Parte VI - Vacinas e imunizações: a experiência internacional

22 - Financiamento Internacional para a Pesquisa e Desenvolvimento de Vacinas e Imunização

Marie Paule Kieny

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

KIENY, M.P. Financiamento Internacional para a Pesquisa e Desenvolvimento de Vacinas e Imunização. 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. 413-420. ISBN: 978-85-7541-606-8. Available from: doi: [10.7476/9788575416068.0023](https://doi.org/10.7476/9788575416068.0023). 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/).

Financiamento Internacional para a Pesquisa e Desenvolvimento de Vacinas e Imunização¹

Marie Paule Kieny

O mundo em desenvolvimento é vítima de mortes prematuras e incapacitações causadas por várias doenças infecciosas para as quais ainda não existem vacinas, ou existem, mas precisam ser aprimoradas (Widdus, 2001). Globalmente, as doenças infecciosas são responsáveis por um terço dos óbitos e matam pelo menos 15 milhões de indivíduos por ano. Dessas mortes, 63% (WHO, 1999) ocorrem em crianças abaixo de cinco anos de idade.² Além dessa alta mortalidade, milhões de crianças adoecem ou ficam incapacitadas por não terem sido imunizadas. Existem, entretanto, motivos para otimismo. De fato, o sucesso da campanha de erradicação da pólio reduziu a incidência mundial da doença em mais de 99% e há novas e bem-sucedidas vacinas conjugadas contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e *Neisseria meningitidis* sorogrupo C. Nunca houve tantas vacinas candidatas em tantos estágios de desenvolvimento. A revolução biotecnológica, junto com o maior conhecimento de respostas imunes, está permitindo o desenvolvimento racional de vacinas recombinantes contra doenças 'difíceis', como a Aids, malária e tuberculose.

O PROCESSO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO (P&D) DE VACINAS

O processo de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) preenche a lacuna entre a descoberta científica e os produtos disponíveis para intervenções em saúde. O processo se inicia com a elaboração de um método eficaz de produção de uma vacina candidata

¹ Tradução do original em inglês: Emily Catafano e Flávia Romano.

² Estimativa da OMS, 2001.

potencial; ela então é testada com relação à sua segurança e eficácia, primeiro, em experimentações animais e, depois, em voluntários humanos, usando as abordagens científicas mais pertinentes.

A decisão de registrar um produto potencial e gerar um dossiê que permita aprovação dos órgãos regulamentadores e comercialização da vacina se baseará nesses elementos.

Como a P&D é um processo caro e de alto risco, o registro de uma vacina como produto final pode levar mais de dez anos (Struck, 1996) e exige não só excelência em pesquisa e desenvolvimento, mas também compromisso administrativo e de financiamento permanentes. Os riscos para inovação de vacinas podem ser divididos de forma ampla em duas categorias: em primeiro lugar, riscos de que o desenvolvimento do produto fracasse por questões de segurança ou eficácia; em segundo lugar, riscos de implementação ou de comercialização, isto é, o risco de que o produto, mesmo que complete a fase de desenvolvimento com sucesso, não consiga alcançar o impacto sobre a população em que é empregado. Do ponto de vista estatístico, muitos projetos em estágio inicial de desenvolvimento são exigidos para que apenas um seja bem-sucedido, já que a probabilidade de entrada no mercado de vacinas candidatas pré-clínicas foi estimada em 0,22. Além disso, estima-se que o registro de uma nova vacina tenha um custo agregado próximo de 200-500 milhões de dólares (André, 2002).

Avalia-se o mercado mundial de vacinas em aproximadamente 6,5 bilhões de dólares, o que representa somente cerca de 2% do mercado de produtos farmacêuticos no mundo (Greco, 2001), tornando a P&D de vacinas menos atraente para o setor privado do que o desenvolvimento de drogas. Além disso, vacinas geralmente são produtos de pequena margem de lucratividade e de uso não repetido, o que o mercado associa a altos riscos de comercialização. Finalmente, a falta de correspondência entre a necessidade que a sociedade tem de vacinas e a decisão de pagar por elas tem sido objeto de ampla discussão (Rappuoli, Miller & Falkow, 2002). Essa disjuntiva se deve principalmente à relutância dos indivíduos em investir em vacinas caras para doenças que nunca enfrentarão individualmente, o que, conseqüentemente, desestimula o investimento da iniciativa privada em P&D.

Nesse contexto, o conceito de compartilhamento de riscos de P&D entre o público e o privado tem sido avaliado nos últimos anos para promover a pesquisa pelo setor privado. Para conseguir maior interesse, um novo paradigma precisa ser desenvolvido, incluindo todos os envolvidos, tais como a Organização Mundial da Saúde (OMS), a indústria farmacêutica, fabricantes emergentes em países em desenvolvimento, investidores a longo prazo em P&D, como órgãos de financiamento nacionais e internacionais, e novos personagens de saúde global, a Fundação Bill e Melinda Gates, entre outros. Mais importante, países do mundo em desenvolvimento terão um papel cada vez maior na decisão sobre quais são os produtos de que precisam e como gostariam que fossem aplicados, cabendo à OMS o papel fundamental de tornar isso possível.

FORÇAS PROPULSORAS (*PUSH* E *PULL*) PARA PESQUISA DE VACINAS

Várias forças propulsoras têm um impacto sobre o processo de P&D de vacinas cujo alvo é o bem comum. Podem ser agrupadas em duas categorias gerais, denominadas a seguir como força de empuxo (*push*) e força de tração (*pull*). Assim, em termos abstratos, uma nova vacina é desenvolvida em virtude de uma demanda clara do mercado (*pull*) ou porque sua viabilidade técnica (*push*) foi comprovada. Em termos práticos, a chegada do produto ao mercado depende, em geral, de uma ação de ambos os conjuntos de forças.

No contexto de desenvolvimento de vacinas, as forças de empuxo (*push*) são compostas principalmente de avanços científicos e tecnológicos, aprimoramento em estruturas de apoio de coordenação e administração e disponibilidade de recursos para investimentos em inovações e desenvolvimento de produtos.

Por outro lado, tração (*pull*) reflete a resultante das forças que emanam de um mercado potencial ainda não atingido. São pedidos de programas nacionais de imunizações ou compromisso de compra de vacinas por várias organizações, geralmente internacionais. Ou, ainda, compras por doadores aos países pobres e também pela ação da militância efetiva (*advocacy*), que destaca o benefício de destinar fundos para áreas com necessidades médicas ainda não atendidas.

Em adição, várias tendências com um potente efeito tração (*pull*) têm ocorrido recentemente. Em primeiro lugar, há uma conscientização crescente de que saúde é um pré-requisito para o desenvolvimento econômico, assim como um impacto aumentado da defesa de idéias de justiça e equidade para a população mundial.

Como resultado de um aumento nos financiamentos públicos e privados para programas de P&D dirigidos a áreas de doenças relevantes para países em desenvolvimento, várias novas iniciativas públicas e privadas foram lançadas.

INICIATIVAS E PROGRAMAS DE SAÚDE PÚBLICA PARA P&D DE VACINAS

Pesquisa e desenvolvimento efetivos de vacinas dependem de estruturas administrativas eficientes com acesso a recursos comprometidos a médio e longo prazo. Apesar de um número crescente de atores, como delineado anteriormente, o processo global de desenvolvimento de vacinas ainda não abrange todos os aspectos essenciais de uma ação contínua, que incluem descoberta, pesquisa pré-clínica, pesquisa clínica/regulamentação e pós-registro, assim como acesso a todas as doenças infecciosas de importância em saúde pública. Portanto, atores do setor público em P&D de vacinas devem idealmente tentar preencher as lacunas reconhecidas.

A seguir, são analisados os objetivos, intenção estratégica e modelos operacionais de várias das principais iniciativas internacionais, orientadas para descoberta, desenvolvimento, registro e disponibilização de produtos de vacina cujo alvo são doenças negligenciadas.

Além dessas iniciativas, a Iniciativa para Pesquisa em Vacinas (IVR), da OMS, pretende desenvolver e promover um processo de P&D global e sustentável, produzindo

vacinas de ótima qualidade para as doenças consideradas prioritárias. Portanto, a IVR se concentra em passos críticos do processo de P&D, com alavancagem nos desenvolvimentos existentes, para facilitar a descoberta e desenvolvimento de vacinas eficazes contra doenças infecciosas de importância em saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento.

As atividades de P&D da IVR são transversais, abrangendo todo o processo, das questões pré-clínicas às de pós-registro. O enfoque na doença também é amplo, incluindo plataformas tecnológicas (tais como novos sistemas de disponibilização); alvos globais (HIV, malária, tuberculose) e doenças tratadas como de baixa prioridade em outros locais (encefalite japonesa, dengue, entre outras). Por fim, mas também importante, muitos programas bem estabelecidos, além de instituições nacionais e internacionais específicas, são responsáveis pela *advocacy*, fundos e apoio *ad hoc* extremamente valiosos para pesquisa e desenvolvimento (Davey, 2002).

Programa Especial do PNUD, Banco Mundial e OMS para Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais (TDR)

Criado oficialmente em 1975, o TDR concentra suas atividades em duas áreas principais: P&D de novas ferramentas (vacina, drogas, diagnóstico, questionários de vigilância) e estratégias e treinamento de pesquisadores, por meio de capacitação/fortalecimento em pesquisa. O conjunto de doenças-alvo do TDR abrange: malária, tuberculose, esquistossomose, filariose linfática, oncocercose, leishmaniose, tripanossomíase americana, dengue e hanseníase. Até o momento, embora o TDR tenha desenvolvido várias drogas, ainda não registrou nenhuma vacina; por outro lado, tem promovido várias vacinas candidatas contra malária, desde a descoberta até os estudos pré-clínicos avançados e tem dado apoio a pesquisas para a descoberta de vacinas para outras doenças do seu grupo-alvo.

Programa para Tecnologia Apropriada em Saúde (PATH)

O PATH foi fundado em 1977, com a missão de melhorar a saúde, particularmente, de mulheres e crianças em ambientes com poucos recursos. Em 1998, o PATH criou o Programa de Vacina de Crianças (CVP), com apoio da Fundação Bill e Melinda Gates. Em seguida, mais programas de vacina foram criados pelo PATH, incluindo a iniciativa para a vacina da malária e os projetos de iniciativa para a vacina do rotavírus, financiados pela Aliança Global para Vacinas e Imunização (GAVI).

O PATH está no painel de operações de tecnologia, que reúne ainda a OMS, o Unicef, a Usaid, para planejar a introdução de novas tecnologias de imunizações.

Iniciativa Internacional da Vacina contra a Aids (IAVI)

Fundada em 1996 para garantir o desenvolvimento de vacinas preventivas, seguras, eficazes e acessíveis contra o HIV para uso em todo o mundo, a IAVI é uma organização virtual que desenvolve vacinas criando várias parcerias, com a obrigação de incluir

pesquisadores dos países em desenvolvimento. A IAVI concentra-se nas cepas de HIV prevalentes nesses países e apóia ações que garantam a disponibilidade de futuras vacinas para todas as populações que necessitem delas.

O Programa de Vacina de Crianças do PATH (CVP)

O CVP foi fundado em 1998 com uma doação inicial da Fundação Bill e Melinda Gates. O programa investe em projetos que preparam países para a introdução de novas vacinas através da coleta de informações científicas sobre carga de doença, custo-benefício da vacina e realização de imunização. Os esforços de P&D do programa concentram-se atualmente em vacinas contra o pneumococo e encefalite japonesa.

Iniciativa para a Vacina contra Malária (MVI)

Este programa global começou em 1999 com uma doação inicial ao PATH da Fundação Bill e Melinda Gates. Tem como missão acelerar o desenvolvimento de vacinas promissoras contra a malária e garantir sua disponibilidade e acesso para o mundo em desenvolvimento. O programa técnico da MVI apóia vacinas candidatas desde a produção avançada em escala laboratorial até sua implementação.

A principal prioridade da iniciativa é uma vacina para prevenção de óbitos e doenças graves em crianças. Como parte essencial de seu programa, também realiza a *advocacy*.

Fundação Aeras Global da Vacina contra Tuberculose

A Fundação Aeras Global da Vacina contra Tuberculose foi criada como uma resposta à necessidade crítica de coordenação e financiamento para facilitar o desenvolvimento de ferramentas para o controle da tuberculose. Trabalhando com pesquisadores do mundo todo, a fundação pretende ser a catalisadora de novos diagnósticos, drogas e vacinas que possam inibir a crescente onda de óbitos pela doença. Concentra-se particularmente na pesquisa translacional – a arena científica carente de recursos, porém essencial, entre a pesquisa básica e o desenvolvimento de produtos reais.

Em 1999, a Fundação Bill e Melinda Gates premiou a Aeras Global com uma doação de US\$ 25 milhões ao longo de cinco anos, para apoiar a P&D de uma vacina para a tuberculose.

Aliança Global para Vacinas e Imunização (GAVI)

Fundada em 2000, o objetivo da GAVI é garantir o direito de todas as crianças à proteção contra doenças preveníveis por vacina que representam preocupação para a saúde pública. A maior parte de seus esforços concentra-se no fornecimento de vacinas existentes a milhões de crianças em países pobres e na construção de programas nacionais de imunização nesses países.

A fundação da GAVI e a disponibilidade de recursos, novos ou redirecionados, já mudaram o panorama de desenvolvimento de vacinas. A aliança trouxe credibilidade ao

conceito de que novas vacinas podem ser compradas quando fornecidas a preços acessíveis. Além disso, um dos objetivos declarados da GAVI é acelerar os esforços de pesquisa e desenvolvimento em vacinas de necessidade primária em países em desenvolvimento.

A IVR foi parceira da GAVI na força-tarefa que, entre 2000 e 2003, estimulou o aumento de investimentos em projetos centrados em P&D que pudessem desempenhar um papel-chave na abordagem de lacunas óbvias no acesso igualitário a vacinas prioritárias necessárias para imunizar crianças do mundo todo contra infecções preveníveis por vacinas. Atualmente as prioridades de P&D da GAVI são o desenvolvimento de vacinas candidatas contra a meningite meningocócica, rotavírus e pneumococo na África. Como um grande esforço já foi feito em 2002 para o desenvolvimento de uma nova vacina conjugada contra meningite do subgrupo A (veja adiante o Projeto para Vacina da Meningite – MVP), o objetivo atual da GAVI é acelerar o desenvolvimento e introdução de duas vacinas prioritárias contra o *Streptococcus pneumoniae* e o rotavírus, que, juntos, matam quase dois milhões de crianças todos os anos.

Em nome da GAVI, a Fundação Gates e o Banco Mundial encomendaram um estudo a McKinsey & Company explorando as estratégias para acelerar a introdução de vacinas para pneumococo e rotavírus em países em desenvolvimento. Foram propostos dois Planos para Desenvolvimento Acelerado e Introdução (ADIPs) dessas vacinas, descritos a seguir.

- ADIP Pneumococo: foi concedido à Escola de Saúde Pública Johns' Hopkins, em janeiro de 2003, pelo conselho da GAVI. Em parceria estratégica com a OMS, o ADIP Pneumococo estuda a epidemiologia da pneumonia pneumocócica e a prevalência dos sorogrupos de *Streptococcus pneumoniae* nos países em desenvolvimento, avaliando a eficácia das vacinas conjugadas candidatas para pneumococo mais avançadas nesses países. Espera-se que os resultados desses estudos permitam a países e agências financiadoras tomarem decisões baseadas em evidências acerca da introdução de vacinas pneumocócicas em programas de vacinação infantil.
- ADIP Rotavírus: foi concedido pelo Conselho da GAVI ao PATH em janeiro de 2003. Em parceria com a OMS e centros de controle e prevenção de doenças nos Estados Unidos, o Programa da Vacina Rotavírus (RVP) está realizando um plano de desenvolvimento e introdução acelerados de uma vacina contra o rotavírus para fornecer a países em desenvolvimento. Os elementos essenciais deste programa são semelhantes aos do ADIP Pneumococo.

O Projeto da Vacina da Meningite (MVP)

Este projeto é uma parceria entre a OMS e o PATH com o objetivo de controlar a meningite epidêmica na África subsaariana através do desenvolvimento, testes, introdução e uso disseminado de vacinas meningocócicas conjugadas. A Fundação Bill e Melinda Gates concedeu ao MVP, fundado em 2001, uma doação de US\$ 70 milhões para o desenvolvimento de uma vacina conjugada para meningite. Estima-se que o

primeiro ensaio clínico de Fase 1 para uma vacina monovalente A, feita especialmente para a África, ocorra em 2005. O produto, quando registrado, terá o preço-alvo de menos de 50 dólares por dose.

Iniciativa da Vacina Pediátrica da Dengue (PDVI)

Um novo esforço para acelerar o desenvolvimento de uma vacina contra dengue iniciou-se em 2002, com a fundação da PDVI. O trabalho de base para a iniciativa, que é financiada por uma doação da Fundação Rockfeller, incluía o desenvolvimento de projetos de pesquisa para calcular a carga causada pela dengue em determinados países do sudoeste asiático, América e Caribe. A sede desse programa se encontra no Instituto Internacional da Vacina, em Seul, Coréia. A Fundação Bill e Melinda Gates concedeu à PDVI uma doação de US\$ 56 milhões em 2003.

O Projeto da Encefalite Japonesa

Este projeto iniciou-se em 2003, graças a uma doação de 27 milhões de dólares concedida ao PATH pela Fundação Bill e Melinda Gates, para acelerar o desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes contra a encefalite japonesa.

CONCLUSÃO

O universo atual de instituições e iniciativas com intenção estratégica de operar dentro da esfera do desenvolvimento e fornecimento de vacinas possui responsabilidades, modos de operação e prioridades em doença-alvo muito diversas. É fundamental desenvolver novas vacinas continuamente, ou aperfeiçoar as já existentes, gerando maior segurança, eficácia e método de distribuição com menor custo de produção e transporte, a fim de assegurar cobertura e acesso efetivos.

A maior parte das iniciativas recentes, até o momento, compreensivelmente, ainda não possui um histórico de realizações, sendo freqüentemente financiadas por compromissos de curto prazo e sem vínculo. Apesar de trabalhar em direção à meta comum de preparar vacinas mundiais para o bem público, os atores atuais e seus papéis declarados são fragmentados, e o processo global de desenvolvimento de vacinas reflete tal fato.

Por isso, é necessário um investimento público maior, sustentado na P&D de vacinas para doenças-alvo específicas, que prejudicam principalmente as populações 'negligenciadas', cujos mercados não possuem as características necessárias para atrair o capital privado. Sem isso, o rápido progresso tecnológico resultante da P&D, centrado principalmente em doenças com apelo comercial, não será eficazmente canalizado e integrado a programas abordando patologias e populações que representam pouca lucratividade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRÉ, F. E. How the research-based industry approaches vaccine development and establishes priorities. *Journal of Development Biology*, 110:25-29, 2002.
- DAVEY, S. *The 10/90 Report on Health Research 2001-2002*. Genebra: Global Forum for Health Research, 2002.
- GRECO, M. The future of vaccines: an industrial perspective. *Vaccine*, Suppl. 1:S101-103, 2001.
- RAPPUOLI, R.; MILLER, H. I. & FALKOW, S. Medicine. The intangible value of vaccination. *Science*, 297:937-939, 2002.
- STRUCK, M. M. Vaccine R&D success rates and development times. *Nature Biotechnology*, 14:591-593, 1996.
- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). *Removing Obstacles to Healthy Development*. Genebra: WHO, 1999.
- WIDDUS, R. Public-private partnerships for health: their main targets, their diversity, and their future directions. *Bulletin of the World Health Organization*, 79:713-720, 2001.

Formato: 21 x 26 cm

Tipologias: Caxton Lt BT, NewsGothic, NewsGoth Cn BT, NewsGoth XCn BT

Papel: Print Max 90 g/m² (miolo)

Cartão Supremo 250 g/m² (capa)

Fotolitos: Laser vegetal (miolo)

Quadratim Artes Gráficas Ltda. (capa)

Impressão e acabamento: Armazém das Letras Gráfica e Editora Ltda.

Rio de Janeiro, outubro de 2005.

Não encontrando nossos títulos em livrarias, contactar a Editora Fiocruz:

Av. Brasil, 4036 – 1º andar – sala 112 – Manguinhos

21040-361 – Rio de Janeiro – RJ

Tel.: (21) 3882-9039 e 3882-9041 – Telefax: (21) 3882-9006