



BOLETIM SOBRE VACINAS CONTRA A AIDS • WWW.IAVIREPORT.ORG

Em Foco

Um incentivo industrial

Diversas organizações estão buscando novas formas de incentivo para que a indústria farmacêutica aumente os investimentos em pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra a AIDS.

Investir em biotecnologia é um negócio arriscado. Com freqüência, é nos laboratórios de pesquisa universitários e nas pequenas empresas de biotecnologia que ocorrem os principais avanços científicos; porém, estas instituições não têm a capacidade para gastar os altos volumes de fundos necessários para transformar esta pesquisa básica em uma droga ou em uma vacina eficaz que possa ser aprovada e licenciada. É mais freqüente que essa transição aconteça nas grandes empresas farmacêuticas, que têm as necessárias experiências tecnológica, normativa e de produção. Historicamente, um número reduzido de empresas foi responsável pelo desenvolvimento do grande número de vacinas atualmente em uso.

Entretanto, o envolvimento das empresas farmacêuticas em pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra a AIDS tem sido, até agora, limitado. Embora o investimento total em pesquisas de vacinas contra a AIDS tenha subido de US\$160 milhões, em 1996, para estimados US\$690 milhões, em 2004, os gastos anuais em pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra a AIDS, considerando-se todas as fontes, ainda representam menos de 1% do total gasto em pesquisas relacionadas à saúde. Mesmo que cerca de 48% dos investimentos mundiais em novos produtos de saúde venham da indústria farmacêutica, este setor é responsável por apenas 10% de todos os fundos disponíveis para vacinas contra a AIDS.

Um dos obstáculos para a participação do setor é o alto custo associado

ao desenvolvimento de uma vacina eficaz. O custo do desenvolvimento de um novo medicamento pode chegar a US\$800 milhões e o valor necessário para uma nova vacina é ainda mais alto. Este é o caso, especialmente, de uma vacina contra a AIDS, uma vez que os desafios científicos permanecem grandes. Todavia, é pouco provável que as empresas invistam mais recursos se não puderem recuperar seus pesados custos de pesquisa, desenvolvimento e produção. “O principal fator que faz com que as empresas entrem em um campo é a perspectiva de um mercado”, diz Stanley Plotkin, professor emérito de pediatria da Universidade da Pensilvânia e consultor executivo junto ao diretor executivo da empresa de vacinas Sanofi Pasteur.

Além disso, o mercado para uma vacina contra a AIDS encontra-se basicamente nos países mais pobres do mundo, onde o mercado total para vacinas é de apenas cerca de US\$500 milhões por ano. Isto pode parecer um lucro imenso, mas é pequeno quando comparado aos lucros de medicamentos, que podem atingir bilhões de dólares. Em termos de lucro, as vacinas não conseguem competir, pois uma vacina só pode ser usada umas poucas vezes durante a vida de um indivíduo, enquanto as drogas são usadas, com freqüência, todos os dias.

Sendo assim, para incentivar mais empresas farmacêuticas a se empenharem na pesquisa de uma vacina contra a AIDS, muitos especialistas no setor de saúde pública estão explorando um novo processo que talvez possa garantir às fabricantes de vacinas que, se desenvolverem uma vacina eficaz, haverá um mercado ou grupo de governos e organizações disposto a pagar e a proporcionar retornos financeiros à empresa comparáveis ao que poderiam esperar do desenvolvimento de um medicamento bem-sucedido para os mercados norte-americano ou europeu. Este incentivo chama-se Compromisso Avançado de Mercado

(ou de Compra) (CAM). Cada vez mais, fundações privadas, governos e a comunidade global do setor de saúde estão considerando esta estratégia para envolver empresas na pesquisa de vacinas que visem a prevenção de males como a AIDS, malária e tuberculose.

Ganhando impulso

Embora o conceito já exista há algum tempo, os CAM receberam apoio nos últimos anos de entidades financiadoras como a Fundação Bill & Melinda Gates, o Banco Mundial, os ministros da fazenda do G8 e vários representantes da indústria biofarmacêutica. Em 2003, o Centro para o Desenvolvimento Global, uma organização independente que trabalha para reduzir a pobreza global, reuniu um grupo de economistas, profissionais de saúde pública, advogados e peritos da indústria farmacêutica para transformar uma idéia em estado bruto em uma proposta real. O relatório deste grupo, publicado em maio deste ano, examina as principais questões associadas a esta abordagem (www.cgdev.org/section/initiatives/_active/vaccinedevelopment).

Os CAM receberam atenção também de alguns governos. No final de 2004, o governo britânico expressou apoio a este conceito como parte de um pacote mais amplo de novas idéias para ampliar o financiamento para o

Neste número

Em Foco

- Um incentivo industrial

Notícias Mundiais

- Senadores dos EUA apresentam proposta de lei para acelerar a pesquisa de vacinas contra a AIDS
- Primeira reunião da Iniciativa Global Clinton atrai investimentos e atenção para questões de desenvolvimento
- Vice-presidente da Uganda fala em um dos principais eventos sobre vacinas contra a AIDS

Básicas

- Entendendo ensaios para Teste de Conceito

desenvolvimento internacional. Em maio, o Reino Unido e outros países do G8 pediram ao Banco Mundial que determinasse a exequibilidade de se estabelecer um CAM para dar suporte ao desenvolvimento de vacinas contra a AIDS, malária e outras doenças. Em julho, os chefes de estado do G8 pediram ao governo da Itália que liderasse a elaboração de uma proposta até o final deste ano. Estes líderes globais esperam que os CAM tenham êxito em atrair mais investimentos em vacinas por parte do setor privado ou da indústria.

O modelo de CAM proposto consiste em um acordo vinculativo entre empresas e agentes financiadores, governos ou fundações privadas. Os financiadores se comprometeriam a adquirir uma nova vacina eficaz para imunizar um número predeterminado de pessoas a um preço estabelecido que seria alto o suficiente para gerar receita similar à de outros produtos. Os financiadores só teriam que pagar depois do desenvolvimento de uma vacina eficaz.

A empresa fabricante da vacina ficaria obrigada, por força deste acordo, a vender a vacina a países em desenvolvimento habilitados, a um preço acessível. Tal compromisso de preço fixo seria aplicado apenas a países de baixa renda, deixando as empresas livres para venderem a vacina a preços muito mais altos nos países ricos.

A IAVI promoveu consultas com o setor para medir o interesse na estrutura de CAM proposta. Com as recentes consolidações, restaram apenas cinco grandes fabricantes de vacinas: GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, Merck, Wyeth e Chiron. Em geral, a reação dos executivos foi positiva, embora a maioria concorde que os detalhes específicos ainda precisam ser discutidos. “Se você não incluir recursos significativos no compromisso para uma vacina, ele não funcionará”, diz Rudi Daems, diretor executivo de assuntos normativos e corporativos da Chiron Vaccines.

A promessa de lucros

Um dos motivos pelos quais as vacinas geram lucros mais baixos para as empresas é o poder de agências internacionais, como a UNICEF (Fundo das Nações Unidas para a Infância), de negociar preços mais baixos. Estes preços reduzidos têm ajudado a garantir a expansão de programas de vacinação infantil em todo o mundo, como escreveu a especialista sênior em saúde do Banco Mundial, Amie

Batson, em uma edição recente da publicação *Health Affairs*. Têm também desencorajado várias empresas a investir em novas pesquisas. Peritos sugerem que a necessidade urgente de uma vacina contra a AIDS pode colocar ainda mais pressão sobre o fabricante da vacina para que venda o produto a um preço bastante reduzido, ou até mesmo para que a forneça gratuitamente.

Um CAM evitaria que isto acontecesse, pois a empresa que desenvolvesse a vacina teria a garantia dos fundos que lhe foram prometidos por meio de um acordo jurídico vinculativo. Um grupo independente, composto de peritos do setor e da comunidade de saúde pública global, decidiria se o produto cumpre os critérios de eficácia que o qualificariam para acessar este mecanismo.

Várias organizações estão explorando o conceito de CAM para diferentes doenças. A Secretaria Nacional de Pesquisa Econômica dos EUA (*National Bureau of Economic Research*) lançou uma proposta preliminar sobre como o desenvolvimento de uma vacina contra a malária poderia se beneficiar do modelo de CAM. No caso de uma vacina contra a AIDS, a IAVI propôs

“As vacinas são a melhor forma de proteger as vítimas mais vulneráveis da pandemia da AIDS, como mulheres e crianças.”

Kate Taylor

uma minuta de compromisso de mercado que prevê que a vacina seja no mínimo 50% eficaz na prevenção da transmissão do HIV, subtipos A e C, os mais comuns nos países mais pobres. Os países qualificados teriam de contribuir com um pequeno pagamento e as agências financiadoras pagariam o restante.

Embora a proposta de CAM tenha sido elaborada para atrair as empresas que desenvolvem vacinas, ela traz também vários benefícios para as agências financiadoras. Um CAM destina-se a garantir às organizações de apoio internacional que uma vacina eficaz desenvolvida pela indústria farmacêutica será disponibilizada para aqueles que mais precisam dela, incluindo os países de baixa renda na África e Ásia, onde o ônus da doença é maior.

Milhões de mortes desnecessárias ocorrem quando uma vacina é cara demais para ser comprada por países em desenvolvimento, fazendo com que crianças permaneçam não vacinadas. Calcula-se que cerca de 4,5 milhões de crianças tenham morrido de doenças relacionadas ao *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) na última década, embora exista uma vacina eficaz contra isso.

Os CAM estimulariam também a concorrência entre fabricantes para que produzissem a vacina o mais rapidamente possível, a fim de reivindicarem o preço garantido descrito no acordo. É importante também notar que, como as agências financiadoras só desembolsarão recursos referentes ao CAM quando a vacina for desenvolvida, elas ficam livres para alocar seus fundos atuais para a promoção de vacinas existentes.

Os esforços para garantir que a vacina seja acessível a pessoas nos países em desenvolvimento devem ir além do estabelecimento de um preço acessível. Também são relevantes os problemas de infra-estrutura em muitos países, pois podem afetar a distribuição das vacinas. Todos os anos, cerca de três milhões de pessoas morrem de doenças como sarampo, hepatite B e tétano, que podem ser evitadas com vacinas existentes e de preço acessível. Tais questões representam outro componente essencial e já estão sendo tratadas pela Aliança Global de Vacinas e Imunizações (GAVI na sigla em inglês) e por seu parceiro, o Fundo de Vacinas; os CAM têm o apoio de ambas as organizações. “Para nós, a conversação em torno de compromissos de mercado é muito bem-vinda”, diz Alice P. Albright, diretora financeira do Fundo de Vacinas.

Muitos peritos em saúde global concordariam que os CAM não são uma resposta completa para os problemas que giram em torno do desenvolvimento e distribuição de vacinas. “Os compromissos avançados de mercado são parte de uma lista de fatores necessários e nenhum deles é suficiente autonomamente”, diz Seth Berkley, presidente e CEO da IAVI. À medida que avançam os trabalhos de pesquisa, devem avançar também a ampliação da capacidade para testes, a distribuição e o uso de vacinas junto às pessoas que mais precisam delas.

As vacinas são a melhor forma de proteger as vítimas mais vulneráveis da pandemia da AIDS, como mulheres e crianças, diz Kate Taylor, diretora sênior para promoção de políticas da

IAVI. “É crucial continuar com os esforços de assistência agora, mas também desenvolver a próxima geração de tecnologias preventivas, porque as ferramentas que temos hoje

não são suficientes”, diz ela. “Desenvolver uma vacina contra o HIV é um dos maiores desafios científicos de todos os tempos. A ciência neste campo é muito complexa. Os mecanis-

mos avançados de mercado proporcionam o incentivo para o compromisso de longo prazo e os investimentos significativos necessários.”

Notícias Mundiais

Senadores dos EUA apresentam proposta de lei para acelerar a pesquisa de vacinas contra a AIDS

Dois proeminentes senadores norte-americanos apresentaram recentemente no Congresso um projeto de lei que prevê o aumento dos investimentos para acelerar a pesquisa e o desenvolvimento de vacinas contra a AIDS, tuberculose e malária, além de outras doenças infecciosas. A proposta, chamada de “Lei de Vacinas para o Novo Milênio, 2005”, destaca várias maneiras em que tanto o governo dos EUA como o setor privado possa trabalhar para gerar vacinas novas e importantes para as pessoas que mais necessitam delas.

A proposta de lei prevê um aumento do número de parcerias público-privadas como uma estratégia para se alcançar este objetivo, e menciona particularmente a IAVI, a Iniciativa de Vacina contra a Malária e o Instituto Global de Drogas contra a Tuberculose como exemplos dessas parcerias. Outras estratégias incluem a exploração de incentivos econômicos para empresas privadas, para incentivá-las a se envolverem mais no desenvolvimento de vacinas que visem doenças que afetem principalmente países em desenvolvimento. Entre as iniciativas sugeridas encontram-se os compromissos avançados de mercado (veja a seção *Em Foco*, nesta edição), créditos fiscais e procedimentos regulatórios aprimorados.

Como parte da proposta da lei, os senadores co-autores do projeto citam vários exemplos de como as vacinas têm tido um impacto profundo sobre a saúde global, incluindo a erradicação da varíola e a redução drástica dos índices de mortalidade infantil em todo o mundo. A proposta ainda não recebeu aprovação do governo dos EUA.

Primeira reunião da Iniciativa Global Clinton atrai investimentos e atenção para questões de desenvolvimento

A fundação formada pelo ex-presidente dos EUA Bill Clinton lançou sua Iniciativa Global ao realizar sua primeira reunião na cidade de Nova York para discutir estratégias para lidar com a pobreza e seus efeitos sobre a

pandemia da AIDS, além de outras questões proeminentes de desenvolvimento. O encontro coincidiu com a Reunião de Cúpula Mundial de 2005 que estava sendo realizada na sede das Nações Unidas (ONU) em Nova York, onde se discutiram estratégias para se atingir as Metas do Milênio.

Vários chefes de estado e outros líderes do setor privado participaram da reunião, incluindo o secretário-geral da ONU, Kofi Annan, O primeiro-ministro britânico, Tony Blair, o presidente sul-africano, Thabo Mbeki, o presidente nigeriano, Olusegun Obasanjo, e o presidente moçambicano, Armando Guebuza. Na conclusão da reunião de três dias, mais de US\$1 bilhão foram alocados para diversas metas de desenvolvimento em todo o mundo, incluindo investimentos diretos em projetos que visam mulheres e crianças afetadas pela pandemia da AIDS.

A fundação de Clinton tem apoiado ativamente também a negociação de preços mais baixos para tratamentos antiretrovirais e a garantia de investimentos para programas de tratamento na África e na Ásia.

Vice-presidente da Uganda fala em um dos principais eventos sobre vacinas contra a AIDS

O Vice-presidente da Uganda, Gilbert Bukenya, falou a pesquisadores e cientistas de vacinas contra a AIDS durante a *AIDS Vaccines 2005*, uma grande reunião internacional realizada recentemente em Montreal, e ofereceu uma perspectiva sobre como os países africanos podem assumir um papel importante da descoberta de uma vacina eficaz.

Bukenya instou os países africanos a proporcionarem um ambiente propício às pesquisas de vacinas e aos ensaios clínicos, incluindo o estabelecimento de políticas e leis que permitam o avanço deste trabalho. Destacou também a necessidade de os países em desenvolvimento trabalharem com parceiros internacionais para criarem a capacidade humana e a infra-estrutura necessárias para os ensaios clínicos, que, de acordo com Bukenya, não podem acontecer sem o apoio político de alto nível. Ele também notou que apenas metade dos recursos financeiros necessários para o desenvolvimento de uma vacina está disponível atualmente.

Uganda tem sido uma liderança na implantação de programas que forneçam terapia antiretroviral a seus cidadãos e também na pesquisa de vacinas contra a AIDS, e conta hoje com três ensaios de Fase I de vacinas contra a AIDS em andamento. Como resultado disso, o número de cidadãos ugandenses com acesso a testagem e aconselhamento voluntário (TAV) aumentou na ordem de 70%, de acordo com Bukenya.



Editor

Simon Noble, PhD

Redator Sênior de Ciência

Philip Cohen, PhD

Redatora de Ciência

Kristen Jill Kresge

Supervisão da Edição em Português

Alexandre Menezes

Colaboração e Distribuição no Brasil

Grupo de Incentivo à Vida

Todos os artigos foram escritos por Kristen Jill Kresge. O artigo na seção *Em Foco* foi adaptado de um artigo de Catherine Zandonella (*IAVI Report*, 9/3, 2005). A gestão do projeto do VAX é de Kristen Jill Kresge.



O VAX é um boletim mensal do *IAVI Report*, um periódico sobre pesquisas de vacinas, publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a AIDS (“International AIDS Vaccine Initiative”). Está atualmente disponível em inglês, francês, alemão, espanhol e português em arquivo PDF cujo download pode ser feito no endereço www.iavi.org/iavireport ou como boletim que pode ser obtido por e-mail. Se desejar receber o VAX por e-mail, por favor envie uma solicitação, incluindo o idioma de preferência, para: vax@iavi.org. Caso deseje receber cópias impressas do VAX em português, por favor entre em contato com o Grupo de Incentivo à Vida (GIV) – www.giv.org.br

A IAVI (www.iavi.org) é uma organização global sem fins lucrativos que trabalha para agilizar a busca de uma vacina para a prevenção da infecção pelo HIV e da AIDS. Fundada em 1996 e atuando em 23 países, a IAVI e sua rede de parceiros pesquisam e desenvolvem vacinas candidatas. A IAVI também atua na promoção de políticas públicas que posicionem a busca por uma vacina como prioridade global e trabalha a fim de assegurar que uma futura vacina seja disponibilizada para todos os que dela necessitem.

Copyright © 2005

Por que os ensaios de Fase IIb são uma etapa importante na avaliação de vacinas candidatas contra a AIDS?

As vacinas candidatas contra a AIDS são avaliadas passo-a-passo, em uma série de ensaios clínicos conhecidos como Fase I, II e III. Os ensaios de Fases I e II geralmente envolvem um número pequeno de voluntários e fornecem aos pesquisadores informações críticas sobre a segurança e a imunogenicidade da vacina. É só nos ensaios de Fase III que se avalia a eficácia da vacina. Estes ensaios testam a capacidade da vacina candidata de evitar a infecção e/ou desacelerar o ritmo de evolução da doença. Estes ensaios envolvem grandes números de voluntários, são extremamente caros (podem custar mais de cem milhões de dólares) e levam muito tempo até a sua conclusão. Os ensaios de eficácia de Fase III são a última etapa antes que uma vacina possa obter aprovação para o uso de um órgão regulatório, como a *Food and Drug Administration* dos EUA e a Agência para a Avaliação de Produtos Medicinais da Europa. Para saber mais sobre estes ensaios, veja a seção *Básicas* sobre *Entendendo os Ensaios de Vacinas*, de Agosto de 2003.

Em que consiste um estudo para teste de conceito?

Como está implícito no nome, um ensaio para teste de conceito procura verificar se o conceito utilizado na elaboração de uma vacina ou o tipo de vacina sendo testado será eficaz. Um ensaio de teste de conceito não visa estabelecer a eficácia de uma candidata específica, e sem ajudar os pesquisadores a decidir se vale a pena testar tal candidata em ensaios mais amplos de Fase III. Estes estudos intermediários são conhecidos também como ensaios de “prova de conceito” ou de Fase IIb.

O número de voluntários necessário para tais ensaios é menor, apenas cerca de 2.000 a 5.000 voluntários, em comparação a mais de 10.000 para ensaios de Fase III. Conseqüentemente, os ensaios de Fase IIb são muito mais fáceis de elaborar e administrar, além de serem menos dispendiosos. Como são necessárias menos doses da vacina, a implementação destes ensaios é também muito mais rápida, já que o processo de manufatura é limitado. Um fator importante é que estes ensaios podem também fornecer aos pesquisadores os correlatos imunológicos de proteção, ou a resposta imunológica gerada pela

vacina que faz com que seja eficaz. Frequentemente é mais difícil conseguir informações como estas em ensaios de grande porte de Fase III.

Entretanto, como os ensaios de Fase IIb são efetuados em populações menores, sua precisão também é menor. Portanto, a vacina não pode ser oficialmente aprovada com base nos resultados de testes de Fase IIb. Se os resultados de um ensaio de Fase IIb indicarem que a abordagem é promissora, um ensaio de eficácia de Fase III será necessário antes do licenciamento e da utilização da vacina. Isto significa que a decisão de realizar um ensaio de Fase IIb aumentará o tempo total que se leva para terminar o processo de ensaios clínicos. Os ensaios de Fase IIb são uma etapa de triagem importante para diferentes vacinas candidatas e ajudam as instituições envolvidas a determinarem quais delas avançarão para ensaios de Fase III, sem que se gaste mais tempo e dinheiro.

A idéia de utilizar estudos de Fase IIb tem mais de uma década, mas o primeiro ensaio deste tipo envolvendo uma vacina candidata contra a AIDS só começou no ano passado. Estudos para teste de conceito já foram realizados com outras vacinas e também com outras tecnologias preventivas. A Merck, com base nos EUA, e a GlaxoSmithKline Biologicals na Europa testaram suas respectivas vacinas candidatas contra o vírus do papiloma humano em ensaios de Fase IIb. As duas candidatas estão agora sendo testadas em ensaios de eficácia de Fase III. A Rede de Ensaios de Prevenção contra o HIV também está testando um microbicida candidato conhecido como Buffergel PRO2000 em um ensaio de Fase IIb em andamento para ver se este agente pode bloquear a transmissão do HIV.

Por que os ensaios para teste de conceito são especialmente úteis para as vacinas contra a AIDS?

Considerando-se que o desafio de se desenvolver uma vacina eficaz contra a AIDS tem se mostrado tão difícil e a necessidade continua tão grande, os pesquisadores precisam avaliar várias vacinas candidatas o mais rapidamente possível. Isto requer que se testem vários produtos ao mesmo tempo.

Pesquisadores estão também utilizando novas abordagens para tentar encontrar uma vacina eficaz contra a AIDS. Os ensaios para teste de conceito são uma forma de se descobrir rapidamente quais vacinas candidatas têm

potencial de sucesso. Um exemplo desta abordagem é o primeiro ensaio de Fase IIb de uma vacina candidata contra a AIDS que está sendo realizado pela Merck e pela Rede de Ensaios de Vacina contra o HIV. Este estudo, em andamento, está testando a principal vacina candidata da empresa, conhecida como MRKAd5, em aproximadamente 3.000 voluntários. A candidata MRKAd5 gera uma resposta imunológica celular, mas os cientistas não têm certeza se este tipo de vacina será suficiente para proteger as pessoas contra a infecção pelo HIV. A Merck decidiu testar este tipo de vacina em um ensaio de Fase IIb para descobrir se esta estratégia poderá evitar a infecção pelo HIV ou desacelerar o avanço da doença em pessoas que vierem a se infectar com o vírus. Os resultados deste ensaio influenciarão na decisão da empresa de ir em frente com um ensaio de Fase III e fornecerão a todo o campo de vacinas contra a AIDS informações cruciais sobre a importância de respostas imunológicas mediadas por células.

Uma outra vantagem de um ensaio de Fase IIb é que permite aos pesquisadores avaliar uma candidata em uma população de estudo mais confinada. A candidata MRKAd5 baseia-se em uma cepa específica de um vírus humano que costuma causar o resfriado comum (adenovírus do tipo 5). Esta candidata pode não funcionar tão bem em pessoas que já tenham desenvolvido imunidade a esta cepa de adenovírus, devido ao que se chama de imunidade preexistente (veja a seção *Básicas* de fevereiro sobre *Entendendo a imunidade preexistente*). Inicialmente, o ensaio de Fase IIb da Merck foi elaborado para incluir apenas pessoas que tivessem baixos níveis de imunidade preexistente, de forma que fosse possível descobrir se o conceito de vacina era até mesmo exequível sob condições ideais. O ensaio foi desde então alterado para incluir uma população de voluntários mais diversa.

A utilização de pesquisas para teste de conceito para avaliar vacinas candidatas contra a AIDS está também sendo considerada por outras organizações, e mais estudos poderão ser realizados no futuro. Para os voluntários dos ensaios, comunidades e responsáveis por políticas de saúde, é importante entender que uma vacina não será aprovada com base nos resultados destes estudos, mesmo que os investigadores possam derivar conclusões preliminares a respeito de sua eficácia.