SINERGIUM Biotech

Cuidamos la salud, preservamos la vida

Simposio:

DESAFÍOS PARA SU DETECCIÓN,
DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y PREVENCIÓN

Desarrollo de una Vacuna contra el ZIKA:
Un enfoque Colaborativo Internacional

Dra. Valeria Brizzio - 16 Junio 2017

Zika - Enfermedad

SINERGIUM Biotech
Cuidamos la salud, preservamos la vida

- ZIKV transmitido por ***Aedes aegypti,*** transmisión sexual, in-útero
- **Solo 20% desarrolla síntomas leves**: fiebre, erupciones, conjuntivitis, cefalea y dolores en articulaciones

Efectos Severos de Infección ZIKV

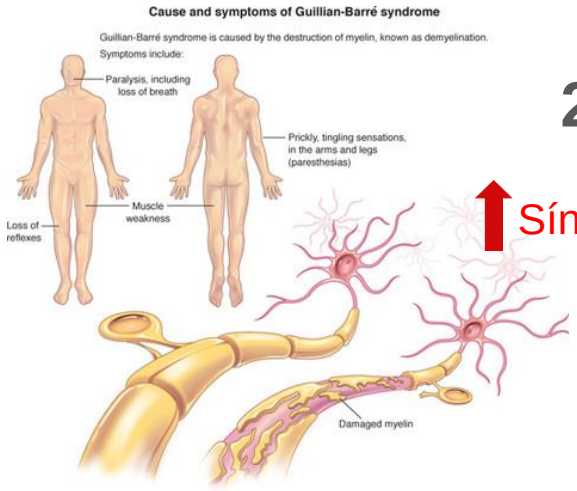
- **Microcefalia, calcificaciones perdida de audición, daño ocular**

Síndrome Congénito de Zika

Brasil	2722
Colombia	159
Guatemala	140
USA	80

31 países/territorios reportaron casos de Microcefalia y otras malformaciones SNC

- **Síndrome Guillan-Barré (GBS) en adultos**



23 países 0 territorios Síndrome Gillian-Barré

Fuente OMS - 10-03- 2017, OPS 08-06-2017

Vacunas de ZIKA en desarrollo

SINERGIUM Biotech
Cuidamos la salud, preservamos la vida

NO hay vacuna disponible contra el ZIKV

Necesidad urgente de desarrollar una vacuna profiláctica eficaz y segura

> 35 programas activos desarrollando vacunas **ZIKV**

- Atenuadas
- Virus entero inactivadas
- Recombinantes subunidades / VLP
- ADN / ARN
- Vectores Virales
- Otras

Preferencia por plataforma tecnológica aprobada y sin posibilidad de transmitir enfermedad

Fuente: WHO Vaccine Pipeline Tracker

VRC-ZKDNA	GLS-5700	ZPIV	mRNA-1325	MV-ZIKA
VRC/NIAID	GeneOne Life Science, Inovio Pharmaceuticals	WRAIR / BIDMC/Harvard / NIAID / Sanofi Pasteur	Valera (Moderna Therapeutics)	Themis Bioscience GmbH
ADN	ADN	Virus inactivado	ARNm	Vector Viral recomb
80 adultos (Jul 2016 -USA) Fase II Mar 2017 2500 adultos (Mar 2017- USA/Puerto Rico)	40 adultos (Jul 2016 - USA) 160 adultos (Ago 2016 - Puerto Rico)	90 adultos (Oct 2016 - USA) 48 adultos (Oct 2016-USA) 75 adultos (Nov 2016-USA) 90 adultos (Feb 2017-Puerto Rico)	90 adultos (Dic 2016-USA)	48 adultos (Abr 2017 - Viena)

Consorcio Internacional de Vacuna para ZIKA

SINERGIUM Biotech
Cuidamos la salud, preservamos la vida

Protein Sciences CORPORATION

Protein Sciences Corporation, Sinergium Biotech and Mundo Sano Announce Zika Vaccine Partnership

For Immediate Release:
April 19, 2016

Contact:
Courtney Reis, Communications Associate

Protein Sciences CORPORATION

SINERGIUM Biotech

Mundo Sano

LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

UMN Pharma Inc.
Addressing Unmet Medical Needs

FIOCRUZ

Desarrollar y conseguir aprobación regulatoria de una Vacuna contra el ZIKV

Consorcio Internacional de Vacuna para ZIKA

SINERGIUM Biotech
Cuidamos la salud, preservamos la vida

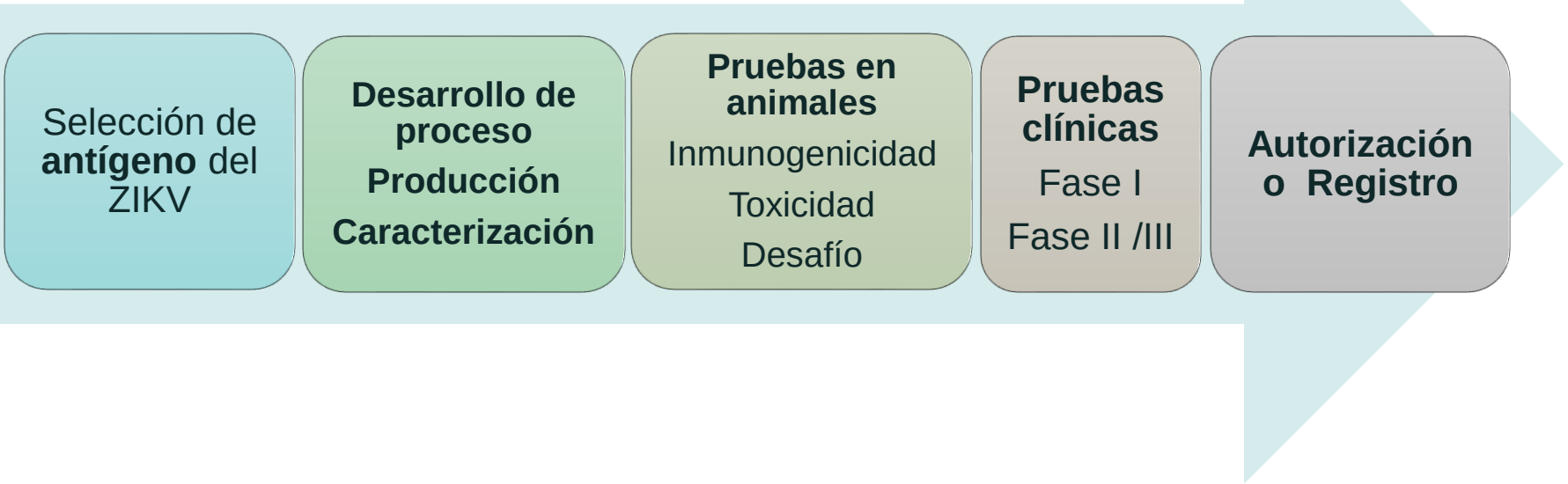
Empresa	Descripción	Aporte al consorcio
Protein Sciences CORPORATION	Desarrolla vacunas basadas en tecnología BEVS (USA)	Desarrollo inicial vacuna candidata
SINERGIUM Biotech	Productor de vacunas y Biofarmacéuticos (Argentina)	Desarrollo Clínico Manufactura de producto
Mundo Sano	Organización sin fines de lucro – enfermedades desatendidas (Argentina- España)	Alianzas estratégicas
LIOMONT ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938	Productor OTC, medicamentos genéricos y vacunas (Méjico)	Desarrollo clínico
UMN Pharma Inc. Addressing Unmet Medical Needs	Productor vacunas (Japón)	Manufactura producto a gran escala
FIOCRUZ	Productor de vacunas y Biofarmacéuticos (Brazil)	Estudios pre-clínicos, Desarrollo clínico

Estrategia de Desarrollo de Vacuna contra ZIKV

SINERGIUM Biotech
Cuidamos la salud, preservamos la vida

Desarrollar y conseguir aprobación regulatoria de una Vacuna contra el ZIKV

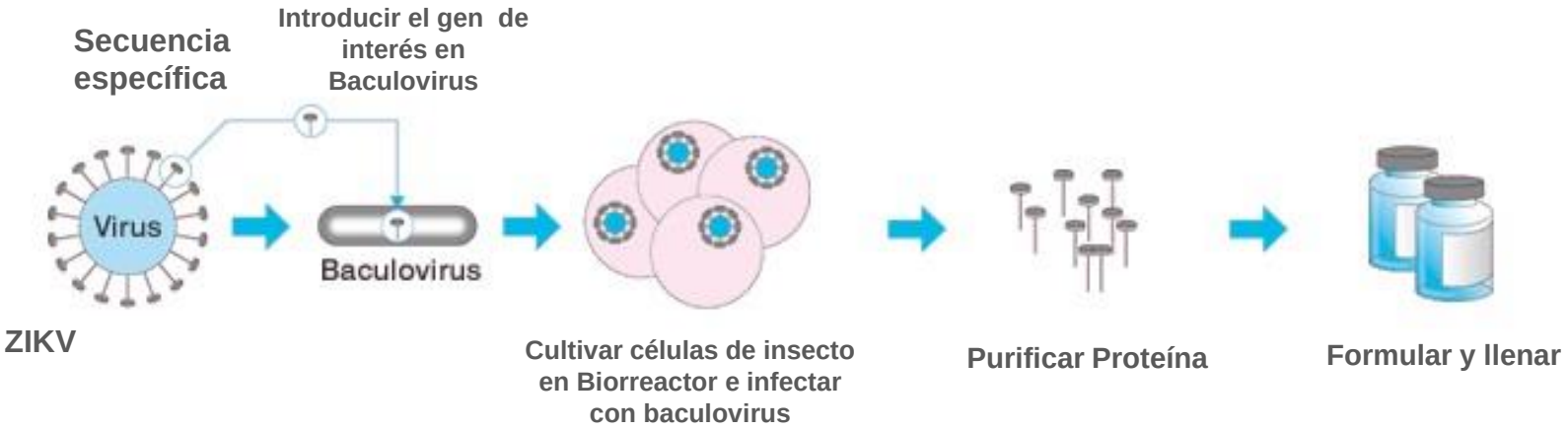
Usar plataforma tecnológica ¨**probada**¨ Baculovirus/proteína recombinante (BEVS) - Protein Sciences



Plataforma para la Vacuna ZIKV

SINERGIUM Biotech
Cuidamos la salud, preservamos la vida

BEVS – Baculovirus Expression Vector System



RECOMBINANTE

- **NO** usa Virus patógeno.
- Especificidad de secuencia
- Flexibilidad de diseño
- Rápida
- Pura

SEGURIDAD

- Baculovirus – infecta células insecto **NO** de mamífero
- Células de insecto tiene rango de agentes adventicios limitado

PRODUCTIVAS

- Cultivos en suspensión
- Escalable a gran volúmen (20,000L)
- Bajos costos
- Plantas multi- productos
- No requiere Bioseguridad

REGULATORIAS

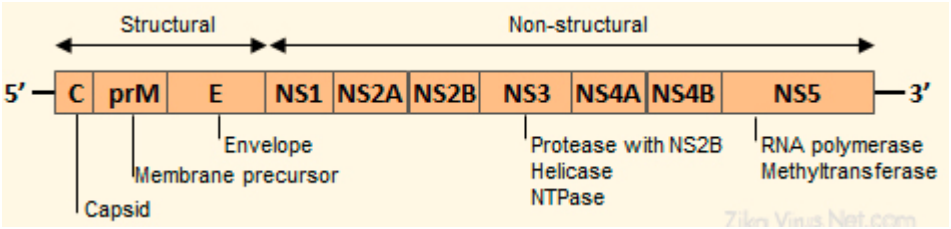
- Misma línea celular/múltiples productos
- Precedente de varios productos comerciales en el mundo

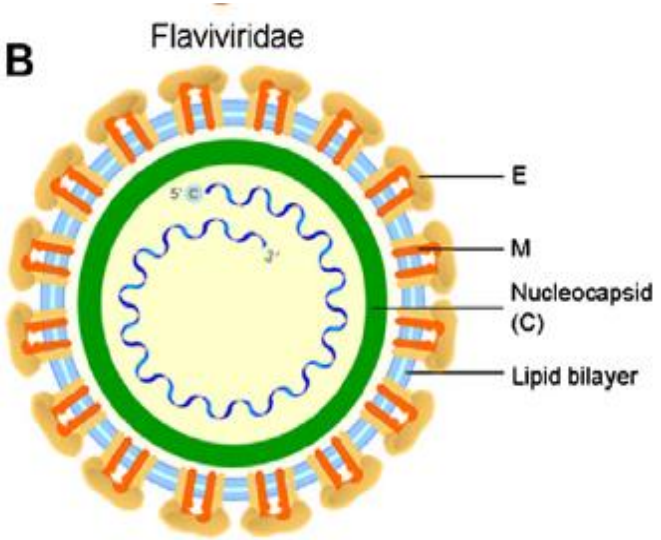
ZIKV – Selección de Antígeno

SINERGIUM Biotech
Cuidamos la salud, preservamos la vida

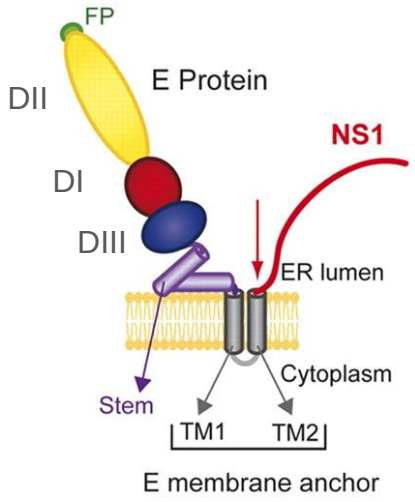
- **Flavivirus** (DENV, WNV, JEV, YFV)

- **Virus envuelto:** RNA simple cadena 10.6Kb





- **Proteína E (Envoltura):**
  - Componente principal de superficie
  - Media adhesión celular, fusión y entrada a célula
  - 57 kDa : Ectodominio (DI, DII and DIII) + Stem + TM
  - Homodímero
  - **Epitope inmunodominante → genera anticuerpos neutralizantes**



Selección de Antígeno

SINERGIUM Biotech
Cuidamos la salud, preservamos la vida

- Formas truncadas de proteína E de Dengue (DEN-80) + Adyuvante → inducen títulos altos de anticuerpos neutralizantes en ratones y en monos.
- Protein Sciences usando la tecnología BEVS y células *ExpresSF+* desarrolló vacunas candidatas para WNV y JEV

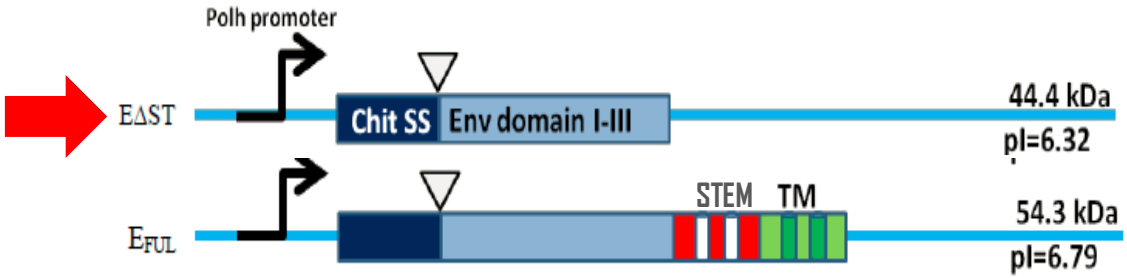
WNV E ΔTM + Hidróxido Aluminio
(Bonafé at al, 2009)

- Anticuerpos neutralizantes
- Protección en desafío en animales (ratones y hámsteres)

JEV EΔTM + Adyuvante
(Chang and Wang, in prep)

- Anticuerpos neutralizantes
- Protección en desafío (ratones)

- **Construcción vacuna candidata ZIKA $E_{\Delta ST}$:**



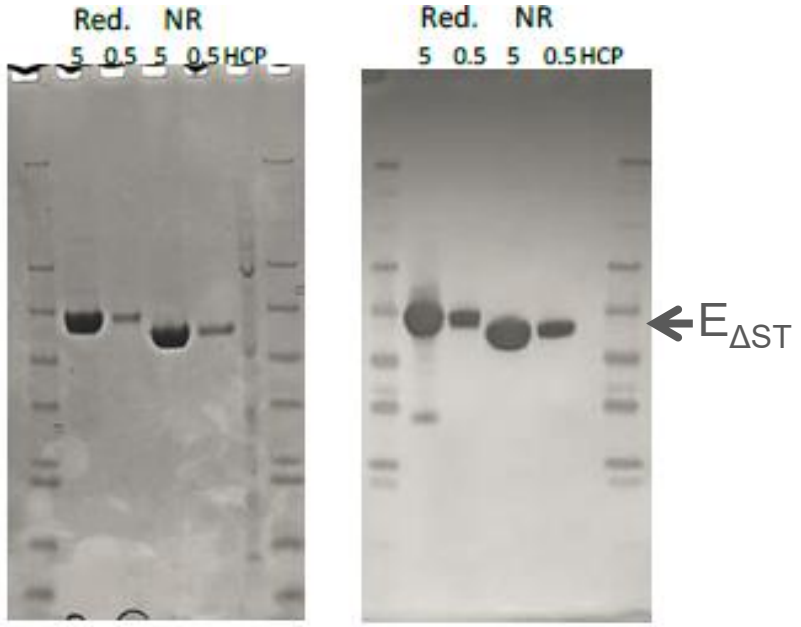
Adyuvante
Hidróxido de Aluminio
(Alhydrogel)

Desarrollo de Proceso Productivo

SINERGIUM Biotech
Cuidamos la salud, preservamos la vida

- ✓ Generación de construcciones y bancos virales de trabajo GMP
- ✓ Desarrollo proceso productivo escalable
- ✓ Desarrollo de técnicas analíticas
- ✓ Producción de lote GMP (459L) → >99% puro
- ✓ Estudios de formulación (Adyuvante-Alhydrogel)
- ✓ Estabilidad del producto

Rendimiento y pureza de candidato EΔST de proceso escalable desarrollado por Protein Sciences



Rendimiento: 1.46 mg/LoF

Pureza: 96%

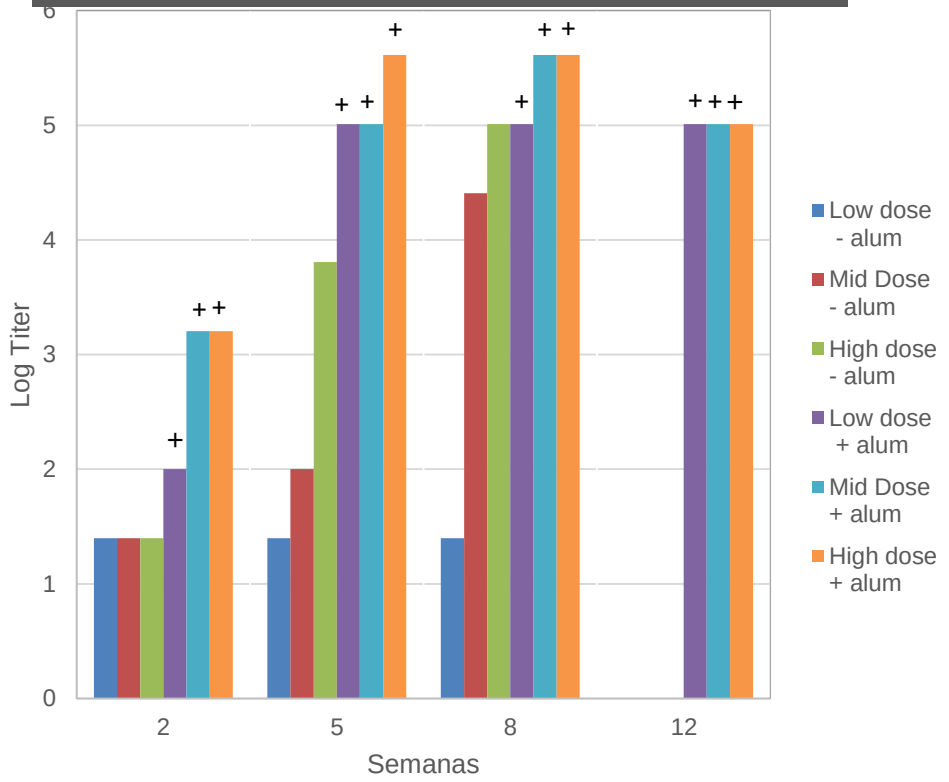
SINERGIUM Biotech
Cuidamos la salud, preservamos la vida

INMUNOGENICIDAD

- ✓ Tres dosis: 2 (baja), 10 (media), 50ug (alta) $E_{\Delta ST}$ + / - adyuvante. (n=10/grupo)
- ✓ Suero 2 sems después de cada inmun y en sem 12
- ✓ Anti-Zika E (ELISA) y anticuerpos neutralizantes ZIKV (PRNT)

Realizado en Josman LLC Napa, CA (USA)

Títulos anticuerpos promedio anti-Prot E (ELISA)

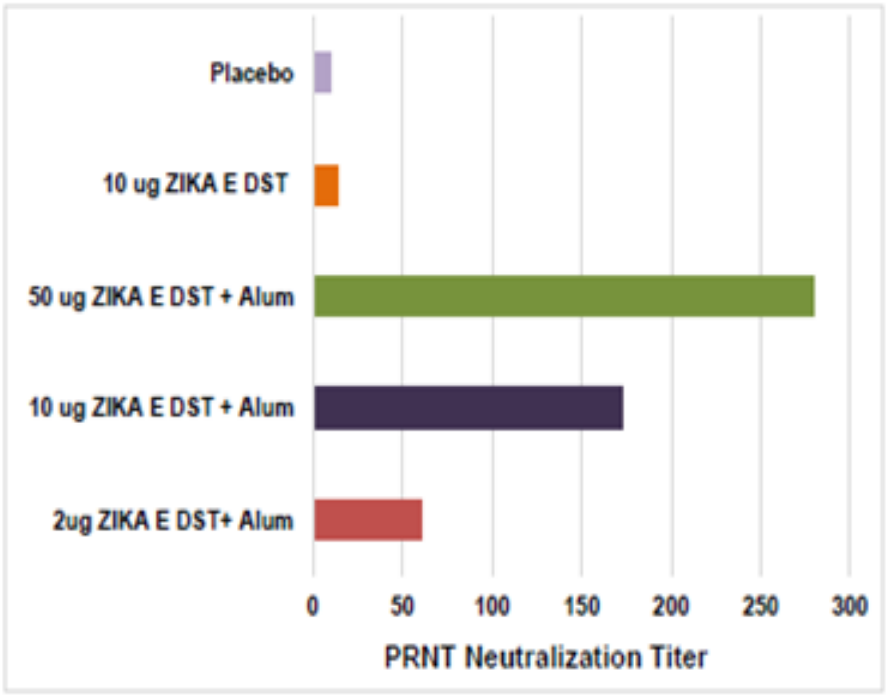


Fuerte respuesta dosis dependiente en ratones

SINERGIUM Biotech
Cuidamos la salud, preservamos la vida

INMUNOGENICIDAD

Promedio de títulos neutralizantes de grupos inmunizados con dosis baja, media y alta de Proteína $\mathbf{E_{\Delta ST}}$ formulada con Alhydrogel ™



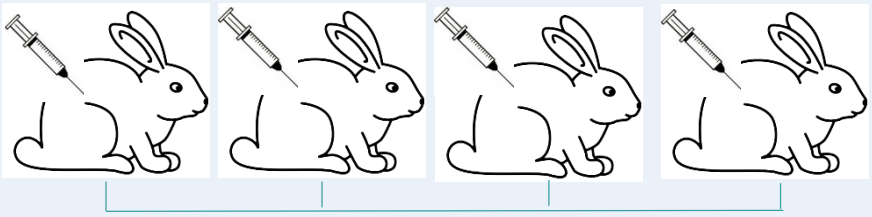
PRNT50 realizado por BIOQUAL (USA)

- Vacuna candidata produce una **fuerte respuesta de anticuerpos anti-prot E y neutralizantes**
- Respuesta es **dosis dependiente**
- Dosis alta $\mathbf{E_{\Delta ST}}$ **+ Alum mayor seroconversión y anticuerpos neutralizantes**
- Datos demuestran la **necesidad del uso adyuvante**

Pruebas Pre-clínicas

SINERGIUM Biotech
Cuidamos la salud, preservamos la vida

TOXICOLOGIA



- ✓ Control, 100ug $\mathbf{E_{\Delta ST}}$ + adyuvante (n=20 / grupo)
- ✓ Peso, temp, examen físico, patología clínica, reactogenicidad, oftalmología, histopatología
- ✓ Suero → anti-Zika E (ELISA) y Anticuerpos neutralizantes (PRNT)

Seguridad y tolerabilidad en Conejos

- **No hubo observaciones clínicas adversas.**
- Necropsias (5 animales /sexo/grupo): **no hubo cambios significativos en órganos.**

Financiado por NIH, NIAID, realizado en Battelle (USA)

Pruebas Clínicas

SINERGIUM Biotech
Cuidamos la salud, preservamos la vida

Fase I

Evaluación de Seguridad, tolerabilidad e Inmunogenicidad

- ❑ Randomizado, control-placebo
- ❑ 48 pacientes saludables de 18-49 años en USA
- ❑ 3 dosis (baja, media y alta), 2 regímenes (0,1, 4 o 6 meses)
- ❑ ***Seguridad:*** Reactogenicidad local y sistémica, Efectos adversos
- ❑ ***Imunogenicidad*****:** anti-ZikaE (ELISA) y anticuerpos neutralizantes (PRNT)

Elegir dosis y régimen óptimo
Fecha target 4Q 2017.

Fase II / III

Dependerá si se elige obtener una autorización bajo emergencia (EUA) o registro completo de la vacuna

- ❑ EUA: Seguridad e inmunogenicidad satisfactoria. Solo se puede usar durante epidemia.
- ❑ Registro: requiere eficacia y debe ser conducido en región endémica
- ❑ Mujeres en edad de tener hijos (14-49 años) y sus parejas

Conclusiones

SINERGIUM Biotech
Cuidamos la salud, preservamos la vida

- Hay necesidad de desarrollo de vacuna contra el ZIKV.
- **Consorcio internacional innovador de vacuna contra el ZIKV-** Sinergium Biotech, Mundo Sano , Protein Sciences, Liomont y UMN Pharma y el instituto Fiocruz.
- La tecnología elegida para el desarrollo en una tecnología recombinante basada en el uso de Baculovirus y células de insecto.
- En estudios pre-clínicos, $E_{\Delta ST}$ + adyuvante generó altos niveles de anticuerpos neutralizantes y presentó un buen perfil de seguridad.
- Inicio de estudios clínicos a fines del 2017.

Agradecimientos

SINERGIUM Biotech
Cuidamos la salud, preservamos la vida

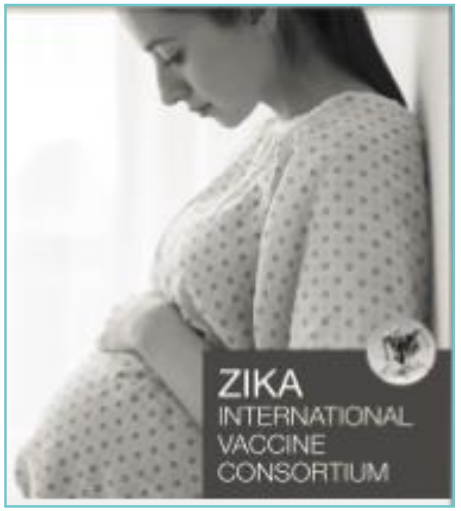
Protein Sciences CORPORATION

P. Post
I. Srivastava
V. Mermall
L. Dunkle
M.Cox

Mundo Sano

LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

UMN Pharma Inc.
Addressing Unmet Medical Needs



FIOCRUZ