



instituto
butantan

Vacina Atenuada de Dengue

2004

**Criação oficial para produzir soro contra a picada de cobras e
soro da pesquisa de soro contra picadas de serpentes**



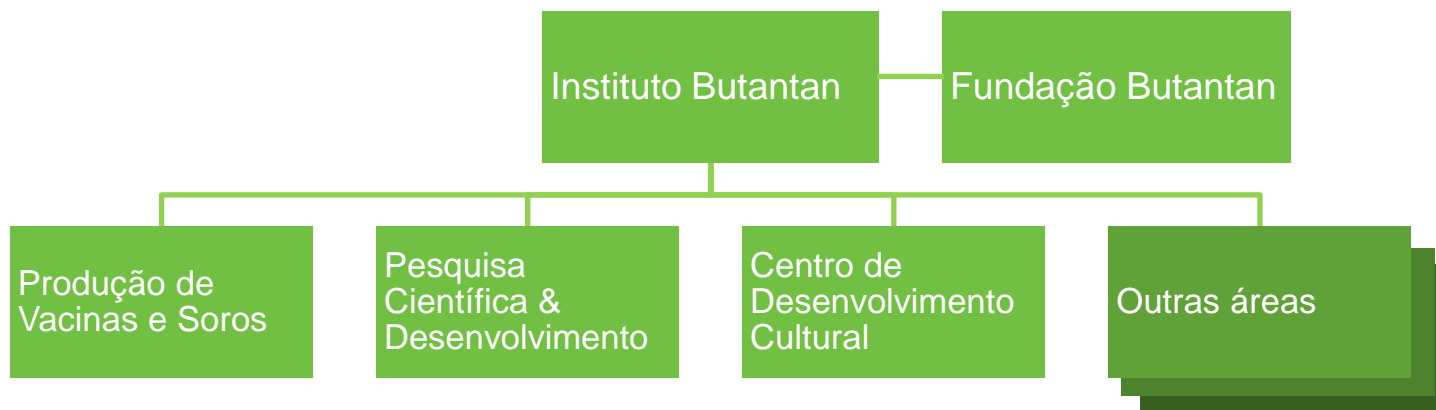
missão

Contribuir com a saúde pública por meio de pesquisas, inovação, produção e desenvolvimento de produtos biológicos, compartilhando conhecimento com a sociedade

visão

Ser uma instituição de excelência mundial na pesquisa, desenvolvimento, divulgação, formação e produção de insumos e serviços para a saúde pública

organograma



ib
butantan

2.151 empregados diretos

33% funcionários públicos

67% empregados da Fundação

~ **100** terceirizados

750.000 m²

em pleno
tecido urbano

300.000

visitantes/ano

60%

área verde
preservada

parque Butantan



4
museus



museu histórico



museu de microbiologia



museu biológico



museu Emílio Ribas

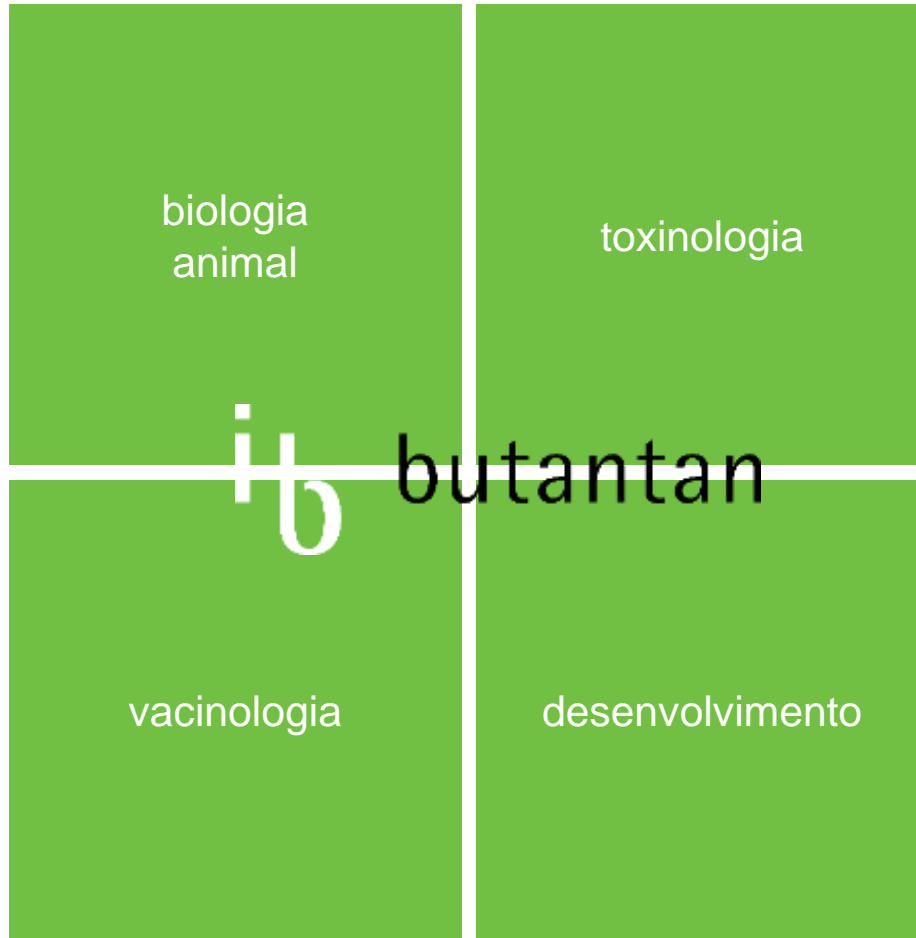
parque Butantan

laboratórios de pesquisa científica & desenvolvimento

- **19** laboratórios
 - Divisão de Desenvolvimento Científico [16 laboratórios]
 - LETA Laboratório Especial de Toxinologia Aplicada [3 laboratórios]
 - Centro de Biotecnologia [8 laboratórios]
 - Hospital Vital Brazil [10 leitos]
 - Biotério Central
-
- **180** pesquisadores PhD
 - **500** estudantes pós-graduados



4 áreas principais



Laboratórios

Artrópodes
Bacteriologia
Biologia Celular
Bioquímica
Centro de Biotecnologia
Ciclo Celular
Coleções Zoológicas - LECZ
Dor e Sinalização
Ecologia e Evolução - LEEV
Farmacologia
Fisiopatologia
Genética
Herpetologia
Imunologia Viral
Imunogenética
Imunopatologia
Imunoquímica
Toxinologia Aplicada - LETA
Parasitologia
Virologia

Separação rápida de análise de células para MACS Pro Separator



In-Vivo sistema de imagens



laboratórios de desenvolvimento

- Cursos de **divulgação científica**
Animais peçonhentos; Insetos venenosos;
Soros e vacinas; Farmacovigilância;
Biologia dos anfíbios; Introdução à microscopia, entre outros
- Mais de 20 cursos de **extensão universitária**
Introdução à imunobiologia; Ferramentas analíticas aplicadas à saúde pública e gestão ambiental; Práticas de microbiologia; Introdução à educação em museus;
O papel das instituições de pesquisa e o Sistema Único de Saúde Brasileiro;
Estudos de públicos em museus; entre outros
- **PAP - Programa de Aprimoramento Profissional**
Capacitação de profissionais para a área de saúde
- **Iniciação Científica**
Concessão de bolsas para estudantes de graduação integrados nos projetos de pesquisa do Butantan



- **Pós-graduação** em Toxinologia
Aprovado pela CAPES em agosto de 2010, com conceito 5, para níveis de Mestrado Acadêmico e de Doutorado
- **MBA** em Inovação
Forma recursos humanos qualificados para a gerência de funções críticas do processo de inovação, promovendo a criação de mecanismos que facilitem a transferência de tecnologia
- **Pós-graduação Interunidades** em Biotecnologia
[USP, Instituto de Pesquisas Tecnológicas - IPT, IB]

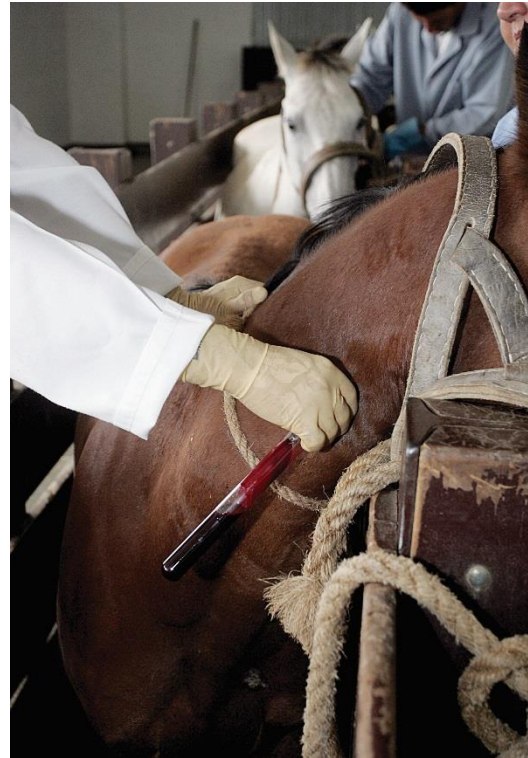


imunização de cavalos Fazenda São Joaquim

50 km de São Paulo

~ 800 cavalos

22.000 litros de plasma/ano



biotério de serpentes

~1.000 animais

- *Bothrops* - 5 espécies
- *Crotalus* - 2 subespécies
- *Lachesis* - 1 espécie
- *Micrurus* - 2 espécies



biotério de aranhas/escorpiões

~ 15.000 animais

- aranha *Loxosceles* (aranha marrom)
- aranha *Phoneutria* (armadeira)
- escorpião *Tityus* (escorpião amarelo)



laboratório de lagartas

~ 600 animais

- *Lonomia obliqua*

7 fábricas

- Vacinas anaeróbicas
 - tétano e botulínica
- Central de Purificação Bacteriana
- Vacinas aeróbicas
 - difteria e pertussis
- Hepatite
- Influenza
- Raiva
- Soros

1 Central de Formulação e Envase

6 plantas-piloto multifuncionais

- Dengue
- Rotavírus
- BCG recombinante
- Anticorpos monoclonais
- Influenza - H5N1
- Hemoderivados



13 soros
400 mil ampolas ano



antibotrópico
antibotrópico-crotálico
antibotrópico-laquétrico
anticrotálico
antielapídico



antiaracnídico



antiescorpiônico



antilonômico



antidiftérico



antitetânico



antibotulínico AB



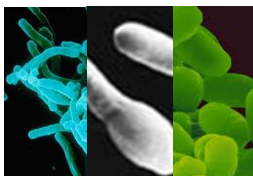
antibotulínico E



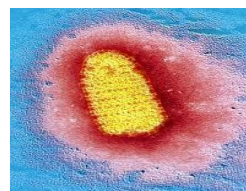
antirrábico

6 vacinas do calendário nacional 150 milhões de doses ano

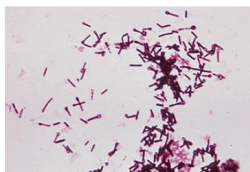
produtos Butantan



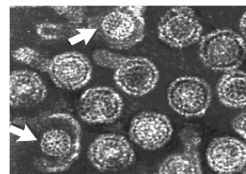
DTP
difteria-tétano-pertussis
(celular)



contra raiva



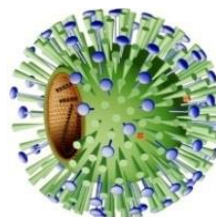
dT
difteria-tétano
(para adultos)



hepatite B



DT
difteria-tétano
(para crianças)



influenza

PNI – Programa Nacional de Imunizações

vacinação gratuita

5.570 municípios das 27 unidades da Federação

7 fabricantes oficiais

- **Hepatite B**

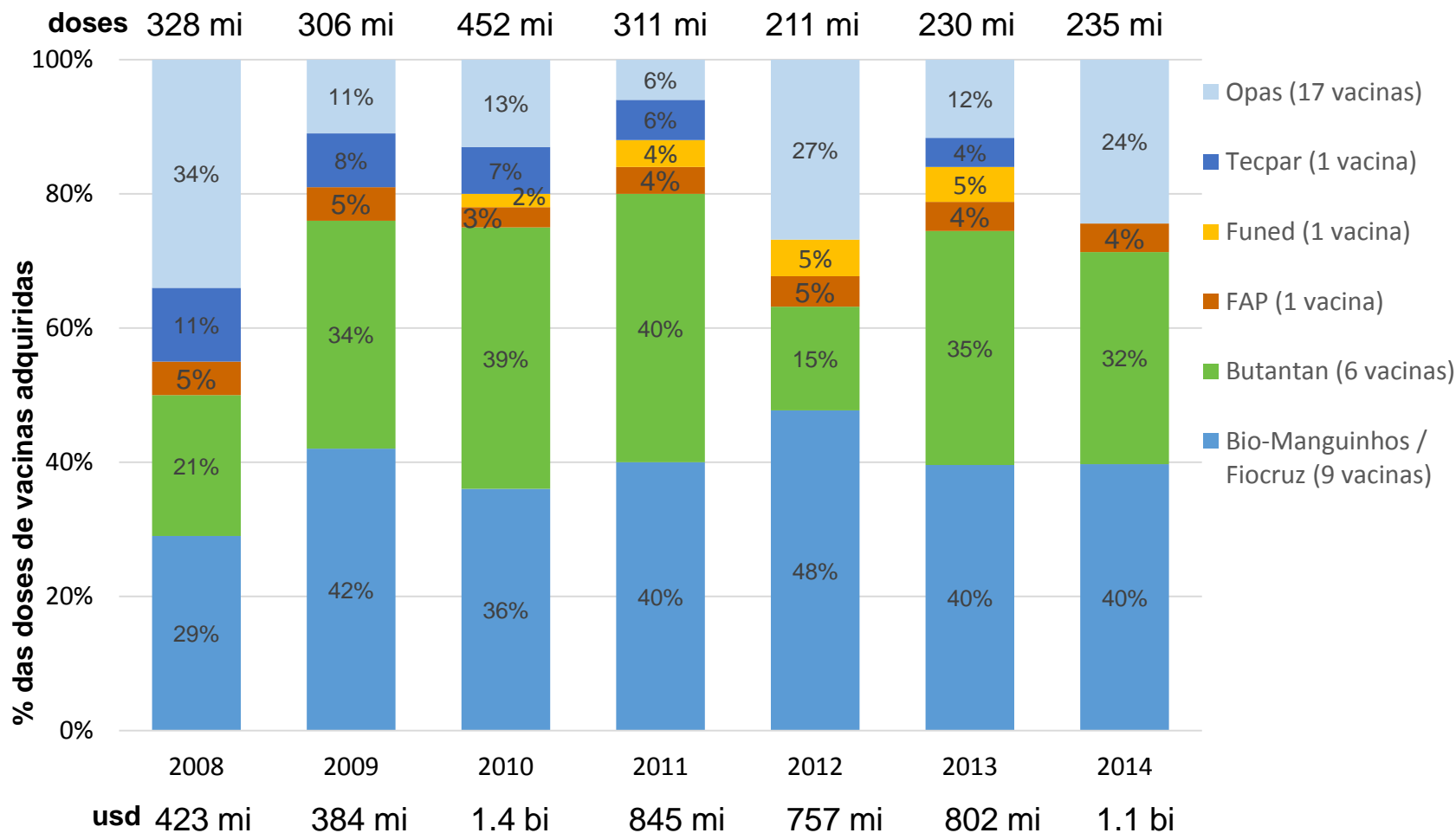
- 1ª vacina recombinante produzida no Brasil
- 100% produzida pelo Instituto Butantan
- público-alvo (2013): 150 milhões de pessoas até 49 anos (75,6% da população)
- 800.000 portadores no Brasil

- **HPV**

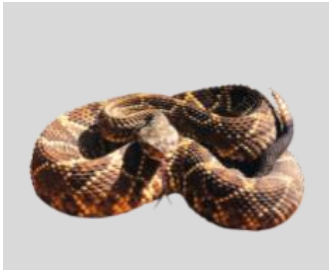
- 685.400 pessoas infectadas/ano
- 95% dos casos de câncer de colo do útero
- segunda maior taxa de incidência entre os cânceres que atingem as mulheres



aquisições do Ministério da Saúde



componentes bioativos de animais peçonhentos



ações farmacológicas

- analgésica
- anti-inflamatória
- anticoagulante
- antitumor
- ação no sistema nervosa
- anti-hipertensiva

patentes	quantidade
vacinas	12
soros	3
imunoterapia	3
coagulantes	2
analgésicos	2
peptídeos	2
regeneração de tecidos	2
anticancerígeno	1
anticorpos	2
outros*	11
total	40

* outros: extrato de própolis vermelha, proteínas da teia de aranha, moléculas isoladas de DNA do *Schistosoma mansoni*, proteína recombinante para o diagnóstico da AIDS, etc.

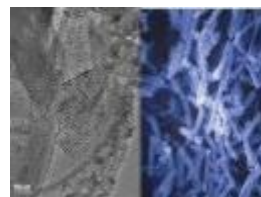


Pertussis *low* – 1 patente



Lopap – 4 patentes

Biolab Farmacêutica / Fapesp



Sílica (SBA-15) – 1 patente

Cristália / Fapesp



Amblyomin-X – 2 patentes

União Química Ind.

Farmacêutica / Fapesp



Crotalina – 2 patentes

Biolab / Fapesp

nº	produtos	descrição
1	Vacina da Dengue	Tetravalente contra os 4 vírus da dengue - fase II dos testes clínicos
2	Vacina de Rotavírus	Pentavalente contra os sorotipos mais frequentes no Brasil - fase II dos testes clínicos
3	Vacina Pertussis <i>low</i>	Contra coqueluche, menos tóxica, com potencial uso para adolescentes e adultos
4	Vacina Pneumococo	Inativada contra pneumococo
5	Vacina DTP _{low} +HepB+Hib	Pentavalente - Difteria, Tétano, Coqueluche, Hepatite B e Hemophilus Influenza
6	Vacina DTP _{low} +HepB+Hib+IPV+MenC	Heptavalente - Difteria, Tétano, Coqueluche, Hepatite B, Hemophilus Influenza tipo B, Pólio e Meningococo tipo C
7	Vacina hepatite B + MPLA	Para > 50 anos e pessoas imunodeficientes
8	Vacina rBCG+Pertussis	Para recém-nascidos
9	Vacina onco rBCG	Para câncer de bexiga
10	Adjuvante <i>BpMPLA</i>	Melhora da resposta imune / aumento de doses disponíveis
11	Soro antiápico	Tratamento contra múltiplas picadas de abelha
12	Surfactante pulmonar	Para recém-nascidos
13	Sílica - SBA-15	Adjuvante para vacinas administradas oralmente
14	Amblyomin-X	Medicamento com atividade anticancerígena, obtido da saliva do carrapato
15	Crotalfina	Potente analgésico com duração de 2-5 dias
16	Crotamina	Integração entre DNA e RNA
17	Lopap	Várias ações: ativador da Protombina, atividade antiapoptótica e outros
18	Anticorpos monoclonais	Para humanos - Anti-CD3
19	Hemoderivados	Produção de imunoglobulina, fatores VIII e IX de coagulação, albumina, outras proteínas

no mundo

- Nos últimos 50 anos, a incidência de dengue aumentou 30 vezes
- **Metade da população mundial em risco**
- Incidência de dengue de até 96 M¹ de casos

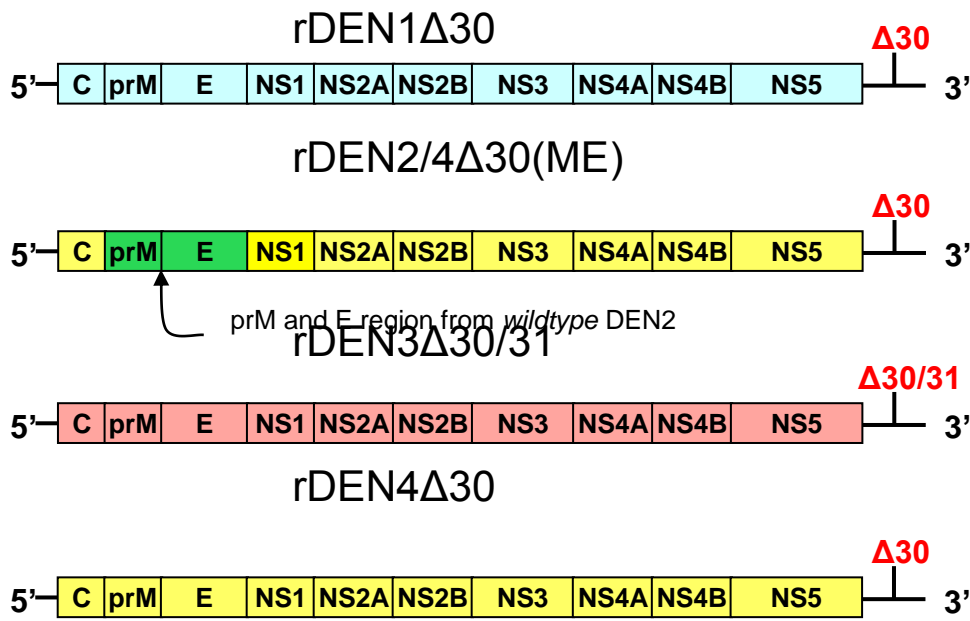
no Brasil [2013]

- 1,45 mi casos notificados
- Incidência = 370 casos / 100 mil hab.



Target Product Profile (TPP)

- Live attenuated tetravalent dengue vaccine

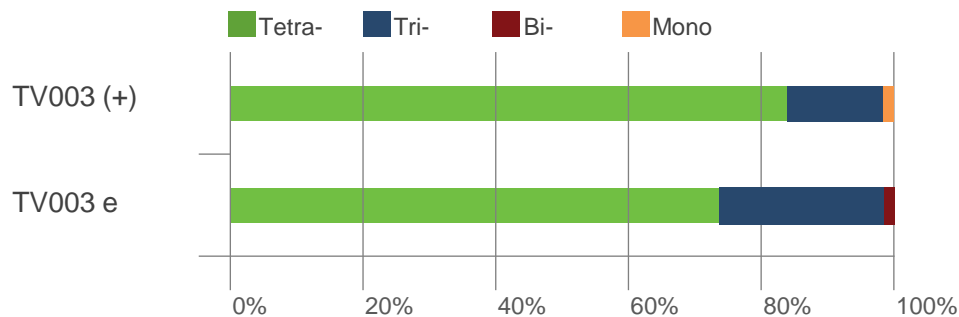


- Single-dose vaccine
- 2 – 59y
- Lyophilized formulation
- 10^3 PFU/dose
- Stable 2-8°C
- Multi and/or uni-dose

Vaccine target:
Prevention of
Symptomatic Dengue

- **vacina tetravalente da dengue - atenuada**
 - dose única
 - todas as idades
 - formulação liofilizada
 - 10^3 PFU¹ por dose [2-8° C]
- **fase I** avaliação da imunogenicidade (EUA) após 1 dose

Vacina	N	% de soroconvertidos (PRNT ² ₅₀ ≥ 10)				pico da titulação (GMK) (PRNT ² ₅₀ ≥ 10)			
		DEN1	DEN2	DEN3	DEN4	DEN1	DEN2	DEN3	DEN4
TV003 (indivíduos soropositivos)	40	93	93	98	100	43	89	147	241
TV003 (indivíduos soronegativos)	40	92	76	97	100	63	40	85	151



98% ou + de resposta com três sorotipos após uma única dose

¹ unidades formadoras de placas

² teste de neutralização por redução de placas

Resumo dos Eventos adversos – TV003

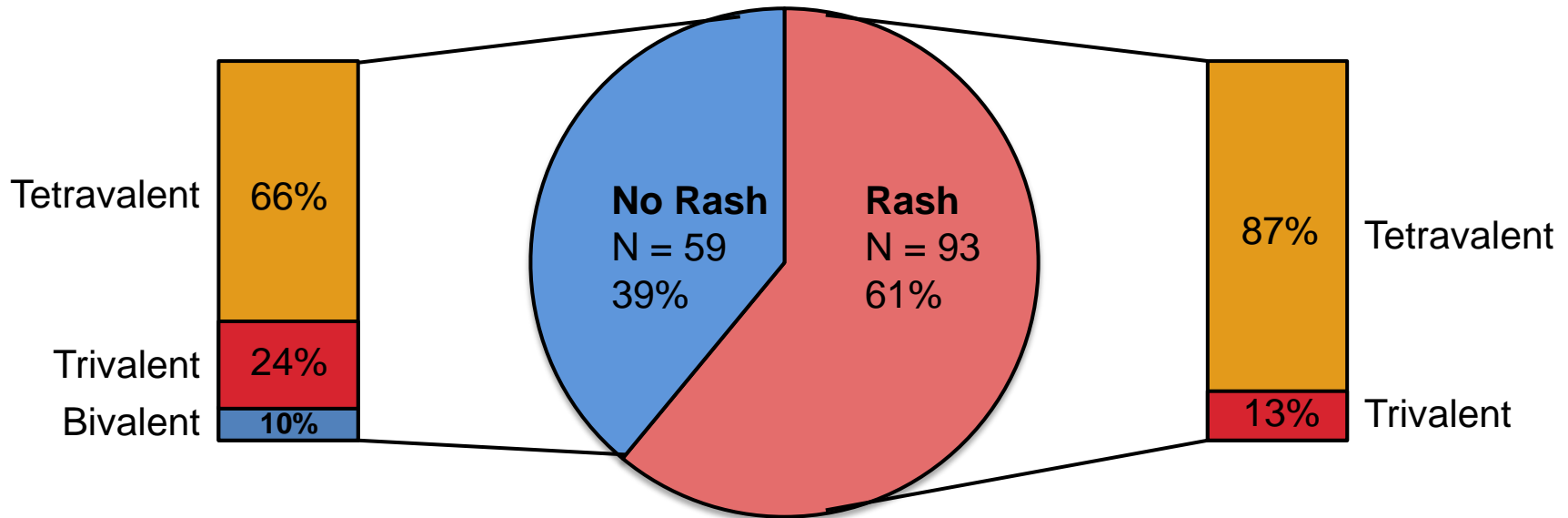
Evento Adverso	TV-003 (n=40)	Placebo (n=16)	p-value
Local:			
Eritema	5.0%	6.3%	1.0000
Dor	0.0%	6.3%	0.2857
Sensibilidade	5.0%	0.0%	1.0000
Endurecimento	5.0%	0.0%	1.0000
Sistêmico:			
Febre	0.0%	0.0%	n/a
Cefaléia	45%	25%	0.2300
Exantema	55%	0.0%	< 0.0001
Neutropenia	2.5%	6.3%	0.4935
Aumento ALT	5.0%	0.0%	1.0000
Mialgia	7.5%	6.3%	1.0000
Artralgia	0.0%	6.3%	0.2857
Dor Retro-orbital	5.0%	0.0%	1.0000
Fadiga	20.0%	0.0%	0.0892
Fotofobia	0.0%	0.0%	n/a
Aumento PT	2.5%	6.3%	0.4935
Aumento PTT	3.6%	12.5%	0.0779
Trombocitopenia	0.0%	0.0%	n/a

Exantema assintomático:
Distribuição localizada
Não pruriginoso

Vaccine rash is predictive of a tetravalent antibody response

Tetravalent vaccinees (TV003 and TV005)

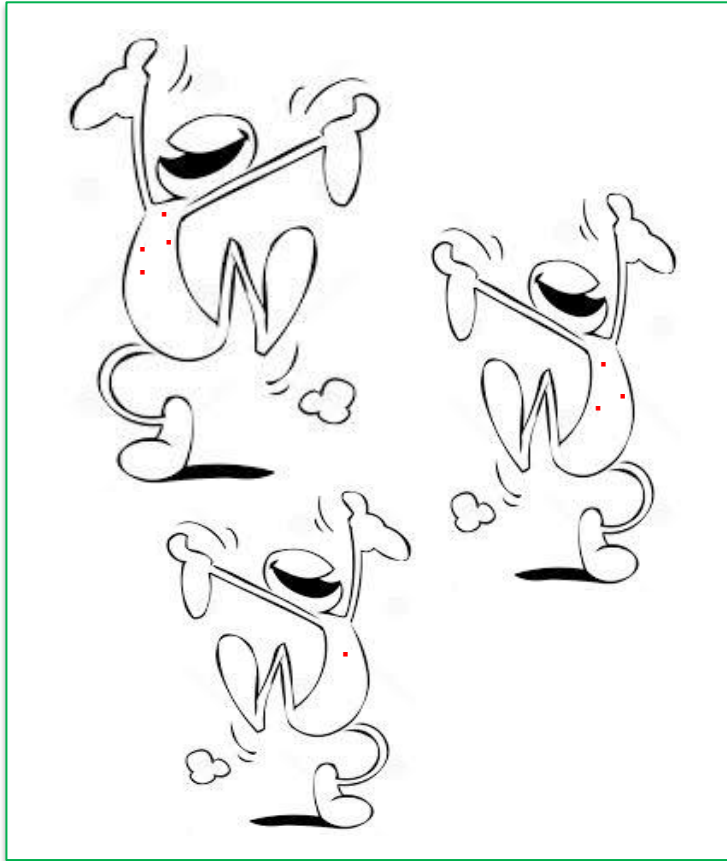
N = 152



A vaccinee is statistically more likely to have a tetravalent antibody response if they present with a vaccine-associated rash ($P = 0.002$, Chi-square)

(Source: CIR268.03 N=20, CIR268.05 N=19, CIR279.03 N=38, CIR279.05 N=39, CIR283.03 N=36)

Vaccine rash is predictive of a tetraivalent antibody response



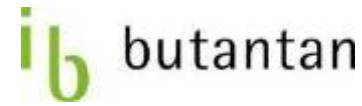
Maybe it's a "happy" rash

Other vaccines with rash side-effects:

- MMR
- Varicella
- Zoster
- Yellow fever
- Japanese encephalitis

- **fase II ensaios clínicos**

- 4 hospitais
- 300 voluntários, 18-59 anos
- dados de segurança – dez 2014
- dados de imunogenicidade – mai 2015



etapa 2

250 voluntários
100 vacinados
dezembro 2014



soropositivo, por PRNT*
40 voluntários: ~23 liofilizadas (Butantan), 17 placebo



qualquer sorotipo
210 voluntários: 140 liofilizadas (Butantan), 70 placebo

→ 5 anos

→ 5 anos

- **fase III ensaios clínicos**

início previsto: 2015/2016

- 15 centros de pesquisa clínica
- 15 a 18.000 voluntários, 18-59 anos
- dados de segurança, imunogenicidade e eficácia

objetivo: registro da vacina pela Anvisa

parceiros nacionais e internacionais



Geraldo Alckmin

*Governador do Estado
de São Paulo*

David Uip

*Secretário de Estado
da Saúde*

Sergio Swain Muller

*Coordenador de Ciência,
Tecnologia e Insumos Estratégicos
de Saúde*

Jorge Kalil

*Diretor do Instituto Butantan
Presidente da Fundação Butantan*

Marcelo de Franco

Vice-diretor do Instituto Butantan

Conselho Diretor do Instituto Butantan

Conselho Curador da Fundação Butantan

André Franco Montoro Filho
Carlos Wendel de Magalhães
Erney F. Plessmann de Camargo
Fernando de Souza Meirelles
Gonzalo Vecina Neto
João Fernando Gomes da Oliveira
Jorge Kalil
Luiz R. Raja Gabaglia Travassos
Luiz Vicente Rizzo
Moisés Goldbaum
Paulo Lee Ho
Yara Cury

Conselho Fiscal da Fundação Butantan

Carlos Alberto Marsal
Israel Domingos Bacas
Joaquim José C. Engler

