabricantes de países em desenvolvimento<sup>[9]</sup>. Este aumento ocorreu apesar do fato de que o processo de pré-qualificação tornou-se mais bem definido e mais rigoroso. Um pré-requisito chave é a conformidade com a *Good Manufacturing Practice (GMP)* na fabricação, com o objetivo de garantir segurança e eficácia consistentes. Um outro pré-requisito é a capacidade de executar testes clínicos como estabelecidos pelas normas de *Good Clinical Practice (GCP)*.

## DESAFIOS FUTUROS DOS FABRICANTES DE VACINA DOS PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO

### PERFIL LIMITADO DO PRODUTO

É um clichê entre os casos de sucesso na produção de vacinas que a dependência muito estrita em uma linha limitada de produtos pode gerar mais suscetibilidades às variações do mercado. Um tema potencial para os fabricantes de vacinas dos países em desenvolvimento é que seus focos são limitados por vacinas, assim como a dependência ao mercado público global para sobreviver.

A fig.6 mostra isto. Contudo, em entrevistas com tais fabricantes, eles mostram-se cientes da sua potencial fraqueza. Alguns não estão aptos em mudar de foco, sendo instituições governamentais com obrigações em relação à produção nacional de vacinas para a demanda interna. Outros, inicialmente no setor privado, eram vistos focando em outras fontes de receita adicionais às vacinas, como produtos de biotecnologia (interferon e pepetídeos de uso terapêutico) e outros produtos desenvolvidos com a utilização de tecnologia vacinal que possam vir a interessar clientes do setor privado e de mercados regulados, como o BCG para tratamento de câncer na bexiga ou anticorpos monoclonais terapêuticos.



Figura 6. Foco dos fabricantes em vacinas versus outros produtos e % dos rendimentos das vacinas.

Fonte: Estudos da Indústria <sup>[12]</sup>

## RISCO DA DEMANDA

Do interesse de todos os fabricantes é a volatilidade do mercado de vacinas do setor público, especialmente para produtos vacinais novos. Mesmo nas situações onde o financiamento para as vacinas esteja vindo de uma fonte garantida tal como da GAVI, há muitos obstáculos potenciais à introdução de um produto novo em um dado país, e muitas razões legítimas para atrasar, que colocam em risco os fabricantes engajados em fornecer para tal mercado. Um atraso de três meses na absorção de um produto perecível, com uma vida útil limitada tal como uma vacina em um país populoso, pode representar um problema enorme em termos de logística e de viabilidade financeira a um fabricante. Quando algum grau de risco da demanda for inevitável, os fabricantes devem utilizar etapas para minimizar seu impacto, e é também verdadeiro que os fabricantes, que fornecem ao mercado vacinal público global, olhem para as organizações internacionais tais como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) como fonte de ajuda. Até o ponto em que isto não pode ser feito eficazmente, este é um problema para os fabricantes que servem a este mercado.

Uma questão específica relacionada com o risco de demanda é a sinalização. Por exemplo, a GAVI indicou seu interesse em vacinas de combinação com base em DTP, o que resultou num imenso investimento no lado dos vários fabricantes dos países em desenvolvimento para possibilitar que eles pudessem atender à demanda em um mercado que eles percebem como lucrativo e sustentável, baseado parcialmente no preço atual de \$3,80 por dose. Este grande investimento resultou em um super fornecimento dessas vacinas, conforme mostrado na Figura 7.

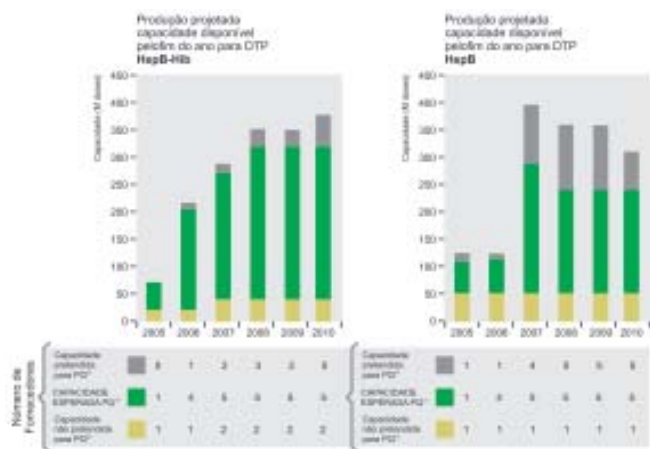


Figura 7. Capacidade projetada, pré-qualificada ou não, para vacinas de combinação com base em DTP.

Fonte: Estudos da Indústria <sup>[12]</sup>

Claramente, com um grupo de nascimento global de 125 M de crianças, a quantidade global atual de vacinas de combinação com base em DTP, e o uso de outros produtos que não combinações com base em DTP, uma produção de 300 M de doses de pentavalente (DTP-HepB-Hib) e tetravalente (DTP-HepB) será um excesso de oferta. Alguns fornecedores não irão consequentemente ter sucesso financeiro neste mercado. Até o ponto em que suas decisões de investimento forem baseadas na informação disponível da GAVI, eles podem sentir que as projeções do GAVI não são mais confiáveis.

### ACESSO AO CAPITAL

As fontes de financiamento e a facilidade com a qual os fornecedores emergentes obtêm capital, variam significativamente. Isto é importante na medida em que o acesso ao capital permite a flexibilidade na resposta às variações no mercado. A maioria dos fornecedores do setor privado dos países em desenvolvimento é capaz de mobilizar com relativa facilidade, através de capital bancários, por exemplo, comparado com os fabricantes do governo, para quem o acesso ao capital era visto como uma barreira. Embora a maioria dos fabricantes dos países em desenvolvimento, incluídos no estudo, fossem capazes de investir pesadamente no desenvolvimento de vacinas de interesse da GAVI, seus acessos futuros ao capital poderiam estar ameaçados se esses investimentos não proporcionassem um retorno financeiro adequado.

### DIREITOS DE PROPRIEDADE INTELECTUAL

Já mencionado acima o fato de que os Direitos de Propriedade Intelectual (IPR's, em inglês) revelaram ser de pouco interesse dos fabricantes de países em desenvolvimento. Entretanto, a maioria dos fabricantes incluídos no estudo da indústria reconheceram o impacto futuro potencial de IPR's em limitar sua capacidade de produzir um produto vacinal inovador para os quais eles detectaram um mercado. Não somente isto poderia limitar sua capacidade de acessar uma tecnologia específica ou para usar a que já tinham desenvolvido, como poderia ameaçar sua viabilidade financeira em andamento até o ponto em que poderiam sub-investir em áreas promissoras ou super-investir nas áreas onde não têm uma clara liberdade para operar. Isto poderia resultar em desempenho menos competitivo e menos bem sucedido a longo prazo.

### PRÉ-QUALIFICAÇÃO

A pré-qualificação foi inicialmente montada como um meio de referência para o Fundo das Nações Unidas para a Infância e o Fundo Rotatório da Organização Panamericana da Saúde, mas se transformou em força de mercado importante, enquanto oferece um guia de países com produtos aceitáveis para a compra. Como aumenta o número de países com receitas pequenas ou médias que procuram por vacinas, a importância da pré-qualificação é mais do que justa para o mercado atendido pela GAVI. Por exemplo, poderia influenciar grandes mercados de setor privado. Alguns países estão de fato se movimentando no sentido de usar somente produtos pré-qualificados e produzidos localmente. As diferenças entre fabricantes com produtos pré-qualificados e aqueles com nenhum, não são limitadas a uma diferença nas instalações. Há uma diferença palpável na maneira que esses fabricantes trabalham. Poder-se-ia dizer que a pré-qualificação é de fato um elemento de previsão do sucesso, bem como o reconhecimento de uma conquista.

A Organização Mundial da Saúde fornece a orientação e consultas durante e antes do processo de pré-qualificação, mas os fabricantes iniciantes podem não encontrar bastante sustentação para se conduzir com sucesso durante todo o processo.

## CASO ESPECIAL: FABRICANTES DE PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO NO SETOR PÚBLICO

Os produtores de vacinas dos países em desenvolvimento representam um caso especial. Em parte isto é verdadeiro porque seu mandato deve ir de encontro às necessidades nacionais no campo das vacinas. Este mandato poderia limitar a flexibilidade de fazer investimentos em recursos para desenvolver os produtos que poderiam ser mais lucrativos, e impossibilita vender seus produtos ao licitante ao preço mais elevado, pois devem primeiramente suprir as necessidades nacionais. Além do mais, pode influenciar sua capacidade de incorporar parcerias, e terá certamente um impacto nos objetivos de tais parcerias. Em alguns países o fato de ser um produtor nacional pode limitar a liberdade da escolha do portfolio do produto principal, porque pode haver uma decisão nacional a respeito de quais dos diversos produtores têm permissão para produzir um produto particular.

Os resultados do estudo da indústria<sup>[12]</sup> indicaram que os produtores do setor público podem estar em uma situação menos favorável em termos de acesso ao capital. Os governos devem assim estar atentos para assegurar que um fabricante nacional tenha bastante capital para ser capaz de inovar, e que os lucros possam ser reinvestidos nas instalações de fabricação, para permitir a sustentabilidade do fabricante. Finalmente, alguns dos produtores nacionais visitados durante o estudo indicaram problemas com a incapacidade de implementar decisões de contratações e demissões, tendo como resultado que eles poderiam ter número suficiente ou mesmo em excesso na equipe de funcionários, mas também eles poderiam ter uma carência de recursos humanos qualificados.

## CONCLUSÕES

### VACINAS PARA O FUTURO

Quais serão as vacinas de interesse no futuro? Claramente, se os fabricantes de países em desenvolvimento forem focados no mercado da GAVI, uma parcela de suas prioridades combinará com aquelas da GAVI. A lista abaixo não é completa e não significa que vá definir as prioridades da GAVI, mas sim dar uma idéia das vacinas que podem ser importantes.

### CURTO PRAZO

- Vacinas tradicionais do Programa Ampliado de Imunizações (PAI), incluindo a febre amarela
- Combinações DTP - com Hib conjugado
- Gripe
- Outras vacinas que podem não ter ainda uso global, mas podem ter uso regional significativo:
  - Sarampo-caxumba-rubéola
  - Raiva
  - Tifóide e cólera
  - IPV
  - Coqueluche acelular - combinações base

### MÉDIO PRAZO

- Vacinas conjugadas pneumocócicas
- Vacinas de rotavírus
- Vacinas conjugadas de meningite
- Outras vacinas que podem não ter ainda uso global, mas podem ter uso regional significativo:
  - Encefalite japonesa
  - Vacina de papiloma humano

### LONGO PRAZO

- Tuberculose
- Malária
- HIV

### OUTRAS VACINAS QUE PODEM TER USO REGIONAL SIGNIFICATIVO:

- Dengue

Além disso, será provavelmente muito importante desenvolver adjuvantes e sistemas novos de administração.

## CARACTERÍSTICAS DE PARCEIROS BEM SUCEDIDOS

O mundo da fabricação de vacinas está mudando constantemente. Um conjunto de projeções que parece hoje razoável pode ser irrelevante amanhã. Isto é verdadeiro também para os parceiros. Com as alianças, fusões, e as falhas de negócio, o número de fabricantes vacinais importantes no mercado global está em constante mudança. É provável, entretanto, que haverá somente de quatro a seis fabricantes de países em desen-

volvimento que continuarão a executar um papel significativo no mercado global. Aos fabricantes que demonstram estar nessa posição é recomendado assegurar os seguintes atributos:

- Sistemas para acessar novas tecnologias
- Capacidade para adaptar e desenvolver estas tecnologias e para ampliá-las
- Fortes sistemas de qualidade, reforçados por autoridades regulatórias nacionais competentes e independentes

- Uma base de financiamento estável com acesso ao capital
- Um sistema de gerência forte e flexível que permita o reconhecimento e a ação em oportunidades novas.
- Uma base coerente de produtos visando vários mercados

Embora estes atributos sejam reconhecidos há mais de dez anos,<sup>[11]</sup> são hoje ainda mais importantes, e continuarão a ser importantes, mesmo para os produtores nacionais do setor público.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. No Instituto Butantan, Luiz Antonio Teixeira e Marta de Almeida, Os Primórdios da Vacina Contra Varíola em São Paulo: uma História pouco Conhecida. *Historia, Ciências, Saude – Manguinhos* 10 (supp): 475-98 (2003) (em Português).
2. Monath, TP, Yellow Fever Vaccine. In SA Plotkin and WA Orenstein, *Vaccines* (4<sup>th</sup> Edition) (Philadelphia: Elsevier, 2004), Chapter 40; M Theiler, HH Smith. The use of yellow fever virus modified by in vitro cultivation for human immunization. *J Exp Med* 65: 767-786 (1937).
3. JB Milstien and JJ Gibson. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull World Health Organ.* 78: 93=108 (1990).
4. Monath, op cit, p. 1127.
5. WHO Expert Committee on Biological Standardization, Procedure for evaluating the acceptability in principle of vaccines proposed to United Nations agencies for use in immunization programmes. *Technical Report Series 760, Annex 1* (1987).
6. World Health Organization. Expanded Programme on Immunization global advisory group. *Wkly Epidemiol Rec* 3: 11-16 (1992).
7. Yellow fever vaccine had also been added, but only for countries at risk.
8. Julie Milstien and Miloud Kaddar. Managing the effect of TRIPS on availability of priority vaccines. *Bull WHO.* 2006, 84 (5): 360-365.
9. [http://www.who.int/vaccines-access/quality/un\\_prequalified/prequalvaccinesproducers.html](http://www.who.int/vaccines-access/quality/un_prequalified/prequalvaccinesproducers.html)
10. [http://www.seruminstitute.com/content/news\\_mile.htm](http://www.seruminstitute.com/content/news_mile.htm)
11. J. Milstien, A. Batson, W. Meaney. A systematic method for evaluating the potential viability of local vaccine producers. *Vaccine*, 1997, Vol 15 (12/13), 1358-1363.
12. Boston Consulting Group. *Global Vaccine Supply: the Changing Role of Suppliers*, a report commissioned for GAVI by WHO and the World Bank, 2005 (Industry study).
13. Countries for multinational manufacturers are the headquarters of the vaccine divisions at the time the study was done
14. A patent referring to formulation of combination vaccines, for example: see reference 8
15. WHO Expert Committee on Biological Standardization, *Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations*. *Technical Report Series 924 (Fifty-second report), Annex 1* (2004).

## TECHNOLOGICAL DEVELOPMENT AND ROLE OF NATIONAL VACCINE PRODUCERS IN DEVELOPING COUNTRIES

**Julie Milstien**

*Vaccine specialist, independent consultant and researcher  
at the University of Maryland, Baltimore, USA*

### ABSTRACT

Since the initiation of the Expanded Programme on Immunization, vaccine development and the vaccine market in developing countries have undergone a number of changes. While many vaccines for these countries may have been sourced from international companies, there were also many countries with their own national vaccine production. However, with new technologies being brought into vaccine production, the changing regulatory environment, and new sources of funding for immunization programs, the public sector vaccine market is getting larger and more lucrative. These developments have challenged developing country vaccine manufacturers, with the result that some have gotten stronger and are becoming major forces in the global vaccine market, while many others have disappeared, unable to respond effectively to the new challenges. A recent study of the vaccine industry for the Global Alliance for Vaccines and Immunization, GAVI, evaluated the potential of these developing country vaccine manufacturers in terms of their product pipelines, economics, ability to meet regulatory requirements, ability to access new technologies, and issues in their future viability. The results showed that some of these manufacturers would be able to offer competitively higher priced new vaccines based on new technologies. However, there are potential pitfalls that must be avoided in planning for the future, including demand uncertainty, access to capital, ever increasing regulatory requirements, and issues such as intellectual property rights that will affect access to technologies. Developing country vaccine producers must be able to anticipate these challenges. Particularly important will be a strong research base and an ability to scale up and adapt new technologies.

### THE HISTORY OF VACCINE DEVELOPMENT

#### EARLY DEVELOPMENT

Vaccination began over 200 years ago with the use by Jenner of cowpox in 1796 to protect against smallpox. Smallpox vaccine production soon evolved from human to human passage into cultivation on the flanks of calves – a process that would not meet today's standards of Good Manufacturing Practice (GMP). Smallpox vaccine production technology was set up in several countries, including Brazil,<sup>[1]</sup> and proliferated during WHO's smallpox eradication initiative.

A second major vaccine product was rabies vaccine, first developed by Louis Pasteur in 1885. Through the Institut Pasteur network, this technology was spread to many developing countries. Technology little changed from the original, involving the use of animal neural tissue as a substrate, still exists in a few countries, despite new methods to make rabies vaccines. Besides exporting this technology, the Institut Pasteur trained many eminent virologists, including Oswaldo Cruz, for whom this institution is named.

Yellow fever vaccine is another vaccine with an international history of development. With the ability to propagate yellow fever viruses in the membranes of embryonic hen's eggs, the technology to produce yellow fever vaccines became available.<sup>2</sup> In fact, the Oswaldo Cruz Foundation was an early recipient and developer of the technology, and yellow fever vaccines have been made here for over 50 years. Yellow fever technology was subsequently passed via the Rockefeller Foundation to Nigeria as well, while the Institut Pasteur in Senegal began yellow fever production based on technology partially developed there.

A fourth vaccine, one of the original Expanded Programme on Immunization (EPI) vaccines, Bacille Calmette-Guerin (BCG), again developed through the Institut Pasteur, was also produced in several developing countries, including Vietnam and



Senegal. Eventually, through an agreement with WHO, the Statens Seruminstitut in Denmark served as a technical resource to assist vaccine producers in many countries, from the mid-1970s<sup>[3]</sup> until 1997.

These are just some examples of vaccine production in developing countries in the early days. When production was established, these national producers, usually public health laboratories with bilateral collaborators such as the Institut Pasteur or the Rockefeller Foundation, used state of the art technology. National regulation and process standardization were just in their infancy. In the 1940s to 1950s, major advances in the understanding of the control of biological processes changed the face of vaccine production. An example is the seed lot system, which was developed here in Rio de Janeiro for yellow fever vaccine in 1941.<sup>[4]</sup>

Many of the developing country manufacturers failed to evolve; thus, several of these manufacturers have ceased production. The decline of national public sector vaccine production and the increasing success of the EPI led to the enhanced role of some multinational producers to provide vaccines for the developing world

### MATURATION

When the EPI was initiated in 1974, the vaccines included were BCG, diphtheria-tetanus-pertussis (DTP), tetanus toxoid (TT), measles, and oral poliovirus vaccine (OPV). As mentioned above, some countries were producing these vaccines. Others were able to buy them from well known manufacturers. But many countries had no reliable vaccine source. Accordingly, UNICEF Supply Division and the PAHO Revolving Fund began to buy these vaccines on behalf of developing countries. To do so, they tendered from known manufacturers, mostly in the US, Europe, and Japan, awarding tenders on the basis of price. To insure the quality, WHO was asked to advise, and the first procedure for this was defined in 1987.<sup>[5]</sup> Most of the manufacturers supplying vaccines were large scale European manufacturers who were able to provide products at advantageous pricing because of economies of scale and unused capacity. A few manufacturers from Warsaw Pact countries supplied products through a special distribution arrangement, and one developing country supplier, the Institut Pasteur of Dakar, Senegal, was included, supplying first BCG and later yellow fever vaccines.

In the mid-1990s, a second developing country supplier, the Serum Institute of India, and eventually a third, Biofarma, from Indonesia, joined the

group of suppliers, but these were definitely in the minority.

The UNICEF/PAHO tenders, requiring as they do prequalification of the products and oversight by a functional national regulatory authority (NRA) in the country of manufacture, became a potent force in increasing the role of developing country manufacturers and their ability to compete, while providing a "gold seal of approval" for products. Regulatory requirements and manufacturing requirements, however, continued to evolve, making achieving prequalified status more difficult.

The characteristics of the vaccine market during this period of maturation included use of known technologies, vaccines at pennies per dose, the development of a rigorous regulatory environment, and increasing commercialization of vaccines through the predominance of multinational manufacturers in the global market.

### TECHNOLOGICAL EXPANSION

In 1992, the WHO proposed the addition of a seventh antigen, hepatitis B vaccine, to immunization programs worldwide,<sup>[6]</sup> the first new antigen to be added for global use since the program began.<sup>[7]</sup> It was revolutionary in another sense, in that most hepatitis B vaccines were made by recombinant DNA technology. It was thought at the time that recombinant technology was too complex to be used in vaccine production by developing country manufacturers. By 1999, two Korean manufacturers had recombinant hepatitis B vaccines on the global market.<sup>[8]</sup> This achievement was soon followed by additional hepatitis B vaccines from manufacturers in India and Cuba being added to the WHO prequalified list.<sup>[9]</sup>

However, as more new vaccines were introduced into industrialized countries (such as Haemophilus influenzae type b – Hib, acellular pertussis, inactivated poliovirus vaccine - IPV, and measles-mumps-rubella), the divergence between products used in public health programs in industrialized countries and those used in developing countries became an issue. The possibility of tiering prices over products for different markets because of economies of scale became limited when the high end of the market was getting a different presentation (for example, single dose, without thimerosal) or a different product entirely (such as IPV instead of OPV). Industrialized country manufacturers began to leave the global market in favor of markets with higher return on their investment. This opened the way for more developing coun-

try suppliers to enter, supplying the traditional vaccines. In fact, if these suppliers had not been able to provide high quality products to the developing world, the prices paid for traditional vaccines would have greatly increased.

Perhaps the most important single factor in technological expansion as it impacted developing country manufacturers, however, was the emergence of GAVI with large amounts of funds available for vaccine purchase and an aim to ensure the introduction of new vaccines against priority diseases into even the poorest of developing countries. One of GAVI's priority antigens was Hib, ideally in a combination product. At the time this decision was taken, there were no combination products (including DTP-Hep B, DTP-Hib, and DTP-Hep B-Hib) manufactured by developing country manufacturers. But with the availability of funds to finance these products, combination products went to the top of the product development priority list for several of these manufacturers.

Besides the increased amount of money in the global public vaccine market, manufacturers recognized the importance of a strong R&D pipeline, a competence in process development, and the ability to access new technologies taking into consideration the possibility that they might include patented intellectual property, as well as the need for recognized regulatory oversight. This situation has set the stage for what promises to be a huge change in vaccine supply during the early decades of the 21<sup>st</sup> century.

## THE VACCINE MARKET AS IT EXISTS TODAY

### PRICE EVOLUTION

The defining characteristic of the traditional vaccines of the 1990s in the international public market was their low price. This is changing – prices for even the traditional vaccines are rising, while those for innovative vaccines in industrialized country markets are tens or even hundreds of dollars per dose (Table 1).

TABLE 1. VACCINE PRICES IN DIFFERENT MARKETS, 2005

Type of Product	Public sector global	Public sector US	Private sector US
Classical vaccines	\$0.09 - \$0.90	\$9 - \$30	\$21 - \$40
Newer vaccines	\$1.30 - \$3.80	\$43 - \$75	\$63 - \$118

Source: [http://www.cdc.gov/nip/vfc/cdc\\_vac\\_price\\_list.htm](http://www.cdc.gov/nip/vfc/cdc_vac_price_list.htm); UNICEF Supply Division. Product Menu for Vaccines supplied by UNICEF for the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI), 4 December 2005, at [http://www.unicef.org/supply/files/GAVI\\_Product\\_Menu.pdf](http://www.unicef.org/supply/files/GAVI_Product_Menu.pdf).

## LARGER MARKET

The total amount of money in the public sector market is increasing (Figure 1). Part of this is due to purchase of OPV for the polio eradication initiative, a market that is expected to be limited to the next five years. However, of increasing importance is the GAVI market, a market that is focused on new vaccines. This market has the largest Compound Annual Growth Rate (CAGR), which shows its strength in terms of potential for stimulating investment. This is what makes the GAVI market attractive to both multinational companies and developing country manufacturers, and what fuels the move to innovation in the global public vaccine market today.

PUBLIC AGENCY VACCINE PROCUREMENT SALES

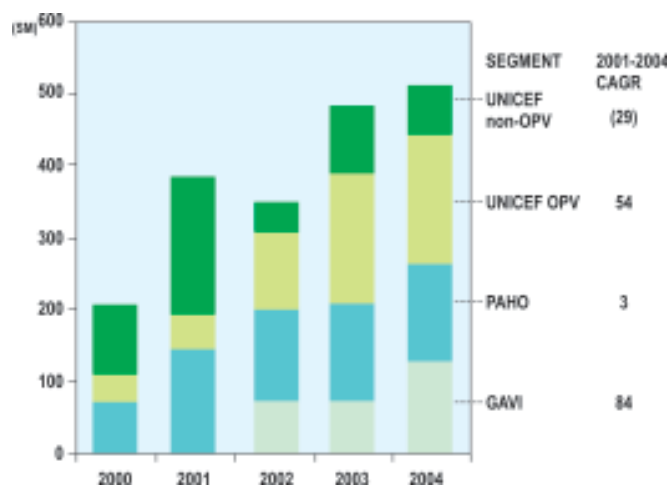


Figure 1. Value of the public sector vaccine market, including the Compound Annual Growth Rate (CAGR). GAVI contributions are an increasingly larger factor.

Source: Boston Consulting Group. Global Vaccine Supply: the Changing Role of Suppliers, a report commissioned for GAVI by WHO and the World Bank, 2005 (Industry study)<sup>[12]</sup>

## STRONGER DEVELOPING COUNTRY VACCINE MANUFACTURERS, AS DEFINED BY THE GAVI MARKET

Currently, 12 developing country manufacturers in seven countries (the Republic of Korea is included in this list for historical reasons, although it is not now classified as a developing country) have WHO-prequalified products. Several of these manufacturers play a huge role on the global vaccine

market. One Indian manufacturer alone claims to be the largest producer of measles and DTP vaccines in the world, and that one of every two children in the world is vaccinated with their vaccine.<sup>[1]</sup> In the early 1990s, there were at least 55 countries with vaccine manufacture, mostly performed by public sector producers.<sup>[2]</sup> At that time, none of these developing country manufacturers had an influence on the global market.

A recent study of the vaccine industry<sup>[3]</sup> analyzed the importance of developing country manufacturers as a group on the global market. The suppliers studied included those in Table 2.

TABLE 2. MANUFACTURERS STUDIED FOR THE BOSTON CONSULTING GROUP STUDY, GLOBAL VACCINE SUPPLY: THE CHANGING ROLE OF SUPPLIERS, A REPORT COMMISSIONED FOR GAVI BY WHO AND THE WORLD BANK, 2005

Country	Manufacturer	Prequalified Products
Developing country manufacturers		
Brazil	BioManguinhos Instituto Butantan	*
China	Chengdu Institute of Biological Products Shenzhen Aventis - Pasteur Shenzhen Kangtai Shanghai Institute of Biological Products Sinovac	
Cuba	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología Finlay Institute	*
India	Biological E Limited Bharat Biotech International Ltd Panacea Biotec Serum Institute of India Shantha Biotech	* * *
Indonesia	PT Biofarma (Parsero)	*
Korea	Berna Green Cross LG Life Sciences	* *
Mexico	Birmex	
Industrialized country manufacturers <sup>1</sup>		
Belgium	GlaxoSmithKline Biologicals	*
France	Sanofi - Pasteur	*
Italy	Chiron	*
Switzerland	Berna Biotech AG	*
United States of America	Merck & Co (Vaccine Division) Wyeth Vaccines	* *

The study showed that some of the suppliers studied were focusing on the GAVI market, and their

contributions could be defined in terms of the relative importance to their business of the GAVI market, as compared with the relative importance to the GAVI market of their contributions. It is interesting to note that those judged most successful by this analysis (high in both areas) contribute 83% of public agency sales. Of most relevance to the current paper is the relative importance, in the upper right quadrant, of the developing country manufacturers, four of six in this position of importance to the global public health sector. In contrast, there is a second group of high achieving manufacturers, the lower right quadrant, which are less focused on the GAVI market, though of potential importance to that market. These are suppliers that are primarily focused on their domestic markets. Industrialized country manufacturers dominate this group, which also includes public sector manufacturers based in other countries, such as Brazil.

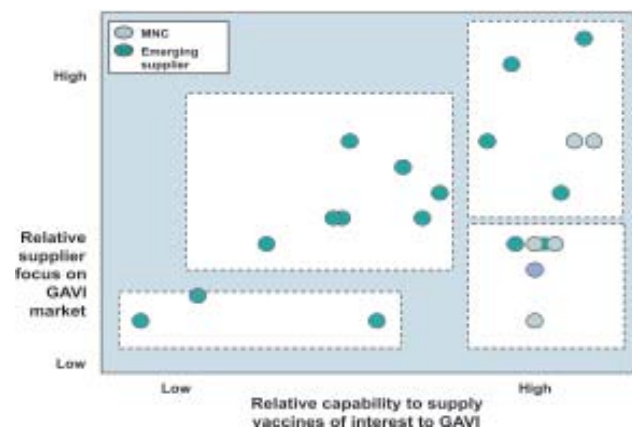


Figure 2. Classification of vaccine manufacturers related to focus on GAVI - Source: Industry study<sup>[12]</sup>

## THE CHANGING ROLE OF DEVELOPING COUNTRY VACCINE MANUFACTURERS

### PIPELINE

As illustrated in Figure 3, there are 65 vaccine candidates of potential interest to GAVI in development by emerging suppliers; among multinational suppliers, there are 23 vaccine candidates of potential interest. However, as shown in the figure, the development stages of these projects vary significantly by vaccine and by company. The data documented by this study and summarized in Figure 3 repre-

sent the first time that the developing country vaccine production industry has been seen as a major potential source of innovative vaccines for global immunization programs. Of perhaps even more importance, these products are targeted for the developing, not the industrialized world. The implications of this observation are profound for the future availability of vaccines to meet immunization targets set in the developing world against priority diseases of global importance.

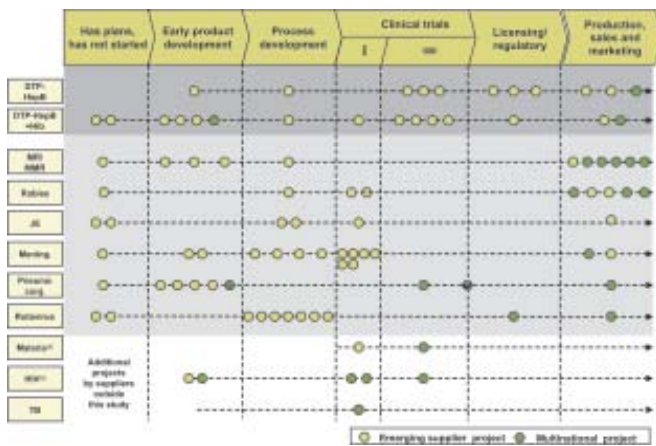


Figure 3. Vaccine pipelines for current manufacturers supplying to public sector immunization programs, analyzed by development phase  
Source: Industry study<sup>12</sup>

### TECHNOLOGIES

To compete on the global market with innovative products, a manufacturer has two critical needs over and above those factors needed for successful traditional vaccine production: the ability to access key platform technologies (for example, conjugation technologies for Hib and meningitis conjugate vaccines), and a competence in developing and scaling up these technologies. Those companies with products in the pipeline, to be credible, must have both of the above. Figure 4 indicates the involvement of 15 of the emerging suppliers studied in key platform technologies for production of new vaccines that are already developed.

If the technology is truly installed, it will be indicated by a cross, and shading (indicating technology used in a product already marketed). Companies that are just starting the process are indicated by a circle. It is clear from Figure 4 that 14 of

the 15 manufacturers included have mastered recombinant DNA technology in products they already produce and market. Fewer are using conjugation technologies in vaccines they market, but several have conjugation technologies already developed in house. Less common is the ability to grow cells on microcarrier culture or to develop viral constructs, technologies that would be needed for rotavirus vaccine production. Perhaps the least progress has been made in adjuvants and delivery technologies, which could become extremely important for future vaccines.

Those manufacturers with a preponderance of circles over crosses undoubtedly need more emphasis on process development; those with neither have limited their future options.

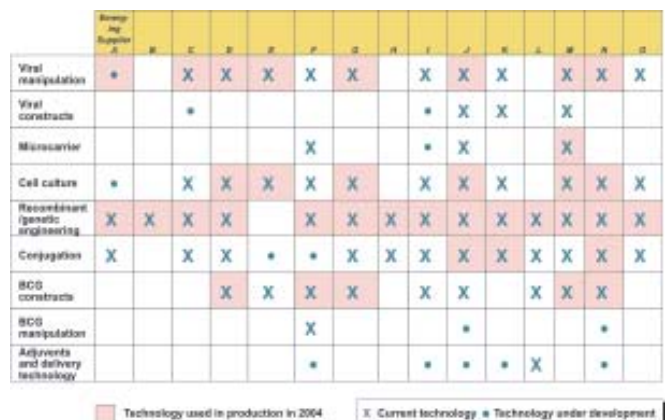


Figure 4. Expertise in process technologies among emerging suppliers.  
Source: Industry study<sup>121</sup>

### PARTNERSHIPS TO ACCESS TECHNOLOGIES

To access new technologies there are two main pathways: in-house research and partnerships. It is striking that 15 of the 17 manufacturers studied are using partnerships to access technologies (Figure 5). All are in partnerships with academic institutions (a term that also includes research institutions such as the US National Institutes of Health); six with other emerging suppliers, and five with biotechnology firms. Eight of the manufacturers studied are in partnership with multinational corporations (MNCs), despite the fact that such partnerships could limit the ability to gain full profits from production because of restriction on markets.

## INTELLECTUAL PROPERTY

Although of the 14 developing country manufacturers responding to questions about intellectual property and patents, none felt that these represented a barrier in terms of access to technologies, more specific questions revealed some areas of concern. While previously know-how was a limiting factor in the development of new vaccines, now patents are becoming more important, and some were specifically mentioned.<sup>1</sup> Some manufacturers felt that the ability to evaluate and manage intellectual property will be important for certain products in their pipelines, and many of them were already contracting expert advisors. However, about half of them still felt the need for more expertise and information in this area, given the World Trade Organization deadlines for patent protection in least developed countries coming into effect.

### EMERGING SUPPLIER TECHNICAL PARTNERSHIPS



Figure 5. Types of partnerships engaged in by emerging suppliers to access new technologies  
Source: Industry study<sup>[12]</sup>

## REGULATORY ENVIRONMENT

The fact that there has been an increase in pre-qualified products from developing country manufacturers recognizes both the strength of the manufacturers and that of the overseeing regulatory authorities. Currently 27/63 prequalified products are from developing country manufacturers.<sup>[9]</sup> This increase has occurred despite the fact that the prequalification process has become better defined and more rigorous. A key prerequisite is GMP compliance in manu-

facture to insure consistent safety and efficacy. Another prerequisite is the ability to perform clinical trials that meet all facets of Good Clinical Practice.<sup>[11]</sup>

## FUTURE CHALLENGES TO DEVELOPING COUNTRY VACCINE MANUFACTURERS

### LIMITED PRODUCT PROFILE

It is a truism of successful manufacturing that dependence on too narrow a range of products renders a manufacturer susceptible to variations in the market. One potential issue for the developing country vaccine manufacturers is that their focus is limited to vaccines, as well as their dependence on the global public vaccine market for survival. Figure 6 shows this. However, in interviews with the developing country vaccine manufacturers, they were well aware of this potential weakness. Some were unable to change their focus, being governmental institutions with a mandate for vaccine production to serve national needs in the first instance. Others, primarily in the private sector, were seen to be focusing on other sources of revenue in addition to vaccines, including biotechnology products (interferons and peptide therapeutics) and products developed using vaccine technology that would be of interest to private sector clients in regulated markets, such as BCG vaccine for bladder cancer treatment, or therapeutic monoclonal antibodies.

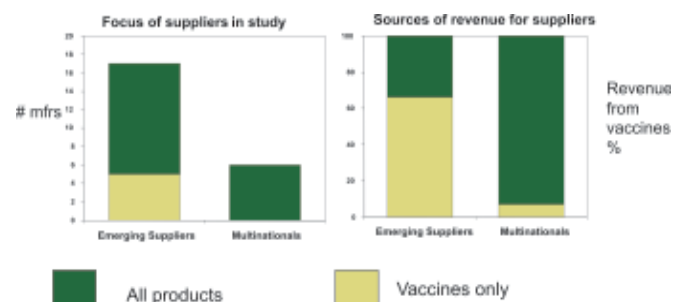


Figure 6. Focus of manufacturers on vaccines vs other products and % revenues from vaccines  
Source: Industry study<sup>[12]</sup>

## DEMAND RISK

Of concern to all manufacturers is the volatility of the public sector vaccine market, especially for new vaccine products. Even in situations where the

financing for vaccines is coming from an assured source such as GAVI, there are many potential obstacles to the introduction of a new product in a given country, and many legitimate reasons for delay, all of which pose a risk to manufacturers engaged in supplying such a market. A delay of three months in uptake of a perishable product with a limited shelf life such as a vaccine in a populous country can pose a huge problem in terms of logistics and financial viability to a manufacturer. While some degree of demand risk is inevitable, and manufacturers must take steps to minimize its impact, it is also true that manufacturers supplying the global public vaccine market look to international organizations such as WHO and UNICEF to help them manage it. To the extent that this cannot be done effectively, this is a problem for manufacturers serving this market.

A specific issue related to demand risk is signaling. For example, GAVI has indicated its interest in DTP-based combination vaccines, which has resulted in a huge investment on the part of several developing country manufacturers to enable them to meet that demand in a market that they see as lucrative and sustainable, partially based on the current price of \$3.80 per dose. This large investment has resulted in potential oversupply of these vaccines, as shown in Figure 7.

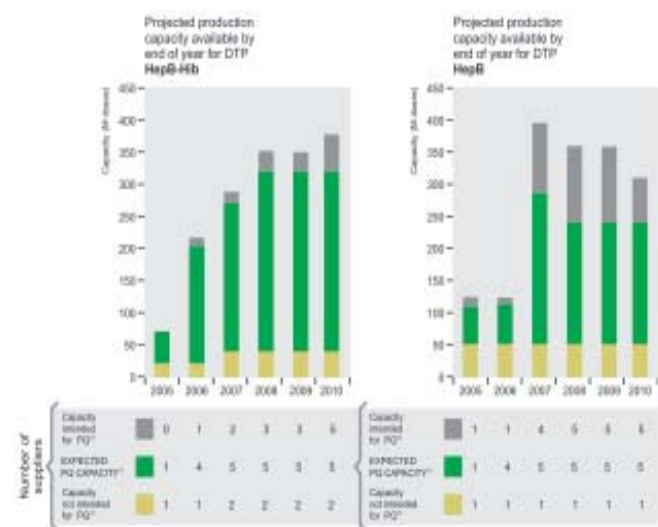


Figure 7. Projected capacity, prequalified and otherwise, for DTP-based combination vaccines  
Source: Industry study<sup>[12]</sup>

Clearly, with a global birth cohort of 125M children, the current global offtake of DTP-based com-

bination vaccines, and the use of products other than DTP-based combinations in many countries, a combined capacity of 300M doses each pentavalent (DTP-Hep B-Hib) and tetravalent (DTP-HepB) will be in excess of needs. Some suppliers will thus not be financially successful in this market. To the extent that their investment decisions were based on information available from GAVI, they may feel that GAVI projections are no longer credible.

### ACCESS TO CAPITAL

Financing sources, and the ease with which emerging suppliers obtain capital, vary significantly. This is important as access to capital allows flexibility in response to changes in the market. Most of the private sector developing country manufacturers are able to mobilize capital relatively easily, through bank loans, for example, compared to the government manufacturers, for whom access to capital was seen as a barrier. Although most of the developing country manufacturers included in the study have been able to invest rather heavily in development of vaccines of interest to GAVI, their future access to capital could be threatened if these investments do not provide adequate financial return.

### INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS (IPR)

Already mentioned above is the fact that IPR have to date been of little interest to developing country manufacturers. However, most of the manufacturers included in the industry study recognized the potential future impact of IPRs in limiting their ability to produce an innovative vaccine product for which they perceived a market. Not only could this limit their ability to access a specific technology or to use one they had already developed, it could threaten their ongoing financial viability to the extent that they might under-invest in promising areas or over-invest in areas where they don't have clear freedom to operate. This could result in their performing less competitively and successfully in the long run.

### PREQUALIFICATION

Prequalification was initially set up as a means to advise UNICEF and the PAHO Revolving Fund,

but has become an important market force, as it provides countries with a guide as to acceptable products for purchase. As the number of low and middle income countries directly procuring vaccines increases, the importance of prequalification is far more than just for the GAVI market. For example, it could influence large private sector markets. Some countries are in fact moving in the direction of using only prequalified products produced locally as well. The differences between manufacturers with prequalified products and those with none are not limited to a difference in facilities. There is a palpable difference in the way these manufacturers function. It could be said that prequalification is in effect a predictor of success as well as a recognition of achievement.

WHO provides guidance and consultations during and prior to the prequalification process, but manufacturers new to the process may not find this enough support to successfully navigate the process.

### **SPECIAL CASE: DEVELOPING COUNTRY MANUFACTURERS IN THE PUBLIC SECTOR**

National vaccine producers in developing countries represent a special case. Partially this is true because their mandate is to meet national needs for vaccines. This mandate could limit their flexibility in making investments in resources to develop products that might be more profitable, and precludes their selling their products to the highest bidder, as they must first meet national needs. Moreover, it may influence their ability to enter partnerships, and will certainly have an impact on the goals of such partnerships. In some countries the fact of being a national producer may limit freedom of product portfolio choice even more, because there may be a national decision as to which of several producers is allowed to produce a particular product.

The results of the industry study<sup>[12]</sup> indicated that public sector producers may be in a less desirable situation in terms of access to capital. Governments must thus take care to ensure that a national manufacturer has enough capital to be able to innovate, and that profits can be reinvested into the manufacturing facility, to allow sustainability of the manufacturer. Finally, some of the national

producers visited during the study indicated problems with the inability to implement hiring and firing decisions, with the result that they could have sufficient or even surplus numbers of staff, but they could still be left with a dearth of qualified human resources.

## **CONCLUSIONS**

### **VACCINES FOR THE FUTURE**

What will be the vaccines of interest in the future? Clearly, if developing country manufacturers are focused on the GAVI market, a portion of their priorities will match those of GAVI. The list below is not exhaustive and is not meant to define GAVI priorities, but to give an idea of vaccines that might be important.

#### *FOR THE NEAR TERM*

- traditional EPI vaccines, including yellow fever
- DTP-based combinations containing Hib conjugate
- influenza
- other vaccines which may not yet have global use but may have significant regional use:
  - Measles-mumps-rubella
  - Rabies
  - Typhoid and cholera
  - IPV
  - Acellular pertussis-based combinations

#### *FOR THE MIDDLE TERM*

- Pneumococcal conjugate vaccines
- Rotavirus vaccines
- Meningitis conjugate vaccines
- Other vaccines which may not yet have global use but may have significant regional use:
  - Japanese encephalitis
  - Human papilloma vaccine

#### *FOR THE LONGER TERM*

- Tuberculosis
- Malaria
- HIV
- Other vaccines which may have significant regional use:
  - Dengue

In addition, it will likely be very important to develop new adjuvants and new delivery systems.

### CHARACTERISTICS OF SUCCESSFUL PLAYERS

The world of vaccine manufacturing is constantly changing. One set of projections that appears reasonable today may be irrelevant tomorrow. This is true also for the players themselves. Through alliances, mergers, and business failures, the number of important vaccine manufacturers on the global market is in flux. It is likely, however, that there will only be four to six developing country manufacturers that will continue to play a significant role on the global market. Those manufacturers aiming to be in that position are advised to ensure the following attributes:

- Systems to access new technologies
- The ability to adapt and develop these technologies and to scale them up
- Strong quality systems enforced by competent and independent national regulatory authorities
- A stable funding base with access to capital
- A strong and flexible management system that allows recognition of and action on new opportunities
- A coherent product base aimed at a variety of markets.

Although these attributes have been recognized for more than ten years,<sup>[11]</sup> they are even more important today, and will continue to be important, even for national public sector producers.

### BIBLIOGRAPHICAL REFERENCES

1. At Instituto Butantan, Luiz Antonio Teixeira and Marta de Almeida. *The beginnings of the smallpox vaccine in Sao Paulo: a little-known story*. *Historia, Ciencias, Saude – Manguinhos* 10 (supp): 475-98 (2003) (in Portuguese).
2. Monath, TP. *Yellow Fever Vaccine*. In SA Plotkin and WA Orenstein, *Vaccines (4<sup>th</sup> Edition)* (Philadelphia: Elsevier, 2004), Chapter 40; M Theiler, HH Smith. *The use of yellow fever virus modified by in vitro cultivation for human immunization*. *J Exp Med* 65: 767-786 (1937).
3. JB Milstien and JJ Gibson. *Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety*. *Bull World Health Organ*. 78: 93=108 (1990).
4. Monath, *op cit*, p. 1127.
5. WHO Expert Committee on Biological Standardization, *Procedure for evaluating the acceptability in principle of vaccines proposed to United Nations agencies for use in immunization programmes*. *Technical Report Series 760, Annex 1* (1987).
6. World Health Organization. *Expanded Programme on Immunization global advisory group*. *Wkly Epidemiol Rec* 3: 11-16 (1992).
7. *Yellow fever vaccine had also been added, but only for countries at risk*.
8. Julie Milstien and Miloud Kaddar. *Managing the effect of TRIPS on availability of priority vaccines*. *Bull WHO*. 2006, 84 (5): 360-365.
9. [http://www.who.int/vaccines-access/quality/un\\_prequalified/prequalvaccinesproducers.html](http://www.who.int/vaccines-access/quality/un_prequalified/prequalvaccinesproducers.html)
10. [http://www.seruminstitute.com/content/news\\_mile.htm](http://www.seruminstitute.com/content/news_mile.htm)
11. J. Milstien, A. Batson, W. Meaney. *A systematic method for evaluating the potential viability of local vaccine producers*. *Vaccine*, 1997, Vol 15 (12/13), 1358-1363.
12. Boston Consulting Group. *Global Vaccine Supply: the Changing Role of Suppliers, a report commissioned for GAVI by WHO and the World Bank, 2005 (Industry study)*.
13. *Countries for multinational manufacturers are the headquarters of the vaccine divisions at the time the study was done*
14. *A patent referring to formulation of combination vaccines, for example: see reference 8*
15. WHO Expert Committee on Biological Standardization, *Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations*. *Technical Report Series 924 (Fifty-second report), Annex 1* (2004).



3 DE MAIO, 2006 / *May 3<sup>rd</sup>*, 2006

CONFERÊNCIA  
VACINOLOGIA: PASSADO, PRESENTE E FUTURO

Presidente Reinaldo Guimarães,  
Vice-Presidente de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico  
da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

CONFERENCE  
VACCINOLOGY: PAST, PRESENT AND FUTURE

*President Reinaldo Guimarães,  
Vice-President of Research and Technological Development,  
Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil*

ANEXO / APPENDANT

---

VACINOLOGIA: PASSADO, PRESENTE E FUTURO  
VACCINOLOGY: PAST, PRESENT AND FUTURE

CIRO DE QUADROS

3 DE MAIO, 2006 / *May 3<sup>rd</sup>, 2006*

MESA REDONDA  
NOVAS VACINAS CONTRA PNEUMOCOCOS

Coordenação Tânia Cremonini de Araújo Jorge,  
Diretora do Instituto Oswaldo Cruz,  
Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

*ROUND TABLE*  
*NEW PNEUMOCOCCAL VACCINES*

*Chair Tânia Cremonini de Araújo Jorge,*  
*Director of Oswaldo Cruz Institute,*  
*Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil*

ARTIGO / *PAPER*

---

A IMPORTÂNCIA DAS INFECÇÕES PNEUMOCÓCICAS NO BRASIL  
*IMPORTANCE OF PNEUMOCOCCAL INFECTIONS IN BRAZIL*  
LUIZA DE MARILAC MEIRELES BARBOSA

NOVOS ALVOS ANTIGÊNICOS  
*NEW ANTIGENIC TARGETS*  
DAVID BRILES  
MICHELLE DARRIEUX

ANEXO / *APPENDANT*

---

VACINA CONJUGADA E COMBINADA CONTRA SOROTIPOS PNEUMOCÓCICOS  
E *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* NÃO-TIPO B  
*CONJUGATE AND COMBINED VACCINE AGAINST PNEUMOCOCCAL*  
*SEROTYPES AND NON-TYPE B HAEMOPHILUS INFLUENZAE*  
RICARDO RÜTTIMANN

## A IMPORTÂNCIA DAS INFECÇÕES PNEUMOCÓCICAS NO BRASIL

**Luiza de Marilac Meireles Barbosa**

Em 2006, Coordenadora Geral do Programa Nacional de Imunizações, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil  
Em junho de 2008, Chefe do Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (NUVIG) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA),  
Ministério da Saúde, Brasília, Brasil

A nossa fala sobre a “importância das infecções pneumocócicas no Brasil”, neste I Simpósio Internacional sobre Imunobiológicos e Saúde Humana, abordará breves notas introdutórias do tema, da situação epidemiológica das internações e mortalidade dessas infecções, dos aspectos do *Streptococcus pneumoniae* e da atual política de vacinação do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde para a prevenção das doenças pneumocócicas.

Segundo os conhecimentos da epidemiologia do *Streptococcus pneumoniae*, sua presença está na flora microbiana da nasofaringe dos seres humanos; é a mais importante bactéria patogênica, causadora de infecção do trato respiratório, bacteremia e meningite em crianças e idosos em países industrializados e em desenvolvimento; e estima-se que 1,6 a 2,2 milhões de crianças morrem a cada ano no mundo por infecção pneumocócica (Brandileone, MCC et al. 2003). Sabe-se que o *Streptococcus pneumoniae* é responsável por 27% dos casos de pneumonia em crianças nos países em desenvolvimento e por 70% dos casos de doenças invasivas em menores de 2 anos de idade. Nos países mais pobres do mundo aproximadamente 5 milhões de crianças abaixo de 5 anos de idade morrem anualmente de pneumonia, sendo 1 milhão devido ao pneumococo (Forgie, I.M. et al, 1991; Gillespie, Sh. J, 1989; WHO *Pediatr Infect Dis*, 1999).

Os dados referidos nesta apresentação são oriundos das fontes disponíveis do Ministério da Saúde sobre morbidade e mortalidade das infecções pelos pneumococos a partir da vigilância epidemiológica das meningites, implantada em 1975, do sistema de informação sobre internações hospitalares (SIH/SUS) e do sistema de

informação sobre mortalidade (SIM). As informações sobre os sorotipos prevalentes do *Streptococcus pneumoniae* no país foram obtidas do sistema de vigilância epidemiológica de *Streptococcus pneumoniae* na América Latina (SIREVA), formado de uma rede de 21 países latino-americanos em parceria com a OPAS.

Dados da vigilância epidemiológica das meningites revelam que para as meningites bacterianas de 1998 a 2005, a meningite pneumocócica apresentou coeficiente de incidência por 100.000 habitantes, variando de no mínimo 0,62 (em 2005) a um máximo de 0,86 (em 1999). No início desse período, a meningite pneumocócica ocupava o terceiro lugar em maior magnitude de incidência, após a doença meningocócica e a meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b. A partir de 2000, a meningite pneumocócica passou a ser a meningite de segunda maior incidência, permanecendo nessa posição até o último ano (2005) do período em observação (ver figura 1).

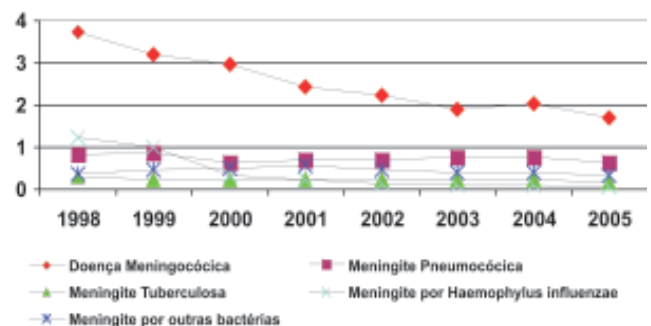


Figura 1. Coeficiente de incidência de meningites Bacterianas segundo o agente, Brasil, 1998 – 2005

Fonte: Ministério da Saúde, 27/04/2006.

1999: introdução da vacina contra *Haemophilus influenzae*.

O Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), para o intervalo de 2002 a 2005, mostra um número decrescente de hospitalizações por pneumonias, ou seja, 865.145 em 2002 e 771.903 em 2005, correspondendo, respectivamente a uma taxa de incidência por 100.000 habitantes de 495,4 e 419,1. Nesse mesmo período, a análise das internações hospitalares, especificamente para a infecção pneumocócica, mostra mais de 11 mil registros por ano, sendo que nos anos de 2003 e 2004 é observada discreta elevação das hospitalizações. Em termos de taxa de internação por 100.000 habitantes, a maior evidenciada foi de 7,08 em 2003 e a menor de 6,25 em 2005 (ver figura 2).

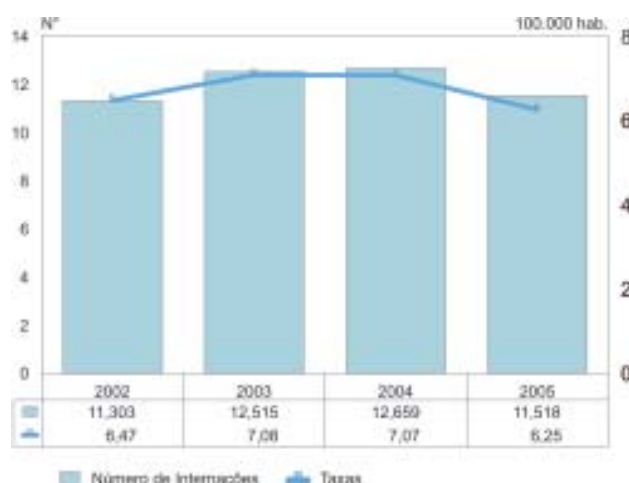


Figura 2. Número e taxa de internação por infecção pneumocócica, Brasil, 2002 a 2005

Fonte: Ministério da Saúde, Sistema de Informações Hospitalares - SIH/SUS.

Ao considerar a taxa de internação (por 100.000 habitantes) por pneumonia segundo idade em 2005 no Brasil, as três faixas etárias mais acometidas por ordem decrescente foram: de 1 a 4 anos (26,89), 60 anos e mais (20,68) e < 1 ano (17,89). O exame dos grupos etários por taxa de internação (por 100.000 habitantes) por infecção pneumocócica revela a faixa de 1 a 4 anos como a mais afetada (26,14) e seguindo por ordem declinante: < 1 ano (20,30), 5 a 19 anos (18,40), 60 anos e mais (14,25). De um modo geral, tanto para as pneumonias como para as infecções pneumocócicas, as idades extremas são as mais atingidas pelas hospitalizações (ver figura 3).

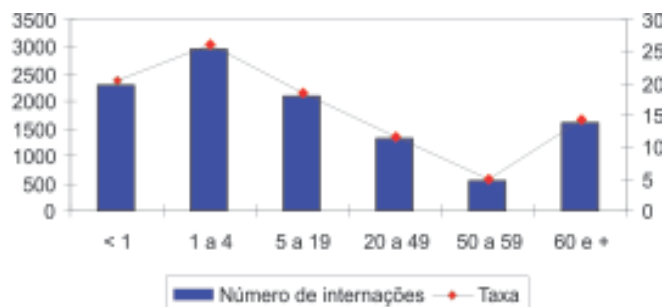


Figura 3. Número e taxa de internação por infecção pneumocócica segundo faixa etária, Brasil, 2005

Fonte: Ministério da Saúde - SIH/SUS.

Dentre as formas clínicas de infecção pneumocócica que foram motivo de hospitalização no SUS em 2005, a pneumonia respondeu por mais da metade de todas as formas (64,4%), registrando percentuais decrescentes, a septicemia (11,3%) e a meningite (9,4%), enquanto as outras infecções pneumocócicas representaram 19,9% do total das infecções pneumocócicas internadas, considerando, respectivamente, a classificação internacional de doenças da 10ª edição (CID 10): J13, A40.3, G00.1 e B95.3.

O Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) mostra um número crescente de óbitos por pneumonia no país de 2000 a 2003, respectivamente, 26.561 e 34.520, equivalentes às taxas de mortalidade por 100 mil habitantes de 15,6 e 19,5. Não se pode afirmar que na realidade está havendo o risco crescente de morrer por pneumonia, uma vez que os valores em elevação observados podem ser decorrentes da melhoria da qualidade de informação do SIM. Quando se analisa o número de óbitos e a taxa de mortalidade por infecção pneumocócica no Brasil de 2000 a 2003, constatam-se oscilações ano a ano. Os indicadores se elevam em 2001 em relação a 2000 e decrescem em 2002 quando comparados ao ano anterior. Em 2003, ano mais recente do qual se dispõe de informação consolidada do SIM, foram notificados 177 mortes por infecção pneumocócica correspondendo a uma taxa de mortalidade de 0,107 por 100 mil habitantes. O risco de morrer por pneumonia no Brasil em 2005, por faixa etária, segundo os dados parciais do SIM disponíveis até 26 de abril de 2006, de um modo geral, é crescente com a idade: taxa de mortalidade por 100 mil habitantes de 0,93 em menores de 1 ano de idade, reduz para 0,22 no grupo de 1 a 4 anos, eleva-se progressivamente para os grupos etários mais velhos, chegando a 11,58 para as pessoas de 60 anos e mais.

A partir do SIREVA, que tem como objetivo geral monitorar na América Latina as infecções bacterianas invasivas causadas por *Streptococcus pneumoniae*, tem-se uma série histórica de 2000 a 2005 com cerca de 300 amostras de isolamentos do *S. pneumoniae* no Brasil por ano: exatamente, 353 sorotipos isolados em 2000 e 270 em 2005. O estudo das categorias de apresentação clínica das infecções por *S. pneumoniae* para o período de 200 a 2005 no país demonstrou para todos os anos observados que a principal manifestação é a meningite, e em seguida, por valor decrescente de magnitude, a pneumonia, a septicemia/bacteremia. Essas formas clínicas, na mesma ordem, em 2005, revelaram percentuais de 58,1%, 23,3% e 2,6%, enquanto as demais formas clínicas responderam por 15,9% do total das infecções pneumocócicas. A distribuição dos sorotipos prevalentes do *S. pneumoniae* no Brasil de 2000 a 2005 aponta o sorotipo 14 como o mais prevalente (35,76%), seguido dos sorotipos 6B (10,95%), 18C (6,11%) e 1 (5,60%). Cada um dos demais sorotipos isolados representou menos de 5% do total dos identificados.

Em relação à política de vacinação contra infecções pneumocócicas, o PNI introduziu, em 1999 a vacina pneumocócica 23 valente no Brasil para os idosos (campanha anual) e para grupos especiais (idosos institucionalizados e doentes crônicos). A vacina pneumocócica 23 valente foi disponibilizada em 2000 nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) para indicações específicas de grupos de risco, e em 2001 foi incluída no calendário de vacinação da população indígena para a faixa etária de 2 anos e mais. Já a vacina pneumocócica conjugada 7 valente foi implantada em 2002 nos CRIE para os menores de 5 anos de idade. Nos CRIE a vacina pneumocócica conjugada 7 valente

está indicada para as crianças de 2 meses até 5 anos de idade, enquanto a vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente para as crianças com 2 anos ou mais e adultos, nas situações de: doença pulmonar ou cardiovascular crônica grave, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, diabetes melito insulino-dependente, cirrose hepática, fístula líquórica, asplenia anatômica ou funcional, hemoglobinopatias, imunodeficiência congênita ou adquirida, pessoas HIV+ assintomáticas e doentes com aids.

Houve um registro de 1.859.522 doses aplicadas da vacina pneumocócica 23 valente no país de 1999 a 2005, sendo que 51% dessas doses foram aplicadas em pessoas com 60 anos e mais. De 2002 a 2005, 132.608 doses da vacina pneumocócica 7 valente foram administradas em todo o Brasil. Para o ano de 2005, o valor unitário do custo da vacina pneumocócica 7 valente foi de US\$ 54,98 e o da pneumocócica 23 valente, de US\$8,67. No total a aquisição de 291.250 doses de ambas as vacinas em 2005 resultou em pouco mais de 10 milhões de reais.

É reconhecida a importância das infecções pneumocócicas no Brasil e o Ministério da Saúde sabe do impacto positivo que a vacinação contra essas infecções pode trazer para o perfil epidemiológico da população, por isso, dentre as vacinas candidatas para incorporação no calendário de vacinação de rotina do PNI, consta a vacina pneumocócica 7 valente. Estudos de custo-efetividade estão em andamento para as vacinas: hepatite A, meningocócica conjugada do grupo C, pneumocócica conjugada 7 valente e varicela. A ordem prioritária de introdução dessas vacinas no PNI irá considerar os resultados dos referidos estudos e os critérios técnicos de ordem epidemiológica, imunológica, tecnológica e socioeconômica.

## IMPORTANCE OF PNEUMOCOCCAL INFECTIONS IN BRAZIL

*Luiza de Marilac Meireles Barbosa*

*In 2006, General Coordinator, National Immunization Program, Ministry of Health, Brasília, Brazil  
In June 2008, Head of the Management Nucleus of NUVIG (National System of Notification and Investigation in Sanitary Surveillance) of the National Health Surveillance Agency (ANVISA)*

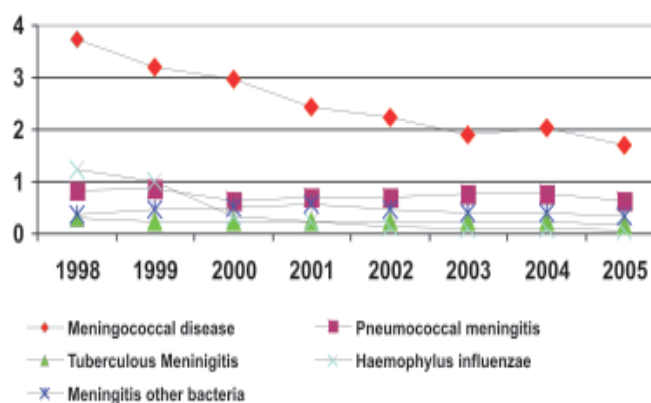
*Our speech on the “Importance of Pneumococcal Infections in Brazil” in this I International Symposium on Immunobiologicals and Human Health shall make a brief introduction on the theme, on the epidemiological situation of hospital admissions and mortality from such infections, on the aspects of Streptococcus pneumoniae, and on the current vaccination policy of the National Immunization Program of the Health Ministry for preventing pneumococcal diseases.*

*According to epidemiological knowledge of Streptococcus pneumoniae, it can be found in the microbial flora of human beings’ nasopharynx; it is the most important pathogenic bacteria, which causes respiratory infection, bacteremia and meningitis in children and old people in industrialized and in developing Countries; and it is estimated that from 1.6 to 2.2 million of children die every year in the world by pneumococcal infection (Brandileone, MCC et al. 2003). It is known that Streptococcus pneumoniae is responsible for 27% of pneumonia cases in children in developing countries and for 70% of the cases of invasive diseases in children below 2 years of age. In the poor countries of the world, approximately 5 million children below 5 years of age die every year from pneumonia, being 1 million due to pneumococcus.*

*All data contained in this presentation were extracted from available sources of the Health Ministry on morbidity and mortality from pneumococcal infections, starting from the epidemiological surveillance of meningitis, implemented in 1975, from the information system on hospital admissions (SIH/SUS) and from the mortality information system (SIM). In-*

*formation regarding the prevailing serotypes of Streptococcus pneumoniae in Brazil have been obtained from the epidemiological surveillance of Streptococcus pneumoniae in Latin America (SIREVA), formed by a network of 21 Latin American countries in partnership with Pan American Health Organization.*

*Data from the epidemiological surveillance of meningitis reveal that regarding bacterial meningitis from 1998 to 2005, pneumococcal meningitis has presented an incidence coefficient for 100,000 inhabitants, varying from a minimum of 0.62 (in 2005) to a maximum of 0.86 (in 1999). In the beginning of this period, pneumococcal meningitis used to occupy the third place in terms of incidence magnitude, after meningococcal disease and meningitis by type b Haemophilus influenzae. From 2000 on, pneumococcal meningitis became the meningitis with the second highest incidence rate, remaining in this position until the last year (2005) of the observation period (see figure 1).*



*Figure 1 - Incidence Coefficient of Bacterial Meningitis, according to the agent, Brazil, 1998-2005.*

*Source: Health Ministry, April 27, 2006.*

*1999: Introduction of the vaccine against Haemophilus influenzae.*

The Hospital Information System of the Public Health System (SIH/SUS), regarding the years from 2002 to 2005, shows a decreasing number of hospitalizations due to pneumonia, that is, 865,145 in 2002 and 771,903 in 2005, respectively corresponding to an incidence rate per 100,000 inhabitants of 495.4 and 419.1. In this same period, an analysis of hospital admissions, specifically for pneumococcal infection, shows more than 11,000 cases per year, with a slight increase in hospitalizations in 2003 and 2004. In terms of admissions rate per 100,000 inhabitants, the highest one was 7.08 in 2003 and the lowest one was 6.25 in 2005 (see figure 2).

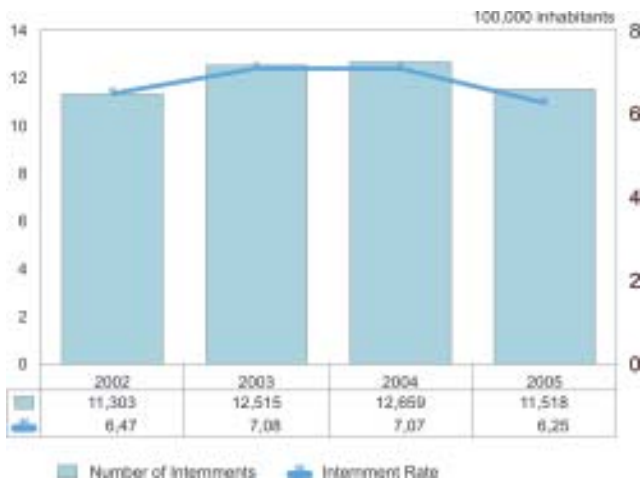


Figure 2 - Rate of Hospital Admissions and Number by Pneumococcal Infection, Brazil, 2002 to 2005.  
Source: Health Ministry, Hospital Information System – SIH/SUS

An examination of the age bracket groups by hospital admissions rate (per 100,000 inhabitants) by pneumococcal infection shows that the age bracket from 1 to 4 years of age was the most affected (26.14), followed in a decreasing order: < 1 year old (20.30), from 5 to 19 years of age (18.40), 60 years old and older (14.25). In general, both for the pneumonias and the pneumococcal infections, the extreme ages are the most affected and with more hospitalizations (see figure 3).

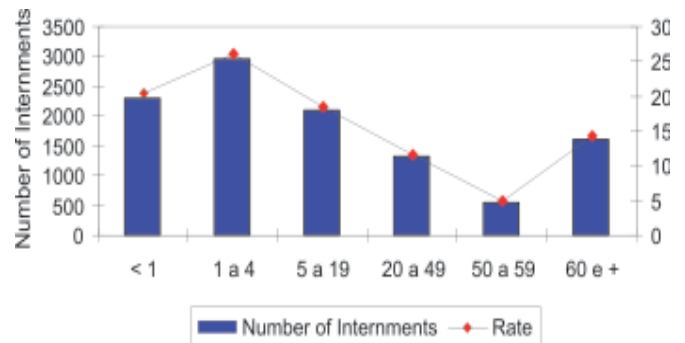


Figure 3 - Hospital Admissions Rate and Number by Pneumococcal Infection, by age bracket, Brazil, 2005  
Source: Health Ministry – SIH/SUS

Among the clinical forms of pneumococcal infection which caused hospitalization in the Public Health System in 2005, pneumonia accounted for more than half of all forms (64.4%) followed by septicemia (11.3%) and meningitis (9.4%), while the other pneumococcal infections accounted for 19.9%.

The Information System on Mortality (SIM) shows a growing number of deaths caused by pneumonia in Brazil from 2000 to 2003, respectively, 25,561 and 34,520, equivalent to mortality rates per 100 thousand inhabitants of 15.6 and 19.5. One cannot affirm that there is actually a growing risk of dying by pneumonia, since the growing numbers observed may be a consequence of the improvement of the information quality of the Information System on Mortality (SIM). When we examine the number of deaths and the mortality rate by pneumococcal infection in Brazil from 2000 to 2003, we find oscillations year after year. The indicators go up in 2001 in relation to 2000 and go down in 2002, as compared to the previous year. In 2003, the most recent year on which we have SIM's consolidated information, were notified 177 deaths by pneumococcal infection, corresponding to a mortality rate of 0,107 per 100 thousand inhabitants. The risk of dying by pneumonia in Brazil in 2005, by age bracket, according to SIM's partial data available up to April 26, 2006, in a ge-



neral manner, raises with age: mortality rate per 100 thousand inhabitants is 0.93 in children with less than 1 year of age, and it is reduced to 0.22 in the group from 1 to 4 years of age, then it progressively raises for older people, reaching 11.58 for people over 60 years of age.

Based on data supplied by SIREVA, which has the general purpose of monitoring in Latin America the invasive bacterial infections caused by *Streptococcus pneumoniae*, we have a historical series from 2000 to 2005, with approximately 300 isolation samples of *Streptococcus pneumoniae* per year: exactly, 353 serotypes isolated in 2000 and 270 in 2005. A study of the categories of clinical presentation of infections by *Streptococcus pneumoniae* for the period from 2000 to 2005 in Brazil has shown for all the years observed that the major manifestation is meningitis, followed in decreasing order by, pneumonia, septicemia/bacteremia. Such clinical forms, in this same order, in 2005, have shown percentages of 58.1%, 23.3% and 2.6%, while the other clinical forms have accounted for 15.9% of the total of pneumococcal infections. The distribution of prevalent serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in Brazil from 2000 to 2005 indicates serotype 14 as the most prevalent (35.76%), followed by serotypes 6B (10.95%), 18C (6.11%) and 1 (5.60%). Each one of the other isolated serotypes have represented less than 5% of the total identified.

In relation to the vaccination policy against pneumococcal infections, PNI (National Program of Immunizations) has introduced in 1999 the 23 valent pneumococcal vaccine in Brazil for the aged people (annual campaign) and for special groups (institutionalized aged people and chronic patients). The 23 valent pneumococcal vaccine was made available in 2000 in the Special Immunobiologicals Reference Centers (CRIE) for specific indication in risk groups, and in 2001 it was included in the vaccination calendar for the indigenous population for the age bracket of 2

years old and older. In addition, the conjugate 7 valent pneumococcal vaccine was implanted in 2002 at the Special Immunobiologicals Reference Centers (CRIE) for children below 5 years of age. At such Centers the conjugate 7 valent pneumococcal vaccine is recommended for children with 2 years of age or more and adults, in situations of: severe chronic lung or cardiovascular disease, chronic renal failure, nephrosis, insulin dependent diabetes mellitus, hepatic cirrhosis, liquoric fistula, anatomic or functional asplenia, hemoglobinopathies, congenital or acquired immunodeficiency, Hiv infected, non-symptomatic individuals and Aids patients.

A total of 1,859,522 doses of the 23 valent pneumococcal vaccine were administered in Brazil from 1999 to 2005, and 51% of such doses were administered in people over 60 years of age. From 2002 to 2005, 132,608 doses of the 7 valent pneumococcal vaccine were administered all over Brazil. For 2005, the unit cost of the 7 valent pneumococcal vaccine was US\$ 54.98 and of the 23 valent pneumococcal vaccine was US\$ 8.67. Overall, the acquisition of 291,250 doses of both vaccines in 2005 costed more than R\$ 10 million.

It is well-known the importance of pneumococcal infections in Brazil and the Health Ministry is aware of the positive impact that vaccination against such infections may bring to the population. Therefore, among the candidate vaccines to be incorporated to PNI's (National Program of Immunizations) routine vaccination calendar, appears the 7 valent pneumococcal vaccines. Cost-effectiveness studies are in progress for the following vaccines: hepatitis A, Group C conjugate meningococcus, 7 valent conjugate pneumococcus and varicella. The priority order of introduction of such vaccines in PNI will consider the results of such studies and the technical criteria of epidemiological, immunological, technological and social economic order.

## NOVOS ALVOS ANTIGÊNICOS PARA VACINAS PNEUMOCÓCICAS

---

### David E. Briles

Professor do Departamento de Microbiologia,  
Universidade do Alabama, Birmingham, EUA

---

### Michelle Darrieux

Centro de Biotecnologia, Instituto Butantan,  
São Paulo, Brasil

Apesar do desenvolvimento de antibióticos e de duas vacinas licenciadas, a morbidade e mortalidade por *Streptococcus pneumoniae* ainda constituem um grave problema de saúde pública para o Brasil e para o resto do mundo<sup>[1]</sup>. As vacinas atuais baseiam-se apenas na geração de anticorpos contra polissacarídeos capsulares do pneumococo (23 polissacarídeos na vacina para adultos e 7 na vacina pediátrica). A vacina para crianças – um conjugado proteína-polissacarídeo – é altamente eficaz contra doenças invasivas causadas pelos sorotipos presentes na formulação. Também é parcialmente eficiente contra colonização por sorotipos vacinais e como resultado, induz um importante efeito “rebanho”, protegendo a população não-imunizada<sup>[2]</sup>. Infelizmente, em partes do mundo nos quais a vacina vem sendo utilizada, os pneumococos estão demonstrando a capacidade de alterar seus sorotipos para tipos capsulares não presentes na vacina<sup>[2]</sup>. Além disso, o custo da vacina 7-valente é superior a \$200 US por criança, o que impede sua utilização nos países com as maiores taxas de mortalidade por pneumococo. Uma alternativa para solucionar este problema seria adicionar mais conjugados de polissacarídeo à vacina existente. Porém, esta abordagem tornaria a vacina ainda mais complexa, e certamente mais cara.

Outra estratégia seria desenvolver uma vacina baseada em antígenos protéicos protetores e mais conservados do pneumococo<sup>[3]</sup>. Uma vez que estes antígenos seriam proteínas recombinantes, mesmo uma vacina contendo diversas proteínas não deveria apresentar um custo de produção muito elevado.

Até o momento, já foram identificadas mais de 20 proteínas diferentes capazes de induzir imunidade prote-

tora contra infecção em camundongos. Na maior parte dos casos, foi observado que estas proteínas constituem fatores de virulência do pneumococo. Algumas delas foram estudadas de forma mais aprofundada e serão discutidas aqui. Muitas das proteínas pneumocócicas indutoras de proteção são moléculas de superfície, envolvidas na proteção do pneumococo contra o sistema complemento (PspA e PspC)<sup>[4, 5]</sup>, aderência a moléculas do hospedeiro (PcpA) (Glover e Briles não publicado), modificação de moléculas do hospedeiro (NanA)<sup>[6]</sup>, transporte de nutrientes como manganês e ferro (PsaA, PotD, PiaA, PiuA)<sup>[7-9]</sup>, ou proteção contra peptídeos bactericidas como lactoferrinas<sup>[10]</sup>.

Outra molécula protetora é a pneumolisina, uma toxina extracelular<sup>[11]</sup>. Embora muitas das proteínas estejam envolvidas tanto na colonização quanto nas doenças invasivas, algumas delas são particularmente eficazes em induzir imunidade e proteção contra colonização (NanA, PsaA, e PspC)<sup>[6, 12, 13]</sup>, enquanto outras são especialmente eficientes em induzir proteção contra doenças invasivas (PspA, PspC, pneumolisina, PcpA, PhtB, PiaA, e PiuA)<sup>[8, 14, 15]</sup>.

Algumas moléculas possuem mais de uma função. PspA inibe a ativação do sistema complemento, bem como a morte do pneumococo induzida por apo-lactoferrina<sup>[4, 10]</sup>. A pneumolisina causa inflamação e consome complemento no local da infecção pneumocócica<sup>[11]</sup>. PspC liga-se ao fator H (permitindo que este iniba a ativação do complemento), liga-se ao componente secretório da IgA, e é importante na aderência do pneumococo<sup>[5, 16]</sup>. À medida que as demais proteínas são examinadas etalhadamente, é provável que

mais de uma propriedade biológica seja atribuída a muitas delas também.

No caso de imunidade contra a cápsula, a proteção parece ser principalmente, senão exclusivamente, devida à ativação e deposição de complemento mediada por anticorpos, que resulta na opsonofagocitose da bactéria. A maior parte das proteínas-alvo estão na superfície e, desta forma, também induzem a produção de anticorpos capazes de ativar a deposição de complemento. Deve ser notado, entretanto, que a estrutura altamente repetitiva da cápsula a torna uma indutora mais potente da fixação de complemento mediada por anticorpos do que seria esperado para a maior parte das proteínas expostas. Estas proteínas geralmente não contêm unidades repetidas e podem estar distantes demais umas das outras para a ligação eficiente do C1q a regiões Fc adjacentes. Entretanto, este último empecilho pode ser parcialmente superado pela imunização com mais de uma proteína, levando a um efeito sinérgico na ativação do complemento por porções Fc dos anticorpos gerados pelas múltiplas proteínas.

A imunidade contra a maior parte das proteínas é principalmente devida à interferência – mediada por anticorpos – com o mecanismo da ação da proteína alvo. O melhor exemplo disto é a pneumolisina, que age como uma toxina extracelular. Uma vez que não está presente na superfície do pneumococo, anticorpos contra esta proteína não podem agir diretamente ativando a deposição de complemento na bactéria, e exercem sua função neutralizando as propriedades tóxicas da molécula<sup>[11]</sup>. Outros exemplos incluem enzimas de superfície envolvidas no transporte de nutrientes e indutoras de proteção<sup>[6-8]</sup>.

Estudos recentes demonstraram que a imunização da camundongos com misturas de duas ou três destas proteínas pode ter um efeito sinérgico na proteção<sup>[15, 17, 18]</sup>. Este efeito é provavelmente devido, em parte, ao fato de que diferentes moléculas geralmente possuem diferentes propriedades de virulência, e o bloqueio de mais de uma função pelos anticorpos pode ter efeitos aditivos na proteção. PspA, PspC e pneumolisina estão todas envolvidas na proteção do pneumococo contra o ataque do complemento. A imunização com combinações destas três proteínas resulta em proteção sinérgica<sup>[15, 17]</sup> e mutações nos três genes têm efeito sinérgico na deposição de complemento<sup>[5, 19]</sup>. Este efeito protetor aumentado poderia ainda ser resultado da presença de múltiplas porções Fc de anticorpos ex-

postas, permitindo a interação de C1q com porções Fc adjacentes, e conseqüente ativação da via Clássica do complemento.

Enquanto muitas moléculas indutoras de proteção são relativamente conservadas<sup>[11, 20]</sup>, outras, incluindo PspA e PspC, apresentam uma relativa variabilidade estrutural e antigênica, embora induzam anticorpos com reatividade cruzada<sup>[21-23]</sup>. Esta variabilidade pode ter surgido como uma tentativa das moléculas de evadir a resposta imune do hospedeiro, desencadeada por uma infecção anterior. Dessa forma, antígenos que apresentam variabilidade podem apresentar um maior potencial protetor quando injetados em humanos. Neste contexto, evitar a utilização vacinal de proteínas que apresentam diversidade estrutural pode ser um erro.

Assim como verificado com as vacinas baseadas em polissacarídeos, é esperado que as vacinas protéicas deverão levar a modificações no pneumococo, como a expressão de moléculas diferentes daquelas incluídas na formulação. Este risco, porém, pode ser minimizado pelo planejamento cuidadoso da vacina. Uma estratégia seria incluir diversos antígenos diferentes, que somados seriam mais do que o suficiente para proteger contra todos os pneumococos. Deste modo, se um isolado específico sofresse uma mutação que alterasse um dos antígenos, a imunidade induzida pelos demais ainda seria capaz de eliminá-lo, prevenindo que se dissemine e eventualmente perca outros antígenos.

Para se obter imunidade contra infecções pneumocócicas, é importante induzir proteção contra a colonização. A vacina conjugada induz proteção parcial contra colonização em camundongos e humanos<sup>[24, 25]</sup>. Há também antígenos protéicos – NanA e PsaA – que quando utilizados na imunização de camundongos protegem sozinhos contra colonização. Outros antígenos, como PspA e PspC podem proteger contra doença invasiva e, em menor grau, contra colonização. Uma vacina contendo NanA, PsaA, PspA e PspC poderia induzir níveis de proteção contra colonização superiores aos obtidos com cada um destes antígenos isolados. Sem colonização não haveria infecções, transmissão, ou formas alteradas de pneumococo.

Há ainda outros antígenos – pneumolisina e PcpA – que são capazes de proteger contra doenças invasivas, mas não contra colonização, em camundongos. Se o mesmo ocorresse em humanos, tais antígenos poderiam ser incluídos na formulação vacinal sem a preocupação de que os pneumococos poderiam alterar estes

antígenos, uma vez que a seleção deveria ocorrer na etapa da colonização (que não teria efeito na imunidade contra estas proteínas em particular). Dessa forma, ainda que houvesse isolados capazes de colonizar indivíduos imunizados, eles não seriam capazes de causar doença invasiva.

Assim, uma vacina pneumocócica ideal deveria incluir antígenos que iduzem uma proteção sólida contra colonização (NanA, PsaA), antígenos que protegem contra doenças invasivas e não afetam a colonização (pneumolisina, PcpA), e provavelmente também antígenos (como PspA e PspC) que tenham algum efeito tanto na colonização quanto na doença invasiva. Tal vacina teria a maior probabilidade de ser eficaz, a despeito das alterações sofridas pelo pneumococo.

Já que uma vacina eficaz deverá conter diversas proteínas pneumocócicas indutoras de proteção, e em alguns casos mais de uma variante de algumas das proteínas individuais, a formulação final poderia incluir de 5 a 6 antígenos diferentes. Uma maneira de reduzir a complexidade desta vacina seria a produção de quimeras, contendo porções de diferentes proteínas. Dessa forma, o número final de antígenos poderia ser reduzido, e o aumento do tamanho das

proteínas (pela fusão) provavelmente levaria a um aumento em sua antigenicidade. O maior problema com esta estratégia seria garantir que ambas as proteínas incluídas na quimera mantenham sua estrutura original. No entanto, dados da literatura demonstram que a utilização de quimeras é uma estratégia eficiente; num estudo envolvendo fusões de fragmentos de PspA das famílias prevalentes (1 e 2), estas formulações foram capazes de induzir anticorpos funcionais contra ambas as proteínas incluídas, além de ampliar a proteção contra desafio letal com pneumococos<sup>[26]</sup>.

Outra aplicação para proteínas pneumocócicas indutoras de proteção envolve sua utilização como carreadoras para polissacarídeos capsulares. Tal vacina seria capaz de induzir uma proteção elevada contra pneumococos dos sorotipos incluídos na formulação, enquanto as proteínas carreadoras deveriam proteger contra os demais sorotipos. Entretanto, dados recentes demonstrando que pneumococos infectando pacientes podem “escapar” de vacinas polisacarídicas alterando seus tipos capsulares<sup>[2]</sup>, podem indicar que a inclusão de polissacarídeos conjugados a proteínas seja uma estratégia vantajosa apenas a curto prazo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Constenla D, Gomez E, Pio de la Hoz F, O'Loughlin R, Sinha A, Valencia JE, et al. The burden of pneumococcal disease and the cost effectiveness of a pneumococcal vaccine in Latin America and the Caribbean. Second Regional Pneumococcal Symposium, 2006 São Paulo.
2. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA* 2007;297:1784-92.
3. Briles DE, Paton JC, Swiatlo E, Crain MJ. Pneumococcal Vaccines. In: Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Rood JJ, editors. *Gram Positive Pathogens*. 2nd ed. Washington, D. C.: ASM Press, 2006: 289-98.
4. Ren B, Szalai AJ, Hollingshead SK, Briles DE. Effects of PspA and antibodies to PspA on activation and deposition of complement on the pneumococcal surface. *Infect Immun* 2004;72:114-22.
5. Quin LR, Moore QC, 3rd, McDaniel LS. Pneumolysin, PspA, and PspC contribute to pneumococcal evasion of early innate immune responses during bacteremia in mice. *Infect Immun* 2007 Apr;75(4):2067-70.
6. Long JP, Tong HH, DeMaria TF. Immunization with native or recombinant *Streptococcus pneumoniae* neuraminidase affords protection in the chinchilla otitis media model. *Infect Immun* 2004 Jul;72(7):4309-13.
7. Johnston JW, Myers LE, Ochs MM, Benjamin WH, Jr., Briles DE, Hollingshead SK. Lipoprotein PsaA in Virulence of *Streptococcus pneumoniae*: Surface Accessibility and Role in Protection from Superoxide. *Infect Immun* 2004 Oct;72(10):5858-67.
8. Jomaa M, Terry S, Hale C, Jones C, Dougan G, Brown J. Immunization with the iron uptake ABC transporter proteins PiaA and PiuA prevents respiratory infection with *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine* 2006 Jun 12;24(24):5133-9.

9. Shah P, Swiatlo E. Immunization with polyamine transport protein PotD protects mice against systemic infection with *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 2006 Oct;74(10):5888-92.
10. Mirza S, Hollingshead SK, Benjamin WH, Jr., Briles DE. PspA protects *Streptococcus pneumoniae* from killing by apolactoferrin and antibody to PspA enhances killing of pneumococci by apolactoferrin. *Infect Immun* 2004;72(9):5031-40.
11. Paton JC, Briles DE. *Streptococcus pneumoniae* vaccines. In: Ellis RW, Brodeur BR, editors. *New Bacterial Vaccines*. Georgetown, Texas: Landes Bioscience, 2003: 294-310.
12. Oliveira ML, Areas AP, Campos IB, Monedero V, Perez-Martinez G, Miyaji EN, et al. Induction of systemic and mucosal immune response and decrease in *Streptococcus pneumoniae* colonization by nasal inoculation of mice with recombinant lactic acid bacteria expressing pneumococcal surface antigen A. *Microbes Infect* 2006 Jan 18.
13. Balachandran P, Brooks-Walter A, Virolainen-Julkunen A, Hollingshead SK, Briles DE. The role of pneumococcal surface protein C (PspC) in nasopharyngeal carriage and pneumonia and its ability to elicit protection against carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 2002;70:2526-34.
14. Briles DE, Hollingshead SK, King J, Swift A, Braun PA, Park MK, et al. Immunization of humans with rPspA elicits antibodies, which passively protect mice from fatal infection with *Streptococcus pneumoniae* bearing heterologous PspA. *J Infect Dis* 2000;182:1694-701.
15. Ogunniyi AD, Grabowicz M, Briles DE, Cook J, Paton JC. Development of a vaccine against invasive pneumococcal disease based on combinations of virulence proteins of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 2007 Jan;75(1):350-7.
16. Quin LR, Onwubiko C, Moore QC, Mills MF, McDaniel LS, Carmicle S. Factor H binding to PspC of *Streptococcus pneumoniae* increases adherence to human cell lines in vitro and enhances invasion of mouse lungs in vivo. *Infect Immun* 2007 Aug;75(8):4082-7.
17. Briles DE, Hollingshead SK, Paton JC, Ades EW, Novak L, van Ginkel FW, et al. Immunizations with pneumococcal surface protein A and pneumolysin are protective against pneumonia in a murine model of pulmonary infection with *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 2003;188(3):339-48.
18. Briles DE, Ades E, Paton JC, Sampson JS, Carlone GM, Huebner RC, et al. Intranasal immunization of mice with a mixture of the pneumococcal proteins PsaA and PspA is highly protective against nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 2000;68(2):796-800.
19. Li J, Glover DT, Szalai AJ, Hollingshead SK, Briles DE. PspA and PspC minimize immune adherence and transfer of pneumococci from erythrocytes to macrophages through their effects on complement activation. *Infect Immun* 2007;75(12):5877-85.
20. Morrison KE, Lake D, Crook J, Carlone GM, Ades E, Facklam R, et al. Confirmation of *psaA* in all 90 serotypes of *Streptococcus pneumoniae* by PCR and potential of this assay for identification and diagnosis. *J Clin Microbiol* 2000;38(1):434-7.
21. Hollingshead SK, Baril L, Ferro S, King J, Coan P, Briles DE. Pneumococcal surface protein A (PspA) family distribution among clinical isolates from adults over 50 years of age collected in seven countries. *J Med Microbiol* 2006 Feb;55(Pt 2):215-21.
22. Hollingshead SK, Becker RS, Briles DE. Diversity of PspA: mosaic genes and evidence for past recombination in *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 2000;68:5889-900.
23. Iannelli F, Oggioni MR, Pozzi G. Allelic variation in the highly polymorphic locus *pspC* of *Streptococcus pneumoniae*. *Gene* 2002;284(1-2):63-71.
24. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *J Infect Dis* 2002;185(7):927-36.
25. Wu H-Y, Nahm M, Guo Y, Russell M, Briles DE. Intranasal immunization of mice with PspA (pneumococcal surface protein A) can prevent intranasal carriage, pulmonary infection, and sepsis with *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1997;175:839-46.
26. Darrieux M, Miyaji EN, Ferreira DM, Lopes LM, Lopes AP, Ren B, et al. Fusion proteins containing family 1 and family 2 PspAs elicit protection against *Streptococcus pneumoniae* that correlates with antibody-mediated enhancement of complement deposition. *Infect Immun* 2007 Oct 8;75:5930-8.

## NEW ANTIGENIC TARGETS FOR PNEUMOCOCCAL VACCINES

---

**David E. Briles**

Professor of Microbiology, The University of Alabama at Birmingham,  
Birmingham, USA

---

**Michelle Darrieux**

Center of Biotecnology, Butantan Institute,  
São Paulo, Brazil

*In spite of the development of antibiotics and two licensed vaccines, morbidity and mortality caused by *Streptococcus pneumoniae* is still a major problem in Brazil and worldwide<sup>[1]</sup>. The present vaccines rely on the elicitation of antibodies to capsular polysaccharides of the pneumococcus (23 different polysaccharides in the vaccine for adults and 7 polysaccharides in the vaccine for children). The vaccine for children is a protein-polysaccharide conjugate and is highly effective against invasive infection in children by capsular types in the vaccine. It is also partially effective against capsular type specific colonization and as a result elicits significant herd immunity<sup>[2]</sup>.*

*Unfortunately, in parts of the world where the vaccine has been used, the pneumococci are demonstrating the ability to evolve around the vaccine and to exploit some of the over 80 pneumococcal capsular types not represented in the vaccine<sup>[2]</sup>. Moreover, the cost of the 7-valent vaccine is over \$200 US per child, which prevents it from being used in the areas of the world with the greatest childhood death rate due to pneumococcal infection. One approach to solve this problem is to add more polysaccharide conjugates to the existing vaccine. This approach would make the final vaccine even more complex and almost certainly even more expensive. Another strategy is to develop vaccine based on highly cross-reactive protection-eliciting protein antigens of the pneumococcus<sup>[3]</sup>. Since the antigens would be recombinant proteins, even a vaccine with several proteins should not be overly expensive to produce.*

*Over 20 different proteins have been identified that show some ability to elicit protection against infection in mice. For virtually all of the protection-eliciting proteins for which effects on virulence have been measured, it has been observed that the proteins are also virulence factors. Some of those proteins that have been examined most extensively will be described here. Many of the protection-eliciting pneumococcal proteins are cell surface molecules that are involved with protection of pneumococci from complement (PspA and PspC)<sup>[4, 5]</sup>, adherence to host molecules (PcpA)(Glover and Briles unpublished), modification of host molecules (NanA)<sup>[6]</sup>, transport of nutrients such as manganese and iron (PsaA, PotD, PiaA, PiuA)<sup>[7-9]</sup>, or protection against the bactericidal action of bactericidal peptides such as lactoferrin<sup>[10]</sup>. Other protection-eliciting molecules include pneumolysin, which is an extracellular toxin<sup>[11]</sup>. Although many of the molecules have measurable roles in both colonization and invasive diseases, some of them are particularly effective at eliciting immunity and protection against colonization (NanA, PsaA, and PspC)<sup>[6, 12, 13]</sup>, whereas others are especially effective at eliciting protection against invasive disease (PspA, PspC, pneumolysin, PcpA, PhtB, PiaA, and PiuA)<sup>[8, 14, 15]</sup>.*

*Some molecules clearly have more than one function. PspA inhibits complement activation and also killing of pneumococci by apolactoferrin<sup>[4, 10]</sup>. Pneumolysin causes inflammation and consumes complement in the local of the pneumococcal infection<sup>[11]</sup>. PspC binds factor H (allowing it to inhibit com-*

plement activation), binds to IgA, and is important in pneumococcal adherence<sup>[5, 16]</sup>. As the remaining proteins are examined in more detail, it is likely that many of them will also be found to have more than one biologic property.

In the case of immunity to capsule, protection appears to be largely, if not exclusively, through antibody mediated complement activation and deposition, which in turn results in the opsonophagocytosis of the pneumococci. Most of the targeted proteins are on the surface and thus, also afford the potential for antibodies to them to facilitate direct complement deposition. It must be pointed out, however, that the repeating structure of capsular polysaccharides is much more conducive to fixation of complement by anti-capsular antibodies than would be expected to occur as the result of antibodies to most of the surface proteins. The surface proteins generally do not contain repeating units and may frequently be too far apart for efficient binding of C1q to adjacent Fc-regions. However, this latter constraint might be partially overcome if immunization is with more than one protein so that Fc-regions of antibodies to different proteins can participate in complement deposition.

Immunity to most proteins is probably largely due to antibody-dependent interference with the mechanism of action of the targeted virulence protein. The best example of this is pneumolysin, which acts as an extracellular toxin. Since it is not present on the pneumococcal surface, antibody to pneumolysin cannot act by directly enhancing complement deposition on the surface, and must exert its effect by neutralizing the toxic properties of the molecule<sup>[11]</sup>. Other examples may include protection-eliciting surface enzymes and proteins involved in nutrient transport<sup>[68]</sup>.

Recent studies have shown that immunization with mixtures of two or three of these protection-eliciting molecules can have synergistic effects on protection<sup>[15, 17, 18]</sup>. This observation is probably due in part, to the fact that the different molecules generally have different virulence properties and blocking more than one function with the elicited antibodies can have additive effects on protection. PspA, PspC, and pneumolysin all help protect pneumococci from attack by complement. Immunization with combinations of these three proteins results in synergistic protection<sup>[15, 17]</sup> and mutations in the three genes have

synergistic effects on complement deposition<sup>[5, 19]</sup>. It could also result from the possibility that, with an immune sera with antibodies that recognized many different surface proteins, it would be more likely for C1q bound to the Fc region of one anti-protein antibody to find an adjacent Fc region to bind, thereby triggering classical pathway complement activation.

Although many protection-eliciting molecules are relatively conserved<sup>[11, 20]</sup>, others, including PspA and PspC are cross-reactive but also somewhat variable in their structure and antigenic determinants<sup>[21-23]</sup>. This variability may arise because of an attempt of the molecules to evade protective immunity elicited by prior infections. Thus, antigens showing diversity may be an indication that the proteins are likely to elicit protection when injected in humans. Thus, an effort to avoid all proteins that show more than limited antigenic variability may be a mistake.

Like the polysaccharide-containing vaccines, the protein-based vaccines will be expected to cause the pneumococci to evolve to express only surface antigens that do not cross-react with the immunizing proteins. By carefully designing the vaccine however, this potential can be minimized. One approach would be to contain more than enough different antigens to protect against all pneumococci. In this way, if an individual strain figured out how to alter or eliminate one of the vaccine antigens, the immunity elicited by the others would still kill it, thus preventing it from surviving to infect others and to eventually lose other target antigens.

To obtain herd immunity to pneumococcal infection it is anticipated that it will be important to elicit protection against carriage. The conjugate vaccine elicits partial protection against colonization in humans and in mice<sup>[24, 25]</sup>. Antigens exist, NanA and PsaA, which when used to immunize mice can alone provide virtually complete protection against colonization. Other antigens like PspA and PspC can protect against invasive disease but also provide some degree of protection against colonization. A vaccine that contained NanA, PsaA, PspA and PspC might provide such strong protection against colonization that even strains that escaped immunity caused by one of these immunogens would still be prevented from colonizing. With no colonization there would be no infections, no transmission, and no evolution of altered forms of the pneumococci.

There are other antigens, pneumolysin and PcpA that are able to elicit protection against invasive disease but are relatively non-effective at eliciting protection against colonization in mice. If this worked the same in people, then such antigens could be included in vaccines without much concern that the pneumococci would evolve around these particular antigens, since selection would be expected to be at the level of colonization (which immunity to the antigens would not affect). Thus, even if there were strains that could manage to colonize immunized individuals they would not be expected to successfully infect.

Thus, ideally a successful vaccine should include antigens that elicit solid protection against colonization (NanA, PsaA), antigens that elicit protection against invasive disease but do not effect colonization (pneumolysin, PcpA), and probably also antigens (such as PspA and PspC) that have some effect on both invasive diseases and colonization. Such a vaccine might have the highest chance of being highly efficacious as well as having the highest chance of being resistant to the potential of evolution of pneumococci to escape the vaccine.

Since a successful protein vaccine will probably contain several different protection-eliciting pneumococcal proteins and in some cases more than one variant of some of the individual proteins, it could wind up containing 5 or 6 different proteins. One way

to reduce the complexity of the vaccine at the stage of manufacturing it, will be to make fusions of different proteins. This will reduce the total number of recombinant molecules that need to be produced and will increase the size of the proteins, thereby probably increasing their antigenicity. The major problem with this approach is that some fusions might adversely effect the conformation of one or both proteins. Evidence that this approach may be feasible, however, has come from a recent study where two alleles of PspA have been fused together to make a single peptide. The fusion molecule elicits antibodies to both proteins and provides broader protection than immunization with either protein by itself<sup>[26]</sup>.

Another application for protection-eliciting pneumococcal proteins may be to use them as carriers for the most common pneumococcal capsular polysaccharides. Such a vaccine would be able to provide solid protection against pneumococci with the included capsular polysaccharides, and the protein carriers should be able to provide broad protection against the remaining pneumococci. However, recent data, that pneumococci infecting patients can evolve around effective polysaccharide containing vaccines by switching to other capsular types<sup>[2]</sup>, may indicate that the inclusion of the polysaccharide along with the protein may provide only a temporary advantage.

## BIBLIOGRAPHICAL REFERENCES

1. Constenla D, Gomez E, Pio de la Hoz F, O'Loughlin R, Sinha A, Valencia JE, et al. The burden of pneumococcal disease and the cost effectiveness of a pneumococcal vaccine in Latin America and the Caribbean. *Second Regional Pneumococcal Symposium, 2006 São Paulo.*
2. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA* 2007;297:1784-92.
3. Briles DE, Paton JC, Swiatlo E, Crain MJ. *Pneumococcal Vaccines.* In: Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Rood JI, editors. *Gram Positive Pathogens.* 2nd ed. Washington, D. C.: ASM Press, 2006: 289-98.
4. Ren B, Szalai AJ, Hollingshead SK, Briles DE. Effects of PspA and antibodies to PspA on activation and deposition of complement on the pneumococcal surface. *Infect Immun* 2004;72:114-22.
5. Quin LR, Moore QC, 3rd, McDaniel LS. Pneumolysin, PspA, and PspC contribute to pneumococcal evasion of early innate immune responses during bacteremia in mice. *Infect Immun* 2007 Apr;75(4):2067-70.
6. Long JP, Tong HH, DeMaria TF. Immunization with native or recombinant *Streptococcus pneumoniae* neuraminidase affords protection in the chinchilla otitis media model. *Infect Immun* 2004 Jul;72(7):4309-13.
7. Johnston JW, Myers LE, Ochs MM, Benjamin WH, Jr., Briles DE, Hollingshead SK. Lipoprotein PsaA in virulence of *Streptococcus pneumoniae*: Surface Accessibility and Role in Protection from Superoxide. *Infect Immun* 2004 Oct;72(10):5858-67.



8. Jomaa M, Terry S, Hale C, Jones C, Dougan G, Brown J. Immunization with the iron uptake ABC transporter proteins PiaA and PiuA prevents respiratory infection with *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine* 2006 Jun 12;24(24):5133-9.
9. Shah P, Swiatlo E. Immunization with polyamine transport protein PotD protects mice against systemic infection with *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 2006 Oct;74(10):5888-92.
10. Mirza S, Hollingshead SK, Benjamin WH, Jr., Briles DE. PspA protects *Streptococcus pneumoniae* from killing by apolactoferrin and antibody to PspA enhances killing of pneumococci by apolactoferrin. *Infect Immun* 2004;72(9):5031-40.
11. Paton JC, Briles DE. *Streptococcus pneumoniae* vaccines. In: Ellis RW, Brodeur BR, editors. *New Bacterial Vaccines*. Georgetown, Texas: Landes Bioscience, 2003: 294-310.
12. Oliveira ML, Areas AP, Campos IB, Monedero V, Perez-Martinez G, Miyaji EN, et al. Induction of systemic and mucosal immune response and decrease in *Streptococcus pneumoniae* colonization by nasal inoculation of mice with recombinant lactic acid bacteria expressing pneumococcal surface antigen A. *Microbes Infect* 2006 Jan 18.
13. Balachandran P, Brooks-Walter A, Virolainen-Julkunen A, Hollingshead SK, Briles DE. The role of pneumococcal surface protein C (PspC) in nasopharyngeal carriage and pneumonia and its ability to elicit protection against carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 2002;70:2526-34.
14. Briles DE, Hollingshead SK, King J, Swift A, Braun PA, Park MK, et al. Immunization of humans with rPspA elicits antibodies, which passively protect mice from fatal infection with *Streptococcus pneumoniae* bearing heterologous PspA. *J Infect Dis* 2000;182:1694-701.
15. Ogunniyi AD, Grabowicz M, Briles DE, Cook J, Paton JC. Development of a vaccine against invasive pneumococcal disease based on combinations of virulence proteins of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 2007 Jan;75(1):350-7.
16. Quin LR, Onwubiko C, Moore QC, Mills MF, McDaniel LS, Carmicle S. Factor H binding to PspC of *Streptococcus pneumoniae* increases adherence to human cell lines in vitro and enhances invasion of mouse lungs in vivo. *Infect Immun* 2007 Aug;75(8):4082-7.
17. Briles DE, Hollingshead SK, Paton JC, Ades EW, Novak L, van Ginkel FW, et al. Immunizations with pneumococcal surface protein A and pneumolysin are protective against pneumonia in a murine model of pulmonary infection with *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 2003;188(3):339-48.
18. Briles DE, Ades E, Paton JC, Sampson JS, Carlone GM, Huebner RC, et al. Intranasal immunization of mice with a mixture of the pneumococcal proteins PsaA and PspA is highly protective against nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 2000;68(2):796-800.
19. Li J, Glover DT, Szalai AJ, Hollingshead SK, Briles DE. PspA and PspC minimize immune adherence and transfer of pneumococci from erythrocytes to macrophages through their effects on complement activation. *Infect Immun* 2007;75(12):5877-85.
20. Morrison KE, Lake D, Crook J, Carlone GM, Ades E, Facklam R, et al. Confirmation of *psaA* in all 90 serotypes of *Streptococcus pneumoniae* by PCR and potential of this assay for identification and diagnosis. *J Clin Microbiol* 2000;38(1):434-7.
21. Hollingshead SK, Baril L, Ferro S, King J, Coan P, Briles DE. Pneumococcal surface protein A (PspA) family distribution among clinical isolates from adults over 50 years of age collected in seven countries. *J Med Microbiol* 2006 Feb;55(Pt 2):215-21.
22. Hollingshead SK, Becker RS, Briles DE. Diversity of PspA: mosaic genes and evidence for past recombination in *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 2000;68:5889-900.
23. Iannelli F, Oggioni MR, Pozzi G. Allelic variation in the highly polymorphic locus *pspC* of *Streptococcus pneumoniae*. *Gene* 2002;284(1-2):63-71.
24. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *J Infect Dis* 2002;185(7):927-36.
25. Wu H-Y, Nahm M, Guo Y, Russell M, Briles DE. Intranasal immunization of mice with PspA (pneumococcal surface protein A) can prevent intranasal carriage, pulmonary infection, and sepsis with *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1997;175:839-46.
26. Darrieux M, Miyaji EN, Ferreira DM, Lopes LM, Lopes AP, Ren B, et al. Fusion proteins containing family 1 and family 2 PspAs elicit protection against *Streptococcus pneumoniae* that correlates with antibody-mediated enhancement of complement deposition. *Infect Immun* 2007 Oct 8;75:5930-8.

3 DE MAIO, 2006 / *May 3<sup>rd</sup>, 2006*

CONFERÊNCIA

DESENVOLVIMENTO DE VACINA DENDRÍTICA  
CONTRA HIV NO NORDESTE DO BRASIL: LIÇÕES  
APRENDIDAS

Presidente Ciro de Quadros,  
Presidente, Diretor-Executivo e Diretor de Programas Internacionais  
Instituto de Vacinas Albert B. Sabin, Washington, D.C., EUA

CONFERENCE

*DEVELOPMENT OF DENDRITIC VACCINE AGAINST HIV  
IN NORTHEAST OF BRAZIL: LESSONS LEARNED*

*President Ciro de Quadros,  
President and CEO, a.i., Director of International Programs,  
Albert B. Sabin Vaccine Institute, Washington, D.C., USA*

ARTIGO / PAPER

---

VACINA CELULAR DENDRÍTICA PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO POR HIV:  
EXPERIÊNCIA E RESULTADOS PRELIMINARES  
*A DENDRITIC CELL-BASED VACCINE FOR TREATING HIV INFECTION:  
BACKGROUND AND PRELIMINARY RESULTS*  
LUIZ CLÁUDIO ARRAES DE ALENCAR

# VACINA CELULAR DENDRÍTICA PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO POR HIV: EXPERIÊNCIA E RESULTADOS PRELIMINARES

**Luiz Cláudio Arraes de Alencar**

Departamento de Medicina Tropical,  
Professor da Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, Brasil

## RESUMO

A resposta de anticorpos contra o vírus-1 (HIV) da imunodeficiência humana é ineficaz e a resposta imune celular não é suficientemente forte para atingir a supressão completa ou pelo menos um forte controle de replicação viral em pacientes infectados pelo HIV. Em 2001, o grupo com o qual coopero demonstrou *in vitro* que as células dendríticas (DCs) de pacientes infectados por HIV, carregadas com HIV autólogo quimicamente inativado por aldrithiol-2, foram capazes de elevar a resposta imune celular específica de HIV de tal forma a permitir a destruição de células CD4 T infectadas por HIV autólogas. Em 2003, o grupo mostrou que macacos infectados com o vírus (SIV) da imunodeficiência em símios, vacinados com DCs autólogas carregadas com SIV inativado elevavam a resposta celular específica de SIV de forma substancial. Dez meses após a vacinação, a carga viral de plasma de 7 dos 10 macacos vacinados permanecia mil vezes menor do que no início.

Em dezembro de 2004, nós publicamos os resultados observados em 18 pacientes infectados com o HIV que não haviam sido tratados, vacinados com DCs derivadas de monócitos autólogos, carregados com HIV autólogo inativado. Um ano após a vacinação, 8 pacientes apresentaram uma redução de 90% na carga viral de plasma; dentre eles, 4 apresentaram carga viral <1000 cópias mL<sup>-1</sup>. Além disso, no final de aproximadamente um ano, o declínio da carga viral dos 18 pacientes estava fortemente correlacionada com suas percentagens de células CD8<sup>+</sup> específicas para gag-HIV-1, expressando perforina e as células CD4 TH1 específicas para HIV-1 mostrou inativado. Esta é a primeira demonstração da capacidade de uma vacina terapêutica para induzir uma resposta efetiva da célula T espe-

cífica do HIV, associado com a supressão viral sustentada em pacientes viróticos não tratados. A manipulação de células que apresentam antígenos, para descobrir as respostas celulares específicas de vírus, é uma ferramenta promissora para controlar as infecções virais persistentes.

## EXPERIÊNCIA

### INFECÇÕES VIRAIS

Os vírus são, obrigatoriamente, patogênicos intracelulares e, portanto, dependem de hóspedes vivos para sua propagação.

As infecções virais transientes causadas por vírus citopáticos como varíola ou poliomielite geram a produção precoce de grandes quantidades de anticorpos específicos que permitem a rápida erradicação do vírus. Os pacientes que sobrevivem a essas infecções são imunizados.

As infecções virais persistentes como as do herpes simplex 1 e 2 (HHV1 e 2) ou as infecções pelo vírus da varicela/zoster (HHV3), são causadas por vírus citopáticos intermitentes. Depois da infecção primária, a replicação desses vírus dentro de suas células alvo é fortemente controlada pela pressão permanente de células T específicas que as mantêm num estado latente. De fato, assim que ocorre uma mais prolongada ou transiente fraqueza, distúrbio ou perda de funções imunes anti-virais (tanto provocadas pelo envelhecimento, terapias imunossupressoras ou infecções imunossupressoras), esses vírus reiniciam sua replicação com seus efeitos citopáticos associados (antes de serem novamente controlados ou não, dependendo do nível de dano do sistema imune).

As infecções virais persistentes causadas por vírus não-citopáticos incluem dois vírus devastadores: o vírus da hepatite B (HBV) e o vírus da hepatite C (HCV). O sistema imune exerce um forte controle sobre a replicação viral na maioria dos indivíduos que se infiltraram pelo HBV. Entretanto, o mesmo não é suficientemente eficaz numa minoria deles e em quase todos os pacientes com HCV, com a consequência que a replicação viral em células infectadas e a liberação viral mensurável no meio extracelular persistem por toda a vida. Este é também o caso do vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1) que atualmente é cada vez mais visto como um vírus citopático fraco por muitos imunologistas<sup>[1]</sup>, embora por muito tempo haja sido considerado como um vírus citopático pelos virologistas. É importante observar que os danos celulares provocados por essas três infecções persistentes não resultam diretamente de replicação viral, mas de imunopatologia associada com a liberação crônica do vírus e resposta inadequada do sistema imune.

### INFECÇÃO POR HIV

Dentre as 65 milhões de pessoas que foram infectadas pelo HIV desde o início da epidemia no final da década de 1970, 25 milhões já morreram até agora de AIDS e 38,6 milhões – incluindo 25 milhões na África – estão vivendo atualmente com HIV com uma incidência de 4,1 milhões adquirindo o vírus e 2,8 milhões morrendo de AIDS a cada ano.<sup>[2]</sup>

O HIV-1 penetra no corpo através da mucosa sexual, sangue e da mucosa digestiva e/ou oral-faríngeo (pelo menos em recém-nascidos). A transmissão heterossexual é atualmente a modalidade de contaminação mais freqüente na África. A taxa de contaminação de um paciente infectado para seu(s) parceiro(s) heterossexuais é significativamente associada com o nível da carga viral do plasma (PVL) do parceiro infectado e PVLs <1500 HIV RNA cópia mL<sup>-1</sup> foram associados com a ausência de contaminação do parceiro sexual.<sup>[3]</sup>

Uma importante característica deste vírus é que sua principal célula alvo – dentro da qual se reproduz – é uma das células que regem o sistema imune, o linfócito CD4. Durante a primeira fase da infecção primária, o HIV infecta uma proporção pequena de linfócitos CD4 com um fenótipo de memória<sup>[4]</sup>. Os anticorpos contra o vírus não são capazes de neutralizá-lo<sup>[5]</sup> e o controle da replicação viral em linfócitos CD4 se baseia, portanto, na atividade de linfócitos CD8 T citotóxicos/supresso-

res<sup>[6]</sup>, conforme demonstrado pelo grande aumento na viremia que ocorre em modelos animais de infecção com o vírus da AIDS, após remoção experimental das células CD8 T<sup>[7]</sup>; entretanto este controle é parcial e melhor com uma atividade de célula T citotóxica específica (CTL) com danos variados em diferentes pacientes dependendo, pelo menos em certa medida, das características do sistema imunológico de cada paciente infectado<sup>[8]</sup>. Portanto os pacientes têm uma grande variação de linfócitos CD4 infectados por HIV e eventualmente de produção viral por essas células. Por razões que estão começando a ser compreendidas<sup>[9, 10]</sup>, a liberação persistente de HIV-1 provoca o desaparecimento progressivo de células (não-infectadas) CD4 T e finalmente a destruição da arquitetura e das funções dos órgãos linfóides. Os níveis de PVL (que representam a replicação viral global) observados após a conclusão da fase de infecção primária, no início da fase crônica da infecção, são altamente preditores da taxa de redução de células CD4 e eventualmente do tempo após o qual as manifestações de AIDS (tais como certos tipos de câncer induzidos por vírus e vários tipos de infecções que são normalmente controladas pelo sistema imune) se desenvolvem<sup>[11]</sup>. O prazo médio da infecção por HIV para manifestações de AIDS é de aproximadamente 8 a 9 anos nos países ocidentais (e provavelmente mais curto em áreas menos desenvolvidas do mundo). Entretanto, existem grandes variações nos resultados. Uma pequena porcentagem de pacientes com taxas altas de replicação e altos PVLs (acima de 200.000 cópias de RNA de HIV mL<sup>-1</sup>) tem seu sistema imune destruído dentro de 3 anos e são referidos como progressores rápidos (Fig. 1, linhas vermelhas). Em contraste, os poucos pacientes com taxas bem baixas de replicação viral e baixos níveis de PVL (algumas vezes <1000 cópias de RNA de HIV mL<sup>-1</sup>) têm a sua contagem de células CD4 permanecendo quase estável aproximadamente 20 anos após a contaminação. Tais níveis baixos de PVL limitam consideravelmente seu risco de contaminar outras pessoas<sup>[2]</sup>. Esses poucos pacientes são denominados não-progressores de longo prazo (Fig. 1, linhas verdes).

Os tratamentos anti-retrovirais (ARTs) são atualmente dados relativamente tarde (entre 300 e 200 células CD4 mL<sup>-1</sup>, dependendo das diferentes diretrizes prevalentes em cada país) no curso da infecção, pois já foi demonstrado que sua eficácia para restaurar parcialmente um sistema imune competente é quase o mesmo, se os ARTs forem dados mais cedo ou mais tarde). Na

realidade, os ARTS (quando eles estão funcionando bem e quando são tomados diariamente durante toda a vida) levam a uma diminuição rápida e a longo prazo da replicação viral, permitindo que o sistema imune se estabilize ou se regenere suficientemente para evitar uma evolução para a AIDS. Ao mesmo tempo, os ARTs também levam à redução da concentração de vírus em fluidos sexuais, o que diminui o risco de contaminação de pessoas saudáveis.

Entretanto, os ARTs ainda não estão disponíveis para a maioria dos pacientes que vivem em países subdesenvolvidos, onde o número de pacientes infectados ainda está subindo, e há também um índice crescente de pacientes tratados sofrendo de resistência viral e/ou efeitos paralelos de longo prazo dos ARTs. Isso fez com que as instituições nacionais e internacionais de pesquisas, bem como as firmas farmacêuticas, percebessem as vacinas como uma solução potencial.

### DEFINIÇÃO DE UMA VACINA

Uma vacina contra uma infecção viral é um preparado farmacêutico contendo um antígeno (que provocará uma resposta específica do sistema imune contra o vírus selvagem); este antígeno pode ser o próprio vírus, assim que houver sido inativado (de modo que ele não possa mais se multiplicar no corpo com os efeitos negativos concomitantes) ou artificialmente feito de partículas tipo vírus; ele pode ser um vírus enfraquecido, isto é, ele perdeu seu poder patológico, mas pode se multiplicar dentro do corpo. Finalmente, o antígeno pode também ser constituído de proteínas virais ou de ácidos nucléicos que os geram. Os preparados de vacina sempre incluem, em associação com o antígeno, um ou mais adjuvantes biológicos, químicos ou minerais. O seu papel é estimular a transformação/apresentada do imunógeno por células especializadas apresentadoras de antígenos (tais como células B, células dendríticas [DCs] ou células de Langerhans), a produção de CTLs capazes de destruir as células dentro das quais os vírus se multiplicam ou a atividade de linfócitos B envolvidos na produção de anticorpos capazes de neutralizar os vírus circulantes.

### VACINAS PREVENTIVAS

Até esta data, quase todas as vacinas preventivas existentes eram desenvolvidas no sentido dos vírus cito-

páticos que causavam as infecções transientes (como a poliomielite). Essas vacinas protegem as pessoas bastante efetivamente contra os vírus que o sistema imune teria na realidade erradicado espontaneamente (depois que o vírus produziu os seus efeitos clínicos nocivos). A administração de tais vacinas preventivas em pessoas saudáveis provoca a rápida produção de grandes quantidades de anticorpos dirigidos contra o vírus. Por meses ou anos após a vacinação, mesmo níveis baixos de anticorpos circulantes específicos podem neutralizar/eliminar o vírus, assim que ele entra no corpo de pessoas vacinadas. As vacinas contra a poliomielite em sua versão Salk (vírus inativado injetado de forma subcutânea) ou em sua versão Sabin (vírus enfraquecidos administrados oralmente) são excelentes exemplos de vacinas preventivas. Elas foram bem sucedidas na erradicação total da poliomielite em países desenvolvidos. Por duas décadas, já existe uma vacina preventiva contra o HBV, protegendo a grande maioria de pessoas vacinadas contra a infecção.

Até o momento não existe nenhuma vacina preventiva contra o HIV, e os diversos protótipos que foram experimentados em milhares de pessoas com alto risco não lhes proporcionaram nenhuma proteção<sup>[12]</sup>. Entretanto, o fato de que algumas prostitutas altamente expostas permanecem livres da infecção por HIV, com níveis aumentados de CTLs anti-HIV, sugere que uma resposta imune celular pura pode oferecer proteção em certas situações<sup>[13]</sup>. O grupo com o qual coopero está atualmente tentando reproduzir este fenômeno imunizando (através da vagina) macacos fêmeas com o vírus inativado da imunodeficiência símia (SIV).

### VACINAS TERAPÊUTICAS

O conceito de vacinas terapêuticas se aplica a doenças que são crônicas (devido a uma falta de resposta ou a uma resposta espontânea insuficiente do sistema imunológico). De fato, a maioria dos protótipos de vacinas terapêuticas que foram desenvolvidas nos últimos anos almejavam certos tipos de câncer com resultados decepcionantes. Entretanto, alguns novos desenvolvimentos parecem promissores. Relativamente a vacinas terapêuticas contra infecções virais crônicas, a pesquisa está só começando.

A meta da vacina terapêutica contra HIV é ajudar o sistema imunológico de pacientes infectados cronicamente a produzir anticorpos capazes de neutralizar

o vírus e/ou os linfócitos T matadores, capazes de destruir os linfócitos CD4 infectados por HIV. A administração de uma vacina terapêutica eficiente (provavelmente a ser repetida todo ano ou a cada dois anos) em pacientes infectados por HIV deveria (caso bem-sucedida) levar a uma redução na liberação e na replicação viral. Isto resultaria na estabilização/reconstituição parcial do sistema imunológico, permitindo aos pacientes vacinados evitar ou adiar os ARTs; uma vacina terapêutica bem sucedida causaria também o declínio das concentrações de HIV em fluidos sexuais que deveriam diminuir o risco de pacientes vacinados contaminarem outras pessoas. Em resumo, a melhor possibilidade para uma vacina terapêutica contra o HIV seria transformar os pacientes vacinados em não-progressores de longo prazo.

## RESULTADOS EXPERIMENTAIS

### ESTUDOS “*IN VITRO*”

A atividade insuficiente de CTLs contra linfócitos CD4 infectados por HIV, e a impossibilidade posterior de controle espontâneo da replicação de HIV (que leva à persistência da infecção) foi a base sobre a qual desenvolvemos nossa pesquisa. Em 2000, o grupo com o qual coopero levantou a hipótese de que a apresentação de antígeno específico de vírus com sinalização inapropriada ou inadequada poderia contribuir para a falha persistente em montar imunidade eficiente anti-HIV em pacientes infectados por HIV (exceto em poucos com não-progressão de longo prazo que hajam retido esta capacidade).

O grupo com o qual coopero realizou um estudo *in vitro* com 10 pacientes não tratados e com 20 pacientes tratados por ART. O vírus de cada paciente, assim que foi cultivado em quantidade suficiente, foi inativado por aldrithiol-2 (AT-2), um composto químico que modifica cisteínas de dedo de zinco do “nucleocapsid” sem afetar a conformação das glicoproteínas do envelope<sup>[14]</sup>.

O vírus inativado foi então carregado em DCs derivadas de monócitos autólogos que lhes permite apresentar antígenos HIV para células CD8 T autólogas em associação com as moléculas de classe I do complexo principal de histocompatibilidade. O resultado final foi a expansão e a maturação/diferenciação terminal de CTLs CD8 específicos para o vírus, que

tornaram-se capazes de matar células infectadas por HIV e de erradicar o vírus da cultura das células mononucleares periféricas do paciente, independentemente de estágios da doença dos pacientes e da situação da resposta ART. Entretanto, após tratamento de 2 dias com uma cultura de sobrenadante derivada de células T imunoativadas (para imitar o ambiente *in vitro* de tecidos linfóides imunoativados e disseminados de HIV), as DCs perderam sua capacidade de apresentar novamente antígenos derivados de vírus inativados<sup>[15]</sup>. Os resultados destes experimentos forneceram o conhecimento das interações de DCs com células T na fase crônica da infecção por HIV-1 e abriu a possibilidade de uma restauração *in vivo* de imunidade anti-HIV em pessoas infectadas.

## VACINAÇÃO DE MACACOS INFECTADOS

Em 2001, o grupo realizou uma tentativa de vacina terapêutica em macacos chineses infectados por SIV, que são o melhor modelo animal de infecção HIV-1<sup>[16]</sup>. Dois meses após terem sido infectados pelo SIV 251, 10 macacos receberam uma vacina feita de DCs derivadas de monócitos autólogos, carregada com SIV inativado por AT-2. Essa vacina foi aplicada de forma subcutânea cinco vezes em intervalos de 2 semanas; quatro outros macacos receberam DCs não carregados como controle. Um ano após a vacinação terapêutica, a carga de SIV do plasma de 10 macacos vacinados diminuiu acima de 99% ( $P < 0,001$ ), ao passo que a mesma permaneceu estável nos quatro macacos de controle. Além disso, a análise de biópsias de nódulos linfáticos demonstrou um forte declínio da carga de RNA ou de DNA de SIV a células associadas, que se correlacionavam inversamente com a frequência de células T exprimindo interferon- $\gamma$  e específico do SIV (medidas por um ensaio de ELISPOT). A rede de DC folicular e os centros germinativos dos 10 macacos vacinados foram bem preservados, ao contrário dos quatro macacos de controle<sup>[17]</sup>.

## EXPERIÊNCIA CLÍNICA

Em setembro de 2002, após receber aprovação do Comitê Nacional de Ética do Brasil, nós lançamos uma experiência clínica da fase I/II, em Recife. De setembro de 2002 a janeiro de 2003, 18 pacientes não tratados infectados por HIV foram incluídos na experiência. Eles tinham idades de 18 aos 41 anos; eles eram

positivos para HIV há, aproximadamente em média, dois anos; eles não haviam recebido ARTs; a sua contagem de células CD4 variava de 270 a 1009 células ml<sup>[1]</sup> (média de 523) e seus PVL variavam de 11.000 a 300.000 cópias de RNA viral ml<sup>[1]</sup> (média de 48.000). A preparação desta “auto-vacina” foi complexa e cara; ela incluiu diversos passos. Primeiramente, 10<sup>[10]</sup> células mononucleares foram colhidas por uma leucoferese de 3 horas. Aproximadamente 108 monócitos foram então isolados por adesão plástica. Depois de 5 dias de cultura com interleucina (IL) 4 e com o fator estimulante de colônia de monócito granulócito (GM-CSF), os monócitos foram transformados em DCs imaturas. As DCs imaturas derivadas de monócitos foram então colocadas em contato com cada vírus autólogo por 2 horas (que havia sido cultivado anteriormente e quimicamente inativado por AT-2); as DCs imaturas carregadas com HIV-1 inativado(s) foram então cultivadas com GM-CSF, IL-4, IL-1 $\alpha$ , IL-6 e com fator de necrose tumoral A por outros dois dias. Finalmente esta preparação vacinal constituída por 3 x 10<sup>[7]</sup> DCs carregadas com HIV-1 autólogos inativados, foi injetada de forma subcutânea na raiz de ambos os braços e de ambas as coxas (0,25 mL/local) de cada paciente. Duas outras injeções do mesmo número de DCs carregadas de HIV-1 inativados foram dadas em intervalos de duas semanas. Todos os pacientes foram acompanhados pelo prazo de um ano a partir de então, sem ART.

A única manifestação clínica associada com a vacina foi um pequeno mas significativo aumento no tamanho dos nódulos linfáticos periféricos que ainda persistiu por um ano. Nenhum sintoma de imunodeficiência mais brando nem de AIDS clínica foi desenvolvido durante o período de estudo. Quatro meses após a primeira vacinação, o PVL médio dos 18 pacientes diminuiu em 80% ( $P < 0,01$ ) e a contagem de seus linfócitos CD4 se estabilizou. Um ano após a primeira vacinação, a concentração viral se reduziu em mais de 90% em 8 dos 18 pacientes. Eles ainda estavam todos livres de ART.

Em quatro pacientes a carga viral ficou abaixo de 1000 partículas ml<sup>-1</sup>, ao passo que a carga viral dos outros começou a aumentar novamente.

Durante o ano seguinte à vacinação, o percentual de células CD4 expressando  $\gamma$ -interferon específico de HIV-1 teve um grande aumento, e depois de 1 ano, ele se correlacionou altamente com a diminuição em PVL. Semelhante foi o caso de células CD4 expressando IL-2 específico de HIV-1.

Por outro lado, o percentual de células CD8 específicas de HIV-1 expressando  $\gamma$ -interferon aumentou somente marginalmente em comparação com o ano de estudo. Semelhante foi o caso do percentual de células CD8 gag-tretâmer específicos de HIV-1 expressando  $\gamma$ -interferon nos 10 pacientes positivos HLA-A 0201; além disso, em 1 ano, a correlação desta porcentagem com a mudança de PVL não foi significativa. Em contraste, entre os 10 pacientes nos quais a expressão de perforina foi testada, o percentual de células CD8 T específicas de HIV-1, expressando perforina, aumentou nitidamente durante o estudo, e no final de 1 ano, correlacionava-se fortemente com a mudança em PVL.

Nós então queríamos descobrir se qualquer parâmetro biológico inicial poderia prever as respostas de PVL e descobrimos que as únicas variáveis que se correlacionavam positivamente com a diminuição durante o ano de PVL eram a contagem de célula CD4 ( $P = 0,029$ ) e marginalmente, o percentual de células CD4<sup>+</sup>T expressando IL-2 específico de HIV-1<sup>[18]</sup>.

## CONCLUSÃO

Esta é a primeira demonstração em pacientes viroticos não-tratados de que uma vacina terapêutica é capaz de induzir uma resposta efetiva da célula T específica de HIV-1 associada com a supressão viral sustentada. O dano de funções das DCs associadas com a infecção por HIV-1, que resultou na falta de eficácia dos linfócitos matadores em comparação com os linfócitos CD4 infectados pelo HIV, foi parcialmente restaurado pela vacina terapêutica. Esta vacina baseada em DC provocou a proliferação e a maturação de CTLs que tinham agora adquirido a capacidade de destruir os linfócitos CD4 infectados por HIV em pacientes vacinados. Um ano após a vacinação, a vacina terapêutica permaneceu eficaz em quase metade dos pacientes vacinados.

O fato de, um ano após a vacinação, o percentual de células CD8+T específicas de HIV-1 expressando perforina ter sido positivamente relacionado com o declínio em PVL enfatiza o papel relevante de fatores que expressam perforina no controle da replicação de HIV-1 *in vivo*. Além disso, a relação significativa entre a supressão viral e o aumento durável no percentual de células CD4+ TH1 específicas de HIV-1 (representadas por células CD4+ T expressando IL-2 e  $\gamma$ -interferon específicas de HIV-1) observado em pacientes vacinados favorece a noção de que uma

resposta forte de células CD4+ TH1 específicas de HIV-1 é necessária para habilitar os efetores CD8+ específicos do vírus a conter a replicação de HIV-1 *in vivo*. Isto está de acordo com a correlação observada entre altos níveis de células CD4+T específicas, e o controle da replicação viral observado nos poucos pacientes infectados por HIV-1 com não progressão a longo prazo<sup>[19]</sup>.

Considerando que o declínio maior de PVL durante um ano, após a vacinação DC, é associado com contagens basais mais elevadas de célula CD4 ou com células CD4+ T expressando IL-2 específico de HIV-1 (ambas diminuem progressivamente ao longo do curso natural da infecção), é bastante provável que uma intervenção precoce através de vacina terapêutica poderia elevar a probabilidade de se atingir a supressão viral sustentada. Esta noção está de acordo com a dramática supressão viral que nós observamos em macacos infectados por SIV, que foram precocemente vacinados no curso de sua infecção crônica<sup>[17]</sup>.

Por outro lado, nossos resultados sugerem que os vírus inteiros inativados com passagem em DCs podem ser uma melhor preparação antigênica do que uma simples proteína, tal como a proteína Gag, para expandir e ativar CTLs específicos de vírus *in vivo*, porque permite DCs aparentar uma variedade maior de epítomos. Além

disso, SIV/HIV inativados por AT-2 entram nas células dendríticas através de um mecanismo mediado por receptor<sup>[20]</sup>, induzindo uma resposta potente com restrição de HLA-1<sup>[15, 21]</sup>, enquanto proteínas virais recombinantes entram nas DCs através de endocitose não-específica, induzindo preferencialmente respostas humorais (anticorpos).

## FUTUROS DESENVOLVIMENTOS

Estamos agora preparando uma experiência randomizada em 100 pacientes para confirmar nossas descobertas. Escolhendo pacientes com CD4 >450 mm<sup>-3</sup>, aumentando o número de DCs por vacinação e acrescentando diversas injeções, nós iremos ter uma prova conclusiva se as vacinas com base em DC podem efetivamente aumentar o percentual de pacientes que respondem, bem como a intimidade e a duração da resposta. Se for o caso, nossa vacina terapêutica deverá em seguida ser testada em pacientes resistentes ao ART bem como em grande número de pacientes que gostariam de parar com o ART. Entretanto, esta vacina de primeira geração não será facilmente aplicável a pacientes de países em desenvolvimento, porque ela é uma preparação baseada no paciente, que requer especificamente instalações equipadas (P3/classe D), bem como reagentes caros e dispositivos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zinkernagel RM. Immunity, immunopathology and vaccines against HIV? *Vaccine* 2002; 20: 1913–7. CrossRef, Medline, ISI, Chemport, CSA
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The global HIV/AIDS pandemic. *MMWR* 2006; 55: 841–4.
3. Quinn TC, Wawer MJ, Sewan-Kambo N *et al.* Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 921–9. CrossRef, Medline, ISI, CSA
4. Veazay RS, Lakmner A. HIV swiftly guts the immune system. *Nat Med* 2005; 11: 469–70. CrossRef, Medline
5. Parren PW, Moore JP, Burton DR, Sattentau QJ. The neutralizing antibody response to HIV-1: viral evasion and escape from humoral immunity response. *AIDS* 1999; 13 (Suppl. A): S137–62. Medline
6. Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S *et al.* Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8<sup>+</sup> lymphocytes. *Science* 1999; 283: 857–60. CrossRef, Medline, ISI, Chemport, CSA
7. Jin X, Bauer DE, Tuttleton SE *et al.* Dramatic rise in plasma viremia after CD8<sup>+</sup> T-cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J Exp Med* 1999; 189: 991–8. CrossRef, Medline, ISI, CSA
8. Tang J, Tang S, Lobashevsky E *et al.* Favourable and unfavourable HLA class I alleles and haplotypes in Zambians predominantly infected with clade C human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 2002; 76: 8276–84. CrossRef, Medline, ISI, Chemport, CSA
9. Herbeuval JP, Grivel JC, Boabo A *et al.* CD4<sup>+</sup> T-cell death induced by infectious and non-infectious HIV-1: role of type I-interferon-



- dependant, TRAIL/DR5-mediated apoptosis. *Blood* 2005; 106: 3524–31. CrossRef, Medline, ISI, Chemport
10. Andrieu JM, Lu W. Long-term clinical, immunologic and virologic impact of glucocorticoids on the chronic phase of HIV infection. *BMC* 2004; 5: 17–25.
  11. Mellors JW, Renaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167–70. CrossRef, Medline, ISI, Chemport, CSA
  12. Girard MP, Osmanov SK, Kieny MP. A review of vaccine research and development: the human immunodeficiency virus. *Vaccine* 2006; 24: 4062–81. CrossRef, Medline, ISI, Chemport
  13. Alimonti JB, Kinani J, Wachihi C, Kaul R, Plummer FA, Fowke KR. Characterization of CD8 T-cell responses in HIV-1-exposed seronegative commercial sex workers from Nairobi, Kenya. *Immunol Cell Biol* 2006; 84: 482–5. CrossRef, Medline, ISI, Chemport
  14. Rossio JL, Esser MT, Suryanarayana K, Schneider DK, Bess JW Jr., Vasquez, Wiltrout TA, Chertova E, Grimes MK, Sattenton O, Arthur LO, Henderson LE, Lifson JD, Inactivation of human immunodeficiency virus type 1 infectivity with preservation of conformational and functional integrity of virion surface proteins. *J Virol* 1998; 72: 7992–8001. Medline, ISI, Chemport, CSA
  15. Lu W, Andrieu JM. In vitro human immunodeficiency virus eradication by autologous CD8<sup>+</sup> T cells expanded with inactivated-virus-pulsed dendritic cells. *J Virol* 2001; 75: 8949–56. CrossRef, Medline, ISI, Chemport, CSA
  16. Burdo TH, Marcondas MC, Lanigan CM, Penedo MC, Fox HS. Susceptibility of Chinese rhesus monkeys to SIV infection. *AIDS* 2005; 19: 1704–6. CrossRef, Medline, ISI
  17. Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nat Med* 2003; 9: 27–32. CrossRef, Medline, ISI, Chemport, CSA
  18. Lu W, Arraes LC, Ferreira e Silva WT, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. *Nat Med* 2004; 10: 1359–65. CrossRef, Medline, ISI, Chemport
  19. Boaz MJ, Waters A, Murad S, Easterbrook PJ, Vyakarnam A. Presence of HIV-1 Gag-specific IFN-gamma<sup>+</sup> IL2<sup>+</sup> CD4 T-cell responses is associated with nonprogression in HIV-1 infection. *J Immunol* 2002; 169: 6376–85. Medline, ISI, Chemport, CSA
  20. Moris A, Nobile C, Buseyne F, Porrot F, Abastado JP, Schwartz O. DC-SIGN promotes exogenous MHC-1 restricted HIV-1 presentation. *Blood* 2004; 103: 2648–54. CrossRef, Medline
  21. Buseyne F, Le Gall S, Boccaccio C *et al.* MHC-16 restricted presentation of HIV-1 virion antigens without viral replication. *Nat Med* 2001; 7: 344–9.

## A DENDRITIC CELL-BASED VACCINE FOR TREATING HIV INFECTION: BACKGROUND AND PRELIMINARY RESULTS

**Luiz Cláudio Arraes de Alencar**

Tropical Medicine Department, Professor of Federal University  
of Pernambuco, Pernambuco, Brazil

### ABSTRACT

Antibody response against human immunodeficiency virus-1 (HIV) is ineffective and cellular immune response is not strong enough to achieve the complete suppression or at least a strong control of viral replication in HIV- infected patients. In 2001, the group with which I cooperate showed in vitro that dendritic cells (DCs) of HIV-infected patients loaded with autologous HIV chemically inactivated by aldrithiol-2 were capable of raising an HIV-specific cellular immune response powerful enough to allow the destruction of autologous HIV- infected CD4 T cells. In 2003, the group with which I cooperate showed that simian immunodeficiency virus (SIV)-infected macaques vaccinated with inactivated SIV-loaded autologous DCs raised a strong SIV-specific cellular response. Ten months after vaccination, plasma viral load of 7 out of the 10 vaccinated monkeys remained 1000-fold lower than initially.

In December 2004, we published results observed in 18 untreated HIV-infected patients vaccinated with autologous monocyte-derived DCs loaded with autologous inactivated HIV. A year following vaccination, 8 patients had a plasma viral load decrease >90%; among them, 4 had viral load <1000 copies ml<sup>-1</sup>. Moreover, by one year, the viral load decline of the 18 patients was significantly correlated with their percentage of HIV-1-gag-specific CD8<sup>+</sup> T cells expressing perforin and that of HIV-1-specific CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1 cells. This is the first demonstration of the capacity of a therapeutic vaccine to induce an effective HIV-specific T cell response associated with sustained viral suppression in untreated viremic patients. The manipulation of antigen presenting cells to elicit virus-specific cellular responses is a promising tool to control persistent viral infections.

### BACKGROUND

#### VIRAL INFECTIONS

Viruses are obligate intracellular pathogens and therefore depend on living hosts for their propagation.

Transient viral infections caused by cytopathic viruses like smallpox or poliomyelitis generate the early production of large amounts of specific antibodies that allow the rapid eradication of the virus. The patients who survive these infections are immunized.

Persistent viral infections like the herpes simplex 1 and 2 (HHV1 and 2) or the varicella/zoster virus (HHV3) infections are caused by intermittent cytopathic viruses. After the primary infection, the replication of these viruses inside their target cells is strongly controlled by the permanent pressure of specific T cells which maintain them in a so-called state of latency. In fact, as soon as there is a transient or more prolonged weakness, disturbance or loss of anti-viral immune functions (whether provoked by ageing, immunosuppressive therapies or immunosuppressive infections), these viruses resume their replication with their associated cytopathic effects (before being controlled again or not depending on the level of impairment of the immune system).

Persistent viral infections caused by poorly/non-cytopathic viruses include two devastating viruses: the hepatitis B virus (HBV) and the hepatitis C virus (HCV). The immune system exerts a strong control on viral replication in the majority of individuals who have acquired HBV. However, it is not effective enough in a minority of them and in almost all patients with HCV with the consequence that the viral replication in infected cells and measurable viral release in the extra-

cellular milieu persist for life. This is also the case of the human immunodeficiency virus -1 (HIV-1) which is now more and more frequently viewed as a poorly cytopathic virus by many immunologists<sup>[1]</sup>, although it has been considered for a long time as a cytopathic virus by virologists. Importantly, cellular damages provoked by these three persistent infections do not directly result from viral replication but from immunopathology associated with the chronic release of the virus and inadequate response of the immune system

### HIV INFECTION

Amongst the 65 million individuals who have been infected by HIV from the onset of the epidemics in the late 1970s, 25 million have so far died from AIDS and 38.6 million – including 25 million in Africa – are still presently living with HIV with an incidence of 4.1 million acquiring the virus and 2.8 million dying from AIDS every year<sup>[2]</sup>.

The HIV-1 penetrates the body through sexual mucosa, blood and the oro-pharyngeal and/or digestive mucosa (at least in the newborn). Heterosexual transmission is presently the most frequent contamination modality in Africa. The rate of contamination from an infected patient to his/her heterosexual partner is significantly associated with the plasma viral load (PVL) level of the infected partner and PVLs <1500 HIV RNA copies mL<sup>-1</sup> have been associated with the absence of contamination of the sexual partner<sup>[3]</sup>.

An important characteristic of this virus is that its main target cell – inside which it replicates – is one of the cells governing the immune system, the CD4 lymphocyte. During the first phase of primary infection, HIV infects a small proportion of CD4 lymphocytes with a memory phenotype<sup>[4]</sup>. The antibodies targeted against the virus are not capable of neutralizing it<sup>[5]</sup> and the control of viral replication in CD4 lymphocytes relies therefore on the activity of specific cytotoxic/suppressive CD8 T lymphocytes<sup>[6]</sup> as shown by the dramatic increase in viraemia that occurs in animal models of AIDS virus infection after experimental removal of CD8 T cells<sup>[7]</sup>; however, this control is partial at best with a specific cytotoxic T-cell (CTL) activity variably impaired in different patients depending, at least to some extent, on the immune system characteristics of each infected patient<sup>[8]</sup>. Hence patients have a large range of HIV-infected CD4 lymphocytes and

eventually of viral production by these cells. For reasons that are beginning to be understood<sup>[9, 10]</sup>, the persistent release of HIV-1 provokes the progressive disappearance of (noninfected) CD4 T cells and finally the destruction of the architecture and functions of the lymphoid organs. PVL levels (which are representative of the global viral replication) observed after the completion of the phase of primary infection, at the beginning of the chronic phase of the infection are highly predictive of the rate of CD4 cell decrease and eventually of the time after which AIDS manifestations (such as certain virus-induced cancers and various types of infections which are normally controlled by the immune system) develop<sup>[11]</sup>. The median time of evolution from HIV contamination to AIDS manifestations is approximately 8–9 years in Western countries (and probably shorter in less developed areas of the world). However, there are great variations in the outcome. A small percentage of patients with high replication rates and high PVLs (above 200 000 HIV RNA copies mL<sup>-1</sup>) have their immune system destroyed within 3 years and are referred to as rapid progressors. In contrast, the few patients with very slow rates of viral replication and low PVL levels (sometimes <1000 HIV RNA copies mL<sup>-1</sup>) have CD4 cell counts remaining almost stable 20 years after contamination. Such low PVL levels considerably limit their risk of contaminating others<sup>[2]</sup>. These few patients are referred to as long-term nonprogressors.

Anti-retroviral treatments (ARTs) are currently given relatively late (between 300 and 200 CD4 cells mL<sup>-1</sup> depending on the different guidelines prevailing in each country) in the course of the infection, because it has been shown that their effectiveness to partially restore a competent immune system was almost the same whether ARTs were given earlier or later. Actually, ARTs (when they are working well and when they are taken daily for life) lead to a rapid and long-term decrease in viral replication, enabling the immune system to stabilize or regenerate sufficiently to avoid an evolution towards AIDS. At the same time, ARTs also lead to the lowering of virus concentration in sexual fluids, which lessens the risk of contaminating healthy subjects.

However, ARTs are still not available to a majority of patients living in underdeveloped countries where the number of infected patients is still rising and there is also a growing incidence of treated patients

suffering from viral resistance and/or long-term side effects of ARTs. This has led national and international research institutions, and pharmaceutical firms to turn towards vaccines as a potential solution.

### DEFINITION OF A VACCINE

A vaccine against a viral infection is a pharmaceutical preparation containing an immunogen (which will provoke a specific response of the immune system against the wild virus); this immunogen can be the virus itself once it has been inactivated (so that it can no longer multiply in the body with its concomitant negative effects) or artificially-made virus-like particles; it can also be a weakened virus, i.e. it has lost its pathological power, but can multiply inside the body. Finally, the immunogen can also be made up of viral proteins or the nucleic acids which generate them. Vaccine preparations always include, in association with the immunogen, one or more mineral, chemical or biological adjuvants. Their role is to stimulate the transformation/presentation of the immunogen by specialized antigen presenting cells [such as B cells, dendritic cells (DCs) or Langerhans cells], the production of CTLs capable of destroying the cells within which the viruses multiply or the activity of B lymphocytes involved in the production of antibodies capable of neutralizing circulating viruses.

### PREVENTIVE VACCINES

To date, almost all existing preventive vaccines were developed towards cytopathic viruses that caused transient infections (like poliomyelitis). These vaccines protect people very effectively against viruses that the immune system would have actually eradicated spontaneously (once the virus had produced its harmful clinical effects). The administration of such preventive vaccines to healthy persons provokes the rapid production of large amounts of antibodies directed against the virus. For months or years after the vaccination, even low levels of specific circulating antibodies can neutralize/eliminate the virus as it enters the body of vaccinated individuals. Vaccines against poliomyelitis in their Salk version (subcutaneously injected inactivated virus) or in their Sabin version (orally administered weakened virus) are ex-

cellent examples of preventive vaccines. They have succeeded in entirely eradicating poliomyelitis in developed countries. For two decades, a preventive vaccine against HBV, has been in existence, protecting the large majority of vaccinated people not to be infected.

So far there are no preventive vaccines against HIV, and the various prototypes that have been tried out on thousands of high-risk individuals have not provided them with any protection<sup>[12]</sup>. However, the fact that some highly exposed female sex workers remain free of HIV infection with increased levels of anti-HIV CTLs suggests that a purely cellular immune response could be protective in certain situations<sup>[13]</sup>. The group with which I cooperate is currently trying to reproduce this phenomenon by immunizing (by the vaginal route) female macaques with inactivated simian immunodeficiency virus (SIV).

### THERAPEUTIC VACCINES

The concept of therapeutic vaccines applies to diseases which are chronic (due to a lack or an insufficient spontaneous response of the immune system). In fact, most prototypes of therapeutic vaccines that were developed in recent years were aimed at certain types of cancer with disappointing results. However, some new developments seem promising. Concerning therapeutic vaccines against chronic viral infections, research is just beginning.

The goal of a therapeutic vaccine against HIV is to help the immune system of chronically infected patients to produce antibodies capable of neutralizing the virus and/or killer T lymphocytes capable of destroying HIV-infected CD4 lymphocytes. The administration of an efficient therapeutic vaccine (probably to be repeated every year or every 2 years) to HIV-infected patients should (if successful) lead to a decrease in viral replication and release. This would result in the stabilization/partial reconstitution of the immune system allowing vaccinated patients to avoid or postpone ARTs; a successful therapeutic vaccine would also result in the decline of HIV concentrations in sexual fluids which should diminish the risk of vaccinated patients contaminating others. In short, the best possibility for a therapeutic vaccine against HIV would be to transform vaccinated patients into long-term nonprogressors.

## EXPERIMENTAL RESULTS

### IN VITRO STUDIES

The insufficient activity of CTLs towards HIV-infected CD4 lymphocytes, and the subsequent impossibility of spontaneously controlling HIV replication (which leads to the persistence of infection) was the basis on which we developed our research. In 2000, the group with which I cooperate hypothesized that an inadequate or inappropriate signalling virus-specific antigen presentation might contribute to the persistent failure to mount efficient anti-HIV immunity in HIV-infected patients (except in the few with long-term nonprogression who had retained this capacity).

The group with which I cooperate first conducted an *in vitro* study with 10 untreated and 20 ART-treated patients. The virus of each patient, once it had been cultivated in sufficient amount, was inactivated by aldrithiol-2 (AT-2), a chemical compound which covalently modifies zinc-finger cysteines of the nucleocapsid without affecting the conformation of the envelope glycoproteins<sup>[14]</sup>.

The inactivated virus was then loaded in autologous monocyte-derived DCs which allow them to present HIV antigens to autologous CD8 T cells in association with major histocompatibility complex class I molecules. The final result was the expansion and maturation/terminal differentiation of virus-specific CD8 CTLs which became capable of killing HIV-infected cells and eradicating the virus from the culture of patients' peripheral mononuclear cells independently of patients' disease stages and ART response status. However, following a 2-day treatment with a culture supernatant derived from immune-activated T cells (to mimic the *in vitro* environment of HIV-disseminated and immune-activated lymphoid tissues), DCs lost their capacity to present *de novo* inactivated virus-derived antigens<sup>[15]</sup>. Results of these experiments provided us knowledge of the interactions of DCs with T cells in the chronic phase of HIV-1 infection and opened up the possibility of an *in vivo* restoration of anti-HIV immunity in infected individuals.

### VACCINATION OF INFECTED MACAQUES

In 2001, we carried out a therapeutic vaccine trial in SIV-infected Chinese rhesus macaques which are the best animal model of HIV-1 infection<sup>[16]</sup>. Two months after having been infected by SIV 251, 10 monkeys received a vaccine made of autologous mo-

noocyte-derived DCs loaded with AT-2-inactivated SIV. This vaccine was given subcutaneously five times at 2-week intervals; four other monkeys received unloaded DCs as control. One year after the therapeutic vaccination, plasma SIV load of the 10 vaccinated monkeys decreased by more than 99% ( $P < 0.001$ ) whilst it remained stable in the four control monkeys. Moreover, the analysis of lymph node biopsies showed a strong decline in cell-associated SIV DNA or RNA burden which inversely correlated with the frequency of SIV-specific  $\alpha$ -interferon-expressing T cells (measured by an ELISPOT assay). The follicular DC network and the germinal centres of the 10 vaccinated monkeys were well preserved in contrast to the four control monkeys<sup>[17]</sup>.

### CLINICAL TRIAL

In September 2002, after receiving approval from the National Ethics Committee of Brazil, we launched a phase I/II clinical trial in Recife. From September 2002 to January 2003, 18 HIV-infected untreated patients were included in the trial. They were aged between 18 and 41 years; they were HIV-positive for a median duration of 2 years; they had not received ARTs; their CD4 cell counts ranged from 270 to 1009 cells  $\text{ml}^{-1}$  (median 523) and their PVL ranged from 11 000 to 300 000 viral RNA copies  $\text{ml}^{-1}$  (median 48 000). The preparation of this 'auto-vaccine' was complex and expensive; it included several steps. First,  $10^{10}$  mononuclear cells were collected by a 3-h leukapheresis. Approximately  $10^8$  monocytes were then isolated by plastic adhesion. After 5 days of culture with interleukin (IL) 4 and granulocyte monocyte colony stimulating factor (GM-CSF), monocytes were transformed into immature DCs. Monocyte-derived immature DCs were then put in contact with each autologous virus for 2 h (that had been previously grown and chemically inactivated by AT-2); inactivated HIV-1-loaded-immature DCs were then cultivated with GM-CSF, IL-4, IL-1A, IL-6 and tumour necrosis factor-A for another 2 days. Finally this vaccine preparation made of  $3 \times 10^7$  autologous mature DCs loaded with autologous inactivated HIV-1 was subcutaneously injected at the root of both arms and both thighs (0.25 mL/site) of each patient. Two further injections of the same number of inactivated HIV-1-loaded DCs were given at 2-week intervals. All patients were followed up for a year thereafter without ART.

The only clinical manifestation associated with the vaccine was a slight but significant increase in the

size of peripheral lymph nodes which still persisted at 1 year. No clinical AIDS or milder immunodeficiency symptoms developed during the study period. Four months after the first vaccination, the median PVL of the 18 patients decreased by 80% ( $P < 0.01$ ) and their CD4 lymphocytes count stabilized. A year after the first vaccination, viral concentration decreased by more than 90% in 8 of the 18 patients. They were all still free of ART.

In four patients the viral load was below 1000 particles  $ml^{-1}$ , meaning that they were most likely noncontaminating. Two years after the vaccination, PVLs of two of these eight patients remained below 1000 particles  $ml^{-1}$  whilst the viral loads of the others started to reincrease.

Over the year following vaccination, the percentage of HIV-1-specific  $\alpha$ -interferon-expressing CD4 cells significantly increased and by 1 year, it highly correlated with the decrease in PVL. Similar was the case for HIV-1-specific IL-2-expressing CD4 cells.

On the other hand, the percentage of  $\alpha$ -interferon-expressing HIV-1-specific CD8 cells increased only marginally over the year of the study. Similar was the case for the percentage of  $\alpha$ -interferon-expressing HIV-1 gag-tetramer-specific CD8 cells in the 10 HLA-A 0201-positive patients; moreover, at 1 year, the correlation of these percentages with PVL change was not significant. In contrast, amongst the 10 patients where perforin expression was tested, the percentage of HIV-1 gag-specific CD8 T cells expressing perforin clearly increased over the year of the study, and by 1 year, it strongly correlated with the change in PVL.

We then wanted to find whether any initial biological parameter predicted the 1-year PVL responses and we discovered that the only initial variables which correlated positively with 1 year decrease in PVL were the CD4 cell count ( $P = 0.029$ ) and marginally, the percentage HIV-1-specific IL-2-expressing CD4<sup>+</sup> T cells<sup>[18]</sup>.

## CONCLUSION

This is the first demonstration in untreated viraemic patients that a therapeutic vaccine is capable of inducing an effective HIV-1-specific T-cell response associated with sustained viral suppression. The impairment of DC functions associated with HIV-1 infection, which resulted in the lack of efficiency of killer lymphocytes vis-à-vis HIV-infected CD4 lymphocytes, was partly restored by the therapeutic vaccine. This DC-based vaccine provoked the proliferation and

maturation of CTLs which had now acquired the capacity to destroy the HIV-infected CD4 lymphocytes in vaccinated patients. A year after the vaccination, the therapeutic vaccine remained effective in close to half of the vaccinated patients.

The fact that, 1 year after vaccination, the percentage of HIV-1-gag-specific CD8<sup>+</sup> T cells expressing perforin was positively correlated with the decline in PVL underscores the major role of perforin-expressing effectors in controlling HIV-1 replication in vivo. In addition, the significant correlation between viral suppression and durable increase in the percentage of HIV-1-specific CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1 cells (represented by HIV-1-specific  $\alpha$ -interferon and IL-2-expressing CD4<sup>+</sup> T cells) observed in vaccinated patients favours the notion that a strong virus-specific CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1-cell response is required to enable virus-specific CD8<sup>+</sup> effectors to contain HIV-1 replication in vivo. This is in keeping with the correlation observed between high levels of virus-specific CD4<sup>+</sup>T cells and the control of viral replication observed in the few HIV-1-infected patients with long-term nonprogression<sup>[19]</sup>.

Given that stronger 1 year PVL decline following DC vaccination is associated with higher baseline CD4 cell counts or HIV-1-specific IL-2-expressing CD4<sup>+</sup>T cells (both of which decline progressively along the natural course of the infection), it is most likely that an early therapeutic vaccine intervention could increase the probability of achieving sustained viral suppression. This notion is in keeping with the dramatic viral suppression that we observed in SIV-infected macaques which were vaccinated early in the course of their chronic infection<sup>[17]</sup>.

On the other hand, our results suggest that inactivated whole virus-pulsed DCs could be a better antigenic preparation than a simple protein such as Gag protein to expand and activate in vivo virus-specific CTLs because it allows DCs to present a wider range of epitopes and because AT-2-inactivated SIV/HIV enters the DCs through a receptor-mediated mechanism<sup>[20]</sup> eliciting a potent HLA-1-restricted CTL response<sup>[15, 21]</sup> whereas recombinant viral proteins enter DCs through nonspecific endocytosis inducing preferentially humoral (antibody) responses.

## FUTURE DEVELOPMENTS

We are now preparing a randomized trial on 100 patients to confirm our findings. By selecting the patients with CD4 cells  $>450$  cells  $mm^{-3}$ , by increasing the number of DCs per vaccination and by adding seve-

ral booster injections, we will have conclusive evidence whether DC-based vaccines can effectively increase the percentage of responding patients, as well as the depth and the duration of response. If it is the case, our therapeutic vaccine should next be tested on patients who are resistant to ART as well as on the large

number who would like to stop ART. However, this first-generation vaccine will not be easily applicable to patients of developing countries because it is a patient-based preparation which requires specifically equipped facilities (P3/class D) and costly reagents and devices.

### BIBLIOGRAPHICAL REFERENCES

1. Zinkernagel RM. Immunity, immunopathology and vaccines against HIV? *Vaccine* 2002; 20: 1913–7. [CrossRef](#), [Medline](#), [ISI](#), [Chempport](#), [CSA](#)
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The global HIV/AIDS pandemic. *MMWR* 2006; 55: 841–4.
3. Quinn TC, Wawer MJ, Sewan-Kambo N et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 921–9. [CrossRef](#), [Medline](#), [ISI](#), [CSA](#)
4. Veazay RS, Lakmner A. HIV swiftly guts the immune system. *Nat Med* 2005; 11: 469–70. [CrossRef](#), [Medline](#)
5. Parren PW, Moore JP, Burton DR, Sattentau QJ. The neutralizing antibody response to HIV-1: viral evasion and escape from humoral immunity response. *AIDS* 1999; 13 (Suppl. A): S137–62. [Medline](#)
6. Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S et al. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8<sup>+</sup> lymphocytes. *Science* 1999; 283: 857–60. [CrossRef](#), [Medline](#), [ISI](#), [Chempport](#), [CSA](#)
7. Jin X, Bauer DE, Tuttleton SE et al. Dramatic rise in plasma viremia after CD8<sup>+</sup> T-cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J Exp Med* 1999; 189: 991–8. [CrossRef](#), [Medline](#), [ISI](#), [CSA](#)
8. Tang J, Tang S, Lobashevsky E et al. Favourable and unfavourable HLA class I alleles and haplotypes in Zambians predominantly infected with clade C human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 2002; 76: 8276–84. [CrossRef](#), [Medline](#), [ISI](#), [Chempport](#), [CSA](#)
9. Herbeuval JP, Grivel JC, Boabo A et al. CD4<sup>+</sup> T-cell death induced by infectious and non-infectious HIV-1: role of type 1-interferon-dependant, TRAIL/DR5-mediated apoptosis. *Blood* 2005; 106: 3524–31. [CrossRef](#), [Medline](#), [ISI](#), [Chempport](#)
10. Andrieu JM, Lu W. Long-term clinical, immunologic and virologic impact of glucocorticoids on the chronic phase of HIV infection. *BMC* 2004; 5: 17–25.
11. Mellors JW, Renaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167–70. [CrossRef](#), [Medline](#), [ISI](#), [Chempport](#), [CSA](#)
12. Girard MP, Osmanov SK, Kieny MP. A review of vaccine research and development: the human immunodeficiency virus. *Vaccine* 2006; 24: 4062–81. [CrossRef](#), [Medline](#), [ISI](#), [Chempport](#)
13. Alimonti JB, Kinani J, Wachih C, Kaul R, Plummer FA, Fowke KR. Characterization of CD8 T-cell responses in HIV-1-exposed seronegative commercial sex workers from Nairobi, Kenya. *Immunol Cell Biol* 2006; 84: 482–5. [CrossRef](#), [Medline](#), [ISI](#), [Chempport](#)
14. Rossio JL, Esser MT, Suryanarayana K, Schneider DK, Bess JW Jr, Vasquez ????, Wiltrout TA, Chertova E, Grimes MK, Sattenton O, Arthur LO, Henderson LE, Lifson JD. Inactivation of human immunodeficiency virus type 1 infectivity with preservation of conformational and functional integrity of virion surface proteins. *J Virol* 1998; 72: 7992–8001. [Medline](#), [ISI](#), [Chempport](#), [CSA](#)
15. Lu W, Andrieu JM. In vitro human immunodeficiency virus eradication by autologous CD8<sup>+</sup> T cells expanded with inactivated-virus-pulsed dendritic cells. *J Virol* 2001; 75: 8949–56. [CrossRef](#), [Medline](#), [ISI](#), [Chempport](#), [CSA](#)
16. Burdo TH, Marcondas MC, Lanigan CM, Penedo MC, Fox HS. Susceptibility of Chinese rhesus monkeys to SIV infection. *AIDS* 2005; 19: 1704–6. [CrossRef](#), [Medline](#), [ISI](#)
17. Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nat Med* 2003; 9: 27–32. [CrossRef](#), [Medline](#), [ISI](#), [Chempport](#), [CSA](#)
18. Lu W, Arraes LC, Ferreira e Silva WT, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. *Nat Med* 2004; 10: 1359–65. [CrossRef](#), [Medline](#), [ISI](#), [Chempport](#)
19. Boaz MJ, Waters A, Murad S, Easterbrook PJ, Vyakarnam A. Presence of HIV-1 Gag-specific IFN-gamma<sup>+</sup> IL2<sup>+</sup> CD4 T-cell responses is associated with nonprogression in HIV-1 infection. *J Immunol* 2002; 169: 6376–85. [Medline](#), [ISI](#), [Chempport](#), [CSA](#)
20. Moris A, Nobile C, Buseyne F, Porrot F, Abastado JP, Schwartz O. DC-SIGN promotes exogenous MHC-1 restricted HIV-1 presentation. *Blood* 2004; 103: 2648–54. [CrossRef](#), [Medline](#)
21. Buseyne F, Le Gall S, Boccaccio C et al. MHC-16 restricted presentation of HIV-1 virion antigens without viral replication. *Nat Med* 2001; 7: 344–9.

3 DE MAIO, 2006 / *May 3<sup>rd</sup>, 2006*

MESA REDONDA  
INFLUENZA PANDÊMICA

Coordenação Otávio Azevedo Mercadante, Diretor do Instituto Butantan, São Paulo, Brasil

*ROUND TABLE*  
*PANDEMIC INFLUENZA*

*Chair Otávio Azevedo Mercadante, Director of Butantan Institute, São Paulo, Brazil*

ARTIGO / *PAPER*

---

A SITUAÇÃO ATUAL DA INFLUENZA E O RISCO DA INFLUENZA PANDÊMICA  
*THE CURRENT GLOBAL INFLUENZA SITUATION AND THE RISK OF PANDEMIC INFLUENZA*  
OTÁVIO OLIVA

ANEXO / *APPENDANT*

---

DIAGNÓSTICO DA INFLUENZA E CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR  
*INFLUENZA DIAGNOSIS AND MOLECULAR CHARACTERIZATION*  
STEPHEN LINDSTROM

PLANO DE PREPARAÇÃO DOS ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA PARA A PANDEMIA AVIÁRIA  
*INFLUENZA PANDEMIC PREPAREDNESS PLAN OF THE UNITED STATES OF AMERICA*  
ALICIA POSTEMA



## A GRIPE E A PREPARAÇÃO PARA UMA PANDEMIA REGIONAL

Otávio Oliva

Assessor Regional do Programa de Prevenção e Controle de Doenças,  
Organização Panamericana da Saúde, Washington, D.C., EUA.

### A GRIPE HUMANA

A gripe é uma doença viral que afeta milhões de pessoas no mundo inteiro e mata aproximadamente um milhão de pessoas anualmente. Os vírus da gripe estão evoluindo continuamente, e periodicamente, suas glicoproteínas de superfície alteram-se. Estas alterações, comumente pequenas, na composição antigênica, conhecidas como “*drift*” antigênico, provocam surtos anuais e requerem mudanças anualmente na composição da vacina da gripe.

As alterações antigênicas mais pronunciadas podem ocorrer no surgimento de um novo subtipo de influenza A em humanos. Quando uma nova cepa de influenza aparece e se adapta para possibilitar a transmissão de pessoa para pessoa, a doença pode se espalhar rápida e fortemente resultando em uma pandemia. A falta de exposição anterior a esse vírus torna a população mundial suscetível, o que facilita a difusão do vírus.

No último século ocorreram três pandemias. A mais devastadora foi a gripe espanhola de 1918 a 1919, com uma estimativa de 50 milhões de mortes no mundo todo. As outras duas pandemias ocorreram em 1957 a 1958 (gripe asiática) e 1968 a 1969 (gripe de Hong Kong), cada uma responsável por um excesso de mortalidade, estimada em 4 milhões de pessoas, quando comparada com anos sem pandemia.

É impossível fazer uma previsão de quando poderá ocorrer a próxima gripe pandêmica. Entretanto já transcorreram quase 38 anos desde a última pandemia e o intervalo mais longo registrado entre pandemias foi de 39 anos. A carga de doença da próxima pandemia de gripe é também difícil de se prever, com estimativas de pelo menos 2 a 7 milhões de mortes e dezenas de milhões de pessoas necessitando de cuidados médicos durante muitos meses.

### A GRIPE AVIÁRIA

A gripe tipo A é também responsável por surtos em animais, especialmente em galinhas. É possível para o vírus da gripe aviária com potencial pandêmico transformar-se em endemia nas fazendas de criação de frangos, particularmente em produção não comercial, em granjas de pequena produção comercial, criações de quintal e nos locais onde são comercializadas ainda vivas. Entretanto, alguns surtos em aves por vírus de gripe aviária até esta data têm demonstrado um nível surpreendente de agressividade, ultrapassando as precauções de bio-segurança nas maiores granjas de produção de larga escala, com precauções sanitárias adequadas.

De acordo com as estimativas da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO, em inglês), as Américas são responsáveis pela produção de 46,8% dos 67 milhões de toneladas de aves produzidas no mundo, sendo a maior região de exportação de aves do mundo (58,3% de 7,7 bilhões de toneladas). A produção industrial está concentrada em 12 países, que produzem 98% do total de aves na região<sup>[1]</sup>, embora somente cinco países sejam responsáveis por 99% do total de exportações<sup>[2]</sup> em 2004, a FAO estimou que exista aproximadamente 16 bilhões de frangos na América Latina e no Caribe. Também várias atividades importantes estão, direta ou indiretamente, dependentes da indústria de aves, tais como: produção de grãos, comércio, serviços de avicultura, transporte de frangos, entre outros.

Considerando a escala de produção de aves, as perdas por vírus A da gripe aviária com alta transmissibilidade, morbidade e mortalidade poderiam implicar em um maior impacto econômico para a região.

## INFLUENZA H5N1

Um surto de infecções severas em humanos com o vírus A da gripe aviária foi primeiramente documentado em Hong Kong em 1997, com o vírus H5N1 causando doença respiratória em dezoito pessoas, das quais seis morreram. Este surto coincidiu com o episódio de influenza aviária A altamente patogênico (H5N1) na população de aves de Hong Kong. Uma investigação extensa do surto verificou que o contato próximo com as aves vivas infectadas foi a fonte de infecção humana. De dezembro de 2003 até 24 de março de 2005, um total de 186 casos de gripe H5N1 em humanos, com 105 mortes, foram relatados para a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>[3]</sup> indicando uma letalidade muito alta de 56% entre os casos relatados até esta data. Uma provável e limitada transmissão de pessoa para pessoa foi relatada na Tailândia e no Vietnã.

Tudo o que é necessário para a ocorrência de uma pandemia é o vírus H5N1 tornar-se adaptado à transmissão sustentada de pessoa para pessoa. Os especialistas concordam que os episódios sem precedentes da gripe aviária na Ásia, a possibilidade para do H5N1 se adaptar para a transmissão de pessoa para pessoa, os recentes achados virológicos e de vigilância indicam que uma pandemia pode estar iminente. Uma propagação humana global é provável de ocorrer mais rapidamente do que as pandemias anteriores, devido ao aumento de viagens e também o aumento da urbanização.

A população da América Latina e Caribe é estimada para 2005 estar em torno de 560 milhões de pessoas (aproximadamente 9% da população mundial e perto de 15% dos países em desenvolvimento, excluindo a China, 77% dessa população é urbana). O Banco Mundial estima que 11% da população da América Latina viva abaixo da linha de pobreza internacional e aproximadamente 130 milhões de pessoas vivam nas zonas rurais, a maioria delas em contato direto com frangos e porcos, que fornecem a maior fonte de proteínas para os habitantes rurais. Um impacto de pandemia da região não será somente um problema de saúde pública, mas um desastre econômico para a população mais pobre nas áreas rurais e para as economias nacionais.

## PANDEMIA DE GRIPE

As pandemias de gripe têm historicamente tomado o mundo de surpresa, deixando um tempo mínimo para

os serviços de saúde prepararem-se para os aumentos abruptos nos casos e mortes que caracterizam esses eventos e os tornam tão perturbadores. A ameaça atual de pandemia pelo H5N1 é acentuadamente diferente, na medida em que o mundo está sendo antecipadamente alertado. Este alerta antecipado trouxe uma oportunidade sem precedentes para se preparar para uma pandemia e desenvolver caminhos para mitigar seus efeitos mesmo nas áreas com problemas de acesso aos serviços básicos de saúde.

Uma preparação deve ser estabelecida a partir das infraestruturas e mecanismos existentes para melhorar a capacidade de responder à situação atual e a uma pandemia. Também, medidas de preparação de emergência imediata devem ser combinadas com medidas de longo prazo, no fortalecimento das capacidades institucionais, melhorando a capacidade dos países para responder a qualquer emergência epidemiológica. A OMS identificou cinco ações estratégicas para garantir a total exploração de todas as oportunidades para impedir o vírus H5N1 de desenvolver uma pandemia e, se este esforço falhar, assegurar que medidas devem ser tomadas para mitigar o impacto esperado de tal evento. Essas ações estratégicas incluem: a redução da exposição humana ao vírus H5N1, fortalecimento dos sistemas de alerta existentes, intensificação das operações rápidas de contenção e capacitação para enfrentar uma pandemia. Uma quinta estratégia é a coordenação de pesquisa científica e desenvolvimento global para encorajar a fabricação de quantidades suficientes de vacinas pandêmicas e drogas antivirais, na velocidade suficiente para tornar essas intervenções amplamente acessíveis a todos os países.

## PREPARAÇÃO PARA AS GRIPES REGIONAIS

A Organização Panamericana de Saúde (OPAS) desenvolveu o Plano Estratégico e Operacional para responder à pandemia de gripe<sup>[4]</sup>, o qual direciona as atividades de cooperação técnica para preparar a região para uma gripe pandêmica. O plano objetiva ajudar os países nas ações de suporte que precisam ser executadas em paralelo com o planejamento para detectar e responder a uma pandemia de gripe.

A implementação deste plano de cooperação técnica está em curso. O mais recente Conselho das Américas em Mar Del Plata, Argentina, produziu um compromisso dos países para finalizar planos nacionais em

Junho de 2006, com o apoio da OPAS. Para esta finalidade, a OPAS está promovendo ativamente o desenvolvimento dos planos de preparação para pandemias nacionais de gripe e apoiando os Estados Membros neste esforço.

Uma vez delineados os planos, a Unidade de Doenças Transmissíveis da OPAS vem realizando avaliações iniciais desses planos por intermédio da Lista de Verificações da Organização Mundial da Saúde para o Planejamento de Preparação de Pandemia de Gripe<sup>[5]</sup>. Além de promover o desenvolvimento dos planos nacionais, os me-

canismos e capacidades para permitir a implementação total de tais planos estão sendo intensificados. Estes incluem vigilância, serviços de saúde, tecnologia anti-viral e de vacinas e comunicação, entre outros.

Além do mais, a preparação para a gripe impeliu a pesquisa para a colaboração inter-agêncial. Sessões de instruções têm ocorrido no Conselho de Governantes dos Estados Americanos, na Organização dos Estados Americanos (OEA) e no Banco Mundial, explorando a possibilidade de tal colaboração em nível de países na América Latina e na Região Caribenha.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EUA, Brasil, México, Canadá, Argentina, Venezuela, Peru, Colombia, Chile, Equador, Guatemala & Bolívia.
2. EUA, Brasil, Canadá, Argentina & Chile
3. Casos de mortes têm sido relatados como aquele de 24 de Março de 2006 no Azerbaijão (7/5), Cambodja (5/5), China (16/11), Indonésia (29/22) Iraque (2/2), Tailândia (22/14), Turquia (12/4) e Vietnam (93/42).
4. <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/vir-flu-PAHO-Plan-9-05.pdf>
5. <http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/FluCheck6web.pdf>

## INFLUENZA AND REGIONAL PANDEMIC PREPAREDNESS

**Otávio Oliva**

Regional Advisor on Viral Diseases,  
Pan American Health Organization, Washington, D.C., USA

### HUMAN INFLUENZA

*Influenza is a viral disease that affects millions of people worldwide and kills approximately one million people annually. Influenza viruses are continuously evolving, and periodically, their surface glycoproteins change. Constant, usually small, changes in antigenic composition, known as antigenic drift, cause annual outbreaks and require influenza vaccine composition to be changed annually.*

*Major antigenic changes can occur resulting in the emergence of a novel influenza A subtype in humans. When such a new strain of influenza virus emerges and adapts to enable transmission from person-to-person, the disease can quickly spread far and wide, resulting in a pandemic. The lack of previous exposure to this virus renders the world population susceptible which facilitates the spread of the virus.*

*In the last century three pandemics occurred. The most devastating was the Spanish Flu of 1918-1919, with an estimated 50 million deaths world-wide. The other two pandemics occurred in 1957-1958 (Asian Flu) and 1968-1969 (Hong Kong Flu), each one responsible for an estimated excess mortality of 4 million people when compared to previous non-pandemic years.*

*It is impossible to predict when the next influenza pandemic will occur. Nevertheless, it has been almost 38 years since the last pandemic, and the longest recorded inter-pandemic interval is 39 years. The burden of disease posed by the next pandemic of influenza is also difficult to predict, with estimates of at least 2-7 million deaths and tens of millions requiring medical attention in a matter of several months.*

### AVIAN INFLUENZA

*Type A Influenza is also responsible for outbreaks in animals, particularly in poultry. It is possible for avian influenza A viruses with pandemic potential to become endemic in poultry farms, particularly non-commercial production, small-scale commercial poultry farms, backyard flocks, and places where live poultry is traded. However, some poultry outbreaks of avian influenza viruses to date have demonstrated a surprising level of aggressiveness, surpassing biosafety precautions in larger-scale poultry farms with adequate sanitary precautions.*

*According to estimates from the Food and Agriculture Organization (FAO), the Americas are responsible for the production of 46.9% of the 67 billion tons of poultry produced worldwide, being the largest poultry exporting region in the World (58.3% of 7.7 billion tons). Industrial production is concentrated in 12 countries which produce 98% of total poultry in the region<sup>[1]</sup>. Nevertheless, only 5 countries are responsible for 99% of total exports<sup>[2]</sup>. In 2004, FAO estimated that there were approximately 16 billion chickens in Latin America and the Caribbean. Also, several important activities are directly or indirectly dependent on the poultry industry such as grain production, trade, farming services, poultry transportation, among others. Considering the Regional poultry production scale, outbreaks of highly pathogenic avian influenza A viruses with high transmissibility, morbidity, and mortality would imply a major economic impact for the region.*

## INFLUENZA H5N1

*A cluster of severe infection of humans with an avian influenza A virus was first documented in Hong Kong in 1997, with H5N1 virus causing respiratory disease in 18 humans, of whom 6 died. This cluster coincided with an epizootic of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) in Hong Kong's poultry population. Extensive investigation of that outbreak determined that close contact with live infected poultry was the source of human infection. From December 2003 until March 24th 2005, a total of 186 human cases of influenza H5N1 with 105 deaths were reported to the WHO<sup>[3]</sup> indicating a very high case fatality rate of 56% among reported cases to date. Probable, limited, person-to-person transmission has been reported in Thailand and Vietnam.*

*All that is necessary for a pandemic to occur is for the H5N1 virus to become adapted to sustained person-to-person transmission. Experts agree that the unprecedented epizootics of avian flu in Asia, the possibility for the H5N1 to adapt to person-to-person transmission, and recent virological and surveillance findings are signs that a pandemic may be imminent. Human global spread is likely to occur more rapidly than in previous pandemics due to increased travel and urbanization.*

*The population of Latin America and the Caribbean is estimated for 2005 to be around 560 million people (approximately 9% of the world population and close to 15% of the population of the developing world, excluding China); 77% of this population is urban. The World Bank estimates that 11% of the population of Latin America lives below the international poverty line and around 130 million people live in rural areas, most of them in direct contact with chickens and pigs that provide a major source of protein for rural inhabitants. The impact of a pandemic in the Region will be not only a public health problem, but an economic disaster for the poorest population in rural areas and for national economies.*

## INFLUENZA PANDEMIC

*Influenza pandemics have historically taken the world by surprise, leaving minimal time for health services to prepare for the abrupt increases in cases and deaths that characterize these events and make them so disruptive. The present pandemic threat posed by H5N1 is markedly different as the world has been warned in advance. This advance warning has brought an unprecedented opportunity to prepare for a pandemic and develop ways to mitigate its effects even in areas with problems of access to basic health services.*

*Preparedness must build on existing infrastructures and mechanisms to improve capacity to respond to both the present situation and a pandemic. Also, immediate emergency preparedness measures should be combined with longer-term measures aimed at strengthening institutional capacities, thus strengthening countries' capacity to respond to any epidemiological emergency. The WHO has identified five strategic actions to ensure full exploitation of all opportunities to prevent the H5N1 virus from developing into a pandemic strain and, should this effort fail, to ensure that measures are in place to mitigate expected impact of such an event. These strategic actions include the reduction of human exposure to the H5N1 virus, strengthening of early warning systems, intensification of rapid containment operations, and building the capacity to cope with a pandemic. A fifth strategy concerned the coordination of global scientific research and development to foster the manufacture sufficient quantities of pandemic vaccines and antiviral drugs, at sufficient speed, and to make these interventions broadly accessible to all countries.*

## REGIONAL INFLUENZA PREPAREDNESS

*The Pan American Health Organization (PAHO) has developed the PAHO Strategic and Operational Plan for responding to pandemic influenza<sup>[4]</sup> which directs technical cooperation activities to prepare the Region for an influenza pandemic. The plan aims not only to assist countries in the development of national influenza pandemic preparedness plans, but to assist countries in the supporting actions that*

need to be carried out in parallel to drafting plans to have capacity to detect and respond to an influenza pandemic.

Implementation of this technical cooperation plan is well underway. The most recent Summit of the Americas in Mar del Plata, Argentina, yielded a commitment from the countries to finalize national plans by June, 2006 with the support of the PAHO. To this end, PAHO is actively promoting the development of national influenza pandemic preparedness plans and supporting Member States in this effort. Once draft plans have become available, the Communicable Diseases Unit has been performing initial assessments of such plans through use of WHO's checklist for in-

fluenza pandemic preparedness planning<sup>[5]</sup>. In addition to promoting the development of national plans, mechanisms and capacities to enable full implementation of such plans are being strengthened. These include surveillance, health services, vaccine and antiviral technology, and communication, among others.

Furthermore, influenza preparedness has propelled the search for inter-agency collaboration. Briefing sessions have taken place for the Inter-American Development Bank Board of Governors, the Permanent Council of the Organization of American States, and the World Bank, exploring the possibility such collaboration at the country level in the Latin America and the Caribbean Region.

### BIBLIOGRAPHICAL REFERENCES

1. USA, Brazil, Mexico, Canada, Argentina, Venezuela, Colombia, Peru, Chile, Ecuador, Guatemala, & Bolivia
2. USA, Brazil, Canada, Argentina, & Chile
3. Cases/Deaths have been reported as of 24 March 2006 in Azerbaijan (7/5), Cambodia (5/5), China(16/11), Indonesia (29/22), Iraq (2/2), Thailand (22/14), Turkey, (12/4), and Viet Nam (93/42)
4. <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/vir-flu-PAHO-Plan-9-05.pdf>
5. <http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/FluCheck6web.pdf>

4 DE MAIO, 2006 / *May 4<sup>th</sup>*, 2006

CONFERÊNCIA

DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA TETRAVALENTE CONTRA  
DENGUE ATENUADA CLASSICAMENTE

Presidente Ricardo Galler  
Vice-Diretor de Desenvolvimento Tecnológico de Bio-Manguinhos,  
Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

*CONFERENCE*

*DEVELOPMENT OF A CLASSICALLY ATTENUATED  
TETRAVALENT DENGUE VACCINE*

*President Ricardo Galler  
Vice-Director of Technological Development of Bio-Manguinhos,  
Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil*

ANEXO / APPENDANT

---

DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA TETRAVALENTE CONTRA DENGUE ATENUADA CLASSICAMENTE  
*DEVELOPMENT OF A CLASSICALLY ATTENUATED TETRAVALENT DENGUE VACCINE*

BRUCE INNIS

4 DE MAIO, 2006 / *May 4<sup>th</sup>, 2006*

MESA REDONDA  
BIOFÁRMACOS E REATIVOS PARA DIAGNÓSTICOS

Coordenação Ricardo Galler,  
Vice-Diretor de Desenvolvimento Tecnológico de Bio-Manguinhos,  
Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

*ROUND TABLE*  
*BIOPHARMACEUTICAL DRUGS AND REAGENTS FOR DIAGNOSIS*

*Chair Ricardo Galler,*  
*Vice-Director of Technological Development, Bio-Manguinhos,*  
*Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil*

ARTIGO / *PAPER*

---

DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO, AVANÇOS RECENTES  
*SEROLOGICAL DIAGNOSIS, RECENT ADVANCES*  
DR. JAVAN ESFANDIARI

ANEXO / *APPENDANT*

---

BIOFÁRMACOS, SITUAÇÃO ATUAL E PERSPECTIVAS PARA O BRASIL  
*BIOPHARMACEUTICAL DRUGS, CURRENT SITUATION AND PERSPECTIVES FOR BRAZIL*  
DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE VIROSES  
*MOLECULAR DIAGNOSIS OF VIRAL INFECTIONS*  
DR. MARCO AURÉLIO KRIEGER



## (DPP™) - IMUNOCROMATOGRAFIA BI-DIMENSIONAL

### O NOVO CAMINHO PARA ENSAIO RÁPIDO

**Javan Esfandiari**

Vice-Presidente Sênior de Pesquisa e Desenvolvimento,  
Chembio Diagnostic Systems

#### A OPORTUNIDADE

A Chembio Diagnostic Systems, Inc (Chembio) está oferecendo oportunidades comerciais com IVD e outras empresas qualificadas que buscam uma plataforma através da qual entrar para o mercado de teste de diagnóstico rápido ou suplementar seu portfólio com produtos POC (Ponto de Serviço). Em 13 de março de 2007, foi concedida à Chembio a patente americana US 7.189.522, para seu Dispositivo de Imunoensaio Bidimensional, também conhecido como Plataforma de Caminho Duplo (DPP™), um sistema de imunoensaio novo e único, conforme se descreve a seguir. Também está pendente nos Estados Unidos e no mundo proteção adicional de patente.

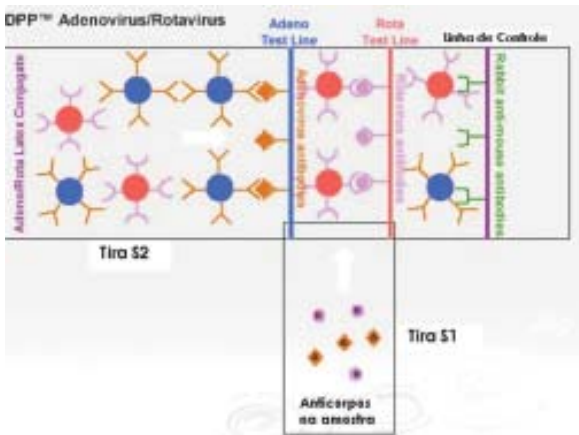
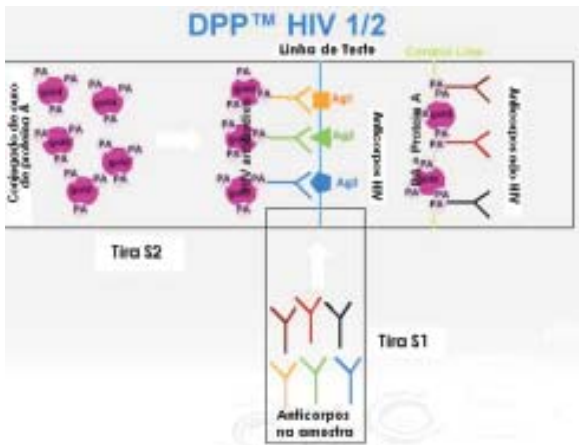
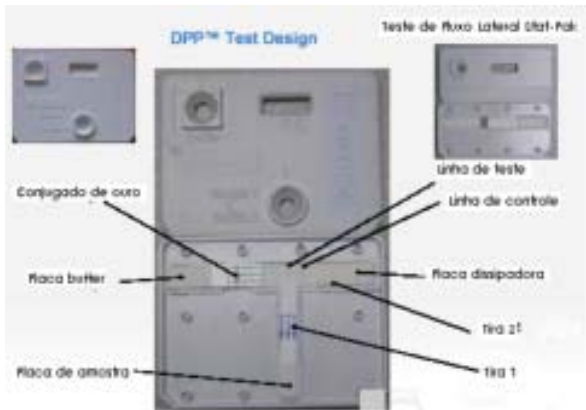
A Chembio está explorando oportunidades fora da licença, bem como colaborações para projeto de produto, desenvolvimento e elaboração de contrato. A Chembio é uma desenvolvedora de imunoensaios de diagnóstico rápido, totalmente integrado e de fabricante localizado em Medford, NY e próxima aos vários aeroportos. A instalação de fabricação da Chembio é licenciada pelos *US Food and Drug Administration (FDA)* bem como pelos *US Department of Agriculture* e certificação ISO 13485. Em 2006, o FDA aprovou duas aplicações de aprovação de pré-comercialização para testes rápidos de HIV e nessa ocasião a Chembio assinou um acordo comercial com a Inverness Medical Innovations para esses produtos.

#### VISÃO GERAL DA TECNOLOGIA DE IMUNOENSAIO DPP™

Estudos mostraram que o imunoensaio DPP™ é tecnologicamente superior aos ensaios de SPLF (Ensaio de Imunocromatografia) quando ele vem com a capacidade de detecções de desempenho completo. O DPP™ está também fora das restrições normais de propriedade intelectual (IP, em inglês) e proporciona uma completa liberdade para operar. O imunoensaio tem uma aplicabilidade para Teste Rápido para Uso em Ponto de Serviço ao longo de uma faixa diversa e extensiva de análises alvo. As aplicações de imunoensaio DPP™ são muito mais amplas que o teste rápido de doença contagiosa e pode se estender às áreas de teste ambiental, forense, veterinária e alimentar.

Embora praticamente qualquer plataforma de teste SPLF possa ser desenvolvida no dispositivo DPP™, o imunoensaio DPP™ será utilizado mais efetivamente nas aplicações onde as limitações inerentes às plataformas SPLF em detecção, sensibilidade, controle da amostra e multiplexação, simplesmente não podem obter um nível aceitável de desempenho analítico.

O Imunoensaio de Plataforma de Caminho Duplo emprega tiras de membrana separadas para migração de amostra e reagentes de teste. O projeto do imunoensaio DPP™ permite o controle e o gerenciamento completos do fluxo da amostra e como resultado a reação imunológica é mais eficiente do que nos testes convencionais de SPLF. Estas características tecnológicas chaves possibilitam que o Imunoensaio DPP™ demonstre capacidade de detecção, sensibilidade e especificidade quando comparado com os testes SPLF.



## AS VANTAGENS TECNOLÓGICAS DO IMUNOENSAIO DPP™

### VANTAGENS DE ESPECIFICIDADE

O uso de fitas independentes e separadas para a amostra e conjugado é uma diferença fundamental e vantagem nos testes desenvolvidos no imunoensaio DPP™ quando comparado com os testes SPLF nos quais estes materiais migram juntos. Esta diferença tecnológica leva

em consideração uma porção substancial da melhoria na sensibilidade com testes que empregam o imunoensaio DPP™ quando comparado com os testes SPLF. Dados iniciais indicam que 10-50 vezes mais sobre os ensaios convencionais SPLF foram observados em estudos comparativos diretos. A especificidade e sensibilidade são também aumentadas através da capacidade do imunoensaio, quando comparado com os testes SPLF, de permitir uma ligação mais efetiva do analito ao local de ligação na zona de teste, anterior à reação do marcador conjugado com o complexo.

A tecnologia do imunoensaio DPP™ pode superar uma outra limitação maior da tecnologia SPLF convencional quando análises de grande partícula são ensaiadas (exemplo, bactéria) – esta limitação se torna evidente nesta área como um resultado de agregação / aglutinação de material de amostra durante a migração nos testes SPLF. Nos teste que empregam o imunoensaio DPP™, estas amostras particuladas maiores podem ser aplicadas diretamente à zona de teste do dispositivo de imunoensaio DPP™ e são mobilizadas quando o conjugado marcador estiver livre para migrar para a zona de teste sem interferência da amostra. Esta abordagem permite que o imunoensaio DPP™ seja extremamente sensível e específico.

## DPP™ RESULTADO DE AVALIAÇÃO IN-HOUSE – TESTE DE HIV JUNHO DE 2006

### DETECÇÃO DE ANTICORPOS PARA HIV-1 EM AMOSTRAS DE INDIVÍDUOS COM ALTO RISCO DE INFECÇÃO OU INFECTADOS

População em estudo	Amostras	DPP™ HIV teste relativo	EIA licenciado relativo recorrentemente	WB licenciado relativo	Positivo verdadeiro
Positivo confirmado	812	810	810	810	810
Alto risco	776	36	36	35	36
Total	1588	846	846	845	846

A sensibilidade do DPP™ HIV foi 100% (846/846 = 100%)

Nota: amostras soro congelado da experiência clínica Chembio US (HIV ½ Stat-Pak e Sure Check HIV ½) usado para esta avaliação na Chembio.

### DESEMPENHO DE DPP™ HIV TEST EM AMOSTRAS DE INDIVÍDUOS PRESUMIDOS PRESUMIVELMENTE NÃO INFECTADOS COM HIV-1

População em estudo	Amostras	DPP™ HIV não relativo	EIA licenciada não relativo	Negativo verdadeiro
Baixo risco	691	690	697	691
Alto risco	776	740	736	740
Total	1467	1430	1433	1431

A especificidade do DPP™ HIV foi 99,9% (1430/1431 = 99,9%)

Nota: amostras soro congelado da experiência clínica Chembio US (HIV ½ Stat-Pak e Sure Check HIV ½) usado para esta avaliação na Chembio.

### DESEMPENHO DE DPP™ HIV TEST EM AMOSTRAS DE INDIVÍDUOS NÃO INFECTADOS BANCO DE SANGUE DA FLÓRIDA (MAIO 2006)

População em estudo	Amostras	DPP™ HIV não relativo	EIA licenciado não relativo	Negativo verdadeiro
Soro de banco de soro	322	322	322	322
Sangue de banco de sangue	235	235	235	235
Total	557	557	557	557

A especificidade do DPP™ HIV foi 100% ( $557/557 = 100\%$ )

### SORO DE PACIENTE DILUÍDO COM SORO NORMAL

Sample No.	VL20 Dilution	Observer #1		Observer #2	
		DPP	LF	DPP	LF
4	1	+++	+++	+++	+++
2	4	+++	+++	+++	+++
20	8	+++	nt	+++	nt
5	16	+++	++	+++	++
15	32	+++	nt	++	nt
7	64	+++	++	++	+
3	128	++	+	++	+
1	256	++	-	++	+
18	512	+	nt	+	nt
6	1024	+	-	+	-
21	2048	+	nt	+	nt
22	4096	-	nt	-	nt
23	8192	-	nt	-	nt

Especificidade analítica DPP™ Leishmania ensaio DPP™  
Leishmania mostrou maior sensibilidade (10 a 20 vezes)  
que LF Leishmania teste.



### TRADUÇÃO

Membro # 11 (HIV2, Costa do Marfim)  
Multiponto: Weak Pos  
Stat-Pak: Negativo  
Abbott EIA 1/2: Negativo (OD 0,3)  
Sistema Geral EIA 1/2: Pós (OD 2,0)

### TEMPO DE REAÇÃO TOTAL REDUZIDO

Amostras biológicas tais como sangue, fezes, saliva, fluido oral etc., tendem a migrar mais vagarosamente nos ensaios SPLF convencionais. Entretanto, com as fitas separados e independentes do imunoenensaio DPP™, materiais cromatográficos com atributos diferentes, tais como o tamanho do poro, podem ser empregados para permitir uma migração mais rápida sem afetar as exigências de migração do conjugado, que são, em geral, completamente diferentes, resultando em um compromisso na exigência de bloqueio extensivo nos testes desenvolvidos utilizando a tecnologia convencional SPLF. Sob este cenário no imunoenensaio DPP™, não somente sensibilidade e especificidade são melhoradas, mas também o tempo requerido para o ensaio completar suas interações é substancialmente reduzido devido à mais eficiente diminuição do sinal específico e melhor uniformidade e consistência da migração das partículas de amostra.

### PROTOCOLOS DE TESTE DE FÁCIL UTILIZAÇÃO

Os testes desenvolvidos no imunoenensaio DPP™ são manufaturados com um “cronômetro de reação embutido” proprietário. Observação inicial do disposi-

### GRIPE A DPP™ VERSUS GRIPE A DE FLUXO LATERAL

		Buffer	1,9 x 10 <sup>11</sup>	1,9 x 10 <sup>10</sup>	1,9 x 10 <sup>9</sup>	1,9 x 10 <sup>8</sup>	1,9 x 10 <sup>7</sup>	1,9 x 10 <sup>6</sup>	1,9 x 10 <sup>5</sup>	1,9 x 10 <sup>4</sup>	1,9 x 10 <sup>3</sup>	1,9 x 10 <sup>2</sup>	1,9 x 10 <sup>1</sup>
DPP FLU A (Gold)	Reader	0	86	87	91	54	22	11	5,6	3,1	0	0	0
	Visual	-	+++	+++	+++	+++	++	+	+	+	+	-	-
Commercial lateral flow test (visual only)		-	+++	+++	+++	++	++	+	-	-	-	-	-

Sample: ABI® Human Influenza A Purified Virus  
Catalog #: 10-210-000  
Virus Particle Count: 1,9 x 10<sup>11</sup> vp/ml

All dilutions were done in buffer provided with the tests.  
Sample volume: 100 µl/test → DPP™ Flu A detection limit: 190 vp/test (by visual)

Reader cut-off: 2.0

Confidential information

### TRADUÇÃO

Amostra: Vírus Purificado de Gripe Humana ABI®

Catálogo n°: 10-210-000

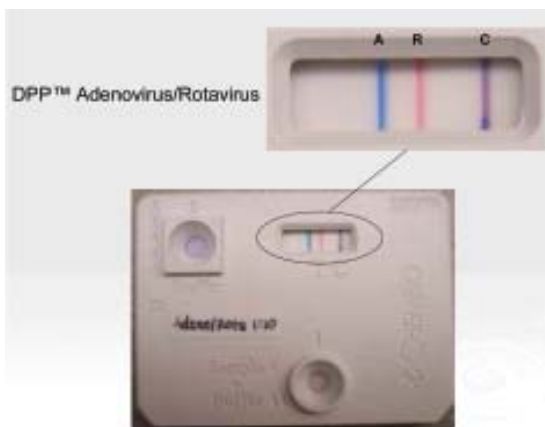
Contagem de Partícula do Vírus:

1,9 x 10<sup>11</sup> vp/ml

Todas as diluições foram feitas em “buffer” providenciado com os testes.

- Volume da amostra: 100 µl/teste – Limite de detecção de Gripe A DPP™: 190 vp/teste (por visual).
- Corte do Leitor: 2,0

tivo de teste irá revelar linhas coloridas; essas linhas irão desaparecer uma vez que a mostra tenha completada a sua migração através da zona de teste. Neste ponto (usualmente 2 a 4 minutos) o usuário pode aplicar o conjugado apropriado. Nos testes do SPLF onde a amostra e conjugado migram juntos, estas etapas são executadas rotineiramente em seqüência – às vezes imediata, às vezes com um retardo – que necessita freqüentemente ser regulada. Entretanto, com os testes desenvolvidos no imunoensaio DPP™, o desaparecimento das linhas indica que a migração da amostra está completa. Nenhum equipamento externo, relógios ou cronômetros, são requeridos - aumentando a utilidade do imunoensaio DPP™ como o ensaio de POCT ou hospitalar.

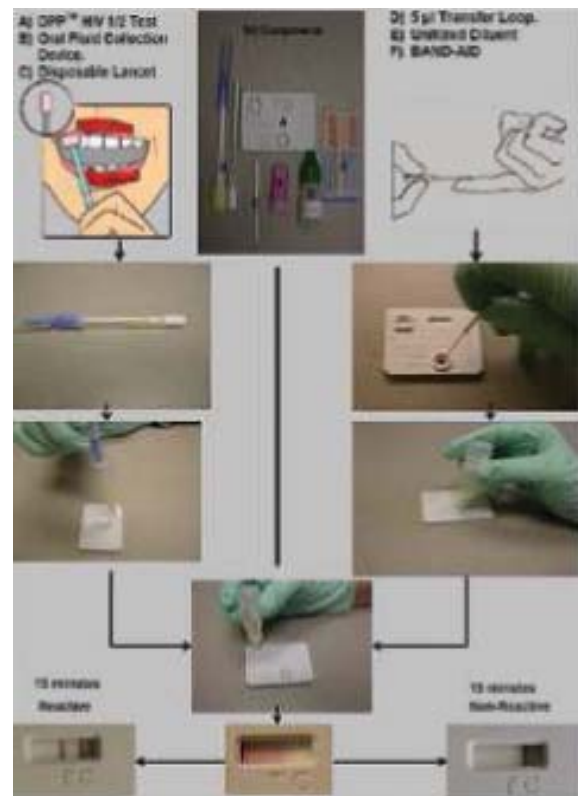


### ADAPTÁVEL A MÚLTIPLOS TIPOS DE AMOSTRA

As fitas independentes e duplas acopladas à oportunidade de empregar materiais cromatográficos diferentes oferece muitas possibilidades de desenvolvimento de testes rápidos utilizando o imunoensaio DPP™. Primeiro, conforme exposto acima, ele permite o uso de uma faixa diversa de tipos de amostra, incluindo, mas não limitado a fluidos corporais, tais como sangue, soro, saliva, fluido oral, fezes e urina. A tecnologia única do imunoensaio DPP™ permite testes da maioria dos analitos, não só amostras biológicas.

Além das vantagens já declaradas, são necessários volumes mínimos de amostra de modo a se obter níveis elevados de sensibilidade e especificidade. Subseqüentemente, quantidades menores de reagentes são requeridas. Isto pode levar a uma redução total no custo quando reagentes protegidos por patente são dispendiosos.

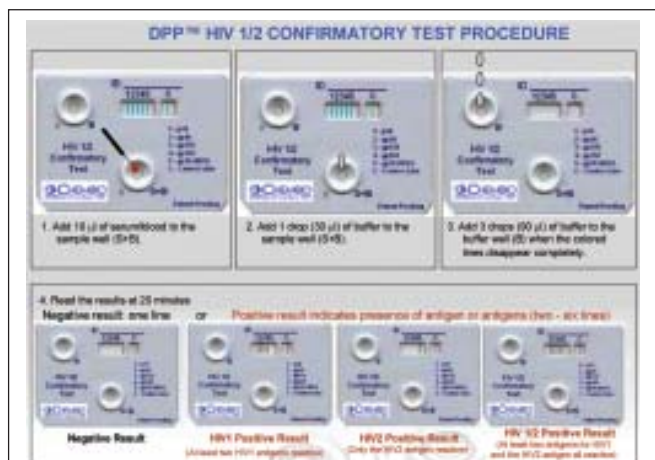
### DPP™ HIV 1/2 PASSO-A-PASSO PROCEDIMENTO COM FLUÍDO ORAL, SANGUE/SORO/PLASMA



### CAPACIDADE MULTIPLEX COM POTENCIAL TESTES CONFIRMATÓRIOS E RESULTADOS PARA QUANTITATIVOS

Reatividade cruzada (isto é, falso – positivo) que freqüentemente afeta os teste convencionais SPLF e limita sua utilidade quando múltiplos parâmetros são ensaiados, são eliminados virtualmente pela tecnologia DPP™ da Chembio. O material de amostra pode ser simultânea e uniformemente distribuído para múltiplas linhas de teste. Isto é permitido através da migração independente do analito (sem o conjugado). Isto resulta em uma ligação mais eficiente e portanto, sensibilidade mais elevada quando comparada com os ensaios SPLF.

Múltiplos conjugados marcados que incluem imuno-fluorescência (IFA), podem ser utilizados com a plataforma patenteada DPP™ de imunoensaio. Um leitor pode ser usado para fornecer resultados quantitativos. Atualmente até cinco linhas de teste podem ser ensaiadas simultaneamente utilizando a tecnologia do imunoensaio DPP™. Esta capacidade pode ser expandida.



### TRADUÇÃO

Procedimento de teste confirmatório DPPTM HIV 1/2  
DPP™ HIV 1/2 Confirmatory Test Procedure

1. Adicione 10  $\mu$ l de soro/sangue na vasilha de amostra (S+B)
2. Adicione 1 gota (30  $\mu$ l) de buffer na vasilha de amostra (S+B)
3. Adicione 3 gotas (90  $\mu$ l) de buffer na vasilha de buffer (B) quando as linhas coloridas desaparecerem completamente.
4. Leia os resultados em 20 minutos.

Resultado Negativo: uma linha ou 0

Resultado Positivo indica a presença de antígeno ou de antígenos (2 a 6 linhas)

Resultado Negativo

- Resultado Positivo de HIV1 (pelo menos dois reagentes de antígenos HIV1)
- Resultado Positivo de HIV2: (somente o reagente antígeno de HIV2)
- Resultado 1/2 Positivo de HIV: (Pelo menos dois antígenos para HIV1 e antígeno HIV2 de reagente)

## TESTE CONFIRMATÓRIO DE HIV1 CHEMBIO DPP™

REDUÇÃO DO SINAL INESPECÍFICO

ABERTURA DE FUNDO MELHORADA DO DPP FACILITA USO COM SISTEMA LEITOR

A Chembio completou os estudos de viabilidade que estabeleceram as vantagens de DPP com vários ins-

trumentos portáteis e de bancada. Estes sistemas leitores podem aumentar significativamente a sensibilidade, o que é facilitado pela limpeza das membranas quando comparada com o SPLF.

Esses leitores podem também, quantificar, armazenar e transmitir os resultados de testes.

## LEITOR MANUAL DPP™ INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS



### TRADUÇÃO

Tecnologia DPP combinada com tecnologia de látex fluorescente com uma simples luz UV ao invés do leitor digital. Um sistema sensível de química seca FL para detecção de patogenicidade sem um leitor.

A Tecnologia de conjugação do Látex Chembio com vida em estante de pelo menos 2 anos em RT.

## APLICAÇÕES POTENCIAIS DIVERSAS

O imunoensaio pode ser usado para uma ampla gama de diagnósticos médicos, incluindo doenças infecciosas, cardíacas, câncer etc. Outras aplicações incluem ensaios de testes ambientais, segurança alimentar, veterinária, agricultura, indústria e bio-terrorismo onde as limitações inerentes da tecnologia SPLF tem atrapalhado o desenvolvimento dos testes rápidos com desempenho aceitável. O desempenho do imunoensaio e características proprietárias fornecem aos licenciados potenciais e sócios estratégicos uma oportunidade substancial de mercado.

## APLICAÇÕES POTENCIAIS DE IVD PARA DPP

- Vírus de Hpatite C
- Vírus do papiloma humano
- Adenovírus
- Rotavírus
- RSV
- Sífilis
- Doença de Lyme
- Chagas
- Clamídia
- Gripe A/B
- HIV
- TB
- Estrepe Grupo A
- Doença dos Legionários
- Vírus Epstein Barr
- H piloro

## THE DUAL PATH PLATFORM (DPP™) IMMUNOASSAY

### THE NEW PATH TO RAPID TESTING

---

#### Javan Esfandiari

Senior Vice-President R&D,  
Chembio Diagnostic Systems

#### THE OPPORTUNITY

Chembio Diagnostic Systems, Inc. (Chembio) is entertaining commercial opportunities with IVD and other qualified companies that are seeking a platform through which to enter the point of care lateral flow rapid diagnostic test market or supplement their existing portfolio of POC products. On March 13, 2007 Chembio was granted U.S. patent #7189522 for its Dual Path Immunoassay Device, otherwise known as the Dual Path Platform (DPP™), a unique and innovative immunoassay system as described below. Additional patent protection is also pending both in the U.S. and worldwide.

Chembio is exploring out-licensing opportunities as well as collaborations for product design, development and contract manufacturing. Chembio is a fully integrated rapid diagnostic immunoassay developer and manufacturer located in Medford, NY, convenient to New York City and in close proximity to several major airports. Chembio's manufacturing facility is licensed by the US Food and Drug Administration as well as by the US Department of Agriculture and ISO 13.485 certification is pending. In 2006, the FDA approved Chembio's two pre-marketing approval applications for rapid HIV tests and at that same time Chembio entered into a marketing agreement with Inverness Medical Innovations for those products.

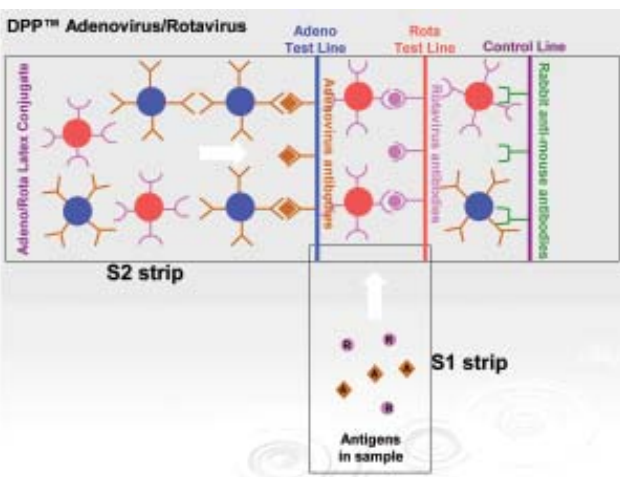
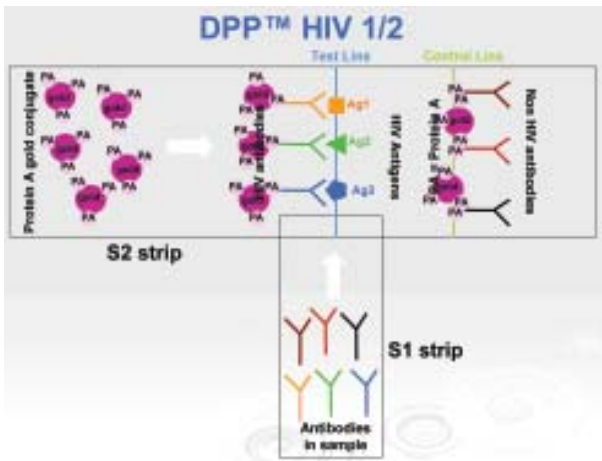
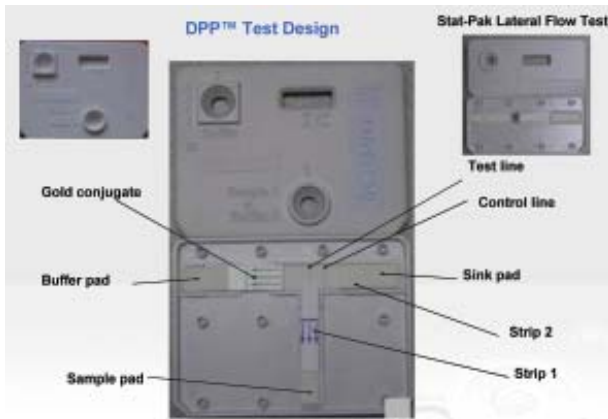
#### THE DPP™™ IMMUNOASSAY

##### TECHNOLOGY OVERVIEW:

Studies have shown that the DPP™ immunoassay is technologically superior to conventional single path lateral flow (SPLF) assays when it comes to detection capability and overall performance. The DPP™ is also outside of all standard SPLF intellectual property (IP) constraints and provides a complete freedom to operate. The DPP™ immunoassay has applicability for rapid point of care testing (POCT) over an extensive and diverse range of target analytes. DPP™ immunoassay applications are much broader than infectious disease rapid testing and can extend to areas such as environmental, forensic, veterinary and food testing.

Although practically any SPLF test platform can be developed on the DPP™ device, DPP™ immunoassay will most effectively be utilized for applications where the SPLF platform's inherent limitations in detection, sensitivity, sample control, and multiplexing simply cannot achieve an acceptable level of analytical performance.

The Dual Path Platform immunoassay employs separate membrane strips for sample migration and test reagents. The DPP™ immunoassay design allows for complete control and management of the sample flow, and as a result the immunological reaction is more efficient than conventional SPLF tests. These key technological features enable the DPP™ immunoassay to demonstrate improved detectability, sensitivity and specificity when compared with SPLF tests.



tests in which these materials migrate together. This technological difference accounts for a substantial portion of the improvement in sensitivity with tests employing the DPP™ immunoassay as compared with comparable SPLF tests. Initial data indicates that as much as 10-50 times over conventional SPLF assays has been observed in direct comparative studies. Specificity and sensitivity are also enhanced through the DPP™ immunoassay's ability to permit more effective binding of the analyte to the binding site in the test zone prior to the reaction of the conjugate marker with the test complex.

The DPP™ immunoassay technology can overcome another major limitation of conventional SPLF technology when large particle analytes are assayed (e.g., bacteria) – this limitation becomes apparent in this area as a result of aggregation/agglutination of sample material during migration in SPLF tests. In tests employing the DPP™ immunoassay, these larger particulate samples can be applied directly to the test zone of the DPP™ immunoassay device and are immobilized while the marker conjugate is free to migrate to the test zone without sample interference. This approach allows the DPP™ immunoassay to be extremely sensitive and specific.

### IN-HOUSE EVALUATION RESULT DPP™ HIV TEST JUNE 2006

DETECTION OF ANTIBODY TO HIV-1 IN SPECIMENS FROM INDIVIDUALS KNOWN TO BE INFECTED WITH HIV-1 AND AT HIGH RISK FOR INFECTION WITH HIV-1

Study Population	Samples	DPP™ HIV Test Reactive	Licensed EIA Repeatedly Reactive	Licensed WB Reactive	True Positive
Known Positive	812	810	810	810	810
High risk	776	36	36	35	36
Total	1588	846	846	845	846

The sensitivity of DPP™ HIV was 100% (846/846=100%)

Note: Frozen serum samples from Chembio US clinical trial (HIV 1/2 Stat-Pak and Sure Check HIV 1/2) used for this evaluation at Chembio.

PERFORMANCE OF DPP™ HIV TEST ON SPECIMENS FROM INDIVIDUALS PRESUMED TO BE NEGATIVE TO HIV-1 INFECTION

Study Population	Samples	DPP™ HIV Test Nonreactive	Licensed EIA Nonreactive	True Negative
Low-Risk	691	690	697	691
High-Risk	776	740	736	740
Total	1467	1430	1433	1431

The specificity of DPP™ HIV test was 99% (1430/1431=99.9%)

Note: Frozen serum samples from Chembio US clinical trial (HIV 1/2 Stat-Pak and Sure Check HIV 1/2) used for this evaluation at Chembio.

### THE DPP™ IMMUNOASSAY'S TECHNOLOGICAL ADVANTAGES: SENSITIVITY & SPECIFICITY ADVANTAGES

The use of separate and independent migration paths for the sample and conjugate is a fundamental difference and advantage in tests developed on the DPP™ immunoassay as compared with SPLF



**PERFORMANCE OF DPP™ HIV TEST ON SPECIMENS FROM NEGATIVE HIV-1 INDIVIDUALS FROM BLOOD BANK FLORIDA (MAY 2006)**

Study Population	Samples	DPP™ HIV Test Nonreactive	Liaison EIA Nonreactive	True Negative
Blood Bank Serum	322	322	322	322
Blood Bank Blood	235	235	235	235
Total	557	557	557	557

The Specificity of DPP™ Test was 100%(557/557=100%)

on paths, sorbent materials with different attributes such as pore size may be employed to permit faster migration without concern for conjugate migration requirements, which are usually quite different, resulting in a compromise and extensive blocking requirements in tests developed using conventional SPLF technology. Under this scenario in the DPP™ immunoassay, not only are both sensitivity and specificity enhanced, but also the time required for the assay to complete its interactions is substantially improved (reduced) due to more efficient background clearance and better uniformity and consistency of the migrating conjugate particles in the absence of the sample particles.

**USER-FRIENDLY TEST PROTOCOLS**

Tests developed on the DPP™ immunoassay are manufactured with a proprietary “built-in reaction timer”: initial observation of the test device will reveal colored lines; these lines will disappear once the sample has successfully completed its migration through the test zone.

At this point (usually with 2-4 minutes) the user may apply the appropriate conjugate. In SPLF tests where sample and conjugate migrate together, these steps are routinely performed in a sequence mode - sometimes immediate, sometimes with a delay - that frequently needs to be timed. However, with tests developed on the DPP™ immunoassay, the disappearance of the lines indicates that sample migration is complete. No external equipment, clocks, or timers are required—enhancing the DPP™ immunoassay’s capabilities as a field or bedside POCT.

**VL patient serum serially diluted with normal serum**

Sample No.	VL20 Dilution	Observer #1		Observer #2	
		DPP	LF	DPP	LF
4	1	+++	+++	+++	+++
2	4	+++	+++	+++	+++
20	8	+++	nt	+++	nt
5	16	+++	**	+++	**
15	32	+++	nt	**	nt
7	64	+++	**	**	*
3	128	**	*	**	*
1	256	**	-	**	*
18	512	+	nt	+	nt
6	1024	+	-	+	-
21	2048	+	nt	+	nt
22	4096	-	nt	-	nt
23	8192	-	nt	-	nt

Analytical sensitivity DPP™ Lateralflow Assay  
DPP™ Lateralflow showed 10-23 times higher sensitivity than LF Lateralflow test

**DPP™ Flu A vs. Lateral Flow Flu A**

	Buffer	1.9 x 10 <sup>11</sup>	1.9 x 10 <sup>10</sup>	1.9 x 10 <sup>9</sup>	1.9 x 10 <sup>8</sup>	1.9 x 10 <sup>7</sup>	1.9 x 10 <sup>6</sup>	1.9 x 10 <sup>5</sup>	1.9 x 10 <sup>4</sup>	1.9 x 10 <sup>3</sup>	1.9 x 10 <sup>2</sup>	1.9 x 10 <sup>1</sup>
DPP Flu A (Gold)	Reads +	0	88	87	81	54	22	11	5.0	3.1	0	0
Visual	Visual	-	+++	+++	+++	+++	**	+	+	+	+-	-
Commercial lateral flow test (visual only)	Visual	-	+++	+++	+++	**	**	+	-	-	-	-

Sample: ABI® Human Influenza A Purified Virus  
Catalog #: 10-210-000  
Virus Particle Count: 1.9 x 10<sup>11</sup> vpart/ml

All dilutions were done in buffer provided with the tests.  
Sample volume: 100 µl/test → DPP™ Flu A detection limit: 150 vpart (by visual)

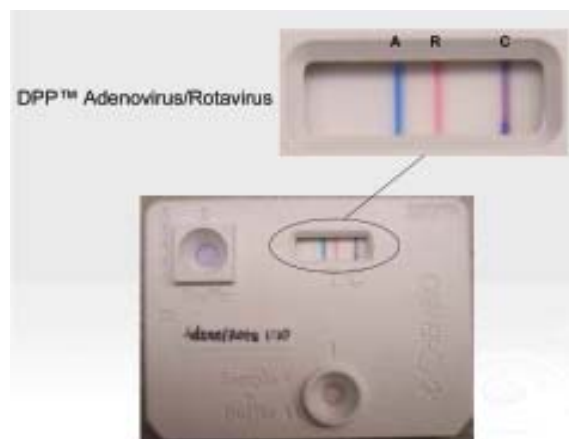
Reader cut-off: 2.0

Confidential information



**DECREASED OVERALL REACTION TIME**

Biological samples such as blood, feces, sputa, oral fluid, etc., tend to migrate more slowly in conventional SPLF assays. However, with the DPP™ immunoassay’s separate and independent migrati-



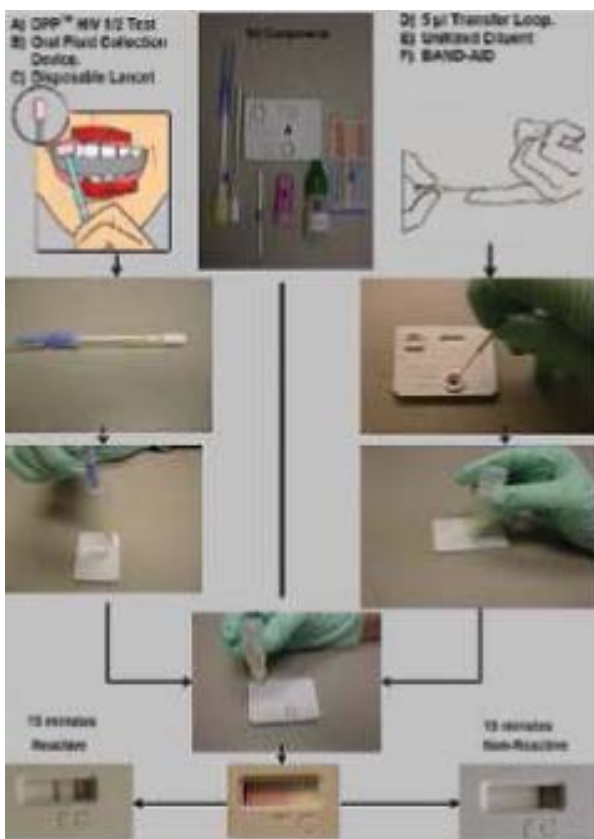
**ADAPTABLE TO MULTIPLE SAMPLE TYPES**

The dual, independent migration paths coupled with the resulting opportunity to employ different sorbent materials offers many possibilities for developing rapid tests on the DPP™ immunoassay. First, as stated above, it permits the use of a diverse range of sample types including but not limited to body fluids such as blood, serum, oral fluid, feces, sputum and urine.

The DPP™ immunoassay's unique technology allows for the testing of most ligands, not just biological samples.

In addition to the advantages already stated, minimal sample volumes are required in order to achieve high levels of sensitivity and specificity. Subsequently smaller quantities of reagents are required. This can lead to an overall cost reduction when patent-protected reagents are expensive and/or are in short supply.

**DPPTM HIV 1/2 STEP-BY-STEP PROCEDURE ORAL FLUID AND BLOOD / SERUM / PLASMA / SPECIMENS**

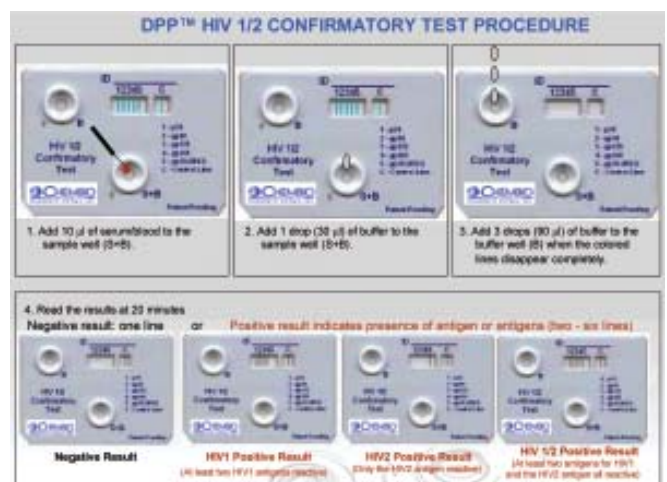


**MULTIPLEX CAPABILITY WITH CONFIRMATORY TESTING POTENTIAL AND QUANTIFIABLE RESULTS**

Cross-reactivity (i.e. false-positives) that often plagues conventional SPLF tests and limits their utility when multiple parameters are assayed, are virtually eliminated by Chembio's DPP™ technology. Sample material can be simultaneously and uniformly delivered to multiple test lines. This is enabled through independent analyte migration (without the conjugate). This results in more efficient binding and therefore, higher sensitivity as compared with SPLF assays.

Multiple conjugate labels including immunofluorescence (IFA) may be used with Chembio's patented DPPTM immunoassay platform. A reader may be used to provide quantifiable results...

Currently up to five (5) test lines can be simultaneously assayed using the DPP™ immunoassay technology. This capability can be further expanded.



## DPP'S IMPROVED BACKGROUND CLEARANCE FACILITATES USE WITH READER SYSTEM

Chembio has completed feasibility studies that establish the advantages of DPP with various desktop and handheld instruments. These reader systems can significantly enhance sensitivity, which is facilitated by the improved membrane clearance in DPP™ as compared with SPLF. These readers can also quantify, store and transmit test results.



## DIVERSE POTENTIAL APPLICATIONS

The DPP™ immunoassay can be used for a broad range of medical diagnostics including infectious diseases, cardiac, cancer, etc. Other applications include environmental testing, food safety, veterinary, agricultural, industrial and bioterrorism assays where the inherent limitations of SPLF technology have hindered the development of rapid tests with acceptable performance.

## THE DPP™ IMMUNOASSAY'S PERFORMANCE AND PROPRIETARY FEATURES PROVIDE PROSPECTIVE LICENSEES AND STRATEGIC PARTNERS A SUBSTANTIAL MARKET OPPORTUNITY.

- Potential IVD applications for DPP:
- Hepatitis C Virus
- Human Papilloma Virus
- Adenovirus
- Rotavirus
- RSV
- Syphilis
- Lyme Disease
- Chagas
- 12
- Chlamydia
- Influenza A/B
- HIV
- TB
- Group A Strep
- Legionnaires Disease
- Epstein Barr Virus
- H pylori

4 DE MAIO, 2006 / *May 4<sup>th</sup>*, 2006

CONFERÊNCIA

NOVOS ADJUVANTES E NOVAS FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Presidente Reinaldo Menezes Martins

Chefe da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

*CONFERENCE*

*NEW ADJUVANTS AND NEW WAYS OF DELIVERY*

*President Reinaldo Menezes Martins*

*Head of Clinical Studies of Bio-Manguinhos, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil*

ANEXO / *APPENDANT*

---

NOVOS ADJUVANTES E NOVAS FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO

*NEW ADJUVANTS AND NEW WAYS OF DELIVERY*

LORNEA. BABIUK

MESA REDONDA  
POLÍTICAS PÚBLICAS PARA O FORTALECIMENTO  
DA INDÚSTRIA DE IMUNOBIOLOGICOS NO BRASIL

Coordenação João Baptista Risi Jr.,  
Organização Panamericana de Saúde no Brasil, Brasília, Brasil

*ROUND TABLE*  
*PUBLIC POLICIES TO STRENGTHEN THE*  
*IMMUNOBIOLOGICALS INDUSTRY IN BRAZIL*

*Chair João Baptista Risi Jr.,*  
*Pan American Health Organization, Brasília, Brazil*

ARTIGO / PAPER

---

PROGRAMAS DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA  
PARA IMUNOBIOLOGICOS  
*PROGRAMS OF SCIENCE AND TECHNOLOGY*  
*FOR IMMUNOBIOLOGICALS*  
MOISÉS GOLDBAUM

REGULAÇÃO INTELIGENTE DO SETOR  
DE IMUNOBIOLOGICOS  
*INTELLIGENT REGULATION OF THE*  
*IMMUNOBIOLOGICALS SECTOR*  
FLÁVIA CARDOSO DE MELO

O PAPEL DO COMÉRCIO EXTERIOR E DA POLÍTICA  
INDUSTRIAL E TECNOLÓGICA  
PARA O FORTALECIMENTO DA INDÚSTRIA  
*THE ROLE OF FOREIGN TRADE,*  
*TECHNOLOGICAL AND INDUSTRIAL POLICY TO*  
*STRENGTHEN INDUSTRY*  
ADRIANA DIAFÉRIA

PAPEL DO PROGRAMA NACIONAL  
DE IMUNIZAÇÕES PARA O FORTALECIMENTO  
DA INDÚSTRIA DE VACINAS NO BRASIL  
*THE ROLE OF THE NATIONAL IMMUNIZATION*  
*PROGRAM TO STRENGTHEN THE VACCINE*  
*INDUSTRY IN BRAZIL*  
LUIZA DE MARILAC MEIRELES BARBOSA

## PROGRAMA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA PARA IMUNOBIOLOGICOS

---

### Moisés Goldbaum

Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos  
Estratégicos, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil

Para analisar o Programa de Ciência e Tecnologia para Imunobiológicos do Ministério da Saúde (MS) é necessária contextualizá-lo dentro das novas perspectivas da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTI/S) abertas e implementadas no âmbito do MS, nos últimos quatro anos.

Com a criação, em 2003, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) no Ministério da Saúde e da absorção no seu organograma do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), organizado em 2000, atendendo a antiga e reiterada demanda da comunidade de área de Ciência e Tecnologia, pôde-se executar a proposta de recolocar o MS no seio dos fóruns de definição e decisão das PNCTI/S. Este papel reitor do Ministério, permitindo a confluência das políticas de setores da governança brasileira, ou seja, de saúde, de ciência e tecnologia e de educação, já houvera sido praticado com sucesso no início do século passado, jamais fora exercitado desde a criação do atual MS.

O início do movimento de criação da SCTIE pode ser datado em fins do ano de 1994, por ocasião da realização da 1ª Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde, em Brasília. As proposições emanadas deste evento foram reiteradas na 2ª Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, realizada em 2004, Também na Capital Federal. Nestes eventos que contaram com ampla participação social, tradição maior de nossas conferências de saúde, pode-se expressar a consigna maior de que a “Política Nacional de Saúde é um componente da Política Nacional de Saúde”. Assim, estabeleceu-se que os ditames da condução das PNCTIS deveriam tomar como seu norteador os princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde, uma das conquistas mais inclusivas da sociedade brasileira.

Neste movimento, dois documentos basilares para reorganizar o campo da Ciência, Tecnologia e Saúde (CIT/S) foram elaborados e aprovados pela Conferência de 2004: “Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde” e “Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em saúde (ANPPS). Estes dois documentos oferecem os elementos para a condução das iniciativas no campo da PNCTIS no âmbito do MS, com ampla repercussão no seio da CTIS nacional. Esta nova estrutura possibilitou a retomada da programação que atendesse às concepções emanadas da Organização Mundial da Saúde, propondo um sistema no qual o planejamento, a gerência e o monitoramento das atividades de pesquisa em saúde considere a promoção e o apoio à pesquisa voltada ao desenvolvimento efetivo e equitativo da saúde nacional.

Paralelamente, o Brasil assiste à definição de inédita Política Industrial, Tecnológica e Comércio Exterior (PITCE), coordenada pela Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI). Criam-se, assim, condições privilegiadas para aproximar a Saúde de setores como da Indústria, do Comércio Exterior, da Agricultura, do Meio Ambiente, além de fortalecer as articulações desenvolvidas com aqueles de Ciência e Tecnologia e da Educação. Ressalte-se a relevância desse movimento na medida que um dos seus eixos estratégicos refere-se a “Fármacos e Medicamentos”, evidenciando a importância do setor saúde e a necessidade de sua vinculação e participação.

Ainda no plano da contextualização da nova plataforma de PNCTIS, devem ser destacadas iniciativas do MS que visaram a dar maior racionalidade e sua melhor interveniência. De um lado, o estabelecimento do Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde no âmbito do MS. Este Conselho, constituído e representado por todas as esferas do MS, seus institutos e suas

agências, vem a oferecer a possibilidade para a instituição de mecanismos de planejamento, monitoramento e reconhecimento mútuo das atividades e ações postas em prática nos diversas instâncias do ministério. Essas atividades, que sempre careceram de uma harmonização, com conseqüente dispersão de esforços e recursos, encontram no Conselho o “lôcus” para efetiva racionalização. De outro lado, duas ações são impulsionadas e facilitam a expressão do MS no debate da PNCTIS:

- o significativo incremento de recursos financeiros proporcionados pela SCTIE, por intermédio do DECIT, para o apoio e fomento à pesquisa na área de saúde. Destacando-se o fato de se tratar de recursos incrementais ao setor de C&T em saúde, houve um significativo aporte de recursos de 2004 até os dias de hoje. Se em 2003, tivemos a cifra de 3 milhões de reais, em 2004, este valor foi de 69 milhões, em 2005 de 71 milhões e para este ano de 2006, algo em torno de 101 milhões;
- e, a assinatura do Termo de Cooperação Técnica entre o MS e o MCT. Este termo, que se constitui em uma articulação necessária, permite imprimir mais visibilidade e conseqüência à desejada aproximação entre os setores de C&T e de saúde, com o envolvimento das agências do MCT, CNPq e FINEP, apresentando-as como importantes instâncias técnicas e políticas na orientação do fomento oferecido e na aproximação ao atendimento do papel reitor do MS na condução da PNCTIS. Vale dizer que se opera uma grande transformação no MS na forma de apoio, invertendo-se a lógica da “demanda por encomenda”, para aquela ditada por editais, respeitando a ANPPS.

Este cenário permite as formulações para a criação de Sistema Nacional de Inovação em Saúde onde se conjuga o alto dinamismo do setor, com altíssimo valor agregado, os elevados graus de inovação e inegável interesse social, político e econômico. A conjunção da PNCTIS e a PITCE estabelecem as condições para se pensar, elaborar e praticar políticas industriais e de inovação, onde se alojam perfeitamente as políticas na área de biotecnologia em saúde humana, privilegiando a produção de vacinas, imunobiológicos e novas tecnologias para o diagnóstico.

No campo da biotecnologia, a PITCE encontra no Fórum de Competitividade em Biotecnologia, dentro de

sua linha de estímulo às atividades portadoras de futuro o espaço privilegiado para a definição e condução de uma Política Nacional de Desenvolvimento da Biotecnologia. Neste fórum, reunindo todos os setores e atores envolvidos no campo da biotecnologia, analisa-se os elementos para o desenho dessa política voltados para os seguintes pontos:

- recursos humanos e infra-estrutura
- marcos regulatórios
- investimentos
- biotecnologia agropecuária
- biotecnologia industrial e outras aplicações
- com destaque para a **biotecnologia humana**, cujos desdobramentos propostos compreendem hemoderivados, kits diagnósticos, biomateriais e vacinas.

Os grupos de produtos já identificados, com base na lista de valores de importação/2004\*\*, em dólares americanos e que podem ser produzidos pela bioindústria nacional são os que se seguem:

Vacinas	133 milhões
Hemoderivados	118 milhões
Antibióticos	40 milhões
Hormônios	54 milhões
Enzimas	7 milhões

Em relação à produção de vacinas e imunobiológicos as estratégias propostas definem-se em:

- criação do programa nacional de competitividade em vacinas e imunobiológicos, visando não apenas à produção de vacinas conhecidas, mas também ao desenvolvimento de novas vacinas;
- elaboração e implantação de uma política de exportação para a produção nacional excedente;
- estímulo à criação de empresas nacionais de biotecnologia;
- incentivo aos investimentos em P&D no País pelos produtores nacionais e internacionais de vacinas e imunobiológicos; e
- estímulo a mecanismos eficientes de transferência de tecnologias para vacinas tecnologicamente avançadas.

A implementação dessas estratégias implica a:

- aliança entre os laboratórios públicos produtores de vacinas, com a definição de nichos de especialização entre eles;
- modernização organizacional gerencial e da estrutura jurídico-institucional desses laboratórios;

\*\* Fonte: SISCOMEX/MDIC

- capacitação de pessoal estratégico;
- certificação nacional e internacional das fábricas, segundo os princípios de biossegurança exigidos;
- apoio à indústria nacional do complexo produtivo da saúde, inclusive com financiamento de projetos de P&D;
- garantia de compra e outros incentivos; e,
- fortalecimento da capacidade de realização de ensaios clínicos (plataforma brasileira para ensaios clínicos), das capacidades produtiva e regulatória do Estado e da proteção à propriedade intelectual.

As ações em curso no que diz respeito às vacinas podem ser resumidas pela articulação das prioridades definidas no programa INOVACINA, do Ministério da Saúde, que compreendem a produção, entre outras, de vacinas (raiva, uso humano; meningite meningocócica B e C; raiva, uso animal, meningite meningocócica C conjugada; hepatite A e leishmaniose canina) envolvendo os nossos institutos como Butantã, Biomanquinhos, Adolfo Lutz, Tecpar, Centro Gonçalo Moniz/FIOCRUZ). Os recursos financeiros já disponíveis pelo MS comportam a cifra de 16 milhões de reais operados dentro do acordo de cooperação MS (DECIT/SCTIE)/MCT (FINEP).

Em relação aos hemoderivados, as prioridades estão voltadas para fatores de coagulação fatores VIII e IX; cola de fibrina e complexo protrombínico (empregados em portadores de hemofilia e outras doen-

ças e em situações hemorrágicas); albumina (usada em grandes queimaduras, insuficiência renal e hepática graves, etc.) e imunoglobulinas (úteis em casos de deficiências imunológicas e doenças auto-imunes). Destaque-se que destes hemoderivados apenas a albumina é de produção brasileira e ainda de forma bastante insuficiente.

Quanto aos kits diagnósticos, as prioridades encontram-se no desenvolvimento de reativos para diagnóstico da aids, hepatite B, Ttoxoplasmose; reativos para diagnóstico de doenças infecto-parasitárias, como malária, tuberculose; e doenças virais: dengue e rotavírus; e reativos para diagnóstico de doenças negligenciadas, como leishmaniose, leptospirose. Este setor apresenta uma forte dependência tecnológica. A maioria dos insumos, reagentes e equipamentos para diagnóstico são importados, com alto ônus para o sistema de saúde.

Cumprido, por fim, destacar a ação transversal implementada no âmbito do Fundo Setorial de Saúde que visa a estimular a Cooperação entre Institutos de Ciência e Tecnologia (ICT) e Empresas buscando a Inovação em Produtos Terapêuticos e Diagnósticos. A parceria proposta está voltada para a realização de projetos que permitam a implementação de atividades destinadas ao desenvolvimento tecnológico e à inovação relacionadas com: Fármacos e Medicamentos e Insumos, equipamentos e reativos (kits) para diagnóstico.



## PROGRAMS OF SCIENCE AND TECHNOLOGY FOR IMMUNOBIOLOGICALS

**Moisés Goldbaum**

*Secretary of Science and Technology and Strategic Inputs  
for Health, Ministry of Health, Brasília, Brazil*

*In order to analyze the Brazilian Health Ministry's Science and Technology Program for Immunobiological Products (MS), it is necessary to examine it within the new perspectives of the National Policy for Health Science, Technology (PNCTI/S) opened and implemented by the Health Ministry over the last four years.*

*With the creation, in 2003, of the Science, Technology and Strategic Consumables (SCTIE) in the Health Ministry and with the absorption in its organization chart of the Science and Technology Department (DECIT), organized in 2000, fulfilling an old and reiterated demand from the Science and Technology area community, it was possible to carry out a proposal for placing the Health Ministry at the head of PNCTI/S' definition and decision forums. Such role performed by the Health Ministry, allowing the confluence of Brazilian governing sectors policies, i.e., of health, science, technology and education, had already been successfully performed in the beginning of last century, but had never been exercised since the creation of the present Health Ministry.*

*SCTIE's creation movement started by the end of 1994, at the time when it was being held the I National Conference on Health Science and Technology, in Brasília. The propositions emanated from this event were reiterated in the II National Conference on Health Science and Technology, held in 2004, also in Brasília. In these events, which have counted with a substantial social participation, the greatest tradition of our health conferences, could be expressed that the "National Health Policy is a component of the National Health Policy". This way were established PNCTIS' governing rules, which should take as*

*its guidelines the National Health System, one of the most inclusive conquests of the Brazilian society.*

*In this movement, two basilar documents to reorganize CIT/S' field were elaborated and approved by the 2004 Conference: "Health Science, Technology and Innovation National Policy" and "National Agenda on Health Research Priorities" (ANPPS). These two documents provide elements for conducting the initiatives in PNCTIS' field within the Health Ministry, with a great repercussion in the core of the national CTIS. This new structure has made possible to restart a program which would fulfill the conceptions emanated from the World Health organization proposing a system in which the planning, management and monitoring of health research activities considers the research promotion and support aiming at the effective and equitable development of the national health.*

*On the other hand, Brazil awaits for the definition of an unprecedented Foreign Trade and Industrial and Technological Policy (PITCE), coordinated by ABDU (Brazilian Agency for Industrial Development). Therefore are created privileged conditions in order to approach the Health Ministry to other sectors such as Industry, Foreign Trade, Agriculture and Environment, in addition to strengthen the articulations developed with those sectors of Science, Technology and Education. It should be pointed out the relevance of this movement, since one of its strategic axles refers to "Pharmaceutical Products and Medications", evidencing the health sector importance and the need for its connection and participation.*

*Still in terms of the plan for the new PNCTIS' platform, it should be emphasized the Health Ministry's initiatives aiming at providing more ratio-*

nality and its best intervention. On the one side, the establishment of the Health Science, Technology and Innovation Board of the Health Ministry. Such Board, constituted and represented by all Health Ministry's spheres, its institutes and its agencies, offers the possibility for instituting mechanisms for planning, monitoring and mutual recognition of the activities and actions carried out in several instances of the Health Ministry. Such activities, which have always lacked harmonization, with a consequent dispersion of efforts and resources, have found in such Board the "locus" for their effective rationalization. On the other side, two actions are driven and facilitate the Health Ministry's expression in PNCTIS' debate:

- the significant increase of financial resources provided by SCTIE, through DECIT, for health research support and development. It should be pointed out the fact that in view of having additional resources for Health Science and Technology, there was a significant amount of resources from 2004 until nowadays. As a comparison, in 2003 we had a R\$ 3 million budget, in 2004 such amount went up to R\$ 69 million, in 2005 up to R\$ 71 million and in 2006 it reached R\$ 101 million.
- and the signature of the Technical Cooperation Deed by and between the Health Ministry and MCT. Such Deed, which constitutes a necessary articulation, provides more visibility and consequence to the desired approach between the Health Science and Technology sectors, with involvement of agencies of MCT, CNPq and FINEP, presenting them as important technical and political instances in the development guidance offered and in the approach to the Health Ministry's governing role in the conduction of PNCTIS. It should be pointed out that a great transformation is being carried out in the Health Ministry as support, inverting the "demand by order" logic, for the one published in Public Notices, being respected ANPPS.

This scenery provides for formulations for the creation of the National Health Innovation System, consisting of a mixture of the high dynamism of the sector, which has a very high aggregated value, with high degrees of innovation and an undeniable economic, political and social interest. The conjunction between PNCTIS and PITCE establish the conditions

in order to think, prepare and carry out industrial and innovation policies, where are perfectly included the biotechnology area policies in human health, being privileged the production of vaccines, immunobiological products and new technologies for the diagnosis.

In the biotechnology field, PITCE finds in the Biotechnology Competition Forum, within its line of encouragement to activities for the future, the privileged space for defining and conducting a National Policy on Biotechnology Development. In this forum, gathering all sectors and actors involved in the biotechnology field, are analyzed the elements for the design of such policy aiming the following points:

- Infrastructure and human resources
- Regulatory marks
- Investments
- Agriculture and cattle raising biotechnology
- Industrial biotechnology and other applications.
- With special emphasis for the **human biotechnology**, whose proposed developments consist of hemo-derivatives, diagnosis kits, biomaterials and vaccines.

The groups of products already identified, based on the 2004 Importation List<sup>2</sup>, in U.S. dollars, and which may be produced by the Brazilian bio-industry, are the following:

Vaccines	US\$ 113 million
Hemo-Derivatives	US\$ 118 million
Antibiotic	US\$ 40 million
Hormones	US\$ 54 million
Enzymes	US\$ 7 million

In relation to the production of vaccines and immunological products, the proposed strategies are the following:

- creation of the national competitiveness program in vaccines and immunobiological products, aiming not only at the production of known vaccines, but also at the development of new vaccines;
- preparation and implantation of an exportation policy for the exceeding Brazilian production.
- encouragement to the creation of national biotechnology companies;
- incentive to P & D investments in Brazil by the national and international producers of vaccines and immunobiological products; and

- encouragement to efficient mechanisms of transfer of technologies for technologically advanced vaccines.

The implementation of such strategies shall imply in:

- alliance among public laboratories for production of vaccines, with the definition of specialization sectors among them.
- modernization of management and of the legal institutional structure of these laboratories;
- strategic personnel qualification;
- national and international certification of the factories, according to required bio-security principles.
- support to the national industry of the health productive complex, inclusively with P&D projects financing;
- guarantee of purchase and other incentives; and
- strengthening of the capability of carrying out clinical essays (Brazilian platform for clinical essays), productive and regulatory capacities of the State and intellectual property protection.

The current actions regarding the vaccines may be summarized by the articulation of the priorities defined in the Health Ministry's INOVACINA Program, consisting of the production, among others, of recombinant vaccines, rabies, human use; B/C combined meningococcal; rabies, animal use; hepatitis A and canine leishmaniosis involving our institutes, such as Butantã, Biomanguinhos, Adolfo Lutz, Tecpar, Centro Gonçalo Moniz/FIOCRUZ. The financial resources already made available by the Health Ministry consist of R\$ 16 million, operated within the

Health Ministry cooperation agreement (DECIT / SC-TIE) and MCT (FINEP).

In relation to the hemo-derivatives, the priorities are for coagulation factors VIII and IX; fibrin glue and prothrombin complex (used for hemophilia and other diseases and in hemorrhagic situations); albumin (used for major burns, serious renal and hepatic failures, etc.) and immunoglobulines (useful in cases of immunological deficiencies and self-immune diseases). It should be pointed out that out of these hemo-derivatives, only albumin is made in Brazil and even in an insufficient manner.

As to the diagnostic kits, the priorities are in relation to the development of reagents for diagnosis of aids, hepatitis B, Toxoplasmosis; reagents for diagnosis of infecto-parasitic diseases, such as malaria, tuberculosis and viral diseases: dengue and rotavirus; and reagents for diagnosis of neglected diseases, such as leishmaniosis, leptospirosis. This sector presents a strong technological dependence. Most of the consumables, reagents and equipment for diagnosis are imported, with a high burden for the Health System.

At last, it is worthwhile emphasizing the transversal action implemented within the Health Sector Fund, aiming at encouraging the Cooperation between Science and Technology Institutes (ICT) and Companies, aiming at the Innovation in Therapeutic Products and Diagnosis. The proposed partnership is dedicated to the carrying out of projects for implementing activities destined to the technological development and to the innovation related with: Pharmaceutical Products and Medications and Consumables, equipment and reagents (kits) for diagnosis.

## A POLÍTICA INDUSTRIAL, TECNOLÓGICA E DE COMÉRCIO EXTERIOR E SEUS INSTRUMENTOS

### Adriana Diaféria

Em 2006, Coordenadora da área de biotecnologia, fármacos e medicamentos da Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI)

Em 2008, Diretora do Departamento de Economia da Saúde, na Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde

### RESUMO

O presente texto tem como objetivo apresentar os dados e informações que subsidiaram a estruturação da Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE), revelando a importância central da Inovação como elemento propulsor de desenvolvimento econômico e social do Brasil e indicando as áreas estratégicas com potencial de mudar o patamar de competitividade da indústria brasileira no cenário internacional nos próximos anos.

### ESTRUTURA DA APRESENTAÇÃO

- A justificativa da Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE)
- Institucionalidade da PITCE e papel da ABDI
- Eixos e programas da PITCE
- Incentivos à inovação:
  - lei de inovação (lei 10.973, de 2/12/2004)
  - “lei do bem” (lei 11.196, de 21/11/05)
- Macroprogramas ABDI
  - Indústria Forte
  - Inova Brasil
  - Iniciativa Nacional para Inovação (INI)

### PITCE

A inovação e diferenciação de produto é elemento central para a sustentação do crescimento. Empresas industriais que inovam e diferenciam produtos crescem mais, exportam mais, pagam maiores salários e apresentam melhores condições de trabalho. Nas condições atuais, a disputa concorrencial se dá em todos os mercados, interno e externo e por exemplo, às vezes é difícil saber onde foi realmente produzido um equipamento médico ou medicamento. Daí o objetivo de ser competitivo internacionalmente, disputando mercados onde estiverem. É isso que diferencia a Política atual das anteriores. Por isso, é Política Industrial e Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE).

### INOVAÇÃO PUXA O DESENVOLVIMENTO

- Pesquisa do IPEA sustenta o rumo das diretrizes da PITCE
- Maior conjunto de informações sobre a indústria brasileira jamais reunido
- PINTEC/IBGE; PIA/IBGE; RAIS/MTE; SECEX/MDIC; BACEN; MPOG (1996-2002)
- 95% do VTI; 72.000 empresas, 5,6 milhões de trabalhadores

- Categorização das empresas por estratégia competitiva e desempenho:
  - A) Firmas que inovam e diferenciam produto
    - Lançaram produto novo para o mercado
    - Obtiveram preço-prêmio nas exportações de no mínimo 30% com relação aos demais exportadores brasileiros do mesmo produto
  - B) Firmas especializadas em produtos padronizados
  - C) Firmas que não diferenciam produto e têm produtividade menor
- Exportadoras sem preço-prêmio (não incluídas no grupo acima)
- Não exportadoras com produtividade maior ou igual às exportadoras
- Não classificadas nas categorias anteriores

### PERFIL DAS EMPRESAS

	Total de empresas	Pessoal ocupado (média)	% do faturamento	% do emprego	Produtividade (R\$ 1000)
Inovam e diferenciam produto	1.199 (1,7%)	545,9	25,9%	13,25%	74,1
Especializadas em produtos padronizados	15.311 (21,3%)	158,1	62,6%	48,7%	44,3%
Não diferenciam produtos e têm produtividade menor	55.486 (77,1%)	34,2	11,5%	38,2%	10,0
<b>Total</b>	<b>71.996</b>		<b>100%</b>	<b>100%</b>	

### INOVAR É BOM PARA OS SALÁRIOS

	Remuneração (R\$ mil)	Escala (anos)	Tempo de emprego (meses)	Promoção salarial (%) *
Inovam e diferenciam produto	1.255,00	9,13	54,09	23
Especializadas em produtos padronizados	749,00	7,64	43,90	11
Não diferenciam e têm produtividade menor	431,00	6,89	35,41	0

(\*) Isola o efeito da inovação e diferenciação sobre os salários, via controle de 200 variáveis, como faturamento, número de trabalhadores, setor, localização, coeficiente de exportação etc.

### ESFORÇO PARA INOVAR P&D INTERNO / FATURAMENTO

Inovam e diferenciam produtos	3,06
Especializados em produtos padronizados	0,99
Não diferenciam produtos e têm produtividade menor	0,39
<b>Total da Indústria</b>	<b>0,7*</b>

(\*) Alemanha: 2,7% França: 2,5%

### ESFORÇO PARA INOVAR

#### É MAIOR NAS EMPRESAS NACIONAIS

As empresas nacionais investem **80,8%** mais em P&D interno como proporção do faturamento do que as filiais das estrangeiras.

Esforço inovativo = gastos internos de P&D / faturamento.

- Dado bruto médio por empresa às nacionais: 0,75%; TNCs: 0,62%
- Análise probabilística a partir de consolidação firma a firma, controlando cerca de 200 variáveis de esforços nacionais 80,8% maior
- faturamento, setor, pessoal, coeficientes de exportação e importação etc
- TNCs: menos gastos internos e mais aquisições externas
- TNCs: impacto positivo sobre o esforço inovativo das nacionais

- + 1% de part. mercado das TNCs = + 9% gasto total de P&D das nacionais
- + 1% de gasto de P&D num setor = + 4% gasto P&D das nacionais
- 79% das TNCs não inovam e diferenciam produto
- Esforço tecnológico concentrado nas matrizes
- Subsidiárias brasileiras estabelecidas para o mercado interno

### INOVAR AJUDA A EXPORTAR

O Brasil é muito competitivo nas exportações de *commodities* e produtos padronizados.

- *Commodities* primárias → cerca de 40% do total exportado no Brasil
- Produtos de alta e média intensidade tecnológica → cerca de 30%
- 60% das exportações mundiais → produtos de alta e média intensidade tecnológica
- *commodities* → 13%

A inovação tecnológica impulsiona exportações de maior valor agregado.

Firmas que inovam têm probabilidade 16% maior de serem exportadoras.

As mais inovadoras exportam mais: comércio de produtos com maior conteúdo tecnológico apresentam maiores taxas de crescimento em nível internacional.

Inovação de produto e preço-prêmio estão correlacionados.

## INVESTIMENTO DIRETO BRASILEIRO NO EXTERIOR

Internacionalização de empresas brasileiras faz bem para as exportações e para os empregos.

US\$ 13,7 bilhões de investimentos diretos (ID) da indústria brasileira no exterior (2003).

Salários médios

- Firmas com investimento direto no exterior: R\$ 1.318,40
- Firmas sem investimento no exterior: R\$ 505,60
- Firmas com ID nos EUA e Europa: 17,4% e 14,0% a mais de chance de exportarem com preço-prêmio

A internacionalização é um dos caminhos para o fortalecimento, crescimento, inovação e diferenciação de produtos das firmas industriais brasileiras.

## INVESTIMENTO DIRETO BRASILEIRO NO EXTERIOR

Média aritmética de 2.000

Participação no total da indústria (%)				
Tipos de firmas	Número de firmas	Emprego	Faturamento	Exportações
Brasileiras sem IDE	70.124 (97,4%)	75,9	42,2	25,6
Brasileiras com IDE	297 (0,4%)	9,02	25,1	36,5
Transnacionais	1.556 (2,2%)	15,01	32,7	37,9
Total	71.996 (100%)	100	100	100

## O QUE A PESQUISA MOSTRA

Inovar e diferenciar produtos é o caminho para a indústria brasileira ganhar maior destaque no cenário mundial.

Firmas que inovam e diferenciam produtos representam 26% do faturamento da indústria

- 39% delas realizaram mudanças na estratégia corporativa

Inovação não é prerrogativa exclusiva de grandes empresas nem de determinados setores.

Parcela do empresariado está conectada com as transformações e oportunidades abertas no mundo, inovando e diferenciando produtos, buscando seu lugar na competição internacional.

Inovação gera efeitos positivos sobre salários, exportações, produtividade, crescimento das empresas.

Política Industrial relevante está orientada para fortalecer estratégias competitivas marcadas pela inovação e devem ajudar a disseminar a cultura da inovação.

## PITCE: INDUZIR NOVO PATAMAR COMPETITIVO NA INDÚSTRIA

### POLÍTICAS ANTERIORES

- Anos 60/70: foco na construção de setores (fábricas)
- Anos 90: abertura comercial e ações fragmentadas
- “a melhor política industrial é não ter política industrial”

### PITCE

- Perseguir padrões de competitividade internacional
- Incentivar a indústria a inovar e diferenciar produtos para concorrer num patamar mais elevado, mais dinâmico, de maior renda e mais virtuoso socialmente
- Extrapolar muros das fábricas; considerar a eficiência de toda a atividade envolvida
- Negócio é mais do que produção física: P&D, concepção e projeto de produto, *design*, certificação, distribuição, marca

### DESAFIOS

- Recuperar a prática de formular e gerenciar política industrial e tecnológica integrada Integrar e coordenar instrumentos e órgãos do Estado MDIC, MF, MPOG, MCT, MAPA, MRE, MIN, MS, BNDES, FINEP, APEX, SEBRAE, Agências Reguladoras, CNPq / CAPES / FAPes...
- Aumentar o investimento privado em P&D
- Aumentar a inovatividade das empresas brasileiras
- Aumentar o porte das empresas brasileiras

### OPORTUNIDADES

- Base científica que pode ser acionada para desenvolvimento tecnológico e inovação
- Fundos setoriais
- Base industrial com razoável escala para padrões de países emergentes

- Compras governamentais
  - Prominp / compras da Petrobras
  - Tecnologias e oportunidades emergentes
  - Biotecnologia/nanotecnologia/software/biomassa e energias renováveis/atividades derivadas do protocolo de Quioto

## MISSÃO E OBJETIVOS DA ABDI

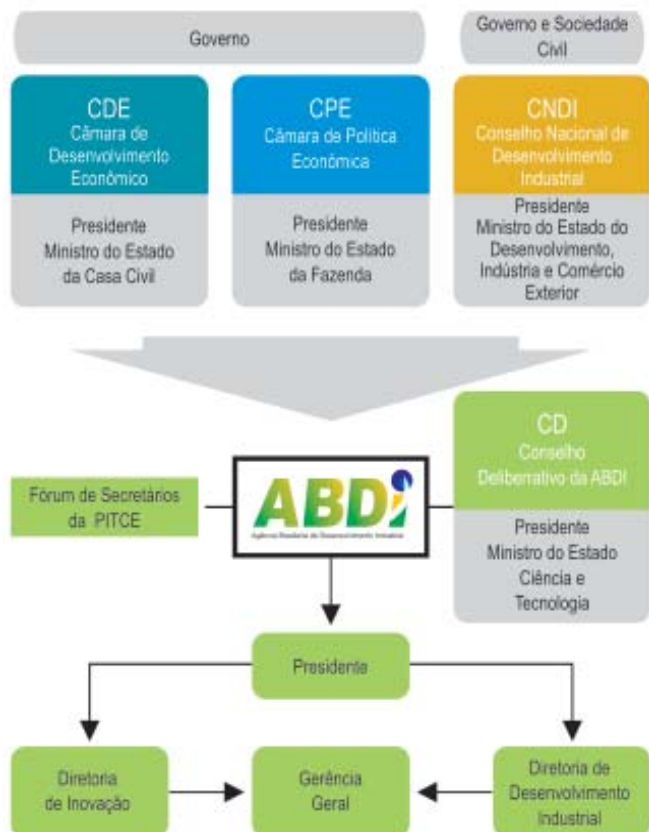
### MISSÃO

Promover o desenvolvimento industrial e tecnológico brasileiro, por meio do aumento da competitividade e da inovação.

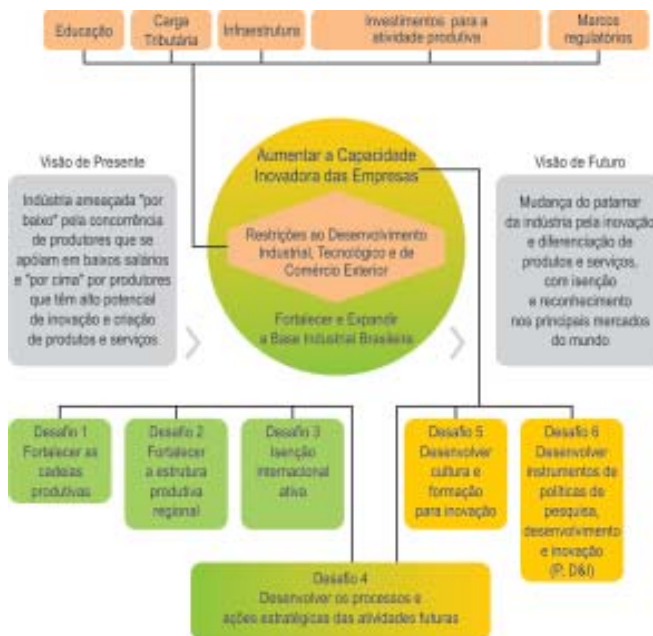
### OBJETIVO GERAL

Articular, coordenar e promover a execução da PITCE em interação com os diversos órgãos públicos e com a iniciativa privada.

## INSTITUCIONALIDADE



## VISÃO GERAL DA ESTRATÉGIA



**VISÃO DE PRESENTE** - Indústria ameaçada “por baixo” pela concorrência de produtores que se apóiam em baixos salários e “por cima” por produtores que têm alto potencial de inovação e criação de produtos e serviços.

**VISÃO DE FUTURO** - Mudança do patamar da indústria pela inovação e diferenciação de produtos e serviços, com inserção e reconhecimento nos principais mercados do mundo.

### APITC SE ARTICULA EM TRÊS PLANOS

#### LINHAS DE AÇÃO HORIZONTAIS

- Inovação e desenvolvimento tecnológico
- Inserção externa
- Modernização industrial
- Ambiente institucional / investimento, capacidade

#### OPÇÕES ESTRATÉGICAS

- Semicondutores (aplicação específica), software, bens de capital, fármacos e medicamentos
- Atividades portadoras de futuro
- Biotecnologia, nanotecnologia, biomassa e energias renováveis

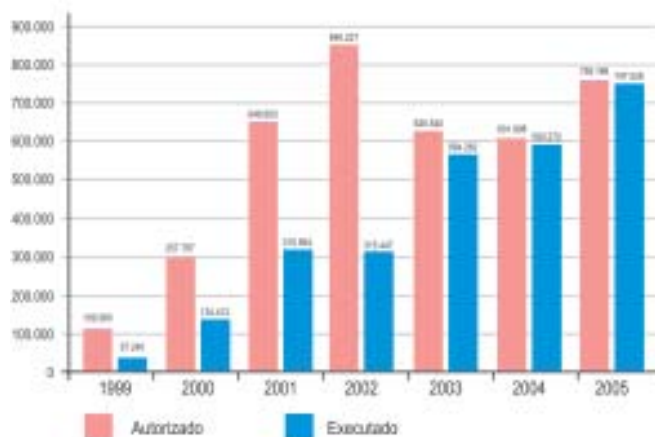
### INOVAÇÃO E DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO

#### LEIS DE INOVAÇÃO E DE BIOSSEGURANÇA, LEI DO BEM

- Lei 11.196 de 21/11/05 (“Lei do Bem”) - incentivos à inovação (automáticos)
- Apoio a P&D (R\$ 1,8 bi só em programas BNDES e Finep)
- Nova linha BNDES, ProFarma P,D&I, Pró-Inovação Finep e outros – redução do custo e risco para inovação (médias/grandes empresas).
- Pappo / Finep + Fapes: R\$ 1 bilhão em 2006 (redução de risco para micro e pequenas empresas)
- Juro Zero para pequenas empresas (em expansão – depende de contrapartidas estaduais)
- Fundos Setoriais (execução de 99%)
- Fundo de capital empreendedor para apoio a empresas de base tecnológica (ABDI/Finep)
- Reestruturação do INPI (INPI sem papel - registro de marcas pela internet)
- Fortalecimento da infra-estrutura para TIB (tecnologia industrial básica)
- Programa nacional de revigoração da rede brasileira de metrologia

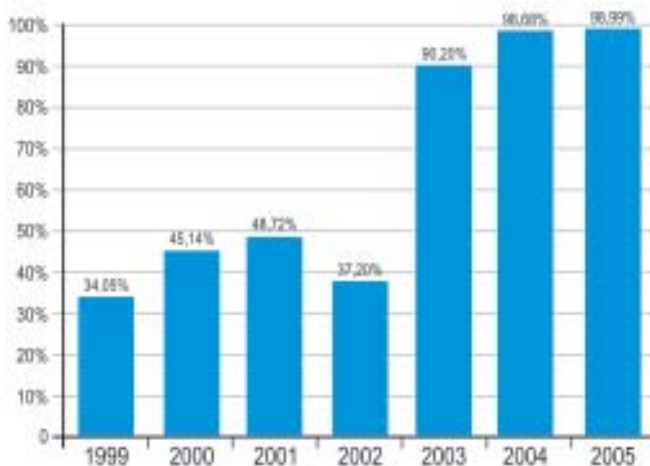
- Criação de laboratórios de metrologia química e de novos materiais
- Modernização e articulação dos centros de pesquisa
- Laboratório de análises pré-clínicas; prototipação, Proinco / BNDES
- Programas para áreas especiais (ex.: aeroespacial / satélites, computador popular, Prominp etc.)

### EVOLUÇÃO DOS FUNDOS SETORIAIS AUTORIZAÇÃO E EXECUÇÃO ORÇAMENTÁRIA



### EVOLUÇÃO DA EXECUÇÃO DOS FUNDOS SETORIAIS

#### FUNDOS SETORIAIS EVOLUÇÃO DE PERCENTUAL EXECUTADO - 1999 A 2005





## INSERÇÃO EXTERNA / EXPORTAÇÕES

### PROGRAMA BRASIL EXPORTADOR

- Financiamento, seguro, simplificação, desoneração tributária, aduana expressa
- Ventos de distribuição e negócios no exterior (MDIC/APEX)
  - EUA (16/5/2005 – 112 empresas), Alemanha (1o Semestre 06), Dubai, Rússia, China, Áf.do Sul
- RECAP - programa plataformas de exportação (desoneração) / Lei do Bem
  - Melhoria da imagem externa do Brasil
- Marca Brasil, promoções Apex / MRE / Min. Turismo
- Indicações de origem (café, carne, cachaça, biomas etc.)
  - Promoção comercial e prospecção de mercados / Apex
  - Internacionalização de empresas brasileiras
- Financiamento de ativos e consolidação de marcas (BNDES)

### MODERNIZAÇÃO INDUSTRIAL

#### MODERNIZAÇÃO DE EQUIPAMENTOS

- Modermaq
- Programa bens de capital por encomenda / prestadores de serviço
  - Programas de certificação de produto
- Software, florestal e mais 55 produtos

#### FORTALECIMENTO DA PEQUENA E MÉDIA EMPRESA / APLs

##### MODERNIZAÇÃO DE ORGANIZAÇÃO / GESTÃO / DESIGN

- Cartão BNDES / giro Caixa
- Articulação dos diferentes programas nos APLs / sinergia entre os programas
- GTP-APL (Coord. MDIC)
- PEIEX - programa extensão industrial exportadora (MDIC)
- Capacitação (MDIC/Sebrae/...)
- Inovação tecnológica em APLs (Finep)
- Bônus de metrologia
- Bônus de certificação (70% custo) / 53 categorias de produtos

## AMBIENTE INSTITUCIONAL / INVESTIMENTO

### APOIO AO INVESTIMENTO / DESONERAÇÃO

- Desoneração do IPI para equipamentos (18 meses antes do cronograma inicial)
  - Nova sistemática de recolhimento do IPI, sistemática Cofins
  - Redução do II p/ eqtos sem similar nacional, 1.251 ex-tarifários (jan-nov 2005)
  - Depreciação acelerada, programa pré-empresa
  - Financiamento a eqto importado sem similar nacional (BNDES)
  - Prominp-Recebíveis: antecipação de recebíveis contratuais (dez 05)
    - Simplificação da abertura e fechamento de empresas
    - Financiamento para aumento de capacidade
    - Simplificação aduaneira / regime aduaneiro espacial
    - Instalação da sala do investidor (PR)
  - Agenda de atração de investimentos em áreas-chave
  - Política para transnacionais: atrair centros de desenvolvimento
- ABDI, CNDI e Fórum de Secretários

### OPÇÕES ESTRATÉGICAS BASEADAS EM ATIVIDADES:

- Portadoras de dinamismo crescente e sustentável
- Responsáveis por parcelas expressivas do investimento internacional em P&D
- Promotoras de novas oportunidades de negócios
- Envolvidas diretamente com a inovação de processos, produtos e formas de uso
- Capazes de adensar o tecido produtivo
- Importantes para o futuro do País
- Com potencial para o desenvolvimento de vantagens comparativas dinâmicas

### OPÇÕES ESTRATÉGICAS

#### SEMICONDUCTORES

- Atração de investimento direto externo
- Aduana rápida (novo Recof)
- 1º investimento: SMART (memórias e módulos)
- Possível *foundry* para ASICs (eletr. embarcada)
- Capacitação local

- *Design houses* (5 centros vencedores)
- Editais Finep para co-projeto de chips (R\$8 mi)
- Formação de recursos humanos (CNPq)

#### SOFTWARE

- Exportação (produtos e serviços)
- Repes; PSI Apex; PDS ABDI
- Fortalecimento da indústria
- Financiamento (novo Prosoft: produção, “risco”, comercialização, exportação)
  - 71 operações até jan06, investimento de R\$ 284 mi
  - Via Cartão BNDES: 232 op.e R\$3,8mi/mar 03-jan 06
- Apoio a fusão de empresas
- Certificação, biblioteca de components
- Áreas de futuro: *grid*, alto desempenho, visualização, segurança

#### BENS DE CAPITAL

- Facilitar a aquisição de máquinas e equipamentos por todos os segmentos da economia (Modernaq, Cartão BNDES e outros)
- Modernaq: 5.194 operações, R\$ 2,2 bi em créditos até dez/05
- Esforços de comercialização internacional (Apex)

#### FÁRMACOS E MEDICAMENTOS

- Estimular a produção de fármacos e medicamentos: Genéricos, alto impacto na saúde pública (doenças negligenciadas, DST/AIDS, alto custo), vacinas, radiofármacos e hemoderivados
- Profarma: 33 op, investimentos R\$1,69 bi (jan06)
- Apoio a centros de P&D (ex:CDTS/Fiocruz, UFC, IPEPATRO)
- Modernizar laboratórios públicos

#### ATIVIDADES PORTADORAS DE FUTURO

##### BIOTECNOLOGIA

- Investimentos em infra-estrutura
- Fórum de competitividade
  - Infra-estrutura, recursos humanos, investimentos, bio animal, bio vegetal, química de espécies renováveis
  - Apoio a centros de excelência ligados à geração de negócios
  - Iniciativa Nacional em Fármacos e Biotecnologia da ABDI

- Política de Desenvolvimento da Biotecnologia (Decreto nº 6.041/07)
- Comitê Nacional de Biotecnologia

#### NANOTECNOLOGIA

- Fortalecimento da rede brasileira
- R\$ 75 milhões em editais
- Articulação de programa nacional

#### ENERGIAS RENOVÁVEIS

- Estímulo ao desenvolvimento de novas alternativas tecnológicas

#### VALORIZAÇÃO DOS SETORES TRADICIONAIS

##### AMPLIAR A COMPETITIVIDADE VIA

Linhas de ação horizontais

Integração com as opções estratégicas

- Microeletrônica, software, bens de capital
- Integração com atividades portadoras de futuro
- Biotecnologia, nanotecnologia, biomassa

Articulação na ABDI e nos Fóruns de Competitividade.

#### ABDI - MACRO PROGRAMAS MOBILIZADORES

##### MACROPROGRAMAS MOBILIZADORES

- São ações ou iniciativas capazes de arregimentar, aglutinar, organizar e por em movimento o potencial nacional disponível numa ação efetiva, visando o desenvolvimento industrial brasileiro



## ABDI - MACRO PROGRAMAS MOBILIZADORES

### MACROPROGRAMAS MOBILIZADORES

- São ações ou iniciativas capazes de arregimentar, aglutinar, organizar e por em movimento o potencial nacional disponível numa ação efetiva, visando o desenvolvimento industrial brasileiro



### SÍNTESE

A PITCE se baseia num conjunto articulado de medidas que buscam a mudança do patamar competitivo da indústria brasileira

Voltada para o futuro – o que queremos do País?  
Integração das ações governamentais e interação com o setor privado, comunidade científica e tecnológica e trabalhadores

- Diretrizes alinham os diversos entes do governo federal
- Sinalizam para os níveis estadual e municipal
- Sinalizam para a iniciativa privada
- Fazendo escolhas, incorporando riscos
- Avaliando o desempenho dos programas e da política

### MAIORES DETALHES

#### DIRETRIZES E PROGRAMAS DA PITCE:

- [www.abdi.com.br](http://www.abdi.com.br)
- [www.desenvolvimento.com.br](http://www.desenvolvimento.com.br)
- [www.mct.gov.br](http://www.mct.gov.br)
- SALERNO, Mario S. A política industrial, tecnológica e de comércio exterior do governo federal. Revista Parcerias Estratégicas, CGEE, n.19, p.13-36, dez.2004 ([www.cgee.org.br](http://www.cgee.org.br))

#### SOBRE A PESQUISA IPEA:

- DE NEGRI, João A.; SALERNO, Mario S., eds. Inovações, padrões tecnológicos e desempenho das firmas industriais brasileiras. Brasília, Ipea, 2005. ([www.ipea.gov.br](http://www.ipea.gov.br)).

## THE INDUSTRIAL, TECHNOLOGICAL AND FOREIGN TRADE POLICY AND ITS INSTRUMENTS

*Adriana Diaféria*

*In 2006, Coordinator of Biotechnology, Pharmaceutical and Drugs, Brazilian Agency for Industrial Development (ABDI), Brasília, Brazil*

*In 2008, Director of the Health Economy Department, in the Secretary of Science and Technology and Strategic Inputs for Health, Ministry of Health, Brasília, Brazil*

### ABSTRACT

*The objective of this text is to present the data and information that subsidized the structuring of the Industrial, Technological and Foreign Trade Policy (PITCE), disclosing the core importance of Innovation as a propelling element of the social and economical development of Brazil and pointing out the strategic areas with potential to change the competitiveness level of the Brazilian industry in the international scenario in the following years.*

### STRUCTURE OF PRESENTATION

- *The reason for the Industrial, Technological and Foreign Trade Policy (PITCE)*
- *PITCE'S Institutionalization and ABDI'S role*
- *PITCE'S axes and programs.*
- *Incentives to innovation*
  - *Innovation law (Law 10,973 of December 2, 2004)*
  - *"Assets law" (Law 11,196, of November 21, 2005)*
- *ABDI'S Macro programs*
  - *Strong industry*
  - *Inova Brasil*
  - *National initiative for Innovation (INI)*

### THE REASON FOR PITCE

*The product innovation and differentiation is the core element to support the growth. Industrial companies that innovate and differentiate products grow further, export further, pay higher wages and have better work conditions. Under current conditions, the competition occurs in all internal and external markets – e.g., sometimes it is difficult to know where a medical equipment or medicine was really produced. The objective of being internationally competitive, contending for markets where they are derived from it. This is what differentiates the current Policy from the previous ones. Due to this fact, it is an Industrial plus Technological plus Foreign Trade Policy (PITCE).*

### INNOVATION ENCOURAGES DEVELOPMENT

- *Ipea's research supports the direction of PITCE'S guidelines*
- *It is the hugest data basis on the Brazilian industry ever*
- *PINTEC/IBGE; PIA/IBGE; RAIS/MTE; SECEX/MDIC; BACEN; MPOG (1996-2002)*
- *95% of VTI; 72,000 companies, 5.6 million workers*
- *Rating of companies pursuant to competitive strategy and performance:*
  - A) *Companies that innovate and differentiate product*

*This text reflects the transparencies presented in the I International Symposium on Immunobiologics and Human Health of Bio-Manguinhos, which were produced based on the studies and works carried out by Professor Mario Sérgio Salerno (USP), along the implantation of the initial phases of the PITCE, as confirmed at the end of this text.*

- Released a new product in the market;
  - Received a premium price in the exports of at least 30% compared to other Brazilian exporters of the same product
- B) Companies specialized in standardized products
- Exporters without premium price (not included in the above mentioned group)
  - Non exporters with productivity equal or superior to exporters
- C) Companies that do not differentiate product and have a smaller productivity
- Not classified in the previous categories. (Footnotes)

**COMPANIES' PROFILES**

	Total Companies	Basic Personnel (average)	% Revenue	% Employment	Productivity (R\$ 1000)
Innovate and differentiate products	1,199 (1.7%)	545.9	25.9%	13.25%	74.1
Specialized in standardized products	15,311 (21.3%)	158.1	62.6%	48.7%	44.3%
Do not differentiate products and have lower productivity	55,486 (77.1%)	34.2	11.5%	38.2%	10.0
<b>Total</b>	<b>71,996</b>		<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>(R\$ 1000)</b>

**INNOVATING IS GOOD FOR WAGES**

	Remuneration (R\$/month)	School Degree (years)	Employment Term (months)	Salary Premium (%) *
Innovate and differentiate products	1,255.00	9.13	54.00	23
Specialized in standardized products	749.00	7.64	43.90	11
Do not differentiate and have lower productivity	431.00	6.89	35.41	0

(\*) Isolates the innovation and differentiation effect on salaries by controlling 200 variables, such as invoicing, number of employers, sector, local, export coefficient, etc.

**EFFORT TO INNOVATE  
DOMESTIC R&D / REVENUE**

<b>Innovate and differentiate products</b>	<b>3.06</b>
<b>Specialized in standardized products</b>	<b>0.99</b>
<b>Do not differentiate and have lower productivity</b>	<b>0.39</b>
<b>Industry Total</b>	<b>0.7*</b>

(\*) Germany: 2.7% France: 2.5%

**EFFORT TO INNOVATE  
IS GREATER IN DOMESTIC COMPANIES**

The national companies invest 80.8% more in internal R&D as a proportion of the revenue, than the foreign companies' branches

Innovative effort = internal expenses of R&D / Revenue.

- Average Gross data per company à Domestic: 0.75%, TNCs: 0.62%
- Probability analysts after consolidation of a firm by firm basis, controlling about 200 variables à Domestic effort 80.8% greater
- Revenue, sector, personal, export coefficients and import etc
- TNCs: Less domestic expenses plus external purchases
- TNCs: positive impact on the innovative effort of the national companies
- + 1% of market share of TNCs = + 9% total charge of R&D of the national companies
- + 1% of charges of R&D in a sector = + 4% charge R&D of the domestic companies.
- 79% of TNCs do not innovate and differentiate product
- Technological effort focused on matrixes
- Brazilian subsidiaries organized to domestic market

**INNOVATING HELPS TO EXPORT**

Brazil is quite competitive in the exportation of commodities and standardized products

Primary Commodities → 40% of the total exported in Brazil → High and medium technological intensity products → around 30%

60% of the world exports → High and medium technological intensity products

→ commodities à 13%

The technological innovation stimulates the exportation of higher value added

Companies that innovate are 16% more likely to be exporters

The most innovative export more: trade of products with larger technological content shows larger growth rates at the international level

Product Innovation and premium price are associated.

## BRAZILIAN DIRECT INVESTMENT ABROAD

*The internationalization of Brazilian companies is good for exports and employment*

*US\$ 13.7 billion of direct investments (ID) of the Brazilian industry abroad (2003)*

*Medium wages*

- *Companies with direct investment abroad: R\$ 1,318.40*
- *Companies without investment abroad: R\$ 505.60*

*Companies with ID in the USA and Europe: 17.4% and 14.0% additional chance of exporting with premium price*

*The internationalization is one of the ways to strength, grow, innovate and differentiate products of the Brazilian industrial firms*

## BRAZILIAN DIRECT INVESTMENT ABROAD

*Arithmetic average of 2,000*

Share in Industry, Total (%)				
Type of Companies	Number of companies	Employment	Income	Exports
Brazilian, without IDE	70,124 (97.4%)	75.9	42.2	25.6
Brazilian, with IDE	297 (0.4%)	9.02	25.1	36.5
Transnational	1,556 (2.2%)	15.01	32.7	37.9
Total	71,996 (100%)	100	100	100

## WHAT RESEARCH SHOWS

*Innovating and differentiating products is the solution for the Brazilian industry reaching an outstanding position in the world scenario*

*Companies that innovate and differentiate products represent 26% of the industry's revenue*

- *39% of them accomplished changes in the corporate strategy*

*Innovation is not the exclusive prerogative of large companies or certain sections*

*A number of entrepreneurs are aware of the transformations and opportunities disclosed in the world, innovating and differentiating products, looking for its place in the international competition*

*Innovation generates positive effects on wages, exports, productivity, and growth of companies.*

*A relevant Industrial Policy is directed to strengthen competitive strategies marked by innovation and it shall support the dissemination of the innovation culture.*

## PITCE: INDUCE A NEW

### COMPETITIVE LEVEL IN THE INDUSTRY

#### FORMER POLICIES

*60's and 70's: focus on the construction of industries (plants)*

*90's: commercial opening and partitioned actions "the best industrial policy is to do not have an industrial policy"*

#### PITCE

*Look for international competitiveness standards*

*Encourage industry to innovate and differentiate products to compete at a higher and more dynamic level, with a higher income and more socially virtuous.*

*Extrapolate plant walls; consider the efficiency of all activity involved.*

- *business is more than physical production: R&D, conception and product project, design, certification, distribution, brand*

#### CHALLENGES

- *Recover the practice of developing and managing an integrated industrial and technological policy*
- *Integrate and coordinate State bodies and instruments MDIC, MF, MPOG, MCT, MAPA, MRE, MIN, MS, BNDES, FINEP, APEX, SEBRAE, Regulatory Agencies, CNPq / CAPES/FAPes...*
- *WPB Participações e Empreendimentos S.A.*
- *Increase the Brazilian companies' innovation*
- *Increase the Brazilian companies' size*

#### OPPORTUNITIES

*Scientific basis that can be driven for the technological development and innovation*

#### Sectorial Funds

*Industrial basis with reasonable scale for emerging countries standards*

#### Government purchases

- *Prominp / Petrobras' purchases Emerging technologies and opportunities*
- *Biotechnology/nanotechnology /software/biomass and renewable energies /activities resulting from the Kyoto Protocol.*

#### ABDI'S MISSION AND OBJECTIVES

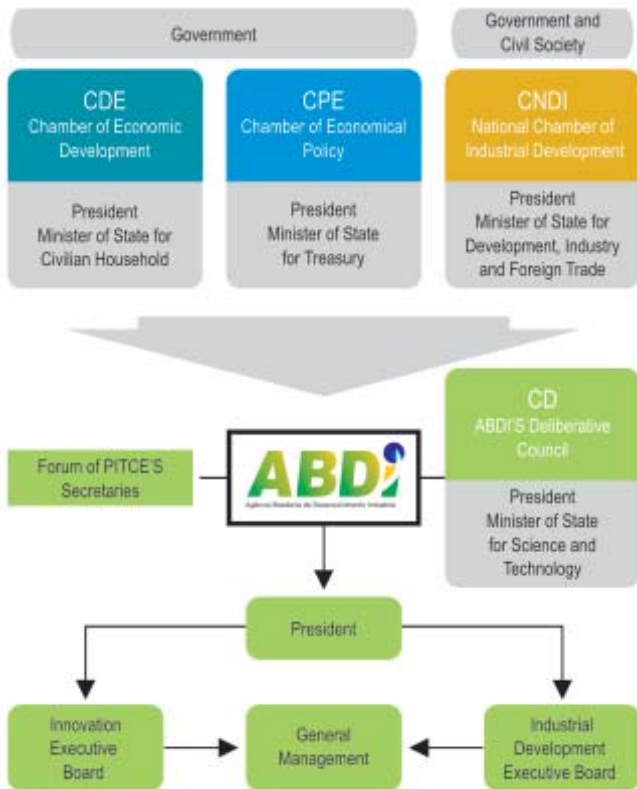
#### Mission:

*Promote the Brazilian industrial and technological development, through the increase of competition and the innovation.*

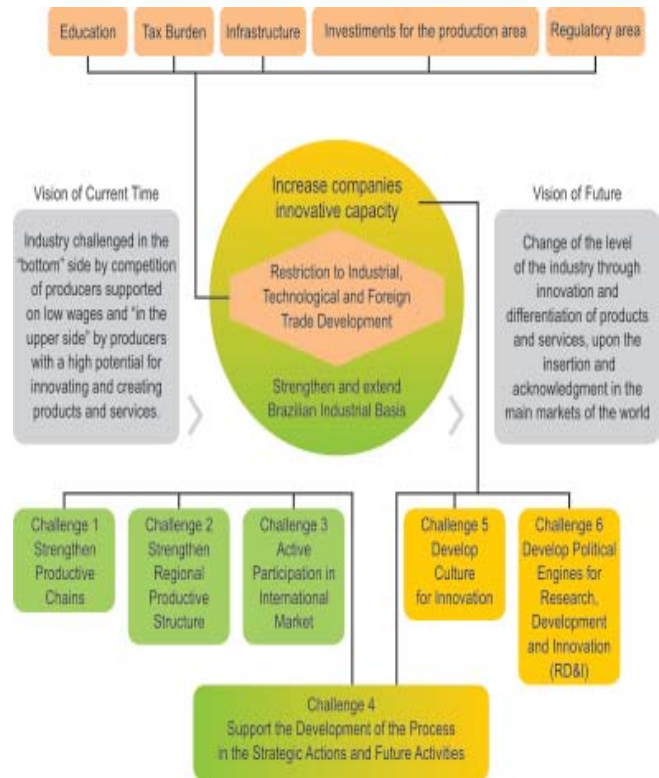
**General Objective:**

Articulate, coordinate and promote the performance of the PITCE upon interacting with the several public bodies and the private initiative.

**INSTITUTIONALITY**



**STRATEGY OVERVIEW**



**VISION OF CURRENT TIME** – Industry challenged in the “bottom” side by competition of producers supported on low wages and “in the upper side” by producers with a high potential for innovating and creating products and services.

**VISION OF FUTURE** - Change of the level of the industry through innovation and differentiation of products and services, upon the insertion and acknowledgment in the main markets of the world.

**PITCE IS ARTICULATED IN THREE PLANS**

**Horizontal Action Lines**

- Innovation and technological development
- External Insertion
- Industrial updating

- Institutional environment / investment, capacity

### Strategic options

- Semi drivers (specific application), software, capital assets, drugs and medicines

### Activities for the future

- Biotechnology, nanotechnology, biomass and renewable energies

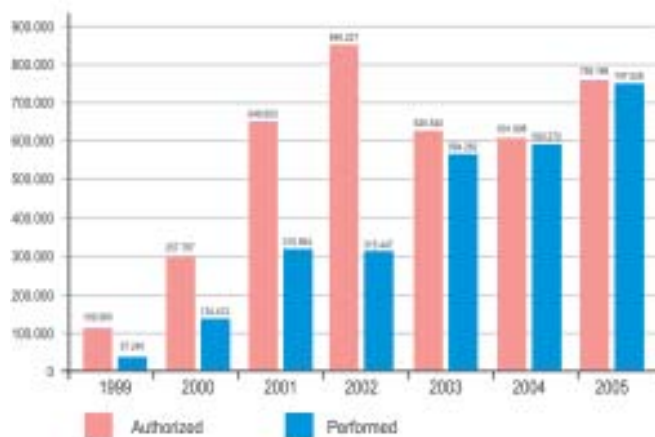
## INNOVATION AND TECHNOLOGICAL DEVELOPMENT

### INNOVATION AND BIOSAFETY LAW, ASSETS LAW

- Law 11,196 of November 21, 2005 (“Assets Law”) – Incentives to innovation (automatic)
- Support to P&D (R\$ 1.8 billion only in BNDES and FINEP programs)
- new BNDES line, ProFarma R,D&I, Pró-Inovação Finep and others – reduction of the cost and risk for innovation (medium/large companies)
- Pape / Finep + Fapes: R\$ 1 billion in 2006 (risk reduction for micro and small companies)
- Zero Interest for small companies (in expansion – Depends on State compensations)
- Sectorial Funds (performance of 99%)
- Enterprising capital fund to support technological-based companies (ABDI/Finep)
- INPI Restructuration (INPI without paper – mark registration by internet)
- Strengthening of the infrastructure for TIB (basic industrial technology)
- National refreshment program of the Brazilian Metrology Network
- Creation of chemical metrology laboratories and new materials
- Research Centers’ updating and articulation
- Pre-clinical analyses lab; Development of prototypes, Proinco / BNDES
- Programs for special areas (e.g, aerospace / satellites, popular computer, Prominp etc.)

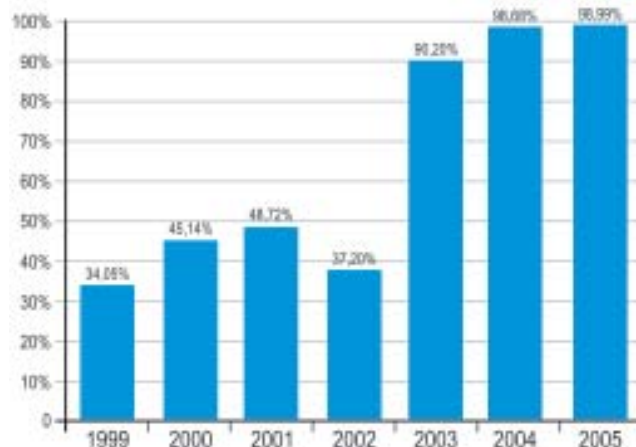
## EVOLUTION OF THE SECTORIAL FUNDS BUDGET AUTHORIZATION AND EXECUTION

SECTORIAL FUNDS  
EVOLUTION (AUTHORIZATION AND BUDGET PERFORMANCE)  
1999 TO 2005



## EVOLUTION OF THE EXECUTION OF THE SECTORIAL FUNDS

SECTORIAL FUNDS EVOLUTION OF PERFORMED PERCENTAGE  
1999 TO 2005



## EXTERNAL INSERTION / EXPORTS

### PROGRAM BRASIL EXPORTADOR (EXPORTER BRAZIL)

- funding, insurance, simplification, tax release, express custom
- distribution and business centers abroad (MDIC/APEX)



- USA (May 16, 2005–112 companies), Germany (1<sup>st</sup> Semester 06), Dubai, Russia, China, South Africa

- RECAP – Export platforms program (release) / Assets Law

#### IMPROVEMENT OF BRAZIL'S IMAGE OVERSEAS

- brand Brazil, promotions Apex / MRE / Tourism Ministry
- Origin indications (coffee, meat, sugar cane brandy, biomass etc.)

#### COMMERCIAL PROMOTION AND SEARCH OF MARKETS / APEX

##### INTERNATIONALIZATION OF BRAZILIAN COMPANIES

- Asset management and consolidation of marks (BNDES)

## INDUSTRIAL UPDATING

### EQUIPMENT UPDATING

- *Modermaq*
- Capital assets program upon order / service providers

### PRODUCT CERTIFICATION PROGRAMS

- software, forest plus 55 products

#### STRENGTHENING OF THE SMALL AND MEDIUM COMPANY / APLs

##### ORGANIZATION/MANAGEMENT/DESIGN UPDATING

- BNDES card / giro Caixa
- Articulation of the different programs in APLs / synergy among programs
- GTP-APL (Coord. MDIC)
- PEIEX – Extension Industrial Exporting Program (MDIC)
- Qualification (MDIC/Sebrae /...)
- Technological innovation in APLs (Finep)
- Metrology bonus
- Certification bonus (70% cost) / 53 categories of products

## INSTITUTIONAL ENVIROMENT / INVESTMENT

### SUPPORT TO INVESTMENT / RELEASE

- Release of the Excise Tax (IPI) for equipment (18 months before the initial schedule)
- New Excise Tax (IPI) collection systematic, Cofins systematics
- Reduction of II for equipment without domestic similar, 1,251 former tariff values (Jan-Nov 2005)

- Accelerated depreciation, pre-company program
- Funding of imported equipment without domestic similar (BNDES)
- Prominp-receivables: Advance of contractual receivables (December 05)

#### SIMPLIFICATION OF COMPANY'S OPENING AND CLOSING

- Funding for capacity increase
- Customs Simplification / special customs regime
- Installation of investor's room (PR)
- Investment attraction schedule in key areas
- Policy for transnational: Attract development centers
- ABDI, CNDI and Forum of Secretaries

## STRATEGIC OPTIONS BASED ON ACTIVITIES:

- Bearers of growing and sustainable dynamism
- Responsible for expressive portions of the international investment in R&D
- Promoters of new business opportunities
- Directly involved with the innovation of processes, products and forms of use
- Able to condense the productive tissue
- Important for the future of the Country
- With potential for the development of dynamic comparative advantages

## STRATEGIC OPTIONS

### SEMI DRIVERS

- Attraction of external direct investment
- Fast customs (new Recof)
- 1<sup>o</sup> Investment: SMART (memories and modules)
- Possible foundry for ASICs (eletr. on board)
- Local training
- Design houses (5 winner centers)
- Finep's invitation to bid for co-project of chips (R\$ 8 million)
- Instruction of human resources (CNPq)

### SOFTWARE

- Export (products and services)
- Repes; PSI Apex; PDS ABDI
- Industry Strengthening
- Funding (new Prosoft: production, "risk", trading, export)

- 71 operations until January 06, investment of R\$ 284 million
- Through BNDES Card: 232 op. and R\$3.8 million / March 03 – Jan 06
  - Support to companies' merger
  - Certification, components library
  - Areas for future: grid, high performance, visualization, safety

#### CAPITAL ASSETS

- Facilitate the acquisition of machines and equipment by all segments of the economy (Modermaq, BNDES card and other)
- Modermaq: 5,194 operations, R\$2.2 billion in credits up to Dec/05
- International trading efforts (Apex)

#### DRUGS AND MEDICINES

- Encourage the production of drugs and medicines: Generic, high impact in public health (neglected diseases, DST/AIDS, high cost), vaccines, radio medicines and hemoderivatives
- Profarma: 33 op, investments R\$1.69 bi (Jan 06)
- Support to centers of P&D (e.g.: CDTS/Fiocruz, UFC, IPEPATRO)
- Update public laboratories

### ACTIVITIES FOR THE FUTURE

#### BIOTECHNOLOGY

- Investments in infrastructure
- Competitiveness Forum
- Infrastructure, human resources, investments, bio-animal, bio-vegetable, renewable species chemistry
- Support to excellence centers associated to business generation
- National Initiative in Drugs and Biotechnology of ABDI
- Biotechnology Development Policy (Decree no. 6,041/07)
- National Biotechnology Committee

#### NANOTECHNOLOGY

- Strengthening of Brazilian network
- R\$ 75 million in invitation to bids
- Articulation of national program

#### RENEWABLE ENERGIES

- Incentive to the development of new technological alternatives

### VALORIZATION OF TRADITIONAL INDUSTRIES

#### INCREASE COMPETITIVENESS BY

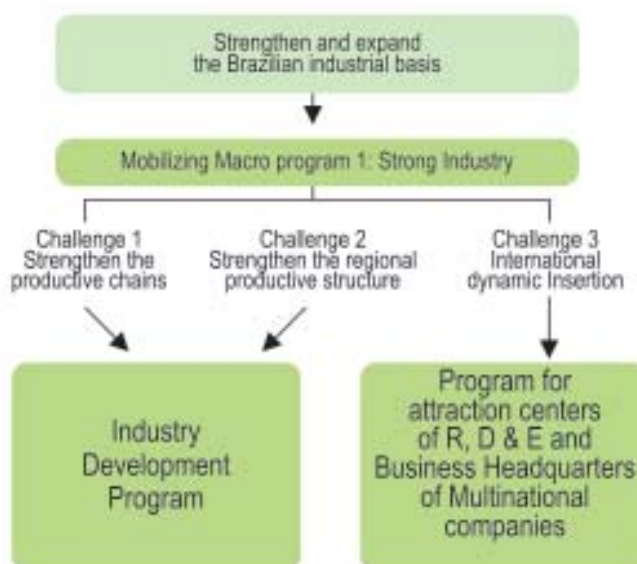
- Horizontal action Lines
- Integration with strategic options
- Micro electronics, software, capital assets
- Integration with activities for the future
- Biotechnology, nanotechnology, biomass
- Articulation in ABDI and in the Competitiveness Forums

### ABDI

#### MACRO MOBILIZING PROGRAMS

#### MOBILIZING MACRO PROGRAMS

- Actions or initiatives able to gather, agglutinate, organize and start the national potential available in an effective action, aiming at the Brazilian industrial development



### ABDI

#### MACRO MOBILIZING PROGRAMS

#### MOBILIZING MACRO PROGRAMS

- Actions or initiatives able to gather, agglutinate, organize and start the national potential available in an effective action, aiming at the Brazilian industrial development



### SUMMARY

*The PITCE is based on an articulated set of measures that aims at changing the competitive level of the Brazilian industry*

*Future Focused – What do we want from the Country?*

*Integration of governmental actions and interaction with the private industry, scientific and technological community and workers*

- *Guidelines align the several entities of the federal government*
- *Sign to the State and Local levels*
- *Sign to private initiative*
- *Making choices, incorporating risks*
- *Assessing the performance of programs and policy*

### FURTHER DETAILS

#### ON PITCE:

##### PITCE'S GUIDELINES AND PROGRAMS:

- [www.abdi.com.br](http://www.abdi.com.br)
- [www.desenvolvimento.com.br](http://www.desenvolvimento.com.br)
- [www.mct.gov.br](http://www.mct.gov.br)
- *SALERNO, Mario S. A política industrial, tecnológica e de comércio exterior do governo federal. Revista Parcerias Estratégicas, CGEE, n.19, p.13-36, dez.2004 (www.cgee.org.br)*

#### ON IPEA'S RESEARCH:

- *DE NEGRI, João A.; SALERNO, Mario S., eds. Inovações, padrões tecnológicos e desempenho das firmas industriais brasileiras. Brasília, Ipea, 2005. (www.ipea.gov.br)*

## REGULAÇÃO INTELIGENTE DO SETOR DE IMUNOBIOLOGICOS

### Flávia Cardoso de Melo

Chefe da Unidade de Produtos Biológicos e Hemoterápicos,  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária,  
Ministério da Saúde, Brasília, Brasil

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é a agência reguladora de medicamentos no Brasil. É responsável pela vigilância sanitária de produtos e serviços, incluindo o registro de medicamentos.

A Anvisa cumpre as seis funções de uma agência reguladora, sendo responsável pelo registro de produtos biológicos, inspeção de Boas Práticas de Fabricação (BPF), controle de qualidade, liberação de lotes, pesquisa clínica e farmacovigilância.

Os procedimentos de registro dos produtos biológicos terminados, na Anvisa, são determinados pela origem biológica do princípio ativo e também pelas tecnologias de fabricação utilizadas.

De acordo com a RDC 315/05, resolução que estabelece o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados, os medicamentos biológicos são: vacinas, soros hiperimunes, hemoderivados, biomedicamentos (medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal, medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos), anticorpos monoclonais, medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos, probióticos e alergênicos.

A Anvisa foi criada em 1999, instituída pela Lei 9782, com a missão de proteger e promover a saúde da população, garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção de seu acesso. Com sua criação é instituído pelo Regimento Interno (Port. 593 de 25.08.2000) um setor específico, responsável pelas atividades de Registro de Produtos Biológicos que é a Unidade de Produtos Biológicos e Hemoterápicos (UPBIH).

Em 18 de março de 2002 é publicada a RDC 80 que aprova o Regulamento Técnico dos Procedimentos de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro de Produtos Biológicos, e que depois foi atuali-

zada e publicada a RDC 315 em 26.10.2005.

Apresentarei aqui algumas resoluções referentes à vigilância sanitária de produtos biológicos:

- RDC 25 de 09.12.99: aprova o Regulamento Técnico aplicável à realização de inspeções em estabelecimentos produtores de medicamentos, instalados em países fora do âmbito do MERCOSUL;
- RDC 210 de 04.08.03: determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a fabricação de medicamentos;
- RDC 350 de 28.12.05: aprova o Regulamento Técnico para fins de vigilância sanitária de mercadorias importadas. Os produtos biológicos estão estabelecidos nos Procedimentos 2 e 2A. Nele estão estabelecidos a autorização pré-embarque, análise de documentos e inspeção visual.
- RDC 46 de 18.05.00: regulamenta os processos de Produção e Controle de Qualidade dos Produtos Hemoderivados de Uso Humano
- RDC 305 de 14.11.02: dispõe sobre o ingresso e a comercialização de matéria-prima e produtos acabados, semi-elaborados ou a granel para uso em seres humanos, cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes, relacionados às classes de medicamentos, cosméticos e produtos para a saúde.
- RDC 68 de 28.03.03: estabelece condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluído na RDC 305/02.

A Unidade de Produtos Biológicos e Hemoterápicos (UPBIH), a Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) são responsáveis também pela atualização anual das cepas de vírus influenza que devem ser utilizadas na formulação de vacinas contra a gripe, usadas no

Hemisfério Sul, de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde.

Sobre a regulação de Produtos Biológicos no Brasil podemos informar que somente os Produtos Biológicos registrados na Anvisa/MS, fabricados ou importados por estabelecimentos devidamente autorizados pelo governo federal e licenciados pelo governo estadual, podem ser comercializados, distribuídos e utilizados no país.

A qualidade da matéria-prima e do produto biológico terminado é de responsabilidade do produtor. A validade do registro é de cinco anos e sua revalidação é de seis meses antes de expirar a data da validade.

O deferimento do registro está condicionado à avaliação técnica e legal de documentos pela Unidade de Produtos Biológicos, ao parecer favorável de grupo *ad hoc* referente aos estudos clínicos, ao parecer favorável da Gerência Geral de Inspeção de Medicamentos e Produtos (GGIMP) referente ao Certificado de Boas Práticas de Fabricação, ao parecer favorável do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS - referente ao controle de qualidade da matéria-prima e do produto biológico terminado. Na revalidação de registro o deferimento está condicionado também ao parecer favorável da Unidade de Farmacovigilância (UFARM) - referente ao relatório de farmacovigilância emitido pela empresa.

Os produtos biológicos registrados, fabricados fora do Brasil, são importados mediante as Licenças de Importação (LI) - que são analisadas pela UPBIH, compreendendo a análise do protocolo resumido de produção emitido pelo fabricante; do certificado de análise do controle de qualidade da matéria-prima emitido pelo fabricante; do certificado de análise do controle de qualidade do produto acabado emitido pelo fabricante; do certificado de liberação de lote emitido pela Autoridade Regulatória Nacional onde o produto é fabricado e de mais alguns documentos técnicos quando necessário.

A liberação de imunobiológicos no Brasil é feita pela Anvisa e INCQS onde é feita análise de documentos, análise laboratorial, emissão de laudo de análise e emissão de Certificado de Autorização de Distribuição e Comercialização.

Os desafios na regulação de produtos biológicos estão centrados na definição do que são produtos biológicos, do porque eles precisam de atenção especial e também da importância da padronização destes produtos. A importância é devido à sua origem, pois há uma grande preocupação quanto à qualidade e segurança,

sendo necessário uma atenção especial e uma vigilância contínua e também por serem de grande interesse para a saúde mundial.

Estes produtos apresentam particularidades, pois são diferentes dos farmoquímicos, sua estrutura molecular é altamente complexa e impossíveis de serem caracterizadas adequadamente por conceitos físico-químicos isoladamente; e pela extração da matéria-prima e/ou processo de fabricação.

Alguns produtos consistem de organismos vivos atenuados (vacinas) e os testes de caracterização são de natureza biológica (bioensaios). A vigilância contínua é necessária, pois um contaminante viral em um produto biológico pode disseminar para os contatos podendo tornar-se uma ameaça para a saúde nacional ou mundial. Portanto não há chances para erros.

A consistência de produção é de extrema importância, pois o produto não deve diferir dos lotes os quais foram demonstrados ter segurança e eficácia nos estudos clínicos. Os testes no produto final são tão importantes quanto a padronização e o controle de qualidade do processo de produção onde é realizado o controle da matéria-prima, dos produtos intermediários e do produto final.

O controle da matéria-prima inclui a definição da origem, a seleção de doadores (para os hemoderivados), os testes para agentes adventícios, o banco de células. Nos produtos intermediários são realizados os testes para toxicidade residual, a reversão da toxicidade, a pureza e os agentes adventícios. No produto final é realizado o teste de pureza, de potência e também das características do produto.

A importância da padronização em biológicos é reconhecida no início do século XX, onde a grande questão é como assegurar a expressão idêntica da atividade de um produto biológico de um lote para outro. A Organização Mundial da Saúde (OMS) - possui um programa de padronização de biológicos: físicos, que elaboram e estabelecem Padrões Internacionais em Biológicos e Reagentes de Referência e os escritos, que elaboram Recomendações ou Requerimentos e Guias para produção e controle de qualidade de produtos biológicos.

Existem muitos desafios regulatórios para novos produtos biológicos, desde a aplicação e a adequação de guias regulatórios existentes para os novos produtos biológicos/ biotecnológicos, as novas tecnologias onde a indústria e as agências reguladoras devem considerar um novo cenário relacionado à quali-

dade, eficácia e segurança do produto, a interação entre o fabricante e as autoridades regulatórias desde os primeiros estágios do desenvolvimento do produto. Devemos reconhecer e lidar com os problemas científicos e técnicos, assegurar a disponibilidade de uma base de dados científicos para a tomada de decisão regulatória. Um dos grandes desafios está voltado para reguladores de países em desenvolvimento, pois seus produtos estarão disponíveis mundialmente e cumprindo as regulamentações internacionais.

Neste sentido, a Anvisa, como Autoridade Regulatória Nacional (ARN) faz parte de alguns grupos de trabalho discutindo estas questões. Podemos citar alguns grupos que são GTVAC, PANDRH, DCVRN /WHO e também grupos de trabalho no MERCOSUL.

Acredito que um dos grandes desafios regulatórios para produtos de novas tecnologias é assegurar a saúde pública, disponibilizando à população produtos biológicos seguros, eficazes e de qualidade e não inibir o desenvolvimento técnico-científico do nosso país.

## INTELLIGENT REGULATION OF THE IMMUNOBIOLOGICALS SECTOR

**Flávia Cardoso de Melo**

Chief, Haemotherapeutic and Biological Products Unity,  
National Health Surveillance Agency, Ministry of Health, Brasília, Brazil

The National Health Surveillance Agency (ANVISA) – is the regulatory agency for medications in Brazil. It is responsible for the sanitary surveillance of products and services, including medications registration.

ANVISA complies with the six functions of a regulatory agency, being responsible for the registration of biological products, inspection of Good Manufacturing Practices (BPF), quality control, release of lots, clinical research and pharmacosurveillance.

The registration procedures at ANVISA for finished biological products are determined by the biological origin of the active principle and also by the used manufacturing technologies.

Under RDC 315/05, a resolution which establishes the Technical Regulation for Registration, Post-Registration Alterations and Revalidation of Finished Biological Products Registration, the biological medications are the following: vaccines, hyper-immune serum, hemoderivatives, bio-medications (medications obtained from biological fluids or from animal origin tissues, medications obtained by biotechnological procedures), monoclonal antibodies, medications containing living microorganisms, attenuated or dead, pro-biotal and allergenic microorganisms.

ANVISA was created in 1999, instituted by Law 9782, with the mission of protecting and promoting the population's health, guaranteeing the sanitary security of products and services and participating in the construction of its access. With its creation, it was instituted by the Internal Regulation (Ordinance 593 of August 25, 2000) a specific sector, responsible for the activities of Registration of Biological Products, which is the Unit of Biological and Hemotherapeutic Products (UPBIH).

On March 18, 2002, Resolution RDC80 was published, which approves the Technical Regulation of Procedures for Registration, Post-Registration Alterations and Revalidation of Biological Products Registration. Later on, RDC 315 was updated and published in October 26, 2005.

I will present below some resolutions regarding sanitary surveillance of biological products:

- RDC 25 of December 9, 1999, approving the Technical Regulation applicable to the carrying out of inspections in medications producing units, established in countries out of MERCOSUL.
- RDC 210 of August 4, 2003, determining that all medications manufacturing plants must comply with the guidelines set forth in the Technical Regulation of Good Practices for the manufacture of medications;
- RDC 350 of December 28, 2005, approving the Technical Regulation for purposes of sanitary surveillance of imported merchandises. The biological products are established in Procedures 2 and 2AA. Therein are established the pre-shipment authorization, documents analysis and visual inspection.
- RDC 46 of May 18, 2000, regulating the processes of Production and Quality Control of Hemoderivative Products for Human Use.
- RDC 305 of November 14, 2002, providing on the entrance and trade of raw materials and finished, semi-finished or bulk products for human beings use, whose starting material is obtained from ruminative animals tissues / fluids, related to the classes of medications, cosmetics and health products.
- RDC 68 of March 28, 2003, establishing conditions for importation, marketing, exhibition

for consumption of the products included in RDC 305/02.

UPBIH / GGMed / ANVISA is also responsible for the annual updating of the influenza virus species, which must be used in the formulation of vaccines against flu, used in the South Hemisphere, in accordance with the World Health Organization's recommendations.

Regarding the regulation of Biological Products in Brazil, we hereby inform you that only the Biological Products filed with ANVISA/Health Ministry, manufactured or imported by agencies duly authorized by the Federal Government and licensed by the State Government, may be marketed, distributed and used in the country.

Deferment of the registration is conditioned to a technical and legal assessment of the documents by the Biological Products Unit, to an ad hoc group's favorable legal opinion regarding clinical studies, to a favorable legal opinion from the General Management of Inspection of Medications and Products (GGIMP), regarding the Certificate of Good Manufacturing Practices, to a favorable legal opinion from the National Institute of Health Quality Control (INCQS) regarding the quality control of the raw material and of the finished biological product. At the registration revalidation, deferment is conditioned also to a favorable legal opinion from Pharmacovigilance Unit (UFARM) regarding the pharmacovigilance report issued by the company.

The registered biological products, made outside Brazil, are imported through Importation Licenses, which are analyzed by UPBIH, comprising an analysis of the summarized production protocol issued by the manufacturer; of the quality control analysis certificate of the finished product, issued by the manufacturer; of the lot release certificate issued by the National Regulatory Authority, where the product is manufactured. The release of immuno-biological products in Brazil is done by ANVISA and INCQS, where is carried out a documents analysis, laboratory analysis, issue of an analysis report and issue of a Distribution and Marketing Authorization Certificate.

The challenges in the regulation of biological products are centered on the definition of what are biological products, of why they require a special attention and also on the importance of the standardi-

zation of such products. The importance is due to their origin, because there is a great concern as to their quality and security, being necessary a special attention and a permanent surveillance and also for being of great interest to the world health.

These products present particularities, because they are different from pharma-chemical products, their molecular structure is highly complex and impossible of being adequately characterized separately by physical-chemical concepts; and by the extraction of raw material and/or manufacturing process.

Some products consist of attenuated living organisms (vaccines) and the characterization tests are of biological nature (bio-essays). The continuous surveillance is necessary, because any viral contaminant in any biological product may disseminate to the contacts and it may become a threat to the national or world health. Therefore, there are no chances for errors.

The production consistency is of great importance, because the product should not differ from the lots, which have shown security and efficiency in their clinical studies. The final product tests are as important as the quality control and standardization of the production process, where is carried out a control of the raw material, of the intermediary products and of the final product.

The raw material control includes a definition of its origin, selection of donors (for the hemoderivatives), tests for adventitious agents. In the final product is carried out a test for purity, power and also for the products features.

The standardization importance of biological products was recognized in the beginning of the 20<sup>th</sup>. Century, where the great question is how to ensure the identical expression of the activity of a biological product from a lot to another. The World Health Organization (WHO) has a standardization program for biological products: a physical program which prepares and establishes International Standards for Biological products and Reference Reagents and a written program which prepares Recommendations or Requirements and Guides for quality control and production of biological products.

There are many regulatory challenges for new biological products, since the application and adaptation of existing regulatory guidelines for



*the new biological/bio-technological products, the new technologies where the industry and the regulatory agencies must consider a new scenario related to the product quality, efficiency and security, interaction among the manufacturer and the regulatory authorities since the first stages of the product development. We must recognize and deal with the technical and scientific problems, ensure the availability of a scientific database for regulatory decision-making. One of the major challenges is regarding regulators from developing countries, because their products shall be available worldwide and complying with international regulations.*

*In this sense, ANVISA, as the National Regulatory Agency participates in some work groups discussing such questions. We may mention the following groups: Vaccine Group Working (GIVAC), Pan American Networking on Drug Regulatory Harmonization (PANDRH), Developing Countries Vaccines Regulators (DCVRN) and WHO, in addition to work groups in MERCOSUL.*

*I believe that one of the major regulatory challenges for products of new technologies is to assure public health, making available safe, efficient and high quality biological products for the population, without inhibiting Brazil's technical scientific development.*

## PAPEL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES PARA O FORTALECIMENTO DA INDÚSTRIA DE VACINAS NO BRASIL

**Luiza de Marilac Meireles Barbosa**

Em 2006, Coordenadora Geral do Programa Nacional de Imunizações, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil  
Em junho de 2008, Chefe do Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (NUVIG) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA),  
Ministério da Saúde, Brasília, Brasil

É com imensa satisfação que na qualidade de coordenadora do Programa Nacional de Imunizações (PNI), participamos do Simpósio Internacional sobre Imunobiológicos e Saúde Humana, em maio de 2006, para em breves palavras falarmos do papel do PNI no fortalecimento da indústria de vacinas no Brasil.

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) foi criado em 1973 com o propósito de reunir atividades de imunizações antes organizadas em programas isolados de controle de doenças para cumprir a finalidade de contribuir para o controle, eliminação e ou erradicação de doenças imunopreveníveis, utilizando estratégias básicas de vacinação de rotina e de campanhas anuais, desenvolvidas de forma hierarquizada e descentralizada no país. A sustentabilidade do PNI baseia-se na aquisição de imunobiológicos estratégicos para serem utilizados em vacinações de rotina e campanha, em quantidades suficientes e com qualidade, provindos de tecnologias adequadas, de forma a permitir a segurança e a eficácia da imunoproteção à população e consequentemente uma favorável situação epidemiológica e sanitária.

Inicialmente, em 1973, o Programa contava apenas com seis vacinas, a saber: 1) contra poliomielite, 2) contra sarampo, 3) contra varíola, 4) contra tuberculose (BCG oral e intradérmica), 5) contra difteria, tétano e coqueluche (DTP) e contra tétano (toxóide tetânico). Em 2006 o rol de imunobiológicos cresceu para 44 produtos, sendo 26 vacinas, 14 soros heterólogos e 4 soros homólogos, as imunoglobulinas. Em termos laboratoriais, o controle de qualidade dos referidos imunobiológicos é conferido pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Oswaldo Cruz do Ministério da Saúde. O INCQS emite o laudo de análise de caráter de orientação ao PNI antes dos imunizantes serem liberados para a rede das salas de vacinas.

Os imunobiológicos de utilização pelo PNI procedem de sete laboratórios nacionais: 1) Bio-Manguinhos / FIOCRUZ - RJ (febre amarela, DTP + Hib [*Haemophilus influenzae tipo b*]), Hib, tríplice viral (sarampo, rubéola, caxumba), poliomielite; 2) Fundação Ataulpho de Paiva / FAP - RJ (BCG); 3) Fundação Ezequiel Dias / FUNED - MG (soros antiofídicos e antitóxicos); 4) Instituto de Tecnologia do Paraná / TECPAR - PR (anti-rábica de uso animal); 5) Instituto Vital Brazil / IVB - RJ (soros antiofídicos, anti-rábico e antitóxicos); 6) Instituto Butantan - SP (hepatite B, influenza, raiva em cultivo celular, dupla adulto, DTP, soros anti-ofídicos, anti-tóxicos e anti-rábico); 7) Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos do Paraná / CPPI - PR (soros loxoscélico e botrópico).

As vacinas atualmente existentes são dirigidas à família, desde a criança ao nascer até o idoso, e fazem parte dos calendários de vacinação da criança (BCG, vacina contra hepatite B, vacina oral contra poliomielite, vacina contra difteria, tétano, coqueluche e *Haemophilus influenzae tipo b*, vacina oral de rotavírus humano, vacina contra febre amarela, vacina contra sarampo, caxumba e rubéola, vacina contra difteria, tétano e coqueluche, e em área de risco, a vacina contra febre amarela); calendário de vacinação do adolescente (vacina contra hepatite B, vacina contra difteria e tétano, vacina contra sarampo, caxumba e rubéola, e em área de risco, a vacina contra febre amarela); calendário de vacinação do adulto e idoso (vacina contra influenza; vacina contra difteria e tétano, vacina pneumocócica 23 valente, e em área de risco, a vacina contra febre amarela).

A população indígena, por suas peculiaridades etno-culturais, epidemiológicas, ou seja, falta de memória imunológica dos grupos de contato a certas doenças infecciosas, é beneficiada por um calendário de vacinação com um número maior de vacinas do que o ofer-

tado para a população não indígena, na vacinação de rotina. Além das vacinas dos calendários citados anteriormente, outras contemplam os povos indígenas: vacina pentavalente (contra difteria, tétano, coqueluche, *Haemophilus influenzae tipo b* e hepatite B), vacina contra varicela, vacina contra influenza, e vacina contra pneumococo 23 valente.

Nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE), implantados a partir de 1993 pelo Ministério da Saúde, são encontrados os imunobiológicos destinados aos portadores de quadro clínico especiais, isto é, indivíduos com uma suscetibilidade aumentada às doenças ou risco de complicações para si ou para outros, decorrentes de motivos biológicos, ou por causa de convívio com pessoas imunodeprimidas, por intolerância aos imunobiológicos comuns devido à alergia ou a evento grave depois de recebê-los, ou por exposição inadvertida a agentes infecciosos.

A lista dos imunobiológicos dos CRIE inclui: vacina contra hepatite A e B; vacina contra *Haemophilus influenzae b*; vacina polissacarídica 23 valente contra pneumococo; vacina conjugada 7 valente contra pneumococo; vacina inativada contra poliomielite; vacina contra varicela; vacina contra influenza; vacina contra difteria, tétano e coqueluche acelular; vacina meningocócica conjugada do grupo C; vacina pentavalente (contra difteria, tétano, coqueluche, *Haemophilus influenzae tipo b* e hepatite B); imunoglobulina humana contra hepatite B, anti-rábica, anti-tetânica e antivariçela-zoster. O conjunto de imunobiológicos dos CRIE ofertado a grupos especiais da população vem em atendimento aos princípios de universalidade, equidade e integralidade do Sistema Único de Saúde brasileiro.

O sucesso do PNI pode ser exemplificado pela demonstração da situação epidemiológica de doenças imunopreveníveis, em função da contribuição das altas coberturas vacinais de rotina e de campanha de vacinação: a poliomielite erradicada (último caso autóctone em 1989); o sarampo em processo de eliminação (últimos casos autóctones em 2000); redução drástica da incidência de rubéola, difteria, tétano, coqueluche, meningite por hemófilo influenza b; ausência de surtos de febre amarela a partir de 2004.

O atual parque produtor nacional de imunobiológicos, ao atender a maior parte das necessidades do imunizantes do PNI, representa garantia do suprimento adequado de imunobiológicos, sem depender de possíveis oscilações do mercado internacional. O governo brasileiro investiu nos laboratórios nacionais produtores de imunobiológicos um montante de U\$ 110 mi-

lhões no período de 1986 a 2005, e para 2006, a previsão de investimento é de U\$ 3 milhões. Para a aquisição de vacinas, soros e imunoglobulinas, o orçamento do Ministério da Saúde vem sendo crescente: U\$43,5 milhões em 1995 e previsão de U\$341 milhões para 2006. Os recursos são garantidos pelo governo federal em ação programática orçamentária por meio do Plano Plurianual (PPA) realizado de quatro em quatro anos.

A série histórica do Brasil, de 1992 a 2005 dos quantitativos de doses de imunobiológicos adquiridos segundo procedência, ilustra que de 1992 a 1997 os percentuais de doses importadas superavam os de produção nacional. Entretanto a partir de 1998, a situação se inverte até chegar em 2005 com 96% da aquisição de procedência nacional, ou seja, nesse ano, do total de 182.922.230 doses de imunobiológicos adquiridas pelo PNI, 176.051.050 são de origem do parque produtor nacional.

Com o objetivo de vacinar mais pessoas com mais vacinas, há perspectiva de inclusão de novas vacinas nos calendários de vacinação de rotina do PNI, por ordem alfabética de nome de vacina: hepatite A, meningocócica conjugada do grupo C, pneumocócica conjugada 7 valente, varicela. Estudos de custo-efetividade dessas vacinas estão em andamento. Os referidos imunobiológicos constam dos CRIE e são de custo elevado, mas espera-se que com a possibilidade de transferência de tecnologia para produção desses imunizantes, possa haver a redução dos custos e sua inclusão na vacinação de rotina, que deverá ocorrer de forma paulatina.

Na relação do PNI com o setor de indústria de vacinas no Brasil, destacam-se alguns pontos positivos, nos dias de hoje: o Ministério da Saúde apóia investimentos financeiros no parque produtor, demanda e financia pesquisas de eficácia e segurança de vacinas de produção nacional, discute a formação do Comitê Técnico de Imunobiológicos e a recente retomada do Projeto Inovacina. Entende-se que o fortalecimento da indústria nacional de vacinas depende também de definição de políticas multisetoriais e de cooperação internacional para que haja a sustentabilidade da oferta de imunobiológicos nos quantitativos necessários e tempos oportunos, como uma forma de assegurar a inclusão social de camadas populacionais imunoprotetidas na área da saúde. Portanto, na visão do Ministério da Saúde, a parceria PNI e indústria de vacinas no Brasil, ao contribuir para maior expectativa e qualidade de vida da população vacinada, é bem sucedida e necessita manter-se e fortalecer-se.

## THE ROLE OF THE NATIONAL IMMUNIZATION PROGRAM TO STRENGTHEN THE VACCINE INDUSTRY IN BRAZIL

**Luiza de Marilac Meireles Barbosa**

*In 2006, General Coordinator, National Immunization Program, Ministry of Health, Brasília, Brazil  
In June 2008, Head of the Management Nucleus of NUVIG (National System of Notification and Investigation in Sanitary Surveillance) of the National Health Surveillance Agency (ANVISA)*

*It is with a great pleasure that, as coordinator of the National Immunizations Program (PNI), we participated in the International Symposium on Human Health and Immune-biological Products, in May 2006, to describe in a few words the role of the National Immunizations Program (PNI) in the strengthening of the industry of vaccines in Brazil.*

*The National Immunizations Program (PNI) was created in 1973 with the purpose of bringing together immunizations activities which were previously organized in separate programs of diseases control, in order to contribute for the control, elimination and eradication of immune-preventable diseases, using basic strategies of routine vaccination and annual campaigns, developed in a hierarchic and decentralized manner in Brazil. The sustainability of the National Immunization Program is based on the acquisition of strategic immunobiological products to be used in routine and campaign vaccinations, in sufficient quantities and with quality, from adequate technologies, so as to provide safety and efficacy of the immunoprotection to the population and consequently a favorable sanitary and epidemiological situation.*

*Initially, in 1973, the Program had only six vaccines, as follows: 1) against polio; 2) against measles; 3) against smallpox; 4) against tuberculosis (oral and intra-dermal BCG); 5) against diphtheria, tetanus and whooping cough (DTP) and against tetanus (tetanus toxoid). In 2006, the number of immunobiological products went up to 44 products, being 26 vaccines, 14 heterologal serums and 4 homologal serums, as immunoglobulins. In laboratory terms, the quality control of such immunobiological products is checked by National Institute of Health Quality Con-*

*trol (INCQS), from Oswaldo do Cruz Foundation, Ministry of Health. INCQS issues the analysis report to the National Immunizations Program before the release of the immunizers to the vaccine office network.*

*The immunobiological products used by PNI come from seven Brazilian laboratories: 1) Bio-Manguinhos/FIOCRUZ – RJ (yellow fever, DTP + Hib [Haemophilus influenzae type B]), Hib, triple viral (measles, rubella, mumps), poliomyelitis; 2) Ataulpho de Paiva Foundation/FAP – RJ (BCG); 3) Ezequiel Dias Foundation/FUNED – MG (antitoxic and antiophidic serums); 4) Parana Technology Institute/TECPAR – PR (anti-rabies for animal use); 5) Vital Brazil Institute/IVB – RJ (antiophidic, anti-rabies and antitoxic serums); 6) Butantan Institute – SP (Hepatitis B, influenza, rabies in cellular cultivation, adult DT, DTP, antiophidic, antitoxic and anti-rabies serums); 7) Parana Center of Immunobiological Products Research and Production/CPPI – PR (loxoscelic and botropic serums).*

*The currently existing vaccines are addressed to the family, from childhood to the old aged, and are part of children's vaccination calendar (BCG, vaccine against hepatitis B, oral vaccine against poliomyelitis, vaccine against diphtheria, tetanus, whooping cough, and Haemophilus influenzae type b, oral vaccine against for human rotavirus, vaccine against yellow fever, vaccine against measles, mumps and rubella, vaccine against diphtheria, tetanus and whooping cough, and in risk areas, vaccine against yellow fever); adolescents' vaccination calendar (vaccine against hepatitis B, vaccine against diphtheria and tetanus, vaccine against measles, mumps and rubella, and in risk areas, vacci-*

ne against yellow fever); vaccination calendar for adults and old people (vaccine against influenza, vaccine against diphtheria and tetanus, pneumococcal vaccine 23 valent, and in risk areas, vaccine against yellow fever).

The native indigenous population, due to their ethnical, cultural and epidemiological peculiarities, that is, lack of immunological memory regarding contact to certain infectious diseases, is favored by a vaccination calendar with a larger number of vaccines than the number offered to the non-indigenous population, in the routine vaccination. In addition to the vaccines of the above-mentioned calendars, other vaccines are offered to the indigenous people: pentavalent vaccine (against diphtheria, tetanus, whooping cough, Haemophilus influenzae type b and hepatitis B), vaccine against varicella, vaccine against influenza and vaccine against pneumococcus 23 valent.

At the Reference Centers of Special Immunobiological Products (CRIE) implemented from 1993 on by the Health Ministry, can be found immunobiological products destined to special patients, that is, individuals with an increased susceptibility to diseases or complication risks for themselves and for others, as a consequence of biological reasons, or due to living with immune-depressed persons, by intolerance to regular immunobiological products, due to allergy or to any serious event after receiving them, or by inadvertent exposure to infectious agents.

The list of immunobiological products on the CRIE include: vaccine against hepatitis A and B, vaccine against Haemophilus influenzae b; polysaccharidic vaccine 23 valent against pneumococcus; conjugate 7 valent vaccine against pneumococcus; non-activated vaccine against poliomyelitis; vaccine against varicella; vaccine against influenza; vaccine against diphtheria, tetanus and non-cellular whooping cough; group C conjugate meningococcal vaccine; pentavalent vaccine (against diphtheria, tetanus, whooping cough, Haemophilus influenzae type b and hepatitis B); human immunoglobulin against hepatitis B, anti-rabies, anti-tetanic, and anti-varicella-zoster. The group of immunobiological products of the CRIES offered to special groups of the population aims at fulfilling the principles of universality, equity and integrality of the Brazilian Welfare Health System.

An example of the success of the National Immunization Program may be shown by the epidemiological situation of the immune-preventable diseases, in view of the contribution of the high routine and campaign vaccine coverage: poliomyelitis has been totally eradicated (the last case occurred in 1989); measles is in process of elimination (last cases occurred in 2000); a drastic reduction of incidence of rubella, diphtheria, tetanus, whooping cough, meningitis by hemophilus influenzae B; absence of yellow fever outbreaks from 2004 on.

The present Brazilian producing park of immunobiological products, since it supplies most of the needs for immunizants of the National Immunizations Program, represents a guarantee of an adequate supply of immunobiological products, without depending on possible oscillations of the international market. The Brazilian government has invested in national laboratories producers of immunobiological US\$ 110 million from 1986 to 2005, and for 2006, it is expected a US\$ 3 million investment. For the purchase of vaccines, serums and immunoglobulins, the Ministry of Health budget has increased substantially: US\$ 43.5 million in 1995 and an estimated budget of US\$ 341 million for 2006. The funds are guaranteed by the federal government in a budgetary programmatic action through the Pluriannual Plan (PPA), held at every other four years.

The historical series of Brazil, from 1992 to 2005, of the quantities of doses of immunobiological products acquired according to origin, illustrates that from 1992 to 1997, the percentages of imported doses were higher than those of Brazilian production. However, from 1998 on, the situation has inverted until 2005, with 96% of the acquisition from Brazilian origin, that is, in that year, from a total of 182,922,230 doses of immunobiological products acquired by the National Immunization Program (PNI), 176,051,050 were made in Brazil.

With the purpose of vaccinating more people with more vaccines, there is a perspective of including new vaccines in PNI's routine vaccinations calendars, by alphabetical order of vaccine name: hepatitis A, group C conjugate meningococcus, 7 valent conjugate pneumococcus, varicella. The cost-effectiveness studies of such vaccines are in progress. Such immunobiological products are provided by the

*CRIE and have a very high cost, however it is expected that with the possibility of technology transfer for the production of such immunizants, there may occur a cost reduction and their inclusion in the routine vaccination, which shall gradually take place.*

*In the relationship between the National Immunization Program and the vaccines industry in Brazil, we may currently emphasize some positive points, as follows: the Health Ministry supports financial investments in the producing park, demands and finances safety and effectiveness researches of vaccines made in Brazil, discusses the formation of a Technical Committee of Immunobiological products and the recent retaking of the Inovaccine Pro-*

*ject. It is understood that the strengthening of the national industry of vaccines also depends on the definition of international cooperation and multi-sectorial policies, in order to have sustainability of the offer of immunobiological products in the necessary quantities and within convenient time periods, as a way to ensure the social inclusion of immune-protected populations in the health area. Therefore, in the Health Ministry's viewpoint, the partnership between PNI (National Immunization Program) and the industry of vaccines in Brazil, as it contributes to a higher life quality and expectancy of the vaccinated population, is well-succeeded and needs to be maintained and strengthened.*

PROGRAMA / *PROGRAM*

I SIMPÓSIO INTERNACIONAL  
DE IMUNOBIOLOGICOS E SAÚDE HUMANA  
02 A 04 DE MAIO DE 2006  
HOTEL SOFITEL - RIO DE JANEIRO – BRASIL

*I INTERNATIONAL SYMPOSIUM  
ON IMMUNOBIOLOGICALS AND HUMAN HEALTH  
MAY 2<sup>ND</sup> TO MAY 4<sup>TH</sup>  
SOFITEL HOTEL -RIO DE JANEIRO - BRAZIL*

# 2 de Maio / May 2<sup>nd</sup>

## MANHÃ

8:00 – 9:00

**CRENCIAMENTO –  
SALÃO ARPOADOR, NÍVEL E**

## MORNING

8:00 a.m. – 9:00 a.m.

**REGISTRATION –  
ARPOADOR ROOM , LEVEL E**

9:00

**CAFÉ DA MANHÃ DE BOAS-VINDAS –  
FOYER, NÍVEL E**

9:00 a.m.

**WELCOME COFFEE –  
FOYER, LEVEL E**

9:30

**CERIMÔNIA DE ABERTURA –  
SALÃO RIO DE JANEIRO, NÍVEL E**

Ministro da Saúde  
José Agenor Álvares da Silva

Paulo Marchiori Buss,  
Presidente da Fundação Oswaldo  
Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

Akira Homma, Diretor de Bio-  
Manguinhos, Fundação Oswaldo  
Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

Jarbas Barbosa da Silva  
Jr., Secretário de Vigilância em Saúde,  
Ministério da Saúde

Moisés Goldbaum, Secretário de  
Ciência, Tecnologia e Insumos  
Estratégicos, Ministério da Saúde

Antonio Horacio Toro Ocampo,  
Representante da Organização  
Panamericana da Saúde,  
Organização Mundial da Saúde

9:30 a.m.

**OPENING CEREMONY – RIO DE  
JANEIRO ROOM, LEVEL E**

Minister of Health José Agenor  
Álvares da Silva

Paulo Marchiori Buss, President  
of Oswaldo Cruz Foundation,  
Rio de Janeiro, Brasil

Akira Homma, Director of  
Bio-Manguinhos, Oswaldo Cruz  
Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

Jarbas Barbosa da Silva  
Jr., Secretary of Health  
Surveillance, Ministry of Health

Moisés Goldbaum, Secretary  
of Science and Technology  
and Strategic Inputs of Health,  
Ministry of Health

Antonio Horacio Toro Ocampo,  
Representative of Pan American  
Health Organization/World Health  
Organization

10:00 – 11:45

**CONFERÊNCIAS DE ABERTURA**

Presidente Maria da Luz Fernandes  
Leal, Vice-Diretora de Produção de  
Bio-Manguinhos, Fundação  
Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

**INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA  
FIOCRUZ**

Paulo Marchiori Buss, Presidente  
da Fundação Oswaldo Cruz,  
Rio de Janeiro, Brasil

**BIO-MANGUINHOS E SUA  
CONTRIBUIÇÃO PARA A SAÚDE NO  
BRASIL**

Akira Homma, Diretor de  
Bio-Manguinhos, Fundação  
Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

10:00 a.m. – 11:45 a.m.

**OPENING CONFERENCES**

President Maria da Luz Fernandes  
Leal, Vice-Director of Production of  
Bio-Manguinhos, Oswaldo Cruz  
Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

**TECHNOLOGICAL INNOVATION AT  
FIOCRUZ**

Paulo Marchiori Buss, President  
of Oswaldo Cruz Foundation,  
Rio de Janeiro, Brasil

**BIO-MANGUINHOS AND ITS  
CONTRIBUTION FOR HEALTH IN  
BRAZIL**

Akira Homma, Director of Bio-  
Manguinhos, Oswaldo Cruz  
Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

11:45 – 12:15

**HOMENAGENS**

11:45 a.m. – 12:15 a.m.

**HOMAGES**



## I SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE IMUNOBIOLOGICOS E SAÚDE HUMANA

### *I INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON IMMUNOBIOLOGICALS AND HUMAN HEALTH*

12:30

**ALMOÇO – SALÕES COPACABANA, FLAMENGO E BOTAFOGO, NÍVEL E**

12:30 a.m.

**LUNCH – COPACABANA, FLAMENGO AND BOTAFOGO ROOMS, LEVEL E**

**TARDE**

14:00 – 16:00

**MESA REDONDA: VACINAS EM DESENVOLVIMENTO**

Coordenador Samuel Goldenberg, Diretor do Instituto de Biologia Molecular do Paraná, Paraná, Brasil

**VACINAS CONTRA HIV**

Esper Georges Kallas, Diretor do Laboratório de Imunologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

**VACINAS CONTRA HPV**

Luisa L. Villa, Departamento de Virologia, Instituto Ludwig de Pesquisa para o Câncer, São Paulo, Brasil

**VACINAS CONTRA MALÁRIA**

W. R. Ballou, Vice-Presidente Internacional de Desenvolvimento de Novas Vacinas, GlaxoSmithkline Biologicals, Bélgica

**AFTERNOON**

2:00 p.m. – 4:00 p.m.

**ROUND TABLE: VACCINES IN DEVELOPMENT**

Chair Samuel Goldenberg, Director of Paraná Molecular Biology Institute, Paraná, Brazil

**HIV VACCINES**

Esper Georges Kallas, Immunology Laboratory Director, Medical College, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

**HPV VACCINES**

Luisa L. Villa, Department of Virology, Ludwig Institute for Cancer Research, São Paulo Branch, São Paulo, Brazil

**MALARIA VACCINES**

W. Ripley Ballou, Vice-President, WorldWide Clinical Development Emerging Diseases Vaccines, Adolescent and Adult Vaccines, GlaxoSmithkline Biologicals, Belgium

16:00 – 17:00

**CONFERÊNCIA: DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO E O PAPEL DOS PRODUTORES NACIONAIS DE VACINAS NOS PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO**

Presidente Suresh Jadhav, Diretor-Executivo, Instituto Serum, Índia

Julie Milstien, Pesquisadora do Centro de Vacinas da Universidade de Maryland, Escola de Medicina, EUA

4:00 p.m. – 5:00 p.m.

**CONFERENCE: TECHNOLOGICAL DEVELOPMENT AND ROLE OF NATIONAL VACCINE PRODUCERS IN DEVELOPING COUNTRIES**

President Suresh Jadhav, Executive-Director of Serum Institute of India, India

Julie Milstien, Researcher of the Center for Vaccine Development, University of Maryland, School of Medicine, U.S.A

17:00

**RECEPÇÃO DE BOAS-VINDAS – FOYER, NÍVEL E**

5:00 p.m.

**WELCOME COCKTAIL– FOYER, LEVEL E**

# 3 de Maio / May 3<sup>rd</sup>

## MANHÃ

8:30 – 9:30

### CONFERÊNCIA: VACINOLOGIA: PASSADO, PRESENTE E FUTURO

Presidente Reinaldo Guimarães,  
Vice-Presidente de Pesquisa e  
Desenvolvimento Tecnológico  
da Fundação Oswaldo Cruz,  
Rio de Janeiro, Brasil

Ciro de Quadros, Presidente,  
Diretor-Executivo e Diretor de  
Programas Internacionais, Instituto  
de Vacinas Albert B. Sabin,  
Washington, D. C., EUA

## MORNING

8:30 a.m. – 9:30 a.m.

### CONFERENCE :VACCINOLOGY: PAST, PRESENT AND FUTURE

President Reinaldo Guimarães,  
Vice-President of Research and  
Technological Development,  
Oswaldo Cruz Foundation,  
Rio de Janeiro, Brazil

Ciro de Quadros, President and  
CEO, a.i., Director of International  
Programs, Albert B. Sabin Vaccine  
Institute, Washington, D.C., U.S.A

9:30

### INTERVALO – FOYER, NÍVEL E

9:30 a.m.

### COFFEE BREAK – FOYER, LEVEL E

10:00 – 12:00

### MESA REDONDA: NOVAS VACINAS CONTRA PNEUMOCOCOS

Coordenadora Tânia Cremonini de  
Araújo Jorge, Diretora do Instituto  
Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo  
Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

### A IMPORTÂNCIA DAS INFECÇÕES PNEUMOCÓCICAS NO BRASIL

Luiza de Marilac Meireles Barbosa,  
Coordenadora Geral do Programa  
Nacional de Imunizações, Ministério  
da Saúde, Brasília, Brasil

### VACINA CONJUGADA E COMBINADA CONTRA SOROTIPOS PNEUMOCÓCICOS E HAEMOPHILUS INFLUENZAE NÃO-TIPO B

Ricardo Rüttimann, Diretor Médico  
e de Pesquisa e Desenvolvimento  
Clínico do Cone Sul,  
GlaxoSmithkline Biologicals,  
Argentina

### NOVOS ALVOS ANTIGÊNICOS

David Briles, Professor do  
Departamento de Microbiologia,  
Universidade do Alabama,  
Birmingham, Birmingham, EUA

10:00 a.m. – 12:00 a.m.

### ROUND TABLE :NEW PNEUMOCOCCAL VACCINES

Chair Tânia Cremonini de  
Araújo Jorge, Director of Oswaldo  
Cruz Institute, Oswaldo Cruz  
Foundation, Rio de Janeiro,  
Brazil

### IMPORTANCE OF PNEUMOCOCCAL INFECTIONS IN BRAZIL

Luiza de Marilac Meireles  
Barbosa, General Coordinator,  
National Immunization Program,  
Ministry of Health, Brasília,  
Brazil

### CONJUGATE AND COMBINED VACCINE AGAINST PNEUMOCOCCAL SOROTYPES AND NON-TYPE B HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Ricardo Rüttimann, Clinical  
Research and Development and  
Medical Affairs Director,  
Southern Cone, GlaxoSmithkline  
Biologicals, Argentina

### NEW ANTIGENIC TARGETS

David Briles, Department of  
Microbiology, The University of  
Alabama at Birmingham,  
Birmingham, U.S.A

12:00

### ALMOÇO – SALÕES COPACABANA, FLAMENGO E BOTAFOGO, NÍVEL E

## I SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE IMUNOBIOLOGICOS E SAÚDE HUMANA

### I INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON IMMUNOBIOLOGICALS AND HUMAN HEALTH

12:00 a.m.

**LUNCH – COPACABANA, FLAMENGO  
AND BOTAFOGO ROOMS, LEVEL E**

**TARDE**

13:45

**CORAL DA FUNDAÇÃO  
OSWALDO CRUZ**

**AFTERNOON**

1:45 p.m.

**CHORALE OF OSWALDO CRUZ  
FOUNDATION**

14:00 – 15:00

**CONFERÊNCIA: DESENVOLVIMENTO  
DE VACINA DENDRÍTICA CONTRA  
HIV NO NORDESTE DO BRASIL:  
LIÇÕES APRENDIDAS**

Presidente Ciro de Quadros ,  
Diretor-Executivo e Diretor de  
Programas Internacionais, Instituto  
de Vacinas Albert B. Sabin,  
Washington, D. C., EUA

Luiz Cláudio Arraes de Alencar,  
Departamento de Medicina Tropical,  
Universidade Federal de  
Pernambuco, Pernambuco, Brasil

2:00 p.m. – 3:00 p.m.

**CONFERENCE DEVELOPMENT OF  
DENTRITIC VACCINE AGAINST HIV**

**IN NORTHEAST OF BRAZIL:  
LESSONS LEARNED**

President Ciro de Quadros  
President and CEO, a.i., Director  
of International Programs, Albert  
B. Sabin Vaccine Institute,  
Washington, D.C., U.S.A

Luiz Cláudio Arraes de  
Alencar, Tropical Medicine  
Department, Federal University of  
Pernambuco, Pernambuco, Brazil

15:00

**INTERVALO – FOYER, NÍVEL E**

3:00 p.m.

**TEA BREAK – FOYER, LEVEL E**

15:30 – 17:30

**MESA REDONDA: INFLUENZA  
PANDÊMICA**

Coordenador Otávio Azevedo  
Mercadante, Diretor do Instituto  
Butantan, São Paulo, Brasil

**DIAGNÓSTICO DA INFLUENZA E  
CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR**  
Stephen Lindstrom, Representante  
da Divisão de Doenças por Vírus e  
Rickettsias, Área de Estudos da  
Gripe, Centros de Prevenção e  
Controle de Doenças, Atlanta, EUA

**A SITUAÇÃO ATUAL DA INFLUENZA E  
O RISCO DA INFLUENZA PANDÊMICA**  
Otávio Oliva, Assessor Regional do  
Programa de Prevenção e Controle  
de Doenças, Organização  
Panamericana da Saúde,  
Washington, D.C., EUA.

**PLANO DE PREPARAÇÃO DOS  
ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA  
PARA A PANDEMIA AVIÁRIA**

Alicia Postema, Área de Estudo  
da Gripe, Centros de Prevenção  
e Controle de Doenças,  
Washington, D. C., EUA.

3:30 p.m. – 5:30 p.m.

**ROUND TABLE: PANDEMIC  
INFLUENZA**

Chair Otávio Azevedo Mercadante,  
Director of Butantan Institute,  
São Paulo, Brazil

**INFLUENZA DIAGNOSIS AND  
MOLECULAR CHARACTERIZATION**  
Stephen Lindstrom, Representative  
of the Division of Viral and  
Rickettsial Diseases, Influenza  
Branch, Centers for Disease  
Control and Prevention,  
Atlanta, U.S.A.

**THE CURRENT GLOBAL INFLUENZA  
SITUATION AND THE RISK OF  
PANDEMIC INFLUENZA**  
Otávio Oliva, Regional Advisor on  
Viral Diseases, Pan American  
Health Organization, Washington,  
D.C, U.S.A

**INFLUENZA PANDEMIC  
PREPAREDNESS PLAN OF THE  
UNITED STATES OF AMERICA**  
Alicia Postema, Influenza Branch,  
Centers for Disease Control and  
Prevention, Washington, D. C.,  
U.S.A

# 4 de Maio / May 4<sup>th</sup>

## MANHÃ

8:30 – 9:30

### CONFERÊNCIA: DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA TETRAVALENTE CONTRA DENGUE ATENUADA CLASSICAMENTE

Presidente Ricardo Galler, Vice-Diretor de Desenvolvimento Tecnológico de Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

Bruce Innis, Vice-Presidente de Pesquisa e Desenvolvimento para a América Latina, GlaxoSmithkline, Pensilvânia, EUA

## MORNING

8:30 a.m. – 9:30 a.m.

### CONFERENCE: DEVELOPMENT OF A CLASSICALLY ATTENUATED TETRAVALENT DENGUE VACCINE

President Ricardo Galler, Vice-Director of Technological Development of Bio-Manguinhos, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

Bruce Innis, Vice-President for Latin America Research and Development, GlaxoSmithkline, Pennsylvania, U.S.A

9:30

### INTERVALO – FOYER, NÍVEL E

9:30 a.m.

### COFFEE BREAK – FOYER, LEVEL E

10:00 – 12:00

### MESA REDONDA: BIOFÁRMACOS E REATIVOS PARA DIAGNÓSTICO

Coordenador Ricardo Galler, Vice-Diretor de Desenvolvimento Tecnológico de Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

### BIOFÁRMACOS, SITUAÇÃO ATUAL E PERSPECTIVAS PARA O BRASIL

Dirceu Brás Aparecido Barbano, Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil

### DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE VIROSES

Marco Aurélio Krieger, Diretor do Instituto de Biologia Molecular do Paraná, Paraná, Brasil

### DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO, AVANÇOS RECENTES

Javan Esfandiari, Diretor Vice-Presidente de Pesquisa e Desenvolvimento, Chembio Diagnósticos, Nova Iorque, EUA

10:00 a.m. – 12:00 a.m.

### ROUND TABLE: BIOPHARMACEUTICAL DRUGS AND REAGENTS FOR DIAGNOSIS

Chair Ricardo Galler, Vice-Director of Technological Development, Bio-Manguinhos, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

### BIOPHARMACEUTICAL DRUGS, CURRENT SITUATION AND PERSPECTIVES FOR BRAZIL

Dirceu Brás Aparecido Barbano, Director, Department of Pharmaceutical Assistance and Strategic Inputs/ SCTIE, Ministry of Health, Brasilia, Brazil

### MOLECULAR DIAGNOSIS OF VIRAL INFECTIONS

Marco Aurélio Krieger, Director of Paraná Molecular Biology Institute, Paraná, Brazil

### SEROLOGICAL DIAGNOSIS RECENT ADVANCES

Javan Esfandiari, Vice-President Director of Research & Development, Chembio Diagnostics, NY, U.S.A

12:00

### ALMOÇO – SALÕES COPACABANA, FLAMENGO E BOTAFOGO, NÍVEL E

12:00 a.m.

### LUNCH – COPACABANA, FLAMENGO AND BOTAFOGO ROOMS, LEVEL E

## TARDE

14:00 – 15:00

### CONFERÊNCIA: NOVOS ADJUVANTES E NOVAS FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Presidente Reinaldo Menezes Martins, Chefe da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

## I SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE IMUNOBIOLOGICOS E SAÚDE HUMANA

### I INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON IMMUNOBIOLOGICALS AND HUMAN HEALTH

Lorne A. Babiuk, Professor de Microbiologia Veterinária e Diretor da Organização de Estudos sobre Doenças Veterinárias Infecciosas, Universidade de Saskatchewan, Canadá

#### AFTERNOON

2:00 p.m. – 3:00 p.m.

##### CONFERENCE: NEW ADJUVANTS AND NEW WAYS OF DELIVERY

President Reinaldo Menezes Martins, Head of Clinical Studies of Bio-Manguinhos, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

Lorne A. Babiuk, Professor of Veterinary Microbiology, Western College of Veterinary Medicine and Director of the Veterinary Infectious Disease Organization, University of Saskatchewan, Canada

15:00

##### INTERVALO – FOYER, NÍVEL E

3:00 p.m.

##### TEA BREAK – FOYER, LEVEL E

15:15 – 17:30

##### MESA REDONDA: POLÍTICAS PÚBLICAS PARA O FORTALECIMENTO DA INDÚSTRIA DE IMUNOBIOLOGICOS NO BRASIL

Coordenador João Baptista Risi Jr, Organização Panamericana de Saúde no Brasil, Brasília, Brasil

##### PROGRAMAS DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA PARA IMUNOBIOLOGICOS

Moisés Goldbaum, Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde, Brasília

##### O PAPEL DO COMÉRCIO EXTERIOR E DA POLÍTICA INDUSTRIAL E TECNOLÓGICA PARA O

FORTELECIMENTO DA INDÚSTRIA Adriana Diaféria, Coordenadora de Biotecnologia, Fármacos e Medicamentos, Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial, Brasília, Brasil

##### REGULAÇÃO INTELIGENTE DO SETOR DE IMUNOBIOLOGICOS

Flávia Cardoso de Melo, Chefe da Unidade de Produtos Biológicos e Hemoterápicos, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil

##### PAPEL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES PARA O FORTALECIMENTO DA INDÚSTRIA DE VACINAS NO BRASIL

Luiza de Marilac Meireles Barbosa, Coordenadora Geral do Programa Nacional de Imunizações, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil

3:15 p.m. – 5:30 p.m.

##### ROUND TABLE :PUBLIC POLICIES TO STRENGTHEN THE IMMUNOBIOLOGICALS INDUSTRY IN BRAZIL

Chair João Baptista Risi Jr, Pan American Health Organization, Brasília, Brazil

##### PROGRAMS OF SCIENCE AND TECHNOLOGY FOR IMMUNOBIOLOGICALS

Moisés Goldbaum, Secretary of Science and Technology and Strategic Inputs for Health, Ministry of Health, Brasilia, Brazil

##### THE ROLE OF FOREIGN TRADE, TECHNOLOGICAL AND INDUSTRIAL POLICY TO STRENGTHEN INDUSTRY

Adriana Diaféria, Coordinator of Biotechnology, Pharmaceuticals and Drugs, Brazilian Agency for Industrial Development, Brasilia, Brazil

##### INTELLIGENT REGULATION OF THE IMMUNOBIOLOGICALS SECTOR

Flávia Cardoso de Melo, Chief, Haemotherapeutic and Biological Products Unity, National Health Surveillance Agency, Ministry of Health, Brasília, Brazil

##### THE ROLE OF THE NATIONAL IMMUNIZATION PROGRAM TO STRENGTHEN THE VACCINE INDUSTRY IN BRAZIL

Luiza de Marilac Meireles Barbosa, General Coordinator, National Immunization Program, Ministry of Health, Brasília, Brazil

17:30

##### ENCERRAMENTO

5:30 p.m.

##### CLOSING SESSION

