Parte III - Prospecção em vacinas: resultados do projeto inovação

8 - Desenvolvimento Tecnológico de Vacinas: projeções para 2015

Julie Milstien

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

MILSTEIN, J. Desenvolvimento Tecnológico de Vacinas: projeções para 2015. In: BUSS, P.M., TEMPORÃO, J.G., and CARVALHEIRO, J.R., orgs. *Vacinas, soros e imunizações no Brasil* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2005, pp. 146-190. ISBN: 978-85-7541-606-8. Available from: doi: [10.7476/9788575416068.0009](https://doi.org/10.7476/9788575416068.0009). Also available in ePUB from: <http://books.scielo.org/id/wmw76/epub/buss-9788575416068.epub>.

All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Parte III

PROSPECÇÃO EM VACINAS:
RESULTADOS DO PROJETO
INOVAÇÃO

Desenvolvimento Tecnológico de Vacinas: projeções para 2015¹

Julie Milstien

INTRODUÇÃO

Um estudo sobre as tendências do desenvolvimento de vacinas no tocante ao caso brasileiro foi realizado, com foco especial na projeção de tendências do mercado mundial, incluindo o papel das organizações internacionais e dos fabricantes independentes. Essa projeção foi então aplicada ao caso brasileiro, sendo revistos os pontos fortes e fracos do país em termos de desenvolvimento de vacinas. Os pontos fortes incluem o grande apoio governamental, as amplas potencialidades de seu mercado, a força dos programas de vacinação e de vigilância epidemiológica, a grande base de funcionários treinados e um sistema nacional de regulação que se desenvolve intensamente. Já as fraquezas consistem na relativa escassez de investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) e na natureza da produção de vacinas no setor público, que podem vir a ameaçar a formação de parcerias e a posição de seus produtos no mercado.

O estudo levou em conta as tendências da indústria de vacinas, da carga das doenças e dos *portfolios* dos vários fabricantes e criadores de vacinas. Por fim, projetou o comportamento do mercado desse produto para o intervalo entre o momento presente e o ano de 2015. É com base nessas projeções que devem ser consideradas as recomendações de encaminhamento. A seguir, os principais prognósticos para os próximos 10 ou 15 anos:

- Dois nichos de populações-alvo de vacinas, de meia idade e idosa, crescerão. Isso indica a necessidade do desenvolvimento de novas vacinas e estratégias de administração.

¹ Tradução do original em inglês:
Cristiano Botafogo.

- ▶ Haverá redução gradual da incidência da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids), da malária e da tuberculose, com aumento da disponibilidade do tratamento e do avanço das iniciativas de prevenção. Ocorrerá um relativo crescimento da importância de doenças infecciosas endêmicas, baseado em uma melhoria da vigilância epidemiológica.
- ▶ Em razão do enfoque da tecnologia de desenvolvimento, vacinas altamente purificadas e muito bem caracterizadas surgirão e, por causa disso, serão mais caras. A existência de novas vacinas para substituir as já existentes apresentará um desafio para o campo de estratégias de introdução do uso de vacinas.
- ▶ O bioterrorismo continuará a ser um assunto secundário, mas as lições que se terão aprendido com uma futura pandemia global de influenza irão apontar para a necessidade de maior flexibilidade no desenvolvimento e na regulação de vacinas.
- ▶ Os fabricantes de vacinas sem acesso ao mercado global e/ou algum tipo de vantagem tecnológica terão um papel menos importante no processo. Os grandes fornecedores regionais da Índia, do Brasil e da China preencherão essa lacuna.
- ▶ Autoridades reguladoras terão um papel ainda mais decisivo no desenvolvimento de vacinas, influenciando o curso seguido por este. Por outro lado, terão que demonstrar a existência de uma forte base científica em suas decisões.

Tendo essas projeções como base e levando-se em conta as análises de risco *versus* potencial de mercado, vários caminhos parecem ser apropriados para a indústria brasileira de vacinas:

- ▶ Quanto às vacinas já existentes, assegurar a disponibilidade e a boa qualidade dos componentes da DTP (toxóides diftéricos e tetânicos e vacina contra a coqueluche); aumentar a capacidade de produção da vacina contra o sarampo e a rubéola (MR); dar continuidade às atividades dedicadas ao desenvolvimento de uma vacina contra febre amarela produzida em cultura de células – contanto que a lucratividade não esteja comprometida, visto que o mercado global para essa vacina pode ser relativamente pequeno (25 milhões de doses).
- ▶ No que concerne às vacinas novas e às aperfeiçoadas produzidas para o mercado global, fazer uso de parcerias para obter acesso à tecnologia de produção de vacinas contra rotavírus e considerar colaboração para o desenvolvimento de vacinas mais modernas contra a raiva e/ou a gripe.
- ▶ Desenvolver vacinas importantes regionalmente, como a vacina contra a leishmaniose e contra a dengue.
- ▶ Manter-se atualizado quanto aos avanços da pesquisa e quanto às possibilidades de colaboração, especialmente para o desenvolvimento de vacinas contra o HIV.
- ▶ Para todos os produtos, considerar novas estratégias de distribuição e a necessidade de criar novas plataformas de administração exequíveis.

CONTEXTO

O Brasil em 2003

População e economia

O Brasil, um país ligeiramente menor do que os Estados Unidos em termos de área (com 8,5 milhões de quilômetros quadrados), tem sido a principal potência econômica da América do Sul desde os anos 70. A população é de 176 milhões (CIA, 2002), com 3,374 milhões de nascimentos por ano (OPS, 2002). Em termos de distribuição por faixa de idade, 28% da população está entre 0 e 14 anos de idade, 66,4% entre 15 e 64 e 5,6% está acima dos 65. Pelas tendências atuais, pode-se prever que se trata de uma população que se torna cada vez mais idosa. Em 2002, no Brasil, a taxa de mortalidade por doenças infecciosas foi menor – 90,6/100 mil – do que por câncer e por doenças circulatórias, 109,1 e 209,8, respectivamente (OPS, 2002). Todavia, o HIV/Aids causará impacto nesses números de alguma forma: há 540.000 pessoas vivendo com HIV/Aids – a taxa de prevalência é de 0,57% nos adultos – e já houve 18.000 mortes até agora (números de 1999).

A economia do Brasil é a mais importante dos países sul-americanos, com um Produto Interno Bruto (PIB) de 134 trilhões de dólares e uma taxa real de crescimento de 1,9% (CIA, 2002). O PIB *per capita* é de US \$ 7.400, inscrevendo-o na categoria dos países de renda média, com 22% da população abaixo da linha de pobreza. Comparando-se o Brasil com os Estados Unidos com base nos dados de 1990, o PIB *per capita* brasileiro foi de US \$ 4.719, ao passo que o dos EUA foi de US \$ 21.449. No mesmo ano em questão, o gasto anual com medicamentos *per capita* dos dois países foi de US \$ 14 contra US \$ 191, respectivamente (Balance, Pogany & Forstmer, 1992), mostrando um nível baixíssimo e desproporcional de gastos por parte do Brasil, padrão que se repete na maioria dos países de renda baixa e média (Gráfico 1).

Gráfico 1 – PIB/Capita versus total per capita de gastos com medicamentos – 1990

Fonte: Balance et al., 1992.

Em 1997, os Estados Unidos representavam 34,5% da produção farmacêutica mundial, enquanto os países latino-americanos foram responsáveis por 7,7% (www.imshealth.com, 1999).

Sistema de imunização

A cobertura da vacinação no Brasil vem crescendo constantemente e, atualmente, abrange cerca de 90% de todos os antígenos (WHO/Unicef, 2000). O Programa de Imunização Nacional (PIN), que completou 30 anos em 2000, é administrado pela Funasa, a Fundação Nacional de Saúde. Existem 26.000 pontos de vacinação não somente para crianças como também para mulheres em idade reprodutiva e pessoas acima de sessenta anos de idade. A vacina contra hepatite B está sendo acrescentada sistematicamente ao calendário de vacinas desde 1992, e a vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) foi introduzida em 1999 (na combinação DTP-Hib, em 2002). A responsável pelas vacinas é a Funasa, vindas da produção local ou adquiridas de outras fontes. O calendário de vacinação pode ser visto no Quadro 1.

Quadro 1 – Calendário de vacinação no Brasil

Idade	Vacina		
Ao nascer	Bacilo Calmette-Guérin (BCG)	Hepatite B	
1 mês	Hepatite B		
2 meses	Vacina oral contra pólio (VOP)	Vacina tetravalente (DTP + Hib)	
4 meses	VOP	DTP + Hib	
6 meses	VOP	DTP + Hib	Hepatite B
9 meses	Febre amarela (YF)		
12 meses	Sarampo, caxumba e rubéola (MMR)– tríplice viral)		
15 meses	VOP	DTP	
Entre 6 e 10 anos	BCG		
Entre 10 e 11 anos	Toxóides diftéricos e tetânicos para adultos (dT)	Febre amarela	
Entre 12 e 49 anos	MR (dupla viral)		
A partir de 60 anos	Gripe	Vacina polissacarídea contra pneumococos	

Fonte: Funasa (2003a).

Outras vacinas – já licenciadas, mas somente administradas em circunstâncias especiais – incluem a vacina contra a febre tifóide, obtida do polissacarídeo capsular VI purificado, conjugado contra o meningococo C; vacina pentavalente (DTP + Hib + Hepatite B); conjugado pneumocócico heptavalente; vacina inativada contra a pólio; vacina contra a raiva produzida em cultura de células; vacina contra a catapora, toxóide

des tetânicos e diftéricos (dT); a vacina DtaP – composta de toxóides tetânicos e diftéricos e da vacina acelular contra a coqueluche – e imunoglobulinas contra hepatite B, raiva, tétano e contra o vírus *varicella zoster*.

No período compreendido entre 1995 e 2000, a Funasa intermediou a aplicação de 1,6 bilhão de doses de vacinas, sendo 214 milhões em 1995, chegando ao número de 329 milhões de doses em 2000, das quais 75% foram feitas no próprio país (Funasa, 2003a).

Ciência e tecnologia

Comparado com países de nível similar de desenvolvimento em termos de suporte básico para a ciência e a tecnologia, o Brasil está em grande desvantagem. Em 1993, havia 15.000 cientistas e pesquisadores em exercício no país, bem como cerca de mil estudantes de pós-graduação atuando em praticamente todas as áreas do conhecimento (Schwartzman et al., 1993). Além disso, não houve muita inovação. Por exemplo, entre 1990 e 1995, somente 2.572 patentes foram registradas, 85% destas por não residentes. Entre 1991 e 1993, o Escritório Europeu de Patentes (EPO) recebeu somente 127 pedidos de patentes por parte do Brasil (Gabinete Científico-Tecnológico, 1997). Contudo, já foi observado que a lei de propriedade intelectual brasileira é 'TRIPS Plus' (Trade-related Aspects of Intellectual Property Rights) no que concerne à proteção contra inovadores estrangeiros (Barbosa, 1999). O texto dessa lei está disponível na Internet (Brasil, 2003).

Por outro lado, em um estudo sobre P&D em saúde global (Global Forum for Health Research, 2001), foi estimado que, em 1996, a verba total destinada à P&D na área de saúde no Brasil foi de 715,6 milhões de dólares, o que significa 0,1% do PIB. De acordo com um estudo da RICYT (2002), o país gastou 850 milhões de dólares em P&D na área de saúde, e quase 2% do total gasto em saúde foi destinado à P&D (Global Forum for Health Research, 2003), estando, assim, de acordo com uma recomendação feita pela Commission for Health Research and Development, em 1990, para países de renda baixa ou média. Somente Cuba atingiu níveis similares de gastos com P&D.

Regulação

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), respectivamente, a agência nacional reguladora e o laboratório nacional, participaram recentemente do processo de reorganização do sistema de regulação de vacinas. A Organização Mundial da Saúde (OMS), em Relatório Técnico *ad hoc* (2001), avaliou o funcionamento da Anvisa e chegou às seguintes conclusões:

O sistema – visto que foi instituído por meio de vários decretos, portarias e resoluções – é sólido e capaz de tornar a Anvisa uma autoridade reguladora nacional de primeira linha. O envolvimento do INCQS – o laboratório nacional responsável pela regulação – em todas as etapas do processo foi crucial. Contudo, a oferta mundial de vacinas está atravessando uma brutal revolução. O resultado disso será o aumento da produção de novos produtos destinados ao mercado de países em desenvolvi-

mento, como o Brasil. Isso significa que é imperativo que a Anvisa faça planos para esse futuro, empenhando-se no desenvolvimento das qualidades necessárias para atuar como principal agência reguladora de novos produtos – qualidades essas que ainda não foram totalmente desenvolvidas dentro de sua estrutura. (Relatório Técnico ad hoc, 2001)

A junta de avaliadores concluiu que o sistema regulador como um todo e as seis funções reguladoras básicas estavam adequadamente encaminhados e sendo implementados de acordo com as orientações da OMS. Entretanto, a base legal para algumas dessas atividades – e em especial a do sistema de aprovação de lotes – ainda não havia sido estabelecida. Além disso, ao passo que, em um ano, o país conseguiu atingir as normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF) em suas instalações de produção, os recursos humanos disponíveis para assegurar o número de inspeções necessárias ficaram comprometidos. Por fim, apesar de existirem duas estruturas bem equipadas para monitorar e investigar a ocorrência de eventos adversos após as imunizações no Brasil, havia a necessidade de uma boa conexão entre elas para garantir a troca de informações em prol de uma ação reguladora mais eficiente e do *feedback* sobre o funcionamento das vacinas para o sistema de vacinação.

A indústria de produção de vacinas

No Brasil há uma série de fabricantes, pertencentes ao setor público, que já estiveram na posição de fornecer ao país uma grande porção de suas vacinas. Dois deles, Bio-Manguinhos e Butantan, são membros da Developing Country Vaccine Manufacturers' Network e forneceram a essa rede as seguintes informações recentes sobre seus produtos e prospectos.

Bio-Manguinhos produz uma vacina contra a febre amarela obtida da cepa 17D, cultivada em ovos livres de agentes patogênicos (Specific Pathogen Free – SPF), tanto para uso dentro do Brasil quanto para exportação. Essa vacina obteve pré-qualificação da OMS para ser vendida para as agências das Nações Unidas. Além disso, as vacinas contra sarampo e meningite tipos A e C estão sendo produzidas em sua capacidade máxima – apesar de não necessariamente atenderem as normas de BPF. A formulação e o envasamento das seguintes vacinas estão em processo de desenvolvimento: oral contra a pólio (da GlaxoSmithKline); contra o Hib (da GlaxoSmithKline) – para serem vendidas somente para o Brasil e para os países do Mercosul; tetravalente (cujo DTP vem do Butantan); contra a rubéola (da Biken) – para venda mundial, exceto no Japão e na Coreia; a MR (sendo a vacina contra a rubéola produzida pela Biken). Estão em fase de desenvolvimento as vacinas contra a meningite tipo B (em conjunto com o Butantan), um conjugado contra meningite tipos A e C, uma vacina contra o *Streptococcus Pneumoniae* (com o Instituto Adolfo Lutz e o Butantan) e um novo processo de produção de vacinas contra a febre amarela usando cultura de células. Os projetos de mais longo prazo estão sendo encaminhados e utilizam 1) o desenvolvimento das vacinas recombinantes com vetores de BCG e febre amarela para a expressão de antígenos de dengue e malária; 2) antígenos recombinantes no *Escherichia coli*; 3) uma vacina recombinante contra a leishmaniose e 4) anticorpos monoclonais da dengue para diagnóstico. Bio-

Manguinhos também produz *kits* para diagnóstico da doença de Chagas, da leishmaniose, da leptospirose, da hanseníase, das hepatites A e B, do HIV, do vírus T-linfotrópico humano (HTLV), de diarreias virais (rotavírus e adenovírus), de sarampo e de rubéola. Um *kit* para o diagnóstico de dengue está sendo desenvolvido.

- ▶ O Butantan produz, com seus próprios recursos, a DTP, o dT e o toxóide tetânico; a BCG e a vacina contra hepatite B. O Instituto está fazendo o envasamento da vacina contra a gripe (sendo o *bulk* da Aventis) e está colaborando com Bio-Manguinhos e a GlaxoSmithKline para a produção da vacina tetravalente (DTP-Hib). Outros produtos estão sendo desenvolvidos através de vários acordos, como é o caso da vacina MMR, através do Memorandum of Agreement com o Institute of Immunology Zagreb para o envasamento do seu *bulk*; da vacina pentavalente, em parceria com uma grande companhia farmacêutica não revelada; da vacina contra o Hib, com o RIVM, o instituto público de saúde holandês; da vacina contra a raiva produzida em cultura de células Vero, em fase I de desenvolvimento; DTP-hepatite B e BCG-hepatite B, ambas desenvolvidas no Butantan. Outras pesquisas estão investigando vetores de BCG, a esquistossomose (com Bio-Manguinhos), uma vacina contra pneumococos e conjugados contra meningite meningocócica tipos B e C.

O Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar) possui um acordo com a Chiron para a produção da MMR. Ambos constituem um dos maiores produtores de vacinas contra raiva para uso em cães, mas ainda usam a tecnologia Fuenzalida-Palacios em sua produção. A Fundação Ataulpho de Paiva tem produzido alguns lotes da BCG. Uma equipe do Children's Vaccine Initiative (CVI) chegou à conclusão, há dez anos, que as instalações necessitavam de renovação, mas a construção destas não foi concluída.

A indústria brasileira de vacinas se caracteriza pelo forte apoio governamental, pelo grande mercado interno – além do Mercosul –, pela larga base de pessoal treinado e por um sistema regulador nacional em franco desenvolvimento. Tomando como referência o caso dos medicamentos contra o HIV/Aids, o governo tem um compromisso real com o acesso a produtos relevantes para a saúde pública, mesmo que o acesso à tecnologia dependa de licenciamento compulsório (Galvão, 2002).

Por outro lado, entre suas fraquezas, inclui-se a natureza pública da indústria de produção de vacinas do Brasil. O governo brasileiro tem preferência sobre todas as vacinas, o que faz o produto destinado à exportação – necessária para se poder produzir na maior escala possível – não ser digno de confiança. Levantar fundos pode ser difícil, especialmente para manutenção, atualização e inovação da produção, podendo também sofrer influência política. Além disso, as indústrias públicas de fabricação de vacinas são, freqüentemente – mas não sempre –, caracterizadas como tendo baixo compromisso com as normas de BPF, nos casos em que a autoridade reguladora não tenha poder adequado para intervir. Finalmente, algumas empresas internacionais receiam fazer acordos de repasse de tecnologia com a indústria de vacinas do governo brasileiro, temendo o vazamento das informações e a exploração econômica de sua propriedade intelectual. Embora este caso não aconteça sempre nas instalações do setor público, já ocorreu; portanto, deve-se frisar que esse tipo de atitude é factível.

TENDÊNCIAS NA INDÚSTRIA DE VACINAS

A questão da eficiência na produção de vacinas

Desde o início de sua implantação, a indústria de vacinas brasileira se desenvolveu, em maior parte, por intermédio do setor público, fabricando produtos que usam tecnologias simples, mas de difícil padronização. Por isso, esse tipo de indústria foi formado de maneira muito diversa da indústria farmacêutica e era comum a crença de que as vacinas não eram capazes de competir com os grandes sucessos de venda dos produtos farmacêuticos, uma vez que os governos fornecem as vacinas à população gratuitamente ou a baixos custos, exigindo-se que tenham preços demasiadamente baixos, se levados em conta os custos de produção e de controle de qualidade. A dificuldade de padronização dos produtos causava uma grande dependência na eficiência dos testes feitos no produto final e significava que a tecnologia envolvida no processo era difícil de transferir. Essas dificuldades, somadas ao fato de que a maioria das vacinas tem por volta de cinquenta anos de idade – situação que se agrava com o baixo investimento em inovação –, traduziam-se em pequena margem de lucro para a indústria de vacinas. Recentemente, alguns fabricantes de vacinas do mundo industrializado foram adquiridos por grandes companhias farmacêuticas e, nos últimos anos, em virtude do aumento dos investimentos em inovação, a indústria de produção de vacinas tem obtido números similares aos das drogas mais vendidas. Ainda assim, vendendo 8 bilhões de dólares por ano, a indústria de vacinas representa somente uma pequena fração do tamanho da indústria farmacêutica, que está bem acima dos 300 bilhões de dólares por ano (Shot, 2003b – Gráfico 2).

A inovação na indústria de vacinas tem sido limitada, se comparada com a ocorrida na indústria química de medicamentos. Em termos de investimentos em P&D, para o biênio 1999 e 2000, os gastos anuais são bastante ilustrativos: 26 bilhões de dólares em fármacos, 9,9 bilhões em biotecnologia e 1,5 bilhão em vacinas (Global Forum for Health Research, 2001).

Um estudo recente a respeito da indústria de vacinas, comissionado pelo Fundo de Vacinas (Vaccine Fund) e pelo Banco Mundial, revelou o seguinte (WHO, 2002a):

- ▶ Tendências de demanda: manutenção da previsão de taxa de crescimento anual em 10%, o qual decorre, principalmente, do aumento da demanda de vacinas mais caras por países de renda alta, responsáveis por 82% da receita, mas por somente 12% do volume total produzido; divergência cada vez maior entre os calendários de vacinação dos países de renda alta e dos países em desenvolvimento (Quadro 2 – Recommended, 2002a; WHO, 2002b), o que poderia colocar em risco a política de preços diferenciados – um mecanismo que permitiu que países pobres pudessem ter acesso a vacinas a preços baixos, por causa das vantagens de se produzir em larga escala.
- ▶ Economia da produção de vacinas: é altamente influenciada pelo volume produzido, sendo a escala de produção a que mais influencia no preço. Para minimizar os custos de produção, as decisões a respeito da capacidade instalada devem ser feitas precocemente no início do ciclo de vida do produto, exatamente no ponto mais difícil de se fazer essa previsão de capacidade. As fontes dos componentes e o número de antígenos por combinação afetarão os custos de produção significativamente.

Gráfico 2 – Tendências na indústria de vacinas

Fonte: Datamonitor apud Shot (2003b).

Quadro 2 – Calendário recomendado de imunização infantil – 2002

Vacina	Estados Unidos*	Países em desenvolvimento**
BCG	-	Uma dose
Hepatite B	3 doses, também para adolescentes.	3 doses
DTP	DTaP, 5 doses	DTwP, 3 doses
Tétano	Td, entre 11 e 12 anos de idade	Toxóide tetânico (TT) ou Td para mulheres em idade reprodutiva
Hib	4 doses	3 doses quando a carga da doença justificar
Pólio	Vacina inativada contra pólio (eIPV), 4 doses	VOP, 4 doses, mais as administradas em campanhas em países endêmicos
Sarampo	MMR, 2 doses	Sarampo, uma dose mais, em uma segunda oportunidade, sarampo, MR ou MMR
Catapora	2 doses	-
Conjugado contra pneumococos	4 doses, heptavalente	-
Hepatite A	2 doses em grupos de alto risco	-
Gripe	Anual a partir dos seis anos de idade	-
Febre amarela	-	Uma dose em áreas endêmicas em caso de epidemia
Meningite	Conjugado contra a meningite tipo C para grupos de alto risco	Vacina polissacarídea, pelo menos trivalente (contra os tipos A, C e W135) em caso de epidemia

*Fonte: Recommended (2003a).

** Fonte: Shot (2003b).

- Tendências no fornecimento: a lucratividade aumentou significativamente para as empresas multinacionais de produção de vacinas, tendo como consequência um aumento nos investimentos em P&D; todavia, os fornecedores de vacinas para os países em desenvolvimento são cada vez mais produtores estabelecidos nesses mercados. Esses produtores tendem a ter custos mais baixos, mas investem menos em P&D, em inovação e no desenvolvimento do processo de produção. Isso limita sua produção, em grande parte, a produtos mais antigos. Apesar disso, alguns desses fabricantes conseguem lucros significativos com esses produtos. O Quadro 3 (Milstien et al., 2001b; Milstien & Candries, 2002; WHO, 2003) ilustra essa tendência dos fornecedores emergentes – que ocorre mesmo quando os produtos novos estão indo para os países em desenvolvimento.

Quadro 3 – Compras efetuadas pelas agências da ONU: uma mistura de fornecedores em mudança constante

Ano	Número de vacinas	Número de fornecedores	Percentual localizado em países em desenvolvimento e economias emergentes
1986	4	7	0
1996	5	14	50
2001	6	12	58
2003	10	16	56

Obs: A BCG não foi incluída.

Tecnologias: o crescimento da biotecnologia

Um fator de influência na indústria de produção de vacinas que ainda não foi totalmente levado em conta é o crescimento da indústria de biotecnologia. O total de investimentos das empresas de biotecnologia, tanto públicas quanto particulares, está na ordem de 10 bilhões de dólares por ano, incluindo o fato de que são feitos trezentos novos acordos entre empresas farmacêuticas e de biotecnologia por ano (Bioworld, 2002). Os fármacos e vacinas resultantes do emprego da biotecnologia resultaram em aproximadamente 25 milhões de dólares em rendimentos em 2002, o que reflete o crescimento progressivo dessa tendência. As vacinas representam o maior volume de produtos presentes na linha de produção do setor de biotecnologia – sem levar em conta os medicamentos contra o câncer (McGarry & Rigg, 2002).

Uma das funções mais importantes da indústria de biotecnologia nos Estados Unidos tem sido o desenvolvimento de vacinas contra doenças deflagráveis pelo bioterrorismo, como a varíola, o antraz, a peste causada por *Yersinia pestis*, o botulismo, a tularemia e as febres hemorrágicas – todas presentes na lista do CDC de doenças mais nocivas para a saúde humana. Alguns contratos foram assinados com várias empresas de biotecnologia, entre elas a Acambis e a VaxGen, em prol do desenvolvimento de vacinas biotecnológicas contra alguns desses agentes (Clem, 2002). Mas ainda não se sabe com

certeza se as companhias de países em desenvolvimento estarão imunes a essa tendência – que poderia redirecionar para outras prioridades os investimentos em produtos destinados ao serviço de saúde.

Tendências na regulação

Na década de 90, a regulação do processo de fabricação de vacinas era caracterizada pelas exigências cada vez mais rígidas de padronização e validação – dedicando-se em maior à manutenção da regularidade da produção – e pelo processo de substituição da dependência anterior nos testes realizados no produto final pela realização de testes durante todo o desenvolvimento da vacina, para confirmar a base contínua da produção (Dellepiane, Griffiths & Milstien, 2000). Hoje, o compromisso com as normas de BPF é essencial, e está sendo cada vez mais exigido, embora ter esse tipo de atitude custe caro, tanto para o fabricante quanto para a agência reguladora. As agências estão atuando mais acentuadamente em todo o processo de desenvolvimento e fabricação, na intenção de desenvolver linhas gerais de procedimento e sugerir aspectos a serem considerados – o que acontece frequentemente –, em vez de impor regras rigorosas e normas inflexíveis (Baylor & McVittie, 2002).

Nesses primeiros momentos do século XXI percebemos um inegável crescimento do controle governamental, pois a supervisão das atividades assume um posto de maior importância para a garantia de certos níveis de segurança e eficácia. Podemos apontar duas das várias possibilidades para o desenrolar desse processo (Milstien & Candries, 2002): 1) aumento das atividades dedicadas a assegurar a harmonização das exigências, como as elaboradas pela International Conference on Harmonization – união de colaboradores da indústria e das agências reguladoras dos Estados Unidos, da Europa e do Japão –, e a padronização de testes e reagentes; 2) aumento da atenção dedicada à adequação dos testes clínicos realizados para estabelecer a segurança e a eficácia dos produtos.

Como consequência do aumento atenção dedicada à adequação dos testes clínicos, houve um crescimento enorme das atividades das Contract Research Organizations, a fim de assegurar que os testes clínicos estão de acordo com as exigências dos órgãos reguladores. Em relação à eficácia, será importante, quando possível, fazer tais demonstrações em testes laboratoriais, e, quando não for possível, garantir que meios pelos quais se possa demonstrar a eficácia do produto possam ser descobertos – inclusive nos casos onde não se pode fazer testes em humanos (Goodman, 2002). À luz da experiência que se teve nos Estados Unidos com alguns casos de infecção por rotavírus logo após a administração da vacinas, pode ser necessário o aumento dos testes de segurança na fase III, ao passo que já se espera uma melhora da comunicação de efeitos colaterais na fase IV, após a colocação do produto no mercado (Foulkes & Ellenber, 2002). Isso significa que os fabricantes devem estar cada vez mais atentos às normas de BPF e de Boas Práticas Clínicas (BPC), devendo agir para que seus testes clínicos sejam adequados e de duração apropriada. Um fabricante responsável verá com bons olhos a oportunidade de ter encontros frequentes com as autoridades reguladoras para que possa ser direcionado no desenvolvimento de seus produtos.

Por fim, e colocando ênfase no desenvolvimento de produtos que podem ter somente alguns mercados específicos como destino (como as vacinas contra o HIV, a malária e a leishmaniose, por exemplo), ou, se voltados ao mundo industrializado, ser utilizados somente por viajantes e pelas forças armadas, devem ser aumentados os esforços em prol de maior participação das agências reguladoras dos países em desenvolvimento e dos especialistas em epidemiologia da doença do mercado-alvo nas decisões. Isso vai requerer a existência de atividades destinadas ao enriquecimento do conhecimento a respeito desses países e, provavelmente, vai aumentar a possibilidade de mudança na avaliação da quantificação de risco quanto a certas decisões (Milstien et al., 2001a).

A evolução dos preços

A previsão de preços para os próximos anos revela que, por mais incrível que pareça, os preços de vacinas tradicionais estão aumentando – apesar da considerável diferença de valores entre as grandes agências de aquisição de material e o setor privado dos Estados Unidos –, ao passo que os preços das vacinas de fabricantes particulares (protegidas por patentes) estão caindo. O Quadro 4 apresenta dados de 2003 a respeito das vacinas adquiridas pelo setor público e privado dos Estados Unidos, pelo Fundo Rotatório da Opas (PAHO RF) e pela Unicef (Centers for Disease Control and Prevention, 2003; Unicef, 2003; PAHO RF, 2003).

O Fundo Rotatório da Opas está, cada vez mais, comprando vacinas em frascos de uma dose e vacinas cuja dose custa alguns dólares (como as contra a raiva, a MMR e contra o Hib). As diferenças entre os produtos e suas configurações podem ser vistas claramente no Quadro 4. Dentre as vacinas combinadas usadas nos Estados Unidos, estão aquelas contra hepatite A-hepatite B, hepatite B-Hib, DTaP-Hib, e DtaP-hepatite B-eIPV. No mundo em desenvolvimento, dentre as vacinas combinadas, estão as vacinas contra DTwP-hepatite B, DTwP-Hib, e DTwP-hepatite B-Hib. Neste momento, ainda não é possível prever se certos países emergentes passarão a utilizar a acelular contra coqueluche e a eIPV em suas vacinas de base DTP – apesar de haver alguns países da Europa Oriental onde essa mudança está sendo realizada. A Financing Task Force, da GAVI, está comissionando um estudo que tem como objetivo compreender melhor as possibilidades de desenvolvimento de novas vacinas combinadas, quais fornecedores teriam mais propensão a produzi-la e a capacidade global de produção (http://www.vaccinealliance.org/home/General_Information/Immunization_informa/Economic_Impact/vacc_cost.php, 2003).

Quadro 4 – Preço dos principais produtos

Vacina	Setor privado dos EUA	Setor público dos EUA	Fundo Rotatório da Opas	Unicef SD
DTP/DTaP	DTaP US \$ 19,65	DTaP US \$ 11,75	DTwP US \$ 0,095*	DTwP US \$ 0,08*
Sarampo/MR/MMR	MMR US \$ 34,73	MMR US \$ 15,99	Sarampo US \$ 0,80; US \$ 0,12*; MR US \$ 0,48*; MMR US \$ 1,49	Sarampo US \$ 0,82, US \$ 0,12*; MR US \$ 1,55 MMR US \$ 1,55
VOP/eIPV	eIPV US \$ 21,80	eIPV US \$ 9,96	VOP US \$ 0,143*	VOP US \$ 0,097*
Hepatite B	US \$ 21,37	US \$ 9,00	US \$ 0,52, US \$ 0,29*	US \$ 0,58, US \$ 0,32*
Hib	US \$ 21,52	US \$ 7,49	US \$ 2,95	DTwP-Hib US \$ 2,35*
Febre amarela	-	-	US \$ 0,53+	US \$ 0,45+
Conjugado contra pneumococo	US \$ 61,65	US \$ 48,25	-	-
Raiva (em cultura de células Vero)	-	-	US \$ 8,50	-
Gripe	US \$ 8,50	US \$ 6,60	-	-
Meningite A e C	-	-	-	US \$ 0,30@

Obs.: Os preços apresentados são os mais baixos possíveis para a configuração do produto. Todos vêm em frascos de uma dose, exceto quando indicado:
+ com 5 doses; *com 10 doses; @com 50 doses. As vacinas combinadas não foram incluídas para preservar a clareza do quadro.

Os produtos e seus ciclos de vida: incluindo questões sobre a distribuição de vacinas

Ciclo de desenvolvimento do produto

Para vacinas, o ciclo é longo, durando de 10 a 15 anos. Além disso, há um processo significativo de seleção: das 25 candidatas iniciais, cinco atingem a fase III de desenvolvimento clínico e apenas uma chega ao mercado. À parte o longo tempo demandado para o retorno do investimento e a alta taxa de insucessos na fase de desenvolvimento, os investidores ainda têm que lidar com o fato de que o tempo de vida das vacinas pediátricas está ficando cada vez mais curto. O Quadro 5 mostra o caso dos Estados Unidos.

Sendo assim, talvez as empresas e instituições que desenvolvem vacinas não tenham a possibilidade de decidir sabiamente que produtos desenvolver. Tudo o que podem fazer é monitorar o mercado e a linha de produção para poder gerenciar melhor o ciclo de vida dos produtos nas fases de seu lançamento e penetração no mercado, bem como de sua maturidade. O ciclo será de grande influência na fixação do preço do produto e de sua margem de lucro, assim como está ilustrado no Quadro 6 (Whitehead, 1999).

Quadro 5 – Redução do tempo de vida das vacinas pediátricas dos Estados Unidos

Vacina	Ano em que foi introduzida	Anos até a 1ª substituição	Vacina substituta
DTP	1948	48	DtaP
eIPV	1954	9	VOP
VOP	1963	36	eIPV
Hib (polissacarídeo)	1985	2	Hib (conjugado)
Hepatite B – feita a partir de plasma	1981	5	Hepatite B (recombinante)
Hib (Conjugado)	1987	6	DTP-Hib
DTP-Hib	1993	7	Substituída pelas vacinas combinadas com DTP

Fonte: Adaptado do discurso feito por Kevin Reilley (Wyeth), no World Vaccine Congress, realizado em Montreal em 2002.

Quadro 6 – Gerenciando o ciclo de vida dos produtos

Fase no ciclo de vida	Lançamento de novo produto	Penetração no mercado	Maturidade do produto
Número de fabricantes	1	Diversos, países industrializados	Alto, países industrializados e em desenvolvimento
Capacidade disponível	Baixa	Alta	Possível excedente
Demanda de mercado	Baixa	Alta, países industrializados e setor privado	Alta, todos os mercados
Custo	Alto	Médio	Baixo
Preço	Alto e uniforme	Diferenciado dentro e através dos mercados, média de preço alta	Diferenciado dentro e através dos mercados, média de preço baixa

Acesso aos produtos: o impacto do TRIPS

Hoje em dia, o acesso à propriedade intelectual é um dos fatores decisivos no ciclo de desenvolvimento do produto. Todavia, a maioria dos países em desenvolvimento terá de levar em conta o impacto das leis de propriedade intelectual se decidir ingressar na Organização Mundial do Comércio (OMC), concordando com os termos do acordo TRIPS, que estabelece um padrão mínimo global para a propriedade intelectual. A partir do momento em que esses países já se recusaram a reconhecer as leis de propriedade intelectual no passado – quando o acesso aos produtos ficou ameaçado –, pode-se esperar algum impacto dessas leis. Um estudo publicado no país sobre o acesso a drogas anti-retrovirais é bastante ilustrativo (Galvão, 2002).

O Brasil adota uma política de distribuição gratuita de medicamentos para o tratamento de portadores do HIV; essa distribuição é feita através do sistema de saúde pública

em todo o território nacional e é obrigatória por lei desde 1996 (Brasil, 2002). Em 2001, os custos desses medicamentos chegaram a 232 milhões de dólares, mas, em prol da redução de custos, o país passou a favorecer a produção doméstica dessas drogas importando o componente ativo e, assim, honrando a proteção das patentes. Dessa forma, em 2001, 63% dos anti-retrovirais usado no país eram produzidos por empresas brasileiras, sendo o restante (57% dos gastos) comprado no mercado internacional. No entanto, o Brasil ameaçou a quebra de patentes, usando a possibilidade prevista pelo TRIPS de licença compulsória, caso não houvesse redução de preços por parte dos fabricantes. O efeito disso foi a redução dos preços pela Merck e pela Roche.

As discussões para se definir em que termos funcionará a licença compulsória – aceitáveis para países tanto como o Brasil quanto como os Estados Unidos – estão em andamento. O estudo de Galvão (2002) conclui que a resposta brasileira para a questão do acesso poderia servir de modelo para outros países e aconselha estudo mais aprofundado do assunto.

No caso das vacinas, a barreira do *know-how* pode ser mais importante do que a das leis de proteção intelectual. Até hoje, a única vacina que teve o seu acesso restrito por patentes foi a contra a hepatite B. Quando a vacina passou a ser produzida fora dos Estados Unidos e da Europa, sendo oferecida no mercado mundial, seu preço finalmente caiu. Os fabricantes atuais de novas vacinas têm se mostrado mais dispostos a, primeiro, permitir o acesso a elas a preços diferenciados e, segundo, formar parcerias com fabricantes de países em desenvolvimento para fornecer o *know-how* e, com isso, permitir o acesso. A indústria brasileira de desenvolvimento de vacinas deveria, entretanto, estar ciente de seus direitos e responsabilidades sob o TRIPS, especialmente no que concerne às inovações produzidas no próprio país.

Novas tecnologias de administração de vacinas

É normal que mudanças na tecnologia de administração de vacinas sejam somente interpretadas como alterações na dosagem, nas vias de administração e no calendário e estratégia de vacinação. Contudo, novas tecnologias estão sendo investigadas visando ao desenvolvimento de novas plataformas de distribuição, que podem ser divididas em pelo menos três áreas gerais:

- ▶ Plataformas mecânicas – Podem abarcar dispositivos como pistolas de vacinação, seringas autodescartáveis após o uso (autodisable – AD) e novos métodos de administração, caracterizados pelo uso do aerossol na aplicação, podendo ser nasal ou oralmente, para vacinas líquidas ou em pó. Essas plataformas estão sendo desenvolvidas (em especial para o sarampo) e têm o potencial de se tornar uma fonte importante de inovações.
- ▶ Plataformas epidemiológicas – Dentro desse grupo, estaria incluída a aplicação em grupos-alvo diferentes – como mulheres grávidas a fim de imunizar os recém-nascidos, ou adolescentes para a prevenção de doenças sexualmente transmissíveis – e outras estratégias de administração que não dependessem dos programas

de imunização tradicionais, por exemplo, ou paralelas a aconselhamentos e outras intervenções. Essas plataformas serão importantes na investigação de vacinas contra o HIV/Aids.

- ▶ Plataformas moleculares – Nesse grupo, inclui-se o uso de adjuvantes mais modernos, de tecnologia de recombinação genética (como nas vacinas de DNA) e de novos alvos – utilizados para melhorar a resposta imunológica de maneira geral, e não específica. É bom reiterar que, em termos de inovação, o potencial de impacto das descobertas citadas anteriormente não pode ser desprezado.

Parcerias: o que está acontecendo no mundo e como isso vai influenciar a indústria de vacinas

No estudo realizado pela Mercer a respeito da indústria de produção vacinas (Whitehead & Pasternak, 2002), esta é dividida em cinco diferentes segmentos: multinacionais dos Estados Unidos (como a Merck e a Wyeth); multinacionais européias (como a GlaxoSmithKline, a Aventis-Pasteur e a Chiron); empresas locais, membros da Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento (OECD) (como o Statens Serum Institute, a CSL); fornecedores emergentes (como o Serum Institute of India, a Biofarma, a Green Cross; encaixam-se nesse grupo Bio-Manguinhos e Butantan) e companhias locais de países em desenvolvimento (como os fabricantes do governo da China, do Egito e do Vietnã, que não exportam). A análise aqui apresentada inclui uma sexta categoria, as empresas de biotecnologia (como a Acambis e a VaxGen), que, no futuro, terão grande força na produção de vacinas.

Cada um desses grupos procura parcerias de maneira diferente. Para o propósito desse estudo, analisa-se a tendência de crescimento do número de parcerias, pois vai afetar a disponibilidade de vacinas produzidas em mercados emergentes para quatro grupos-chave de *stakeholders*: os fabricantes dos países industrializados, a indústria de biotecnologia, o setor público e fornecedores emergentes.

A questão vista pelo lado dos fabricantes de países industrializados

Os fabricantes de países industrializados formam parcerias para obter acesso a uma tecnologia nova (como por exemplo, o acordo entre a Merck e a Crucell sobre um sistema de replicação específico) ou a um certo mercado (como os acordos entre a GlaxoSmithKline e os produtores do Brasil, do Egito e de Cuba); além disso, investem de forma significativa em pesquisa. Noticiou-se que a Merck, por exemplo, investiu 1.821 bilhão de dólares em P&D em 1998, 12% do total de vendas no setor farmacêutico (Global Forum for Health Research, 2001). Por isso, foi previsto que parcerias específicas de acesso a tecnologia ocorrerão mediante acordos limitados. Apesar da existência de alguns acordos entre companhias como a GlaxoSmithKline e a Aventis-Pasteur e fornecedores emergentes para o compartilhamento de tecnologia (como o feito entre o Instituto Finlay Cuba e

a GlaxoSmithKline para a vacina contra o meningococo B, por exemplo), a maioria dos pactos se refere ao acesso a mercados e não à tecnologia. Os fornecedores emergentes devem estar atentos a esse tipo de motivação quando estiverem se decidindo por esse tipo de acordo.

A questão vista pelo lado da indústria de biotecnologia

A indústria de biotecnologia é composta por empresas que desenvolveram uma ou duas tecnologias aplicáveis a diferentes plataformas e querem fazer acordos de financiamento. Há uma grande gama de tecnologias de plataformas de produção de certos produtos, como linhagens celulares, moléculas que estimulam o sistema imunológico, diferentes tecnologias de produção de vacinas e mudanças na totalidade da produção. A essência das empresas de biotecnologia é pesquisa e desenvolvimento e seu investimento nessa área pode chegar a 50% ou mais do seu total de vendas (Global Forum for Health Research, 2001). Geralmente, dentre os objetivos das empresas, está, pelo menos, uma ou mais parcerias para conseguir o dinheiro necessário ao prosseguimento de seus projetos. Todavia, as melhores companhias de biotecnologia se caracterizam pelo excelente *know-how*, pelo ótimo quadro de funcionários, pela experiência na produção (como, por exemplo, a Berna Biotech, a VaxGen e a Acambis, que fizeram acordos para a produção de vacinas contra doenças deflagráveis pelo bioterrorismo) e pela habilidade de fazer grande parte do trabalho de desenvolvimento clínico necessário à chegada do produto ao mercado. Se as partes estiverem de acordo quanto aos objetivos da parceria, a indústria de biotecnologia pode ser uma boa parceira para os fornecedores emergentes.

A questão vista pelo lado do setor público

O interesse do setor público é o acesso a vacinas novas produzidas pelo mercado em desenvolvimento a preços que possa pagar. O setor público só apóia parcerias que permitam que isso aconteça. Entretanto, duas tendências potencialmente negativas podem ser abrandadas pela formação de parcerias – tendências essas que já se concretizaram nos últimos anos: de redução progressiva de fabricantes multinacionais no mercado de vacinas dos países em desenvolvimento e de aumento da diferença entre os produtos dos países industrializados e dos países emergentes. Ambas as tendências ameaçam o acesso a vacinas desenvolvidas no futuro. É por esse motivo que o setor público irá promover parcerias voltadas para resolver essas questões.

A questão vista pelo lado dos fornecedores emergentes

Há uma tendência entre os fornecedores emergentes de limitar-se a parcerias que permitam o fornecimento de vacinas para a população de seus países a preços convenientes. Muitas das parcerias firmadas sob essas condições limitam-se a acordos sobre o envasamento do *bulk* – como as entre a Aventis-Pasteur e a GPO (da Tailândia); a GlaxoSmithKline e a Vacsera (do Egito); a Aventis-Pasteur e o Butantan; a GlaxoSmithKline e Bio-Manguinhos e entre a Chiron e a Panacea Biotec (da Índia). Algum movimento já foi

iniciado nessa direção com as *joint ventures* e acordos de transferência de tecnologia entre fornecedores emergentes – como entre o CIGB, de Cuba, o Instituto Pasteur no Irã e a Panacea Biotech da Índia, ou ainda acordos entre os fabricantes brasileiros, apesar de esse caminho ainda não ter sido totalmente explorado. Até hoje, poucos fornecedores emergentes fizeram uso de parcerias como meio de acesso a tecnologias verdadeiramente inovadoras. As parcerias com produtores multinacionais, ao invés disso, foram firmadas para o acesso a vacinas já em estágios avançados de produção. O desafio apresentado aos fornecedores emergentes será o de encontrar uma maneira de acessar esses novos produtos por intermédio de parcerias, especialmente se os investimentos em pesquisa e desenvolvimentos forem baixos.

QUESTÕES A RESPEITO DA CARGA DAS DOENÇAS

A relação custo-benefício da imunização

Uma grande quantidade de estudos demonstrou a boa relação custo-benefício da vacinação, se comparada a outras tecnologias empregadas na saúde pública. Um sumário do trabalho que já foi feito pode ser encontrado nas páginas de Internet da GAVI (GAVI, 2003).

Desenvolvimento futuro do campo das vacinas

Foi previsto por diversos grupos que o desenvolvimento de vacinas e sua utilização aumentariam no período entre os próximos dez ou vinte anos, fazendo uso tanto da informação disponível a respeito do custo-benefício quanto de outros fatores decisivos.

O Institute of Medicine (IOM) comissionou um estudo para examinar alguns parâmetros específicos da relação de custo-benefício, na forma de QALYs (Quality-Adjusted Life Years) (Stratton, Durch & Lawrence, 2000). Nesse estudo em particular, levou-se em consideração somente o mercado doméstico dos Estados Unidos; vacinas contra o HIV foram consideradas fora do espectro de investigação do estudo, que foi limitado a vacinas que pudessem ser licenciadas e estar disponíveis nas próximas duas décadas. Já as vacinas terapêuticas foram omitidas aqui, apesar de aparecerem no estudo. Os resultados foram divididos em categorias, dependendo do quão favorável é a relação custo-benefício. São consideradas mais favoráveis: vacina contra o citomegalovírus, administrada em crianças de 12 anos de idade; vacina contra a gripe para toda a população; vacina contra estreptococo grupo B, administrada rotineiramente na prevenção da doença em recém-nascidos e em indivíduos em alto risco; vacina contra *Streptococcus pneumoniae* para crianças e idosos. São favoráveis: vacina contra clamídia para crianças de 12 anos de idade; vacina infantil contra *Helicobacter pylori*; vacina infantil contra o vírus da hepatite C; vacina contra o vírus *herpes simplex* para crianças de 12 anos de idade; vacina contra o vírus do papiloma humano para crianças de 12 anos de idade; vacina contra o *Mycobacterium tuberculosis* para populações de alto risco; vacina contra

Neisseria gonorrhea para crianças de 12 anos de idade; vacina contra o vírus respiratório sincicial (VRS) para crianças e para meninas de 12 anos de idade. E no grupo das menos favoráveis estão: vacina contra o vírus da parainfluenza para crianças e na primeira gravidez; vacina infantil contra rotavírus; vacina infantil contra estreptococos grupo A; vacina contra estreptococos grupo B para adultos de alto risco e meninas de 12 anos de idade.

Apesar de aqui se ter considerado a seleção anterior, outros grupos fizeram previsões diferentes quanto à utilização de vacinas no futuro. Stanley Plotkin (Plotkin, 2002) fez previsões de vacinas que estarão disponíveis e poderão ser recomendadas para o uso em populações específicas em 2012: HIV, vacinas orais contra *E. coli* enterotoxigênico (Etec) e *Shigella*, vacinas contra papiloma, citomegalovírus, herpes simples tipo 2 e vacina *pertussis* acelular para adolescentes.

O IOM, em um de seus volumes de 2000, produziu uma lista de vacinas que provavelmente serão recomendadas para uso universal em 2020 (Committee on Immunization Finance, 2000). Segundo o autor, esta lista parece ser a projeção mais completa conforme a situação se mostrava em 2000:

- Gripe para adultos e crianças
- DtaP incluindo componentes para adultos
- MMR e catapora
- Hib
- Hepatite A
- Hepatite B
- Hepatite C
- Conjugado pediátrico (polissacarídeo pneumocócico)
- Conjugado (polissacarídeo meningocócico contra os tipos A, B, C, Y e W135)
- *Helicobacter pylori*
- Vírus do papiloma humano
- Parainfluenza
- Vírus respiratório sincicial
- Rotavírus
- Estreptococo grupo A

Seria útil reavaliar essa lista de vacinas – cuja tecnologia de produção já está disponível e provavelmente será indicada para o uso universal, pelo menos nos Estados Unidos – com base nas informações já obtidas a respeito da carga das doenças.

Informações específicas sobre a carga de doenças em nível mundial

Dependendo dos métodos utilizados e da confiabilidade dos dados, pode ser difícil quantificar informações a respeito da carga das doenças. No Quadro 7, adaptado de um artigo de Roy Widdus (Widdus, 2000), é possível ter uma base de comparação.

Quadro 7 – Número de mortes em decorrência de doenças infecciosas

Doença	Mortes (000)	Comentários
Vacinas ainda não satisfatórias		
Aids	3.100	A prevalência (42 milhões) e o número de novos casos por ano estão crescendo rapidamente; forte impacto na expectativa de vida na África
Tuberculose	2.000	Mais de oito milhões de casos por ano
Malária	1.110	Entre 300 e 500 casos por ano
Pneumococo	1.100	Prevalência de sorotipo varia bastante
Shigelose	1.100	Responsável por 10% dos casos de doenças diarreicas entre crianças abaixo dos 5 anos de idade
Rotavírus	660	
E. coli enterotoxigênico	380	216 milhões de casos por ano
VRS	160	64 milhões de casos
Esquistossomose	150	600 milhões sob risco de contrair a doença, prevalência de 200 milhões
Leishmaniose	42	Prevalência de 350 milhões de pessoas em 89 países
Tripanossomíase	40	
Doença de Chagas	17	
Dengue	15	2,5 bilhões de pessoas sob risco de contrair a doença
Lepra	2	
Vírus do papiloma humano		510.000 novos casos por ano, 630 milhões de pessoas infectadas
Herpes simplex tipo 2		De 20% a 40% dos adultos estão contaminados
Vacinas satisfatórias disponíveis		
Hepatite B	1.000	
Sarampo	888	
Febre tifóide	600	
Haemophilus influenzae tipo b	500	
Tétano	410	
Coqueluche	346	
Cólera	120	
Raiva	40-70	Por ano, 10 milhões de pessoas recebem a vacina contra a raiva após terem sido mordidas
Gripe	20-40	Número para os Estados Unidos, a Europa e o Japão: 120 milhões de casos. Mortes podem chegar a alguns milhões em todo o mundo
Febre amarela	30	Estimativa de 200.000 casos por ano em certas regiões da África e na América do Sul
Difteria	5	
Encefalite japonesa	3	2,4 bilhões de pessoas sob o risco de contaminação

Fonte: Dados de 1999, em maioria, de Widdus (2000).

Assim, em escala global, entre as doenças que ainda não possuem uma vacina satisfatória, a Aids, a tuberculose, a malária, as causadas por pneumococos, a shingelo-se e as provocadas por rotavírus estão no topo da lista. Todavia, pensando-se em toda a população-alvo possível, há vacinas adicionais que seriam de grande utilidade se fossem desenvolvidas. O principal problema em relação às vacinas já existentes, para a maioria das pessoas, é o acesso. Possivelmente, haverá um grande mercado (e em expansão) para as vacinas contra a raiva, gripe a encefalite japonesa tipo B.

Informações específicas sobre a carga das doenças no Brasil

Um quadro semelhante também foi montado para se observar a epidemiologia das doenças no Brasil (Quadro 8) (Funasa, 2003b).

Quadro 8 – Mortes e casos de doenças infecciosas – Brasil - 2001

Doença	Mortes	Comentários
Não há vacinas desenvolvidas		
Tuberculose	5.528	94.360 casos
Aids	4.036	17.504 casos
Malária	98	389.737 casos
Leishmaniose visceral	93	2.754 casos
Dengue	28	428.117 casos (note que, em 2002, houve 96 mortes causadas por dengue hemorrágica)
Rotavírus	?	21% das 685 amostras coletadas de crianças com diarreia obtiveram resultado positivo no teste de identificação do rotavírus*
Há vacinas disponíveis		
Tétano	86	366 casos, dos quais 34 de tétano neonatal, com 27 mortes
Febre amarela	22	41 casos, em áreas florestais
Raiva	21	Todos os 21 casos foram fatais
Coqueluche	13	1.464 casos
Febre tifóide	9	584 casos
Difteria	2	19 casos
Rubéola	-	16 casos
Cólera	0	7 casos
Sarampo	0	1 caso importado do Japão

*Fonte: Santos et al. (1999).

Note-se que 2.867 casos de meningite – dos quais 555 foram fatais –, não separados por tipo, foram registrados em 2001. Além disso, todos os três tipos de hepatite (A, B e C) têm alta prevalência em certas regiões do Brasil, chegando a duzentos casos por cem mil habitantes, dependendo do local.

Concluir-se-á, com base na informação contida no Quadro 8, que as vacinas contra todas as doenças que ainda não dispõem de imunizante, como aquelas contra meningite e hepatite, teriam uma utilidade concreta para o Brasil. Além disso, entre doenças contra as quais existem vacinas, o tétano, a febre amarela, a raiva e a coqueluche continuam sendo perigosas para o Brasil.

Previsão de demanda: qual é a 'cara' do mercado?

Prevendo os cenários possíveis

A previsão de demanda pode ser dividida em várias categorias, cada uma com sua metodologia, para situações rotineiras ou epidêmicas. Essas situações estão definidas na Quadro 9.

Quadro 9 – Previsão de possíveis cenários para a demanda de vacinas

Disponibilidade das vacinas	A) Rotina, possível de antever	B) Em resposta a epidemias
1) Disponível, amplo fornecimento	Baseado em usos anteriores	Necessidades do projeto baseadas em suposições. Uso dos estoques de matéria-prima
2) Disponível, fornecimento restrito	O mesmo que o número 1, mas alocada segundo critérios de necessidade e de preço	
3) Vacina nova, amplo fornecimento	Desenvolver modelo de referência para a dosagem	O mesmo que o número 1B, somando-se um fator de capacidade de absorção, o que complicará a dosagem
4) Vacina nova, fornecimento restrito	O mesmo que o número 3, sendo as decisões relativas à alocação dos recursos tomadas com base na necessidade e no preço	
5) Vacina ainda não desenvolvida, características conhecidas	Desenvolver demanda baseando-se na necessidade e nas capacidades financeiras, supondo a disponibilidade e a aceitabilidade das características das vacinas	O mesmo que o número 3B
6) Vacina ainda não desenvolvida, características desconhecidas	Desenvolver uma família de cenários de demanda com variações de características e de disponibilidade	O mesmo que o número 3B, sendo as decisões relativas à alocação dos recursos tomadas com base na necessidade e no preço

É claro que é mais fácil fazer previsões de demanda para situações de uso rotineiro e supondo disponibilidade total do produto (1A). Nos últimos anos, o Unicef – no caso da GAVI e das vacinas combinadas de base DTP – está na situação 4A. Assim, a previsão de demanda para um novo produto foi dificultada pela escassez de fabricantes. Questões de

sincronia tornaram-se de suma importância: se um país atrasasse a introdução da vacina, mesmo que só por um mês, as estratégias de fornecimento desordenavam-se. O Vaccine Provision Project (VPP), que será descrito adiante, foi montado para suportar esse tipo de cenário.

O Unicef e a OMS, no caso de epidemias de febre amarela e de meningite, está em situação 2B (ou 4B, no caso das vacinas contra a cepa W135). Esse tipo de situação está sendo revertido, usando um estoque controlado por uma aliança, a Interagency Coordinating Group (ICG).

No que se refere ao uso de uma nova vacina, como o conjugado contra pneumococo, em um mercado limitado, cuja planificação pode ser realizada com um alto grau de certeza tomando-se como referência um cenário de uso de rotina, o que estaria acontecendo seria a situação 3A. Quanto a uma vacina desconhecida como a contra o HIV, cujas previsões de demanda já começaram a ser feitas, a situação é ainda mais complexa, assim como foi definido na situação 6A. De todos, o cenário mais complicado é o das vacinas para situações emergenciais, como a contra a varíola – no caso de bioterrorismo –, ou contra a gripe, no caso de uma pandemia global (que se encaixam nas situações 5 e 6B).

O Vaccine Provision Project (VPP)

Esse projeto da GAVI (Whitehead & Pasternak, 2002), com a participação ativa da OMS, do Unicef e do Fundo de Vacinas, fez um prognóstico a respeito da necessidade de vacinas que contenham antígenos contra o Hib e a hepatite B nos países-membros do Fundo de Vacinas para 2004-2006. O prognóstico foi feito com base em uma categorização dos países em termos de quais vacinas estão usando ou quais já foram aprovadas e de quais fontes elas estão sendo compradas. Por exemplo, alguns dos países-membros americanos do Fundo de Vacinas estão comprando através do fundo rotatório da Opas, não sendo, por isso, incluídos no prognóstico.

Esse processo, necessário seja pelo fato de que esses países estão introduzindo novos produtos, seja porque podem vir a sofrer certas pressões ou constrangimentos operacionais e financeiros para adquiri-los, seja por causa do cenário de fornecimento limitado, cuja consequência é amplamente desconhecida e imprevisível para o período entre 2004 e 2006, é feito em três etapas. A primeira consta em prever uma demanda nacional 'pura', baseada na população-alvo, na área-alvo e na previsão de aproveitamento do produto da maneira aprovada. Essa demanda não considera possíveis mudanças para produtos novos (por exemplo, vacinas contendo eIPV, vacinas conjugadas contra meningite tipos A e C ou vacina acelular contra coqueluche) e presume que o uso de vacinas contra o Hib na Ásia e na Europa Oriental será nulo ou limitado. O segundo passo será desenvolver um prognóstico ajustado à oferta, comparando-se o prognóstico 'puro' com as ofertas reais. Isso será feito usando a Vaccine Allocation Policy, que será revista por uma junta da GAVI, constituindo o terceiro passo.

Dentre os aspectos que diferem dos prognósticos anteriores estão:

- Mais países já se inscreveram e foram aprovados, tornando o prognóstico mais robusto.
- O VPP relaciona o prognóstico à gestão e ao acompanhamento de programas de introdução de novas vacinas sob a liderança da OMS.
- A análise dos riscos e os efeitos dos processos (como a sustentabilidade financeira e a dinâmica do mercado de vacinas) estão mais confiáveis.
- Os riscos foram avaliados e estratégias de atenuação foram implementadas. Um exemplo disso é um cenário onde não há aumento da disponibilidade de vacinas combinadas com DTwP: esse risco será quantificado e precauções já serão tomadas contra ele.

Espera-se que o novo modo de administração de projetos do VPP nos dê um modelo que facilite a previsão de demanda em situações de introdução de novas vacinas cujo fornecimento pode ser uma questão bastante complexa (situações 3 e 4A).

Quanto aos planos futuros de compra da GAVI, a decisão será tomada por sua Direção (*board*). Um ponto-chave será a compra de vacinas contra o Hib, pois seu preço relativamente alto demandará um volumoso capital de giro para que se possa assegurar a sustentabilidade. Para adicionar novas vacinas, ainda será necessário levar o preço e a oferta em consideração, sendo, portanto, muito difícil que a vacina inativada contra a pólio e a acelular contra coqueluche sejam incluídas. Porém, a Financing Task Force da GAVI está comissionando um estudo para tentar determinar que vacinas estarão incluídas nas combinações a serem usadas no futuro e qual será o papel dos fornecedores emergentes em sua oferta. Além disso, se for necessário escolher entre o fornecimento de vacinas contra rotavírus e o de conjugados contra pneumococos, é mais provável que a vacina contra rotavírus seja escolhida, tendo por base a projeção de seus custos de fornecimento. É provável também que a vacina contra sarampo e rubéola (MR) seja comprada, tendo em vista as metas da GAVI para a redução da incidência do sarampo. Levando em conta as metas do Unicef, pode-se prever que, no futuro, ele tenderia a apoiar o fornecimento de vacinas contra a malária em detrimento de vacinas contra o HIV/Aids, apesar de essa decisão ainda não ter sido tomada. O Fundo, provavelmente, não iria apoiar nem a compra de vacinas contra gripe em caso de pandemia global nem a estocagem de vacinas contra ataques de bioterrorismo – embora esses produtos pudessem ser comprados pelo Unicef em prol de alguns de seus doadores.

Situação peculiar da vacina contra a febre amarela

A vacina contra a febre amarela, que também está sendo adquirida pelo Unicef para o Fundo de Vacinas da GAVI, está em uma situação particular. Como ela não está no calendário de vacinação infantil de países onde a doença ocorre, a maioria na África subsaariana, foi colocada na lista do Fundo de Vacinas. No entanto, o fato de a demanda ser esporádica fez com que sua oferta não tivesse sido suficiente nos últimos anos. Assim, a natureza imprevisível das epidemias fez com que o estoque de vacinas para uso

de rotina se esgotasse. Ademais, estudos demonstraram que adicionar simplesmente a vacina contra febre amarela no sistema de rotina – dando-se uma dose à criança aos nove meses de idade – faria com que demorasse quarenta anos até que a maioria da população em situação de risco estivesse imunizada. Por isso, a imunização de rotina deve ser combinada com uma campanha de imunização preventiva que alcance toda a população em situação de risco. Isso exige uma quantidade de vacinas muito maior do que normalmente está disponível, sem contar com aquelas para uso de rotina e as destinadas à formação de um estoque em caso de epidemia.

Em novembro de 2002, a mesa de diretores da GAVI recomendou que, além do apoio dado à vacinação de rotina contra a febre amarela, o Fundo de Vacinas apoiasse também a formação de um estoque de vacinas para a prevenção e o controle de epidemias, permitindo que essa estratégia fosse implementada em sua totalidade (GAVI, 2003). Um estoque de vacinas contra a febre amarela será constituído, no pior dos casos, para o uso no controle de epidemias, e as vacinas que sobrarem, no fim do ano, poderão ser usadas para complementar as usadas nas campanhas de imunização preventiva já existentes em áreas de grande risco. Sendo assim, a Direção da GAVI pediu ao Fundo de Vacinas que destinasse 9 milhões de dólares – 3 milhões por ano durante três anos – como apoio à formação de um estoque de seis milhões de vacinas. Estimou-se que um estoque dessa natureza teria de ser mantido por um período entre 10 e 15 anos. Além das vacinas contra febre amarela que podem ser fornecidas pelo Fundo Rotatório da Opas (incluindo o Brasil), esta será a maior compra mundial de vacinas contra a febre amarela: em frascos de 50 doses, melhores para o uso em epidemias e em campanhas de vacinação indiscriminada, e de 20 doses, para o uso de rotina. Todavia, um fator importante no que concerne à compra eventual de vacinas contra a febre amarela pelo Unicef é a fonte das vacinas a serem utilizadas na Nigéria, um dos maiores usuários em potencial. Esse estoque é um exemplo do grau de simplificação da previsão de demanda que se pode alcançar trocando uma estratégia de utilização de vacinas baseada somente em epidemias imprevisíveis por uma de rotina, previsível – como na situação 1A.

O papel das agências internacionais na construção da demanda

Os exemplos dados até agora dão uma visão geral dos esforços empreendidos pelo setor de saúde pública para calcular a demanda, mas, até hoje, pouca atenção foi dada aos esforços feitos com o intuito de construir uma demanda proativamente. No caso das vacinas usadas no setor privado, isso é feito pelos próprios membros da indústria de vacinas, porém, excluindo-se a defesa do valor das vacinas, esse grupo pouco se empenhou no caso do uso das vacinas pelo setor público. Tal responsabilidade cabe, tradicionalmente, à OMS e a outras agências, co-patrocinando testes clínicos e projetos-piloto em países emergentes. Dois exemplos serão discutidos aqui: as atividades do Fundo Rotatório da Opas e os Accelerated Development and Introduction Projects (ADIP).

O Fundo Rotatório da Opas atuou, no passado, como meio de estímulo à demanda por novos produtos a serem incluídos nos programas de vacinação de rotina, utilizando

três mecanismos: 1) efetuando estimativas da carga das doenças com base em estudos realizados em laboratórios e hospitais – por exemplo, um estudo sobre a prevalência de sorogrupo do *streptococcus pneumoniae*, realizado nos últimos anos; 2) desenvolvendo o consenso regional sobre quais vacinas introduzir no programa de imunização de rotina, incluindo apoio programático – como a recomendação da administração de MMR ou da vacina contra o Hib em países da região; 3) negociando a compra de grandes volumes dessas vacinas pelos países da região a preços favoráveis, a fim de promover seu uso – é o caso do Uruguai, que costumava comprar a vacina contra o Hib por US \$ 9 a dose, e, na época, o Fundo Rotatório da Opas conseguiu um preço de US \$ 3,50 a dose. Para 2003, o valor é de US \$ 2,95 (unidose, liofilizada), e US \$ 2,50 a dose para a DTP-Hib (líquida, em frascos com 10 doses).

Os ADIP são uma nova estratégia da GAVI para colocar em uso as vacinas conjugadas contra rotavírus e *streptococcus pneumoniae*. Funcionarão utilizando equipes dentro do Program for Advanced Technology in Health (lidando com o rotavírus) e da Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health (lidando com o pneumococo), com recursos do Fundo de Vacinas, além disso coordenarão atividades nas áreas de desenvolvimento de vacinas, regulação, quantificação de mercado, e, eventualmente, aquisição de material e financiamento. Espera-se que um projeto seguro de gestão faça, em nível global, o que o Fundo Rotatório da Opas fez pela promoção do uso de vacinas em nível regional – sem deixar de levar em conta o que ainda está por ocorrer com esses produtos, visto que ainda estão em fase de desenvolvimento.

Construindo uma previsão de demanda: a situação da Aids

Nos anos de 2000 e 2001, a OMS-UnAids, a Iniciativa Internacional para Vacinas contra a Aids (Iavi) e muitos representantes de governos de países nos quais há alta incidência de HIV se encontraram para uma série de reuniões. Os encontros visavam a estimar o número necessário de vacinas contra a Aids e quantas provavelmente seriam administradas efetivamente, fundamentando-se na projeção de cenários de características da vacina e de sua aceitação (Esparza et al., 2003). Consultas regionais, realizadas em Florianópolis (Brasil), Entebbe (Uganda), Seul (Coreia) e na Genebra (Suíça), consideraram duas previsões de eficácia (entre 30% e 50% e entre 80% e 90%) e estimaram o consumo provável baseando-se na capacidade de distribuição da vacina e na aceitação desses produtos em seus países. Os resultados foram mais baixos do que o esperado: 38% da estimativa inicial de 690 milhões de tratamentos para a vacina de alta eficácia e 19% da estimativa inicial de 260 milhões de tratamentos para a vacina de eficácia entre baixa e moderada. Um aspecto-chave para se compreenderem esses resultados é a projeção de uso de vacinas de eficácia entre baixa e moderada somente em população de alto risco. Quanto mais se souber sobre as estratégias de distribuição e aplicação e as características das vacinas, mais as estimativas serão precisas. Todavia, isso serve de exemplo para as atividades de construção de cenários que devem necessariamente acompanhar as projeções de demanda para vacinas na situação 6A.

Em que aspectos o Brasil tem vantagens competitivas?

Um fabricante de vacinas no Brasil tem vantagem competitiva quando há uma necessidade explícita no mercado global ou regional por um produto que ele tem a capacidade de produzir. Isso inclui o uso de tecnologias já desenvolvidas, de seu patrimônio (em termos de equipamentos e *know-how*), de sua excelência na capacidade de realizar os testes, de suas virtudes em termos de regulação, da vigilância epidemiológica e do acesso ao mercado. Dentre as necessidades principais, que também coincidem com as necessidades do país e da região, estão as vacinas que ainda não foram desenvolvidas – contra HIV/Aids; tuberculose; malária; dengue; leishmaniose e rotavírus –, bem como as que já foram desenvolvidas – conjugadas de polissacarídeos; contra raiva (produzida em cultura de células); contra febre amarela; componentes da DTP e MR.

Cada uma delas será analisada pormenorizadamente a seguir. Quando for relevante, serão consideradas, para cada vacina, a história dos esforços em termos de P&D no Brasil, a vigilância epidemiológica da doença que previne, as possibilidades de sua produção e questões a respeito de sua regulação, incluindo os testes clínicos.²

Vacina contra o HIV/Aids

Apesar de desconhecer qualquer atividade de P&D da vacina contra o HIV/Aids, em específico, sendo realizada no Brasil, o país tem vantagem competitiva por ser sítio de pesquisas clínicas para esse imunizante. Ainda estão abertas as inscrições para a realização de testes clínicos multicentro (ou seja, feito em parceria com outros centros) de fase II para o desenvolvimento de uma vacina de subunidades contra o subtipo B do HIV-1, utilizando a glicoproteína 120, presente no capsídeo do vírus, e de fase II do ALCVA-CvCP1452 (varíola aviária, da Aventis), também com a glicoproteína 120 do subtipo B do HIV-1, patrocinado pelo USAID e pelo NIH. Em adição, testes com plasmídeos contendo o gene gag do subtipo B do HIV e com vetores de adenovírus do tipo 5 contendo genes gag, pol e nef do subtipo B do HIV (Merck) também estão com inscrições abertas. Uma experiência desse tipo daria alguma vantagem ao Brasil quanto ao licenciamento de uma vacina contra o HIV/Aids, pois o país já analisou as questões relativas à autorização desses testes clínicos. Atualmente, há, no mundo inteiro, três vacinas contra o HIV em fase I, oito em fase II e duas em fase III (Jordan Report, 2002a).

Vacina contra a malária

Um levantamento de testes em vacinas contra a malária não encontrou nenhum estudo ou pesquisa sobre a enfermidade no Brasil. Atualmente, em nível global, existem oito vacinas contra malária em fase I, quatro em fase II e uma em fase III (Jordan Report, 2002b).

Vacina contra a tuberculose

Exceto pelo trabalho realizado com a BCG no Butantan, não se sabe de qualquer pesquisa em vacinas contra a tuberculose em andamento no Brasil. Atualmente, no mundo, há duas vacinas contra tuberculose em fase de testes: um em fase I e outro em fase II (Jordan Report, 2002b).

² Há um grande número de vacinas que não considere, como as contra a hepatite A e a catapora. Isso não significa que acredito que o Brasil não as possa produzir, mas sim que não creio que o país tenha uma vantagem comparativa quanto a elas.

Vacina contra dengue

A Aventis, o Walter Reed Army Institute of Research e a Acambis têm vacinas contra a dengue em fase de testes clínicos. A Aventis está desenvolvendo em parceria com a Acambis a tecnologia de produção de vacinas quimeras, ou seja, vacinas feitas de dois ou mais organismos, baseadas na cepa 17D do vírus da febre amarela. Bio-Manguinhos está desenvolvendo um *kit* de diagnóstico da dengue de anticorpos monoclonais que deve ajudar nas atividades de introdução de uma vacina contra a dengue. A possibilidade de se firmar um acordo com a Aventis para investimento no *know-how* que Bio-Manguinhos tem na produção da vacina contra a febre amarela é algo a ser considerado. Atualmente, no mundo todo, há três vacinas contra a dengue em fase I de testes e uma em fase II (Jordan Report, 2002b).

Vacina contra a leishmaniose

O Brasil tem licença para usar uma vacina feita com a tecnologia antiga. Atualmente, Bio-Manguinhos está desenvolvendo uma nova vacina contra a leishmaniose usando tecnologia recombinante. Esse produto tem um amplo mercado em potencial e a promessa de assistência do programa de Pesquisa em Doenças Tropicais (co-patrocinado pela OMS) e de outras organizações. A experiência adquirida pela Anvisa na revisão de registros de vacinas será um artigo de grande valor. Além do mais, Bio-Manguinhos já desenvolveu *kits* de diagnóstico de leishmaniose. Uma nova vacina recombinante está entrando, nesse momento, em fase I de testes, produzida pela Corixa.

Vacina contra o rotavírus

Parte da estratégia da GlaxoSmithKline no desenvolvimento de vacinas contra o rotavírus é, primeiramente, produzi-la para uso na América Latina. A empresa está analisando possibilidades de transferência de tecnologia, com a idéia de licenciar o produto para ser usado em mercados em desenvolvimento num país da América Latina, onde seria envasado. O Brasil é uma opção atraente por causa do acordo já feito com Bio-Manguinhos para o envasamento de produtos, pela importância do país na região e pela experiência da Anvisa. Se a vacina atravessar todas as fases de testes, esse parece ser um negócio de baixo risco e, possivelmente, de grande lucratividade. Atualmente, em todo o mundo, há três vacinas contra rotavírus em fase I de testes, uma em fase II e uma em fase III (Jordan Report, 2002b).

Vacinas conjugadas de polissacarídeos (meningococos, pneumococos e Hib)

No Brasil, como já foi mencionado, a carga da doença causada por esses agentes é grande. Bio-Manguinhos tem alguma experiência na produção de vacinas polissacarídicas contra meningite, e o Butantan, por sua vez, está desenvolvendo uma vacina conjugada contra o Hib. Levando em consideração as prioridades no que concerne à competição e o fato de que outros fabricantes podem já ter vacinas em nível de de-

envolvimento mais avançado, a experiência de Bio-Manguinhos pode não ser suficiente para dar-lhe uma clara vantagem – a não ser que uma parceria interessante de acesso à tecnologia seja proposta.

Vacina contra a raiva produzida em cultura de células

O Butantan já está desenvolvendo essa tecnologia. Contudo, se for criada uma vacina contra a raiva produzida em cultura de células, se tiver boa qualidade e preço razoável, haverá um grande mercado para ela, pois os países estão abandonando o uso de produtos feitos a partir de tecido nervoso. Há vacinas desse tipo em fases I, II e III de testes em diferentes lugares do mundo (Jordan Report, 2002b).

Vacina contra a febre amarela

Devido ao bom histórico de Bio-Manguinhos na produção de vacinas contra a febre amarela, a sua grande capacidade de produção, ao fato de essa vacina já estar pré-qualificada e ao prognóstico de aplicação da tecnologia de produção de vacinas em cultura de células pelo projeto, esse produto parece ter seu lugar garantido no *portfólio*. A projeção de demanda anual para essa vacina é da ordem de 25 milhões de doses. Há vacinas de vetores recombinantes contra a febre amarela em fases I, II e III de testes em diferentes lugares do mundo (Jordan Report, 2002b).

Os componentes da DTP

Em nível global, não há muita oferta para esses produtos, mas estão sendo produzidos pelo Butantan. Sabendo-se que haverá um aumento de demanda pela vacina celular contra a coqueluche (causado pelo fato de que a maioria dos produtores dos países industrializados passou a produzir a vacina acelular) e que foi projetada uma demanda crescente por toxóides diftéricos e/ou tetânicos para a produção de vacinas conjugadas, pode-se prever um aumento da demanda por componentes da DTP, já que, cada vez mais, as companhias estão deixando esse nicho. Observando o caso da vacina tetravalente, que foi licenciada pela Anvisa e está atualmente em uso no calendário de vacinação brasileiro, Bio-Manguinhos deveria tomar providências para assegurar a disponibilidade dos componentes da DTP produzidos pelo Butantan (apesar de não se esperar que o produto atinja um mercado adicional muito grande no resto do mundo, salvo se a oferta da vacina quadrivalente continuar restrita).

A vacina contra sarampo e rubéola (MR)

A tecnologia de produção dessa vacina está sendo importada do Japão por Bio-Manguinhos, e uma vacina contra a rubéola está sendo licenciada pela Anvisa. A partir do momento em que a GAVI está apoiando estratégias de redução do sarampo e recomenda o uso da vacina contra rubéola na maioria dos países, há, provavelmente, um grande mercado para a MR. Pode ser uma boa aposta para um aumento na capacidade de produção no futuro.

Quais são as ameaças a essas projeções?

Existem vários tipos de cenários que poderiam vir a ameaçar as informações nas quais essas projeções se baseiam e, assim, modificar o resultado previsto. Alguns desses cenários são: fracasso da ciência das vacinas; mudança nas prioridades, passando a outros produtos, especificamente contra o bioterrorismo; falta de financiamento; imprecisão das previsões de demanda; incapacidade de atender a demanda, como, por exemplo, com o fracasso da produção e com o uso de estoques inadequados; fracasso por parte de um dos lados das parcerias no cumprimento de suas obrigações.

Para evitar esses riscos, a solução é prever os riscos principais; quantificar sua probabilidade de acontecer e o impacto que causariam se acontecessem; controlá-los antes que se concretizem.

Critérios para a priorização de P&D

A utilidade de se estabelecerem critérios para a priorização dos projetos de pesquisa e desenvolvimento é poder selecionar os que têm maiores chances de obter sucesso, tanto em termos de retorno de investimento quanto em termos de impacto na saúde pública. Recomenda-se que os fatores a seguir sejam considerados no processo de priorização:

- ▶ Mercado provável (população-alvo X número de doses X preço): vai depender da carga da doença, da capacidade de construção da demanda, da capacidade potencial de produção e da possibilidade de o produto ter um preço razoável (pelo menos um que o mercado possa tolerar).
- ▶ Margem de lucro: vai depender dos custos de desenvolvimento de tecnologia e dos custos de produção por dose.
- ▶ Ciclo de vida do produto.
- ▶ Possibilidade de acesso à tecnologia para a reprodução de fórmulas já existentes.
- ▶ Ausência de barreiras na regulação, ligada a fatores como o grau de resposta imunitária (correlatos de imunidade), a metodologia empregada nos testes, o potencial de padronização destes e questões de segurança.

PORTFOLIOS

O Quadro 10 mostra, de forma resumida, os principais produtos presentes na linha de pesquisa das empresas mais conhecidas, separando-os nas seguintes categorias: 1) grandes companhias farmacêuticas, 2) fabricantes de países em desenvolvimento, 3) companhias de biotecnologia e 4) empresas de desenvolvimento de plataformas de administração. Após o quadro, foram incluídas informações mais detalhadas sobre as empresas e sobre seus prospectos.

Quadro 10 – Resumo das informações disponíveis a respeito da linha de pesquisa dos fabricantes

Grandes companhias farmacêuticas (big pharma)				
Fabricante	Principais vacinas	P&D	Parcerias	Comentários
Merck	MMR, catapora, polissacarídeo contra pneumococos, hepatite A, hepatite B, Hib, Hib-hepatite	Vírus do papiloma humano – fase III; Rotavírus bovino – fase III; HIV – uma em fase de pesquisa básica e outra em fase I	Com a Aventis, para o mercado europeu; Crucell; CSL	A OMS pré-qualificou sua vacina contra a hepatite B, Hib
Wyeth	Conjugado pneumocócico 7 valente; Hib; vacina nasal contra a gripe (FluMist)	Conjugado pneumocócico 9 e 11 valente – fases II e III	Aviron	Vacina contra rotavírus aprovada mas retirada do mercado; interrompeu a produção da vacina inativada contra a gripe, de polissacarídeo pneumocócico e da DTP; OMS pré-qualificou Hib
Aventis-Pasteur	Hepatite B, hepatite A, Hib, gripe, encefalite japonesa, sarampo, meningite, caxumba, polissacarídeo pneumocócico, pólio (tanto oral quanto inativada), raiva, rubéola, febre tifóide, BCG, DTaP, DTaP, febre amarela, vacinas combinadas com coqueluche acelarar	Combinação contra hepatite B e febre tifóide para adolescentes; HIV/Aids e varíola aviária – fase II; H. pylori e vírus respiratório sincicial – fase I/II; dengue – fase II	NIH; Instituto Pasteur; Walter Reed Army Institute of Research; Eurovac; Merck	DTaP-eIPV-hepatite B-Hib totalmente líquidas, para o mercado Europeu junto com a Merck; OMS pré-qualificou dT, TT, DTP, DTP-Hib, sarampo, MMR, VOP, polissacarídeos contra meningite A e C e febre amarela
Chiron/PowderJect	Conjugado contra meningite C, encefalite transmitida por carrapatos, acelarar contra coqueluche, DTaP, Hib, hepatite A, sarampo, MMR, MR, meningite A e C, VOP, dT, TT, Td, raiva, mais a vacina PowderJect contra gripe, febre amarela, BCG, cólera (com E. coli enterotoxigênico), inativada contra a pólio	H. pylori – fase I; conjugado contra meningite tipos A, C, Y e W135 (ACYW) – fase I; meningite tipo B – fase I; vacina contra a gripe produzida em cultura de células – fase I; DTP-Hib – fase II; nova fórmula contra encefalite transmitida por carrapatos – fase pré-clínica. Quanto à PowderJect: varíola – fase pré-clínica; gripe e vacina de DNA contra o HIV – fase pré-clínica; vacina de DNA contra hepatite tipo B – fase I; febre amarela EUA – fase III	A PowderJect tem parceria com a CSL e a Acambis para a febre amarela e com a GlaxoSmithKline para a hepatite B e o HIV	A OMS pré-qualificou DTP, sarampo, MR, MMR, VOP, raiva, Hib, DTP-Hib. Quanto à PowderJect, a OMS pré-qualificou a sua vacina da Evans contra febre amarela e sua vacina Dukoral contra a cólera. A PowderJect adquiriu a Dukoral (da Suécia), empresa que fabrica as vacinas contra cólera e E. coli enterotoxigênico e a vacina inativada contra a pólio
GlaxoSmithKline	DTaP-hepatite B-eIPV acabou de ser licenciada nos EUA; VOP, MMR, MR, DTP-hepatite B, DTP-hepatite B-Hib, vacina de polissacarídeo contra meningite tipos A, C, Y e W135	Malária, tuberculose, HIV/Aids, gripe intranasal – ainda no começo do processo de desenvolvimento; conjugados contra meningite, rotavírus – fase III	Malaria Vaccine Initiative (MVI) para a vacina contra a malária; Biochem Pharma para a vacina contra a gripe	A OMS pré-qualificou VOP, sarampo, MMR, DTP-hepatite B, DTP-hepatite B-Hib, vacina polissacarídea contra meningite tipos A e C

Quadro 10 – Resumo das informações disponíveis a respeito da linha de pesquisa dos fabricantes (continuação)

Fabricantes de países em desenvolvimento				
Fabricante	Principais vacinas	P&D	Parcerias	Comentários
GPO (Tailândia)	Raiva, encefalite japonesa e DTwP		Joint venture com a Aventis; alianças anteriores com a Chiron para a vacina contra a raiva; com a Biken para a vacina contra a encefalite japonesa; com a GlaxoSmithKline para a vacina contra hepatite B	Apenas o envasamento, em maioria
Lanzhou (China)	Vacina contra a febre tifóide usando o antígeno VI, DTwP, hepatite B, vacina de rotavírus do carneiro			Inovadora, mas ainda não está presente no mercado internacional
Biological E (Índia)	TT, DTwP	DTP-hepatite B	Acordos com a Bharat para comercializar a vacina contra a hepatite B e com a Aventis para comercializar a vacina contra o Hib, a MMR e a vacina contra a pólio; está trabalhando com a RIVM no desenvolvimento de novos produtos	Possivelmente de interesse
Biofarma (Indonésia)	VOP, sarampo, DTP, TT, TT (Uniject), hepatite B, hepatite B (Uniject), BCG, raiva	DTP-hepatite B, DTP-hepatite B-Hib	RIVM	A OMS pré-qualificou TT, dT, DTwP, VOP, sarampo e TT em Uniject
Birmex (México)	DTP (toxóide tetânico importado)	Hib, DTP-hepatite B-Hib, VOP, vacina contra raiva produzida em cultura de células		GlaxoSmithKline adquiriu parte das instalações para o desenvolvimento de um novo produto
CIGB (Cuba)	Hepatite B	Hib, Hib-hepatite B, DTP-hepatite B e hepatite de aplicação nasal	Finlay, Instituto Pasteur do Irã, Panacea Biotech	A OMS pré-qualificou hepatite B
Finlay (Cuba)	Meningite B e C, TT, DTwP, dT, Vacina polissacarídea contra a febre tifóide usando o antígeno VI, leptospirose	Meningite B para a Europa, vacina contra meningite tipos A e C e vacina contra meningite tipo A, C, Y e W135, cólera, uma nova DTwP, hepatite A, dengue	GlaxoSmithKline, CIGB	
Panacea Biotech (Índia)	Hepatite B, DTwP-hepatite B, VOP, até hoje somente o envasamento	Produção da vacina contra hepatite B	Chiron, CIGB, Biofarma	A OMS pré-qualificou a VOP, que envasa com os bulks da Chiron e da Biofarma
Serum Institute of India (Índia)	Sarampo, caxumba, rubéola, MR, MMR, TT, dT, DTwP, hepatite B, BCG			A OMS pré-qualificou TT, dT, Td, DTwP, sarampo e MR, MMR e BCG

Quadro 10 – Resumo das informações disponíveis a respeito da linha de pesquisa dos fabricantes (continuação)

Empresas de biotecnologia				
Fabricante	Principais vacinas	P&D	Parcerias	Comentários
Acambis		Varíola – em fase pré-clínica; encefalite japonesa usando tecnologia Chimerivax – fase II; dengue – fase I; vírus do oeste do Nilo – fase I	Baxter; Aventis-Pasteur (para uma vacina contra a dengue); Berna Biotech (para uma vacina contra febre tifóide)	
Bavarian Nordic		Varíola	PowderJect (para uma vacina contra a varíola)	Contratos feitos com os governos no Reino Unido e da Grécia para a vacina contra a varíola
Berna Biotech	Gripe (virossomo), hepatite B, hepatite A, oral contra a cólera, e oral contra a febre tifóide	Sistema de leveduras Hanensula; virossomos; varíola; febre amarela – fase III; vacina nasal contra a gripe – fase I; malária – em fase pré-clínica; vacinas combinadas de base DTwP – em fase pré-clínica	Assim como a Green Cross, a Rhein Biotech agora faz parte da Berna Biotech	Assinou um contrato de produção da vacina contra varíola com um país do oriente ainda não revelado; divulgou recentemente um acordo feito com o Vietnã para construir duas fábricas (seguindo as BPF) e transferir a tecnologia do sistema Hanensula utilizado na produção da vacina contra hepatite B. A Berna Biotech, através da Green Cross, é um dos fabricantes pré-qualificados pela OMS para a produção da vacina contra hepatite B; aliança estratégica com a Shire
Avant		Vacina viva e atenuada contra a cólera – fase II; vacina viva e atenuada contra a febre tifóide – fase I/II; E. coli enterotoxigênico, Shigella, Camphylobacter jejuni – ainda no começo de seu desenvolvimento; antraz – em fase pré-clínica; rotavírus – fase II	GlaxoSmithKline (para a vacina contra rotavírus); Departamento de Defesa dos EUA (para a vacina contra o antraz); NIH; Walter Reed Army Institute of Research; Instituto Internacional de Vacinas (com a produção feita pela BioSidus, da Argentina) para as outras	
Baxter	Gripe; conjugado contra meningite tipo C	Novas tecnologias no que concerne à vacina contra a gripe	Acambis (para a vacina contra a varíola)	Pode ser uma parceria interessante
VaxGen		AIDSVAX gp120 – fase III; antraz – fase I; varíola – em fase pré-clínica	Com a Kekutsuken, do Japão, contra varíola	Contrato para a vacina contra o antraz com o governo dos EUA
Corixa		Tecnologia de vacinas recombinantes contra a		
Shire	Gripe e meningite tipo C	Contra pneumococos (antígeno protéico) e meningite meningocócica – em fase de desenvolvimento	Acordo com a Berna Biotech	Novo centro de pesquisas de 18 milhões de dólares

Quadro 10 – Resumo das informações disponíveis a respeito da linha de pesquisa dos fabricantes (continuação)

Tecnologias de distribuição e aplicação				
Fabricante	Principais vacinas	P&D	Parcerias	Comentários
Biofarma	TT e hepatite B em Uniject			TT em Uniject foi pré-qualificado pela OMS
Chiron/PowderJect		Vacina contra o vírus da gripe usando a tecnologia de biobalística – sem agulhas; método de injeção de vacinas de DNA sem agulhas		
Crucell		Células PerC6; sistema de replicação para vacinas de vírus incompetentes (HIV e gripe)	Merck	
Bavarian Nordic		Tecnologia MVA (Modified Vaccinia Ankara) de vetores para vacinas contra o vírus orthopox e contra a dengue		
Berna Biotech	Vírossomos	Tecnologia de partículas, adjuvantes para mucosa	Aventis, Acambis, Chiron, Shire	Vacina nasal contra a gripe é um exemplo da tecnologia que possuem

Grandes companhias farmacêuticas (*big pharma*)

Entre os 15 primeiros da lista de líderes de mercado em P&D (em relação a todos os produtos) estão a SmithKlineBeecham (hoje GlaxoSmithKline), a RhonePoulenc (subsidiária da Aventis-Pasteur) e a American Home Products (hoje Wyeth) (Global Forum for Health Research, 2001). Após a aquisição da PowderJect, a Chiron se torna um elemento muito mais importante no jogo do mercado de vacinas.

Merck

As vendas de vacinas da empresa somaram mais de 1 bilhão de dólares (Merck & Co. Inc., 2001) do total de vendas de 47,7 bilhões de dólares em 2001. Nesse mesmo ano, no *portfolio* da Merck, de forma geral, constavam vacinas virais destinadas ao mercado dos Estados Unidos. A Merck está em uma *joint venture* com a Aventis para a comercialização de vacinas na Europa. Em termos de vacinas presentes em suas linhas de pesquisa destinadas ao uso nos países em desenvolvimento, há um verdadeiro interesse por aquela contra o rotavírus e contra o vírus do papiloma humano. Também firmaram um acordo de pesquisa com a Aventis-Pasteur para o desenvolvimento de uma vacina contra a Aids usando a varíola aviária da Aventis junto com o adenovírus da Merck.

Wyeth

Wyeth é o novo nome da American Home Products. Nos últimos anos, a Wyeth vem sistematicamente parando de produzir vacinas por causa de potencial responsabilidade quanto a efeitos adversos de seus produtos ou por estratégias de produção. Foi o que

aconteceu com a vacina Rotashield – associada a relatos de intussuscepção intestinal (obstrução com prolapso para segmento distal); com a vacina inativada contra a gripe, descontinuada para se concentrar em FluMist; com os produtos que continham toxóides bacterianos, por causa das dificuldades de seguir as BPF e por achar que investimentos futuros na área não compensariam, e com a vacina polissacarídea contra pneumococo, em razão do sucesso da Prevnar, a vacina conjugada heptavalente. A Wyeth está tendendo a se concentrar em mercados nos quais possui algum produto que seja sucesso de vendas, como o Prevnar. A FluMist, uma vacina contra a gripe em aerossol, foi licenciada recentemente pelo FDA nos Estados Unidos e já se prevê que terá grande sucesso nas vendas.

Aventis-Pasteur

A Aventis é um das poucas grandes empresas farmacêuticas que tem mantido sua linha de vacinas de utilidade global. Além disso, a empresa tem, em P&D, várias outras vacinas de interesse para os mercados em desenvolvimento (como a vacina contra a dengue, por exemplo). A Aventis não nega a possibilidade de efetuar parcerias com governos e instituições do mundo em desenvolvimento e tem vários projetos na área de produção de vacinas em países como o Brasil, a Argentina, a Tailândia e a China, dentre outros. Além disso, para se precaver dessas apostas, continuam desenvolvendo produtos para o mundo industrializado, principalmente vacinas combinadas baseadas na acellular contra coqueluche e na eIPV.

Chiron

A Chiron é a quinta maior empresa do mercado de vacinas no mundo inteiro e tem mais de trinta produtos sendo comercializados. A receita total da empresa em 2001 foi de 1,25 bilhão de dólares, dos quais um terço vem da venda de vacinas, de acordo com a página da empresa na internet (Chiron, 2002). A sua conjugada contra meningite tipo C foi sucesso de vendas, pois foi a primeira do gênero no mercado. Em virtude da fusão com a PowderJect, a Chiron passa a ter uma linha de pesquisa estimulante. Ademais, estima-se que as duas empresas juntas sejam o segundo maior fornecedor no mercado de vacinas contra a gripe, estimando-se a receita em 1 bilhão de dólares (Shot in the arm, 2003b).

GlaxoSmithKline

A GlaxoSmithKlein (GSK) tem um grande número de produtos de interesse para o mundo em desenvolvimento e algumas parcerias já formadas. Nos últimos anos, a empresa parou de fornecer alguns dos produtos menos lucrativos que produzia e abriu o campo para os fornecedores emergentes (a vacina contra sarampo é um exemplo). É a única grande companhia farmacêutica que tem planos de desenvolver novos produtos destinados primeiramente para os mercados dos países em desenvolvimento (como a vacina contra o rotavírus e a polissacarídea contra meningite tipos A, C e W135), bem como projetos de desenvolvimento de vacinas contra a malária e o HIV. A GSK tem, provavelmente, entre todas as grandes companhias farmacêuticas, o maior número de parcerias e *joint ventures* com fornecedores emergentes (Bio-Manguinhos, Finlay, Birmex, Vacsera, GPO, e *joint ventures* na China e na Rússia).

Fabricantes de países em desenvolvimento

Os fabricantes de países em desenvolvimento encontram-se tanto no setor público, quanto no privado. Porém, até mesmo o setor privado parece ser mais influenciado por questões dos mercados em desenvolvimento do que pelas ações das grandes empresas farmacêuticas. Os fabricantes desse setor estão, em maioria, na Índia, e, quanto a isso, conhecer as atividades do Serum Institute of India e da Panacea, acessando suas páginas na internet, pode ser bastante instrutivo (Serum Institute of India, 2003; Panacea Biotech, 2003). Somente os fabricantes do setor privado – mesmo assim, nem todos – colocam informações sobre suas vendas e seus investidores em suas páginas na internet, tornando difícil ter uma visão abrangente dos demais fabricantes. Portanto, índices de viabilidade desses fabricantes devem ser colhidos de outras fontes.

A pré-qualificação de um dos produtos do fabricante pela OMS é a primeira indicação de viabilidade do produtor. A segunda é a filiação à Developing Countries Vaccine Manufacturers Network (DCVMN), o que exclui alguns fabricantes promissores, como a Wockhardt, da Índia. Desses fabricantes, o Serum Institute of Índia e a Biofarma têm as maiores linhas de produção de vacinas tradicionais, ao passo que o conjunto de fabricantes de Cuba e o do Brasil também possuem grandes *portfolios*. Os fabricantes chineses têm o maior número de produtos no mercado, estando algumas de suas próprias inovações incluídas entre estes, mas esses produtos ainda não estão no mercado internacional. A GPO, assim como os fabricantes brasileiros, tem sido uma das mais inovadoras na tentativa de trazer vacinas úteis para o país, mesmo que suas atividades estejam limitadas ao envasamento. Em termos de linha de pesquisa, a Serum Institute of Índia se destaca, assim como os fabricantes brasileiros e cubanos.

Empresas de biotecnologia

O Quadro 10 apresenta somente uma fração das empresas de biotecnologia existentes atualmente e somente um pequeno número daquelas apresentadas em um encontro recente da indústria para discussão do desenvolvimento de vacinas. Dentre as empresas cujos nomes são mais recorrentes, a Acambis, a PowderJect, a Berna Biotech e a Bavarian Nordic são as mais mencionadas no que concerne à possibilidade de sucesso futuro, graças a suas atividades no desenvolvimento de vacinas a serem usadas em caso de bioterrorismo.

A Berna Biotech – que tem uma inovadora linha de pesquisa, possui experiência na produção de vacinas, fez uma série de aquisições e está determinada a ser uma das maiores empresas no mercado – é proprietária de um certo número de tecnologias de administração de vacinas bastante interessantes. Em adição, formou algumas parcerias com fornecedores emergentes e está entrando de maneira agressiva na esfera de produção dos países em desenvolvimento. Uma das suas parcerias é para desenvolver a primeira vacina a obter o status na Europa de *orphan drug* – medicamentos de uso restrito –, contra fibrose cística, e está tentando licenciar a vacina do Instituto Robert Koch contra febre amarela em toda a Europa (Berna Biotech, 2003).

Dignas de nota também são a Avant e a VaxGen, por sua disposição de fazer uso de suas tecnologia para o desenvolvimento de produtos para o mercado dos países em desenvolvimento. Além disso, a VaxGen está desenvolvendo uma vacina contra o antraz. A Corixa é, igualmente, muito importante, pois está desenvolvendo uma vacina contra a leishmaniose em colaboração com o setor público internacional e tem interesse em fazer parcerias com os países onde ocorre a endemia.

Plataformas de administração de vacinas

Somente algumas plataformas de administração foram incluídas, no intuito de apresentar uma idéia geral de quão dinâmica é a área. É o caso do trabalho da Serum Institute of Índia com a OMS e seus colaboradores no desenvolvimento de uma vacina contra o sarampo em aerossol – um exemplo do rumo que o setor está tomando. Os problemas da transmissão de doenças infecciosas através de agulhas e seringas, as dificuldades em se obter estatísticas sobre o assunto e as questões de estocagem e transporte indicam que haverá um crescimento enorme da área no futuro.

O QUE TUDO ISSO SIGNIFICA PARA A INDÚSTRIA DE VACINAS DO BRASIL?

Com base nos dados supracitados, um cenário de como será o mundo das vacinas daqui a 12 ou 15 anos foi montado.

Tendências quanto à população e quanto à carga da doença

Aparentemente, a população brasileira irá ficar cada vez mais velha. Sendo assim, novas vacinas terão de ser fabricadas para esse mercado e novas estratégias de imunização terão de ser desenvolvidas para atingir essas populações. Em vez de pensar em novas estratégias de administração, deve-se pensar em novas tecnologias de administração, que serão importantes para esse grupo, como, por exemplo, uma via de administração não injetável para a vacina contra a gripe. Já foi previsto que, no futuro, a incidência de Aids, malária e tuberculose vai começar a diminuir. No relatório de 2002 sobre a Aids, "Improving access to care in developing countries", disponível na página da Unaid na internet, são apresentados exemplos de queda na incidência da doença com metodologias de mudança comportamental que presente-mente estão em uso. Além disso, a disponibilidade de drogas anti-retrovirais prolongou a expectativa de vida e praticamente erradicou a transmissão vertical (de mãe para filho) onde foi utilizada (Unaid, 2002). Outras doenças infecciosas novas, especialmente aquelas regionalmente significativas, vão aparecer. Isso seria parcialmente amplificado pelo desenvolvimento das tecnologias de vigilância epidemiológica, permitindo uma melhor quantificação dos casos. Apesar de estar fora do escopo desse estudo, a expansão da vacinação terapêutica será um grande fator de influência na indústria de vacinas.

Futuros fabricantes e futuras tecnologias

A tecnologia de recombinação genética será importante, ou melhor, pode-se dizer que todas as vacinas farão uso de algum aspecto novo da biotecnologia em sua produção. As 'antigas', como a BCG, ou aquelas feitas tradicionalmente, por exemplo, usando-se embriões de galinha, serão eliminadas para dar lugar a imunizantes de mais rápida padronização. A tendência será em favor da produção de vacinas que podem ser produzidas consistentemente, com as características da farmacêutica molecular. Sendo assim, elas ficarão mais caras e provavelmente haverá mais preocupações quanto a questões de propriedade intelectual. As vacinas contra Aids, malária e tuberculose terão sido desenvolvidas, mas precisarão ser refinadas. Isso quer dizer que os programas de vacinação nacionais e as autoridades responsáveis pela regulação terão que descobrir como lidar com produtos ainda imperfeitos e como introduzir seus substitutos quando forem desenvolvidos.

O bioterrorismo será um assunto secundário para todos, mas a ameaça de uma pandemia global (de gripe, por exemplo) terá entrado em seu lugar. A necessidade de flexibilidade no desenvolvimento de novas vacinas e em sua regulação ficará latente em decorrência dessa pandemia.

Vacinas de uso regional, como contra a dengue, a encefalite japonesa tipo B e a leishmaniose, serão importantes em certas áreas do mundo.

Os fabricantes de vacinas terão mudado. A Merck será basicamente um fornecedor de produtos para os EUA com uma boa linha de P&D. A GlaxoSmithKline será uma fornecedora global – assim como a Berna Biotech, que terá grande parte do mercado dos países em desenvolvimento. Os fornecedores regionais da Índia, do Brasil e da China serão muito poderosos e terão papéis principais no mercado global.

Parcerias

As parcerias serão o *modus operandi* de todos os fabricantes de vacinas bem-sucedidos, para obter acesso a tecnologias, mercados, novas metodologias de produção, novas maneiras de conduzir os testes clínicos e de monitorar o uso das vacinas. As companhias não se limitarão somente a algumas parcerias (*binding partnerships*), mas assinarão contratos rapidamente com alguns parceiros mesmo que seja apenas para o fornecimento de um dos componentes de um produto. Ao analisar a possível compra de um novo produto para o *portfolio* – causando, assim, o aumento do número de novas parcerias –, os fabricantes terão que colocar de um lado da balança os riscos e, do outro, o potencial de mercado. O objetivo é maximizar o potencial do mercado minimizando o risco. O Gráfico 3 demonstra esse conceito de forma esquemática.

Gráfico 3 – Quantificando o risco e o potencial de mercado dos novos produtos

Regulação

Haverá mais ênfase em uma regulação mais atenta e na implementação de testes clínicos maiores e melhores. Os fabricantes terão de fazer mais estudos de pós-marketing (após o produto ter entrado no mercado), prestar mais atenção às normas de BPF e executar protocolos bastante padronizados para testes. Isso significa que as autoridades reguladoras nacionais deverão ser mais inovadoras, científicas, flexíveis e comunicativas.

CONCLUSÃO

De acordo com o Ministro da Saúde do governo brasileiro, a prioridade será para produtos que vão ao encontro das necessidades epidemiológicas nacionais, como as vacinas contra a febre amarela, vacinas que possam ter sua disponibilidade limitada (como a contra a gripe) e vacinas com alto valor técnico agregado, como a contra a hepatite B. Vacinas novas serão desenvolvidas conforme os seguintes critérios: a) melhorar a segurança e a eficácia das vacinas já existentes – febre amarela (mudar para um produto desenvolvido a partir de cultura de células), coqueluche (mudar para a vacina acelular), pólio (mudar para a vacina inativada), cachumba (mudar para uma cepa menos agressiva – menos reatogênica); b) desenvolver novas combinações, como as baseadas na DTP; c) desenvolver vacinas que, apesar de já estarem no mercado, são demasiadamente caras ou são essenciais para as novas estratégias de imunização, como as vacinas conjugadas contra pneumococos e meningite tipo C; d) desenvolver vacinas

novas para doenças de grande relevância, como a malária, a dengue, a leishmaniose, a tuberculose e a Aids.

Esses critérios se ajustam bem às recomendações feitas pelo estudo:

- ▶ No que diz respeito às vacinas atuais, assegurar a disponibilidade dos componentes da DTP, sendo estes de boa qualidade e de base contínua; aumentar a capacidade de produção da MR; dar continuidade às atividades dedicadas ao desenvolvimento de uma vacina contra febre amarela produzida em cultura de células – a não ser que a lucratividade esteja comprometida, visto que o mercado global para essa vacina pode ser relativamente pequeno.
- ▶ Quanto às vacinas novas e às vacinas aperfeiçoadas destinadas ao mercado global, formar parcerias para acessar a tecnologia de produção da vacina contra rotavírus; considerar colaboração para o desenvolvimento de vacinas mais modernas contra a raiva e/ou contra a gripe.
- ▶ Desenvolver vacinas regionalmente importantes como a contra a leishmaniose e contra a dengue.
- ▶ Manter-se atualizado quanto aos avanços da pesquisa e das possibilidades de colaboração, especialmente para o desenvolvimento de vacinas contra o HIV.
- ▶ Para todos os produtos, considerar novas estratégias de administração e a necessidade de plataformas de administração exeqüíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALANCE, R.; POGANY, F. & FORSTMER, H. *The World's Pharmaceutical Industries: an international perspective on innovation, competition, and policy*. Aldershot: Edward Elgar Publishing, 1992.
- BARBOSA, A. *Sobre a Propriedade do Trabalho Intelectual: uma perspectiva crítica*. Rio de Janeiro: Editora UFRJ, 1999.
- BAYLOR, N. W. & McVITTIE, L. D. Changes in the regulations for vaccine research and development. *Jordan Report. Accelerated Development of Vaccines 2002*. US Department of Health and Human Services, 2002. p. 55-59.
- BERNA BIOTECH. Disponível em: <<http://www.bernabiotech.com>>. Acesso em: nov. 2003.
- BIOWORLD. NASDAQ. As reported in Bionews, Dec. 2002-Jan. 2003, p.5. Disponível em: <www.bionews.org.uk>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *National aids drug policy*. Brasília: Coordenação Nacional de DST e Aids, 2002.
- BRASIL. Lei da Propriedade Industrial. Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br>>. Acesso em: nov. 2003.
- CHIRON. 2002. Disponível em: <<http://www.chiron.com>>. Acesso em: nov. 2003.
- CIA. *World Factbook, 2002, Brazil*. Disponível em: <www.cia.gov>.

- CLEM, F. Biotechnology takes the lead in biodefence vaccine development. *Bionews*, Dec. 2002-Jan. 2003. Disponível em: <www.bionews.org.uk>.
- COMMITTEE ON IMMUNIZATION FINANCE. *Policies and Practice: calling the shots*. Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press, 2000. p. 58.
- DELLEPIANE, N.; GRIFFITHS, E. & MILSTIEN, J. B. New challenges in assuring vaccine quality. *Bulletin of the World Health Organization*, 78:155-162, 2000.
- ESPARZA, J. et al. Estimation of "needs" and "probable uptake" for HIV/Aids preventive vaccines based on possible policy and likely acceptance (a WHO-UNAIDS-IAVI study). *Vaccine*, 21:2.041-2.050, 2003.
- FOULKES, M. A. & ELLENBERG, S. Vaccine efficacy and safety evaluation. *Jordan Report. Accelerated Development of Vaccines*. US Department of Health and Human Services, p. 63-68, 2002.
- FUNASA. 2003a. Disponível em: <<http://www.funasa.gov.br/imu/imu01.htm>>. Acesso em: nov. 2003.
- FUNASA. 2003b. Disponível em: <http://www.funasa.gov.br/epi/pdfs/situacao_doencas.pdf>. Acesso em: nov. 2003.
- GABINETE CIENTÍFICO-TECNOLÓGICO. *Plan Nacional de Ciencia y Tecnología 1998-2000*. Buenos Aires: Presidencia de la Nación, 1997.
- GALVÃO, J. Access to anti-retroviral drugs in Brazil. *Lancet*, 360:1.862-1.865, 2002.
- GLOBAL FORUM FOR HEALTH RESEXCDARCH. *Monitoring of financial flows for health research*. Genebra, p. 14-20, 2001.
- GLOBAL FORUM FOR HEALTH RESEARCH, *The 10/90 Report on Health Research 2001-2002*. Genebra, p.112, 2003.
- GOODMAN, J. *Presentation to American Enterprise Institute*. 27 June 2002. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cber/summaries/aei062702jg.htm>>. Acesso em: nov. 2003.
- JORDAN REPORT. *Accelerated Development of Vaccines 2002*. US Department of Health and Human Services, 2002a. Appendix E.
- JORDAN REPORT. *Accelerated Development of Vaccines 2002*. US Department of Health and Human Services, 2002b. Appendix C.
- MCGARRY, S. & RIGG, L. G. S. *Biotech Research*. Presented at Phacilitate Meeting. Paris, 2002.
- MERCK & CO., INC. *Annual Report*, 2001.
- MILSTIEN, J. & CANDRIES, B. Economics of vaccine development and implementation: changes over the past 20 years. *Jordan Report. Accelerated Development of Vaccines 2002*. US Department of Health and Human Services, p. 87-93, 2002.
- MILSTIEN, J. B. et al. Vaccine quality – can a single standard be defined? *Vaccine*, 2.956:1-4, 2001a.

- MILSTIEN, J. B. et al. *Divergence of vaccine product lines in industrialized and developing countries*. Trabalho apresentado para Strategic Advisory Group of Experts of the World Health Organization's Department of Vaccines and Biologicals. 2001b. (Mimeo.)
- OPS (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD). *Programa especial de análisis de salud 2002: situación de salud en las Américas, indicadores básicos*. Washington: OPS, 2002.
- PAHO RE. Comunicação pessoal, 2003.
- PANACEA-BIOTEC. Disponível em: <<http://www.panacea-biotec.com>> Acesso em: nov. 2003.
- PLOTKIN, S.A. The ten most important discoveries in vaccinology during the last two decades. *Jordan Report*. Accelerated Development of Vaccines, 2002. US Department of Health and Human Services, p. 25.
- RECOMMENDED childhood and adolescent immunization schedule. *Mortality and Morbidity Weekly Report*, 52: Q1-Q4, 2003a.
- RICYT (RED IBEROAMERICANA DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA). *El estado de la ciencia: principales indicadores de ciencia y tecnología Iberoamericanos/Interamericanos*. 2002. Disponível em: <<http://www.ricyt.org/>>. Acesso em: nov. 2003.
- SANTOS, N. et al. Detecção de rotavírus atípicos em crianças com diarreia no Rio de Janeiro. *NewsLab*, 32: 431, 1999.
- SCHWARTZMAN, S. et al. *Science and technology in Brazil: a new policy for a global world, study carried out by São Paulo School of Business Administration*. Rio de Janeiro: Fundação Getúlio Vargas, 1993.
- SERUM INSTITUTE OF INDIA. Disponível em: <<http://www.seruminstitute.com>>. Acesso em: nov. 2003.
- SHOT in the arm. *Economist*, 24 May, p. 62, 2003b.
- STRATTON, K. R.; DURCH, J. S. & LAWRENCE, R. S. (Eds.) *Vaccines for the 21st century: a tool for decision making*. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
- UNAIDS. Improving access to care in developing countries. 2002. Disponível em: <<http://www.unaids.org>>. Acesso em: nov. 2003.
- UNICEF. 2003. Disponível em: <http://www.unicef.org/supply/2003_vaccine_projection.pdf>. Acesso em: nov. 2003.
- WHITEHEAD, P. *Public sector procurement approaches*. Presentation to the Board of the Global Alliance for Vaccines and Immunization. Nova York: GAVI, 1999, p. 47-49.
- WHITEHEAD, P. & PASTERNAK, A. *Lessons learned: new procurement strategies for vaccines*. Final Report to the GAVI Board, 28 June 2002.
- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). *State of the world's vaccines and immunization*. Geneva: WHO, 2002a. p. 24.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). *Core information for the development of immunization policy* (V&B/02.26). 2002b. Disponível em: <<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF02/www557.pdf>>.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). United Nations prequalified vaccines. Nov. 2003. Disponível em: <http://www.who.int/vaccines-access/quality/un_prequalified/prequalvaccinesproducers.html>

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION)/UNICEF. *Review of national immunization coverage*, 2000.

WIDDUS, R. *The future of public/private partnerships to improve the health of the poor: a preliminary analysis*. Paper prepared for meeting on Creating Global Markets for Orphan Drugs and Vaccines: a challenge for public/private partnerships. Califórnia, 2000.

GLOSSÁRIO

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARV – anti-retroviral

BCG – Bacille Calmette-Guérin

BPF – Boas Práticas de Fabricação (GMP – Good Manufacturing Practice)

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CRO – Contract Research Organisations

CVI – Children's Vaccine Initiative

DCVMN – Developing Country Vaccine Manufacturers' Network

DOTS – Directly Observed Therapy, short-course (Tratamento Diretamente Observado)

dT – toxóides diftéricos e tetânicos infantil

DTaP – toxóides diftéricos e tetânicos com vacina acelular contra coqueluche

DTP – toxóides diftéricos e tetânicos e vacina contra coqueluche

DTWP – toxóides diftéricos e tetânicos e vacina celular contra coqueluche

eIPV – Vacina inativada contra a pólio

ETEC – *Escherichia coli* enterotoxigênico

Funasa – Fundação Nacional de Saúde

GAVI – Global Alliance for Vaccines and Immunization

gp – Glicoproteína

Hib – *Haemophilus influenzae* tipo b

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana (Human Immunodeficiency Virus)

ICG – Interagency Coordinating Group

ICH – International Conference on Harmonization

INCQS - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

IOM – Institute of Medicine

MMR – Vacina contra sarampo, rubéola e caxumba

MR – Vacina contra sarampo e rubéola
OMS – Organização Mundial da Saúde
OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde
P&D – Pesquisa e Desenvolvimento
PIB – Produto Interno Bruto
QALY – Quality-Adjusted Life Year
RIVM – Instituto público de saúde holandês
Aids – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
TB – tuberculose
Td – toxóides diftéricos e tetânicos para adultos
TRIPS – Trade-related Aspects of Intellectual Property Rights
TT – Toxóide tetânico
Unicef – United Nations Children's Fund (Fundo das Nações Unidas para a Infância)
VOP – Vacina oral contra a pólio
VPP – Vaccine Provision Project