

Patentes e registro sanitário de vacinas antimeningocócicas sorogrupo B no Brasil: aspectos importantes para a regulação e o controle

Patents and sanitary registration of serogroup B meningococcal vaccine in Brazil: basic aspects for biological products regulation and control from rice bran

RIALA6/1512

Claudia Maria da CONCEIÇÃO^{1*}, Filipe Soares Quirino da SILVA¹, Angélica Inês da SILVA², Anna Carolina Machado MARINHO³, José Godinho da SILVA JÚNIOR³, André Luis GEMAL¹

*Endereço para correspondência: ¹Setor de Imunobiológicos, Departamento de Química, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/INCQS, FIOCRUZ, Avenida Brasil, 4.365, Mangueiras, Rio de Janeiro, RJ, CEP: 21040-900. Tel.: (21) 3865-5199, Fax: (21) 2290-0915. E-mail: claudia.conceicao@incqs.fiocruz.br

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

³Instituto de Tecnologia de Imunobiológicos, Biomanguinhos, FIOCRUZ

Recebido: 20.03.2012 – Aceito para publicação: 19.10.2012

RESUMO

As vacinas são um dos instrumentos mais importantes para a saúde pública. O registro sanitário é uma das ferramentas que a vigilância sanitária dispõe para controlar a entrada de todos os medicamentos e constitui a base das informações sobre eles para o Sistema de Vigilância Sanitária. No caso da meningite meningocócica, doença causada pela bactéria *Neisseria meningitidis* (Nm), várias vacinas foram desenvolvidas inicialmente contra os sorogrupos A, C, W135 e Y, utilizando-se os polissacarídeos capsulares. Pelo fato de o antígeno polissacarídico do sorogrupo B não induzir boa resposta imunológica em seres humanos, outras estratégias vacinais foram testadas. O objetivo deste trabalho foi mapear as patentes de produtos vacinais contra o sorogrupo B, depositadas no período de 1990 a 2005, e comparar esses pedidos com as vacinas registradas. O levantamento dos pedidos de patentes foi realizado utilizando-se as bases de dados eletrônicas do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) e do Escritório de Patentes Europeu (EPO), a partir de janeiro de 1995. Várias patentes solicitaram proteção dos antígenos presentes em vacina já registrada, o que não caracteriza inovação. Os maiores depositantes de patentes são as multinacionais, o que mostra a necessidade de incremento dessa pesquisa aplicada por instituições brasileiras.

Palavras-chave. patentes, controle sanitário, vacinas meningocócicas.

ABSTRACT

Vaccines are important instruments for public health. Sanitary registration is an important tool for the national regulatory authorities to control the medicines use and it is the basic source of information for the National Sanitary Surveillance System – NRAs. For meningococcal meningitis, caused by *Neisseria meningitidis* (Nm), many vaccines were developed against serogroups A, C, W135, and Y using the capsular polysaccharides. Considering that the serogroup B polysaccharide is poorly immunogenic in human, other vaccines strategies were tried. This study aimed at identifying the applied patents for meningitis B antigens during the period from 1990 to 2005, and these were compared to the registered products. The European Patent Office and the National Institute for Industrial Propriety data basis were used to survey the patents request. Several patents requested the antigens safekeeping, which are included into the registered vaccine, and it does not characterize an innovation. The majority of the patents depositories belong to multinational companies and the Brazilian institutions should put in practice the process of requesting the patent for their research products.

Keywords. patents, sanitary control, meningococcal vaccine.

INTRODUÇÃO

As vacinas são um dos instrumentos mais importantes para a saúde pública. O investimento feito em uma campanha de imunização é rapidamente recuperado pela economia nos gastos com a internação e tratamento das doenças imunopreveníveis, além de evitar mortes e sequelas em decorrência da doença¹.

Hoje há um grande investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D) para novas vacinas². O instrumento legal que garante o interesse das empresas nessa área são as patentes, que permitem um monopólio de 20 anos da vacina desenvolvida. Os pré-requisitos para a concessão de uma patente são novidade, atividade inventiva e aplicação industrial, conceitos presentes em todas as legislações de propriedade industrial. Existem diferenças na interpretação, principalmente com relação à atividade inventiva, que é o conceito menos objetivo³.

Esse monopólio, que estimula o investimento em P&D, pode, por outro lado, tornar as vacinas muito caras, reduzindo o benefício econômico e social gerado, tornando os novos produtos inacessíveis a grande parte da população².

Apenas uma pequena parcela das vacinas patenteadas apresenta eficácia/segurança para humanos. O mecanismo legal para garantir que a eficácia/segurança da vacina seja adequada para o uso é o processo de registro sanitário, que tem a finalidade de assegurar o acesso da população a produtos de qualidade⁴. A preocupação com a qualidade, que é importante para todos os medicamentos, é crítica para as vacinas, que são administradas em indivíduos saudáveis e de toda uma faixa etária.

O registro sanitário é um dos instrumentos de que a vigilância sanitária dispõe para controlar a entrada em circulação de todos os medicamentos e constitui a base das informações sobre eles para o Sistema de Vigilância Sanitária⁵. Constitui uma avaliação das investigações realizadas com uma substância ativa, suas características químico-farmacêuticas, especificações e a capacidade de produção da empresa, visando outorgar autorização para sua comercialização⁶.

No caso da meningite meningocócica, doença causada pela bactéria *Neisseria meningitidis* (Nm), várias vacinas foram desenvolvidas desde a década de 1970. O desenvolvimento dessas vacinas foi um desafio científico muito grande, devido à diversidade de estruturas capsulares (polissacarídeos) que essa bactéria apresenta. Inicialmente, foram desenvolvidas vacinas contra sorogrupos dessa

bactéria que provoca doenças em seres humanos, que são A, C, W e Y. As primeiras vacinas foram preparadas apenas com os polissacarídeos capsulares desses sorogrupos, sendo que, na década de 1990, foram lançadas vacinas em que os polissacarídeos foram conjugados a proteínas imunogênicas⁷⁻⁸.

O maior problema foi o sorogrupo B. O polissacarídeo desse sorogrupo não imuniza seres humanos, por essa razão outras estratégias vacinais foram tentadas. Na década de 1990, algumas vacinas que utilizaram misturas de proteínas da superfície do sorogrupo B foram lançadas no mercado⁹⁻¹⁰.

Além disso, com o avanço da genética e com a era pós-genômica, algumas tentativas têm sido desenvolvidas no sentido de produzir uma preparação candidata à vacina que seja capaz de conferir proteção contra *N. meningitidis* sorogrupo B¹¹.

O sequenciamento do genoma de *N. meningitidis* possibilitou a predição de 600 antígenos em potencial. Destes, 29 foram capazes de induzir a produção de anticorpos em modelos animais. Atualmente, sabe-se que a abordagem vacinal à base de OMV (*outer membrane vesicle*) está relacionada à obtenção de proteínas com alta variabilidade em sua estrutura primária. Essa nova abordagem, associada aos avanços no entendimento base molecular da resposta imune, promete introduzir novas candidatas para as preparações vacinais capazes de induzir proteção para a diversidade de cepas existentes¹¹.

Dessa forma, com o intuito de garantir o sigilo e os direitos ao uso de antígenos em potencial, muitos autores que identificaram novos antígenos recorreram ao pedido de patente de suas descobertas¹¹.

O objetivo deste trabalho foi mapear as patentes depositadas no período de 1990 a 2005 sobre antígenos vacinais contra o sorogrupo B de *Neisseria meningitidis*, comparando os pedidos com as vacinas registradas para o sorogrupo. Os resultados deste trabalho poderão orientar as ações tanto de propriedade industrial, como ações reguladoras no âmbito desses imunobiológicos.

METODOLOGIA

O levantamento dos pedidos de patentes relativos aos antígenos vacinais contra *Neisseria meningitidis* sorogrupo B foi realizado através de bases de dados eletrônicas e gratuitas do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) e do Escritório de Patentes Europeu (EPO). O período de investigação

escolhido começa em 1º de janeiro de 1995, data em que começa a ser permitida a concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos no país, de acordo com a lei nº 9.279/96 (LPI).

Foram levantados os pedidos de patentes depositados e publicados até outubro de 2012, e o acesso às bases de dados para a realização do levantamento ocorreu no período compreendido entre janeiro e outubro de 2012.

A busca foi realizada através da utilização das seguintes palavras-chave no título e no resumo: *Neisseria*, vacina meningite, vacina meningocócica B e antígenos meningite B.

Dentro dos mecanismos de busca de pedidos de patentes utilizados neste trabalho, vale ressaltar que a Lei de Propriedade Industrial (LPI) prevê um período de sigilo de 18 meses, contados a partir da data de depósito do pedido, que pode ser abreviado, ou não, pelo requerente, sendo ao final deste prazo publicado o pedido. Com isso, os pedidos relativos aos anos mais recentes, por estarem no período de sigilo, poderão não constar no levantamento. Somados a este fato, deve-se considerar que a publicação na Revista de Propriedade Industrial e na base de dados eletrônica pode sofrer alguma defasagem.

Com relação ao levantamento dos registros de vacinas contra meningite B, foi utilizada a Base de dados da ANVISA.

Como no Brasil não existe associação entre patentes concedidas e vacinas registradas, foi necessário realizar uma investigação a respeito dos pedidos de patentes relacionados aos antígenos vacinais contra *Neisseria meningitidis* sorogrupo B e a identificação de novos antígenos nas vacinas tradicionais registradas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Patentes

Após o levantamento realizado e a seleção dos resultados, de forma a incluir somente os pedidos cujo objeto de proteção relacionava-se diretamente aos antígenos vacinais contra o sorogrupo B de *Neisseria meningitidis*, foram selecionados 56 pedidos de depósito de patente no Brasil, no período estudado.

Na Figura 1, é apresentado o perfil de distribuição dos pedidos de patentes relacionados aos antígenos vacinais contra o sorogrupo B de *Neisseria meningitidis*, depositados e publicados no período de 1995 a 2012 no Brasil, por país de origem do depositante.

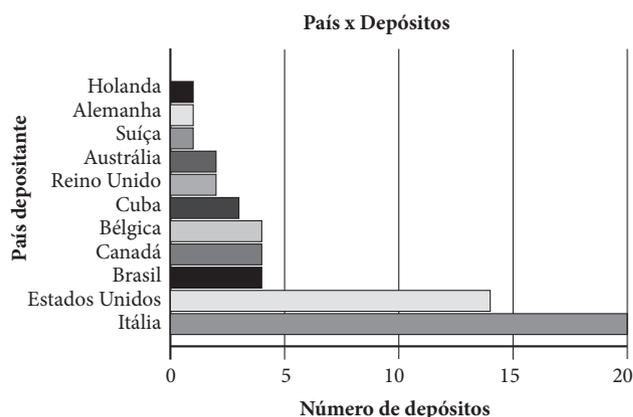


Figura 1. Distribuição dos pedidos de patentes relacionados a vacinas antimeningite B depositados no Brasil por vários países, no período de 1990 a 2005

Observou-se que o maior número de depósitos deu-se na Itália, seguido dos Estados Unidos. É interessante observar que o Brasil é o terceiro país em depósitos. A participação de países como a Itália e os EUA nesse cenário pode ser facilmente explicada quando são analisados os investimentos em P&D realizados nesses países. Esses investimentos acabam refletindo em uma maior participação no mercado mundial.

Além disso, a participação expressiva da Itália e dos Estados Unidos também se deve ao fato de que a maior parte dos estudos que culminou no sequenciamento completo do genoma de *Neisseria meningitidis* sorogrupo B ocorreu no Instituto TIGR, nos EUA, com a colaboração do laboratório Novartis da Itália.

Embora o Brasil apareça em terceiro lugar na participação de pedidos de patentes, tal posição pode ser vista sob duas óticas diferentes. Uma dentro do contexto de patentes nacionais em medicamentos, e outra sob a ótica de patentes biotecnológicas. Se a análise desse resultado for realizada de forma descontextualizada, pode-se dizer que essa representação é muito pequena diante do cenário internacional.

Por outro lado, a participação do Brasil no campo patenteável farmacêutico pode ser dividida em dois momentos, um anterior ao ano 1996, em que a legislação brasileira de propriedade industrial não estabelecia proteção ao setor farmacêutico e tão pouco ao setor farmacêutico-biotecnológico, e outro que corresponde ao período pós-1996, em que o Brasil começou a reconhecer essas patentes. Essa informação também deve ser levada em conta quando avaliamos o cenário nacional de patentes em imunobiológicos.

Comparando a posição do Brasil, apresentada na Figura 1, com os dados apresentados por Gemal et al.⁶ para patentes em comprimidos de liberação modificada, observa-se que para este tipo de medicamentos o Brasil possui uma representatividade mínima, correspondendo a apenas 1% o total de pedidos depositados por residentes no país. Esse resultado demonstra que, nesse caso, os maiores beneficiários da adoção de patentes na área farmacêutica foram as companhias transnacionais. Tais dados refletem a necessidade de um maior investimento no setor de P&D, para que seja possível o país acompanhar o desenvolvimento tecnológico mundial ou pelo menos começar a modificar a sua participação no cenário nacional farmacêutico.

No que diz respeito à tecnologia de imunobiológicos, os dados apresentados neste trabalho podem apontar para uma direção oposta, já que estamos atrás apenas da Itália e dos Estados Unidos. Isso pode indicar que o desenvolvimento biotecnológico pode ter sido mais bem impulsionado no período em que o Brasil começou a reconhecer as patentes farmacêuticas do que no apresentado para medicamentos micromoleculares, já que o país não chegou a realizar atividades de P&D de maior densidade tecnológica neste segmento farmacêutico.

O primeiro marco da biotecnologia farmacêutica moderna foi a produção de insulina humana recombinante, no início da década de 1980. Já a produção de medicamentos sintéticos iniciou-se no final do século XIX. Nessa ocasião, o Brasil estava muito menos preparado para acompanhar a evolução tecnológica do que recentemente, fato que possivelmente explica a menor diferença observada na biotecnologia.

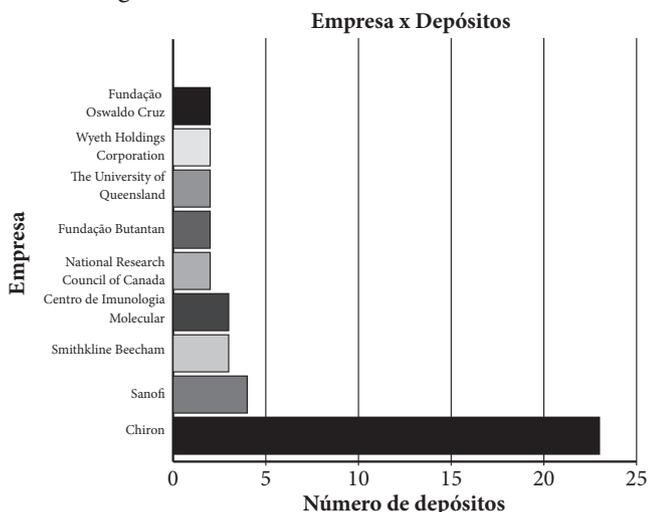


Figura 2. Distribuição dos pedidos de patentes relacionados a vacinas antimeningite B depositados no Brasil pelas principais empresas depositantes, no período de 1990 a 2005

Na Figura 2, os 56 pedidos de depósitos estão apresentados de acordo com a distribuição de pedidos por empresas depositantes.

Esses dados demonstram que a maioria dos pedidos de depósitos é oriunda de empresas transnacionais.

Dentre as empresas apresentadas na Figura 2, destaca-se a Chiron, empresa do grupo Novartis, como sendo a maior solicitadora de depósitos de patentes em vacinas contra meningite B. Isso pode ser explicado, pois o grupo de pesquisas que sequenciou o genoma da *Neisseria meningitidis* faz parte da divisão de pesquisas dessa empresa e vem, desde 1986, realizando pesquisa e lançando produtos na área de vacinas.

Outras empresas que também apresentaram depósitos nessa área de interesse foram a Sanofi e a Smithkline Beecham, com quatro e três depósitos respectivamente.

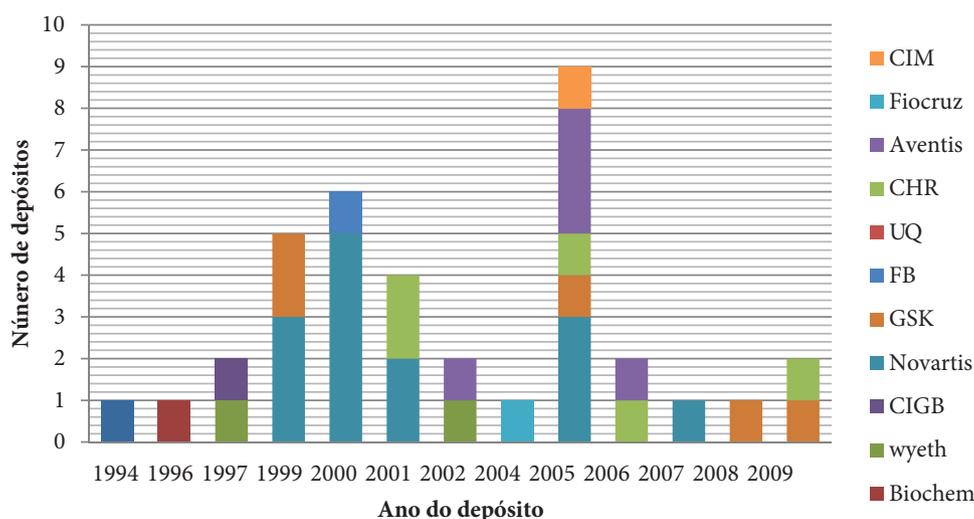
O Brasil também apresentou participação através da Fundação Butantan e da Fundação Oswaldo Cruz, ambas as instituições com dois depósitos cada.

Esses resultados nos levam a pensar que, embora no campo de desenvolvimento biotecnológico o Brasil apresente resultados melhores na área de patentes do que o apresentado para outras classes farmacêuticas, tal colaboração poderia ser melhorada, pois os grupos brasileiros de pesquisa na área ainda se dedicam na maior parte das vezes à pesquisa básica, cujo indicador de produção são os artigos. Além disso, falta a mentalidade de trabalho voltada para a produção industrial, o que acontece com frequência em outros países, como é o caso da Itália, país sede da Novartis.

Esse cenário precisa ser modificado, não só puramente pelo aspecto de desenvolvimento tecnológico, mas como, e principalmente, pelo aspecto do impacto desse investimento no setor de saúde pública e pela questão de soberania nacional ou de desenvolvimento estratégico.

Na Figura 3, são apresentados os dados dos pedidos de depósitos de patentes, distribuídos ao longo do período estudado.

De acordo com os dados apresentados, verificou-se que o número de depósitos relacionados às vacinas contra meningite B começou a ter significância a partir do final da década de 1990. Esse período, caracterizado como de grande avanço na área da biotecnologia, gerou em nosso país, e no mundo, um grande número de pedidos de patentes



Legendas: CIM – Centro de Imunologia Molecular; CHR – Children’s Hospital & Research Center at Oakland; UQ – The University of Queensland; FB – Fundação Butantan; GSK – Glaxosmithkline Biologicals S.A.; GIGB – Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CU); Biochem – Biochem Vaccines Inc (CA).

Figura 3. Distribuição de pedidos de patentes relacionados às vacinas contra meningite B, depositados e publicados no período de 1994 a 2012 no Brasil, tomando por base o processamento do exame realizado no INPI

referentes a produtos, processos e até mesmo organismos transgênicos, obtidos por processos biotecnológicos.

A publicação do genoma completo da *Neisseria meningitidis* sorogrupo B, em 2000, levou a um segundo pico de depósitos em 2005, em consequência da mudança da tecnologia¹².

Com relação ao objeto dos pedidos de patentes investigados, observou-se uma grande variação. Um grande número de pedidos requereu seqüências de proteínas candidatas a antígenos vacinais. Outras patentes tratavam de processos de purificação e superexpressão dessas proteínas. Parte das patentes tratava de associação entre antígenos e adjuvantes. Em um grande número os objetos são descritos de forma superficial ou extremamente genérica.

A discussão sobre as patentes de vacinas contra a meningite B deve levar em consideração o processo de concessão de patentes no Brasil, que é único no mundo¹³.

No Brasil, os pedidos de patentes são depositados primeiramente no INPI, órgão vinculado ao Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior¹⁴. Após avaliação inicial desse órgão, os pedidos considerados patenteáveis de produtos e processos farmacêuticos são encaminhados para anuência prévia da ANVISA, via a Coordenação de Propriedade Intelectual (COOPI), divisão da agência que atua na área¹⁵.

A análise técnica da COOPI poderá emitir novas exigências, concedendo ou não a anuência. Concluído o exame, o pedido de patente será deferido ou indeferido pelo INPI, concedendo-se assim a carta-patente¹⁶.

Tem-se, na verdade, uma atuação coordenada entre a ANVISA e o INPI, de modo a garantir melhores padrões técnicos no processo de decisão de patentes farmacêuticas, dado o grau de importância dos medicamentos para a saúde pública¹³.

Nesse sentido, a COOPI, através do instituto legal da anuência prévia, vem atuando no exame de pedidos de patente, na tentativa de evitar a concessão de patentes indevidas e triviais, que não apresentam nenhuma contribuição tecnológica ou terapêutica e que tão somente servem como instrumento para reserva e prolongamento da exclusividade no mercado¹⁷.

Grandes impasses ocorreram e ainda ocorrem no tocante à propriedade industrial no campo da biotecnologia. Os requisitos de patenteabilidade de tais processos geram muitas controvérsias entre os órgãos envolvidos (ANVISA e INPI), principalmente com relação ao conceito da atividade inventiva¹⁶.

A documentação patenteável deve possuir uma descrição suficiente daquilo que é reivindicado como invenção, para que possa permitir a um terceiro a reprodutibilidade tanto para fins de pesquisa quanto em escala industrial³.

Para a análise de tais pedidos de patentes no campo da biotecnologia, os critérios utilizados são basicamente os mesmos já estabelecidos para as outras áreas tecnológicas, entretanto, existem algumas diferenças com relação à repetibilidade e suficiência descritiva da invenção, visto que nem sempre é possível ser alcançada uma descrição escrita completa da invenção e, com isso, a realização prática torna-se inviável e inacessível ao público interessado no assunto³.

Várias patentes encontradas reivindicam as sequências de proteínas da membrana externa da *Neisseria meningitidis* sorogrupo B (NM B). Essa reivindicação está em desacordo com a LPI por dois motivos. Primeiro, trata-se de sequências naturais presentes na NM B. Segundo, a LPI permite apenas o patenteamento de micro-organismos transgênicos¹⁸ e estas novas sequências são, a princípio, uma característica alcançável pela espécie em condições naturais.

Recentemente, as vacinas desenvolvidas na década de 1990 foram reavaliadas, utilizando-se a proteômica¹⁹. Essa avaliação permitiu identificar nessas preparações várias proteínas minoritárias, inclusive antígenos que estão sendo reivindicados nos pedidos de patentes. Como esses antígenos se encontram em preparações vacinais desde a década de 1990, eles não podem ser considerados novos, logo não são patenteáveis.



Figura 4. Status das patentes no INPI, no período de 1990 a 2005

Dentre os 56 pedidos, nacionais e internacionais, depositados no Brasil, 37 depósitos efetuados ainda estão em fase de publicação do pedido

ou “entrada na fase nacional”, ou seja, são pedidos que se encontram em análise formal e que provavelmente não estão sob análise técnica no INPI, o que significa que há um grande número de pedidos em espera para serem analisados. Ainda com relação ao total de pedidos encontrados, oito pedidos encontram-se em análise técnica, quatro depósitos foram arquivados por falta de pagamento de anuidades ou por falta de pedido de exame, quatro pedidos foram indeferidos por não apresentarem requisitos de patenteabilidade e apenas três pedidos foram deferidos pelo INPI. Dos pedidos deferidos, encaminhados para a ANVISA, dois foram anuídos e um foi não anuído (Figura 4).

Confere ressaltar que a avaliação desses pedidos pelos critérios anteriormente discutidos, de patenteabilidade e atividade inventiva, levaria a indeferir um grande número desses processos.

Registro

A avaliação reguladora sobre as vacinas pode ser dividida em três estágios: desenvolvimento, licença e pós-licença. O estágio de desenvolvimento consiste de duas partes, denominadas de pesquisas pré-clínicas e desenvolvimento e pesquisas clínicas e desenvolvimento. Na parte de pesquisas pré-clínicas e desenvolvimento estão incluídos os detalhes de desenvolvimento e produção da vacina. São experimentos realizados em laboratório, que podem utilizar técnicas *in vitro* e, quando necessário, também podem fazer uso de técnicas *in vivo*. Nesta etapa são realizados os testes de controle, que deverão subsidiar os estudos clínicos em humanos, ou seja, é nessa etapa que são investigadas as características relativas à segurança e à qualidade da candidata a vacina²⁰. Atualmente, existem três vacinas disponíveis contra a meningite meningocócica sorogrupo B²¹, produzidas a partir de OMV, provenientes de Cuba, Noruega e Nova Zelândia²²⁻²⁴.

No Brasil, na década de 1990, foi registrada uma vacina contra NM B, produzida pelo Centro de Biologia Molecular de Havana, Cuba, conhecida como VA-MENGOC-BC. Essa vacina baseia-se nas vesículas de proteínas da membrana externa (OMV) do sorotipo B:4.P1.15, prevalente naquele país. Embora esse sorotipo também seja prevalente no Brasil, aqui existe uma variedade maior de outros sorotipos²⁴. Sendo assim, os resultados obtidos com a vacinação ficaram abaixo do esperado, conseguindo índice de eficácia de 74% em crianças com mais de 4 anos de idade, porém a proteção ainda foi menos

satisfatória para crianças abaixo dos 4 anos de idade, nas quais registrou-se uma eficácia de 37%²⁵.

Apesar desses dados, a Comissão Mista Brasil-Cuba, constituída pelo Ministério da Saúde Brasileiro, com a finalidade de avaliar o emprego da vacina VAMENOC-BC em todo o Brasil no biênio 1989-1990, estimou uma eficácia de 75%, resultante de uma avaliação realizada em seis estados da Federação. Tal resultado levou o governo brasileiro a validar o uso da vacina em situações endêmicas²⁵.

Com relação à capacidade imunológica destas vacinas, sabe-se que a imunogenicidade produzida a partir da OMV está diretamente relacionada à proteína de membrana externa Por A, proteína classe 1. Devido à proteína Por A apresentar alta variabilidade em sua estrutura primária, as vacinas que a utilizam em suas preparações apresentam uma baixa capacidade de controle endêmico contra a doença meningocócica causada pelo sorogrupo B²⁶.

Fora do Brasil, diversas vacinas contendo proteínas de membrana externa vêm sendo testadas quanto a sua segurança, eficácia e imunogenicidade e já possuem registro em seus países de origem, como é o caso da vacina da Noruega e da Nova Zelândia²⁷.

A base da vacina norueguesa consiste de um extrato obtido com deoxicolato a partir de vesículas de proteínas de membrana externa e LOS, adsorvidos ao hidróxido de alumínio. Essa vacina se baseia nas proteínas de membrana externa do sorotipo B:15:P1.16. Os estudos realizados na Noruega com jovens na faixa de 13 a 21 anos de idade mostraram que essa vacina apresentou índice de eficácia de 57%. Este valor foi calculado a partir do título de anticorpos encontrados na faixa da população investigada, sendo o mesmo considerado insuficiente pelas autoridades do país, não justificando assim um programa contínuo de vacinação pública²².

Com relação à outra vacina, proveniente da Nova Zelândia, ainda existe falta de consenso entre a comunidade científica. Parte dos pesquisadores considera a vacina segura e eficaz, enquanto outros questionam os estudos epidemiológicos apresentados²³.

Dessa forma, diversas vacinas têm sido experimentadas contra o meningococo B, entretanto ainda existem muitas controvérsias sobre a eficácia desses produtos, principalmente devido à baixa imunogenicidade apresentada por algumas preparações proteicas e também à elevada variação fenotípica desses antígenos.

Os resultados apresentados nos vários países demonstraram que a estratégia clássica de produção de vacinas contra *Neisseria meningitidis* sorogrupo B teve resultados abaixo do esperado. Por outro lado, com o avanço da tecnologia genética e com a era pós-genômica, algumas tentativas têm sido feitas no sentido de produzir uma preparação candidata a vacina que seja capaz de conferir proteção contra a grande diversidade de cepas de *N. meningitidis* B. Essa nova abordagem faz parte daquilo que os autores chamam de vacinologia reversa¹⁹.

Sendo assim, o registro de vacinas preparadas por essa nova tecnologia irá requerer uma preparação maior das autoridades reguladoras dentro das funções definidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Sabe-se que a qualidade, segurança e eficácia das vacinas deve ser assegurada primeiramente pelo produtor, contudo a atuação das Autoridades Reguladoras Nacionais (ARN) não pode ser prescindida, já que a sua atuação é prevista na legislação de diversos países em desenvolvimento. A regulação de vacinas é um processo complexo, que depende, dentre outros fatores, da infraestrutura nacional de desenvolvimento de conhecimento na área de biotecnologia. Em 1999, a OMS definiu seis principais funções das ARN, que são⁴:

1. Publicação dos requerimentos necessários para o licenciamento de um produto;
2. Vigilância sanitária das vacinas (segurança e eficácia);
3. Promover um sistema seguro para a liberação de lotes;
4. A utilização de laboratórios oficiais de controle para a realização de ensaios analíticos que garantam a segurança e eficácia do produto, quando necessário;
5. Inspeccionar as fábricas, atuando na implementação das Boas Práticas de Fabricação;
6. Avaliar os ensaios clínicos.

De maneira geral, as ARN, tanto de países desenvolvidos quanto de países em desenvolvimento, atuam de maneira bastante similar, atendendo aos seis itens preconizados pela OMS. As ARN diferem somente no que diz respeito à exportação e importação de vacinas. Nos Estados Unidos, o FDA (*Food Drug Administration*) atua somente no mercado nacional, além de certificar as exportações. Na Europa, a EMEA (*European Medicine Evaluation Agency*) atua de maneira similar junto aos

países da Comunidade Europeia, embora já tenha expressado interesse em adquirir funções reguladoras adicionais para vacinas produzidas na Europa que tenham como alvo os países em desenvolvimento⁴.

No âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, o órgão responsável pelo registro de medicamentos é a ANVISA. Durante algum tempo, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) também colaborou com esse processo⁶.

Recentemente, a ANVISA vem alinhando-se cada vez mais com as iniciativas da OMS e da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), com o intuito de melhorar a cooperação internacional entre as ARN no campo das vacinas⁴.

CONCLUSÃO

As tentativas de obtenção de uma vacina eficiente contra o meningococo B, até o momento, não apresentaram resultados satisfatórios. As OMVs apresentam-se eficientes somente para o controle de surtos causados por cepas homólogas à da vacina, além de apresentarem baixa imunogenicidade em crianças abaixo de 2 anos de idade. Diante deste fato, com o sequenciamento gênico do meningococo B e o surgimento da vacinologia reversa, novas tecnologias para o desenvolvimento de vacinas têm sido testadas²⁸.

As novas tecnologias para o desenvolvimento de vacinas levaram a um grande incremento no número de patentes relativas ao meningococo B. Várias dessas patentes solicitaram proteção sobre antígenos que já estavam presentes nas vacinas tradicionais (OMV), não justificando a princípio esta concessão.

Levando em conta que as patentes podem gerar um monopólio e que este pode tornar as vacinas muito caras, reduzindo o benefício econômico gerado e tornando os novos produtos inacessíveis a grande parte da população, esses pedidos devem analisados criteriosamente, para proteger os interesses da saúde pública e garantir que as patentes sejam concedidas somente em casos de inovação tecnológica ou terapêutica.

Além disso, o desenvolvimento de novas vacinas levará à solicitação de registro das mesmas. A incorporação desses novos produtos vem acompanhada por um conjunto de exigências legais sob o ponto de vista regulador, no sentido de garantir a segurança e eficácia destes produtos e assegurar que os mesmos não ofereçam riscos nem danos à saúde da população.

Com o surgimento dessas novas vacinas, surge também a necessidade de preparação do Estado para atender a essa nova demanda, tanto no sentido do entendimento das novas tecnologias, quanto na incorporação desses novos produtos no mercado Nacional.

A qualidade, segurança e eficácia das vacinas devem ser asseguradas primeiramente pelo produtor, contudo deve haver a participação das ARN.

Segundo a OMS, a avaliação, licença, controle e vigilância de produtos biológicos é o maior desafio para as ARN, que se confronta com o crescente número de novos produtos, com padrões de qualidade complexos e novas técnicas que crescem com o rápido avanço da ciência.

Dessa forma, diante dos riscos e desafios que envolvem os produtos imunobiológicos, e mais especificamente as vacinas contra a meningite meningocócica sorogrupo B, o processo de registro e o controle de qualidade desses produtos devem basear-se em uma rigorosa análise técnico-científica, que deve ser realizada por profissionais que disponham de conhecimento técnico específico suficiente para emitir um parecer que fornecerá ferramentas na decisão sobre a concessão do registro sanitário. Por se tratar de um produto desenvolvido com uma tecnologia ainda não totalmente dominada por muitos grupos, esse tipo de vacina merece atenção no que diz respeito à importância do investimento na formação de profissionais que estejam aptos a atender a esta demanda de vigilância sanitária, que engloba tanto a concessão de registro do produto quanto a avaliação de parâmetros de qualidade importantes.

REFERÊNCIAS

1. Da Ponte FC. Vacinação, controle de qualidade e produção de vacinas no Brasil a partir de 1960. *Hist Ciênc Saúde*. 2003;10(2):619-53.
2. Greco M. The future of vaccines: an industrial perspective. *Vaccine*. 2002;20:101-3.
3. Piatti S. Critérios de análise de las patentes farmacêuticas. 2006. [acesso em jul 2009]. Disponível em: <http://www.deolhonaspateentes.org.br/?cid=707>
4. Nishioga SA. Cooperation between regulatory authorities from developing countries in the evaluation of vaccine clinical trials. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(9):2191-2.
5. Said DMP. Registro Sanitário de medicamentos: uma experiência de revisão [dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/Fundação Oswaldo Cruz; 2008.

6. Gemal AL, da Costa JAC, Costa CI, Leal EC. Registro sanitário de produtos biológicos: papel do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. *Rev Brasil Vigil Sanit*. 2006;2:157-65.
7. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet*. 2001;357:195-6.
8. Griffiss JM, Yamasaki R, Estabrook M, Kim JJ. Meningococcal molecular mimicry end the search for an ideal vaccine. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1991;85(Supl 1):32-6.
9. Cobb BA, Wang Q, Tzianabos AO. Polysaccharide processing and presentation by MHCII pathway. *Cell*. 2004;117(5):677-87.
10. Tappero JW, Lagos R, Ballesteros AM, Plikaytis B, Williams D, Dykes J, et al. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: a randomized controlled trial in Chile. *JAMA*. 1999;281(16):1520-7.
11. Capecci B, Serruto D, Adu-Bobie J, Rappuoli R, Pizza M. The genome revolution vaccine research. *Curr Issues Mol Biol*. 2004;6(1):17-27.
12. Tettelin H, Saunders NJ, Heidelberg J, Jeffries AC, Nelson KE, Eisen JA, et al. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. *Science*. 2000;287:1809-15.
13. Basso M. A ANVISA e a concessão de patentes farmacêuticas. Curitiba, PR: Instituto de Tecnologia do Paraná; 2004.
14. Brasil. Lei nº 9.279/96, de 14 de maio de 1996. Regulamenta direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF)*; 15 maio 1996; Seção 1(93):8353-66.
15. Brasil. Lei nº 10.196/01, de 14 de fevereiro de 2001. Altera e acresce dispositivos à Lei nº 9.279/96, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF)*; 16 fev 2001; Seção 1(34):4.
16. Zalfa VMA. Comprimidos de liberação modificada: análise dos pedidos de patente depositados no Brasil [dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/Fundação Oswaldo Cruz; 2008. p.9-12.
17. Silva HM. Avaliação da análise dos pedidos de patentes farmacêuticas feita pela ANVISA no cumprimento do mandato legal da anuência prévia [dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública/Fundação Oswaldo Cruz; 2008.
18. Diretrizes para o exame de pedidos de patente nas áreas de biotecnologia e farmacêutica depositados após 31 de dezembro de 1994. [acesso em maio 2009]. Disponível em: http://www.inpi.gov.br/menu-esquerdo/patente/pasta_manual/DiretrizesQuimica.pdf/view
19. Rappuoli R. Reverse vaccinology. *Curr Opin Microbiol*. 2000;3:445-50.
20. Wood D, Shin J, Duval B, Schmitt H. Assuring the quality, safety and efficacy of HPV vaccines: the scientific basis of regulatory expectations pre-and post-licensure. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:187-92.
21. Costa EA, Amaral Jr C, Juarez E. Eficácia da vacina antimeningocócica (VA-MENGO BC) nas condições de uso no Brasil, no período 1989/90. *Info Epidemiol SUS*. 1995;3(2):35-9.
22. Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, Arnesen O, Fredriksen JHO, Haltstensen A, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet*. 1991;338:1093-6.
23. Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S, Martin D. MeNZB™: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. *Vaccine*. 2005;23:2191-6.
24. Sierra GVA, Gampa HC, Valcarcel NM, Garcia IL, Izquierdo PL, Sotolongo PE, et al. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protect trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Ann*. 1991;14:195-210.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Mista Brasil-Cuba. Relatório sobre a avaliação da eficácia da vacina antimeningocócica BC de origem cubana. *Info Epidemiol SUS*. 1995;3(2):7-32.
26. Urwin R, Russell JE, Thomson E, Holmes EC, Feavers IM, Maiden MC. Distribution of surface protein variants among hyperinvasive meningococcal: implications for vaccine design. *Infect Immun*. 2004;72(10):5955-62.
27. Esclarecimentos sobre registros de produtos biológicos, incluindo vacinas. 2005. [acesso em jun 2009]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/biologicos_hemoterapicos.htm
28. De Filippis I. Quest for a broad-range vaccine against *Neisseria meningitidis* serogroup B: implications of genetic variations of the surface-exposed proteins. *J Med Microbiol*. 2009;58:1127-32.