

Atualização em vacinas, imunizações e inovação tecnológica

Vaccines, immunization and technological innovation: an update

Akira Homma¹
Reinaldo de Menezes Martins¹
Maria da Luz Fernandes Leal¹
Marcos da Silva Freire¹
Artur Roberto Couto¹

Abstract *The smallpox worldwide eradication was the major world public health achievement. The binomial – vaccines and immunization – continues to demonstrate very high performance in the prevention and control of other diseases preventable by vaccination. The new global initiatives on vaccination, such as GAVI, have made possible the introduction of new and important vaccines preventing million of children deaths in the poorest countries in the world. The National Immunization Program of Brazil is also being strengthened, with the introduction of several new vaccines into the basic calendar as rotavirus, pneumococcal and meningococcal conjugated and H1N1 in national campaign, covering the population at risk. With the discovery of high valued vaccines, the big pharmaceutical companies became interested in this area, investing heavily in technological innovation, making fusions, acquisitions and technological partnerships. Brazil has also established a new innovation policy, creating new laws as well as subsidizing projects in technological innovation and modernization of production infra-structure.*

Key words Vaccine, Vaccination, Biotechnology, Technological innovation

Resumo *A erradicação da varíola foi a maior conquista da saúde pública mundial. E o binômio vacinas e imunizações continua a demonstrar alto desempenho na prevenção e no controle de outras doenças imunopreveníveis. As novas iniciativas globais em vacinação, como a GAVI, vêm possibilitando a introdução de novas vacinas e salvando vidas de milhares de crianças nos países mais pobres do mundo. O Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil também vem sendo fortalecido com a incorporação de novas vacinas no seu calendário de imunizações, como a vacina contra rotavírus, pneumococos conjugada, meningite meningocócica do sorogrupo C conjugada, além do H1N1 para as populações de maior risco. Com o descobrimento de novas vacinas de alto valor agregado, os grandes laboratórios multinacionais despertaram para este segmento farmacêutico e buscam a liderança da área, investindo maciçamente em inovação tecnológica, além de realizar fusões, aquisições e parcerias tecnológicas. O Brasil também vem se fortalecendo, tendo criado marcos reguladores e financiando projetos de inovação tecnológica e modernização da infraestrutura de produção.*

Palavras-chave Vacina, Vacinação, Biotecnologia, Inovação tecnológica

¹Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos de Bio-Manguinhos. Av. Brasil 4.365, Manguinhos. 21040-360 Rio de Janeiro RJ. akira@bio.fiocruz.br

Com exceção da água potável, nenhuma outra modalidade, nem mesmo antibióticos, teve tanto efeito na redução da mortalidade e crescimento da população como as vacinas.

Plotkin & Plotkin¹

Introdução

A vacina contra a varíola foi desenvolvida há mais de duzentos anos por Edward Jenner¹. Somente quase um século depois (1885), Louis Pasteur desenvolveu um novo produto contra a raiva e o chamou de vacina, em homenagem a Jenner.

Do final do século XIX a meados do século XX, várias vacinas foram desenvolvidas, com base em antígenos vacinais inativados, proteínas, polissacarídeos e agentes microbianos atenuados. No início da década de 1960, com o desenvolvimento da tecnologia de cultura de células *in vitro*, várias vacinas virais foram desenvolvidas, surgindo as de poliomielite inativada (Salk) e atenuada (Sabin), sarampo, rubéola, caxumba^{2,3}. As formulações das vacinas também foram aperfeiçoadas, com formas combinadas, como a tríple bacteriana (difteria, tétano, coqueluche), tríple viral (sarampo, caxumba, rubéola), pentavalente (DTP, hepatite B e *Haemophilus influenzae*, tipo b), e estão surgindo formulações heptavalentes. As antigas apresentações multidoses de vacinas de 200, 100, 50, 20 estão sendo abandonadas, cedendo lugar para apresentações com menor número de doses, com o objetivo de oferecer maior segurança da vacina ao se fazer menor manuseio, e menor desperdício na operação de vacinação. Atualmente, existe uma tendência mundial por apresentações monodoses, especialmente para vacinas de alto valor agregado. Com as novas vacinas, as atividades de vacinação estão sendo fortalecidas e a inovação tecnológica vem recebendo impulso acelerado no mundo inteiro.

Atualização da situação mundial da vacinação

Grande esforço global está sendo realizado para fortalecimento dos programas de vacinação, especialmente nos países em desenvolvimento, buscando maior cobertura das tradicionais e introdução de novas vacinas nos programas de vacinação. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef) e o Banco Mundial⁴, de 2000 a 2007, com as campanhas de vacinação contra o

sarampo, houve 74% de redução das mortes por esta virose. Das seis regiões da OMS, a poliomielite foi eliminada em três regiões; em 1988, era endêmica em 125 países, e hoje apenas quatro países têm a poliomielite endêmica. A vacinação da DTP com três doses atingiu 80% de cobertura em 2007.

As instituições tradicionais de atuação global em vacinações são o Unicef⁵ e a OMS⁶. A primeira tem a responsabilidade de desenvolver previsões de demanda global e realiza licitações internacionais de grandes volumes, conseguindo, com isso, os menores preços internacionais. A OMS coordena os programas globais de vacinação, alguns específicos, como o de erradicação da poliomielite, previsto para acontecer até 2015; o de erradicação de sarampo, além da coordenação dos programas de vacinação do mundo, via suas representações regionais.

Em 2009, a OMS⁶ vivenciou sua função fundamental de coordenadora global das questões de vacinas e vacinação, no desenvolvimento e produção rápida da vacina H1N1. Graças à ação de forte coordenação, congregando as instituições públicas e privadas e peritos da área, foi possível num prazo relativamente curto de sete meses – desde a primeira notificação da doença no México, em 22 abril de 2009, até a primeira vacina registrada em novembro de 2009 – desenvolver uma vacina contra o vírus H1N1.

Novos atores, nos anos recentes, estão desenvolvendo importantes atividades nessa área. São instituições não governamentais desempenhando papel altamente relevante no incremento da vacinação global, com trabalhos de conscientização e advocacia junto aos governos e políticos, nas atividades de defesa da causa e convencimento e também junto a entidades representativas, especializadas e aos profissionais da área. Algumas dessas organizações dispõem de fundos e colaboram na implementação de diversos projetos de inovação tecnológica de vacinas e procedimentos operacionais, além de buscar formas alternativas de captação de recursos financeiros, organizando e estruturando os programas de vacinação dos países menos desenvolvidos. Mencionamos a seguir algumas organizações de maior relevância.

A GAVI (Global Alliance)⁷ foi criada em 2000 com o nome Global Alliance for Vaccine and Immunization, numa coalizão de OMS, Unicef e Banco Mundial, com financiamento da Fundação Bill e Melinda Gates (BMGF)⁸ e de vários países nórdicos. Sua sede fica em Genebra. Tem os seguintes objetivos:

- . Fortalecer os programas de vacinação dos 72 países mais pobres do mundo;
- . Acelerar a introdução de novas vacinas e o acesso às existentes subutilizadas;
- . Reforçar os sistemas de saúde e vacinação nos países;
- . Introduzir tecnologias inovadoras de imunização.

Com a implementação dos objetivos propostos, milhões de mortes de crianças estão sendo prevenidos, especialmente nos 72 países selecionados, o que certamente contribuirá para o alcance dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio para a saúde da criança – uma redução em dois terços do número de óbitos em menores de cinco anos até 2015.

A GAVI⁷ iniciou suas atividades oferecendo novas vacinas, como a pentavalente para os países participantes, e como contrapartida vem solicitando pagamento de uma parte muito pequena (*co-payment*) do seu custo. Para o período 2010-2015, essa iniciativa dispõe de um orçamento de US\$ 3,7 bilhões. No entanto, para desenvolver o conjunto de ações que inclui o fortalecimento de infraestrutura de saúde para vacinação, necessita de recursos adicionais. Para isso, a GAVI vem buscando fontes alternativas de financiamento além das doações, como o International Finance Facility for Immunization (IFFIm), tendo conseguido arrecadar aproximadamente US\$ 5 bilhões no mercado financeiro por esta via. Outro mecanismo inovador de captação é o Advanced Market Commitment (AMC)⁹, criado especificamente para acelerar a introdução da vacina pneumocócica conjugada, sobretudo para crianças menores de dois anos de idade. Essa nova iniciativa foi liderada pelos governos de Inglaterra, Itália, França, Canadá, Noruega e pela BMGF, que garantiram recursos de US\$ 1,5 bilhão. Atualmente, são apenas dois os laboratórios produtores dessa vacina, Pfizer-Wyeth e GSK, que negociaram acordo de suprimento de 600 milhões de doses por um período de dez anos, possibilitando a introdução da vacina pneumocócica conjugada ainda em 2010 a baixo preço (US\$ 7,00/dose, sendo que após o suprimento de 20% do quantitativo estabelecido, o valor diminuirá para US\$ 3,50/dose). No mercado internacional, o preço é de US\$ 32,00/dose.

O processo de conscientização e convencimento dos governos apoiados pela GAVI para a introdução acelerada de novas vacinas vem sendo realizado também por grupos apoiados pela GAVI, como o pneumo ADIP (Accelerated Development and Introduction Plan)¹⁰ da Universi-

dade John Hopkins, Bloomberg School of Public Health e o Instituto Sabin de Vacinas, organizando reuniões temáticas e produzindo dados epidemiológicos sobre a prevalência da doença e seu impacto nos países. Portanto, a vacinação nos países mais pobres vem sendo incrementada. Desde a sua criação, mais de 300 milhões de crianças foram imunizadas e quatro milhões de crianças tiveram suas vidas salvas pela vacinação.

Essas importantes iniciativas tornam a GAVI⁷ a instituição global mais importante no mundo em vacinação. A sua forma de atuação inteligente e inovadora, altamente dinâmica e efetiva junto a governos de países desenvolvidos e em desenvolvimento, com apoio de instituições multilaterais e não governamentais, de pesquisa e tecnológicas, tem desempenhando nos anos recentes um papel extremamente importante.

A BMGF¹¹, criada em 2000, com sede em Seattle (WA), é o maior financiador internacional de programas de vacinação, tendo sido fundamental o apoio conferido para a criação da GAVI⁷. Ela vem financiando numerosas instituições de pesquisa tecnológica e estudos para introdução de novas vacinas e projetos de inovação e desenvolvimento tecnológico no tema. Na última reunião do Fórum Econômico Global em Davos (Suíça), Bill Gates assumiu o compromisso de financiar US\$ 10 bilhões nos próximos dez anos em atividades de vacinação, inovação e desenvolvimento tecnológico, afirmando que esta será a década de vacinas¹². Além do comprometimento com a pesquisa de novas vacinas, entrega das existentes e futuras para aqueles que delas necessitam, Bill Gates busca envolver o setor privado e convoca-o para disponibilizar recursos próprios, *know-how*, experiência e trabalho no desenvolvimento das comunidades e países.

O Instituto Sabin de Vacinas¹³, fundado em 1993 em Washington DC, criou o Programa de Desenvolvimento de Vacinas em colaboração com várias instituições. Este programa é focado no desenvolvimento de vacinas de baixo custo para prevenir doenças causadas por duas DTN: ancilostomíase e esquistossomose. Esse instituto também analisa e desenvolve políticas para promover o envolvimento do setor privado na pesquisa e no desenvolvimento das vacinas e defende políticas que garantam que, uma vez desenvolvida uma vacina contra a Aids, ela seja rapidamente produzida, distribuída e acessível em todo o mundo.

Outro problema global que tem sido objeto de preocupação das entidades globais envolvidas em vacinação é a baixa adesão dos países menos

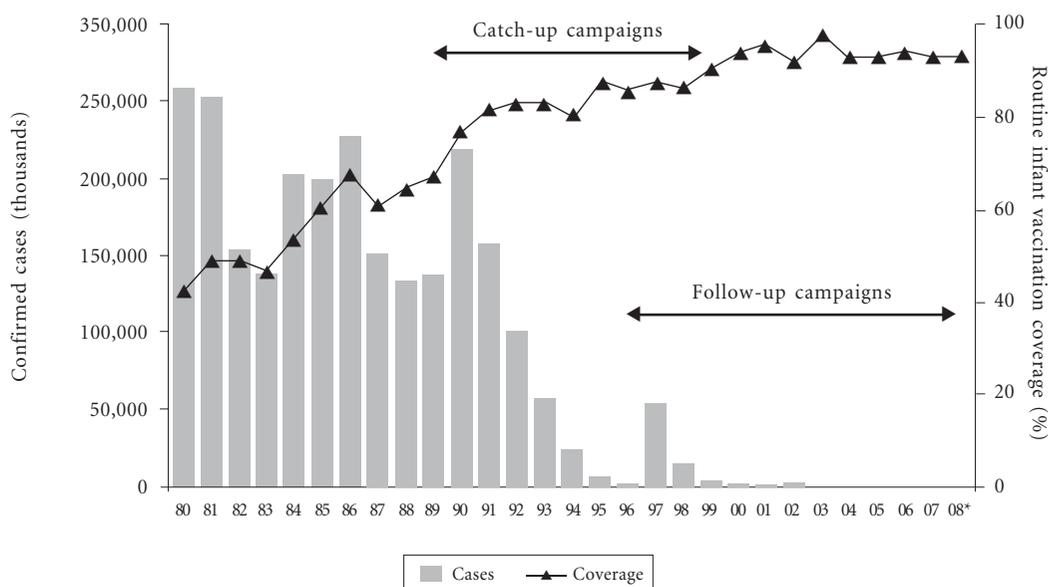
desenvolvidos, não incluídos na GAVI⁷. Enquanto os países apoiados pela GAVI⁷ estão conseguindo aumentar a cobertura vacinal, muitos outros, em desenvolvimento, estão com baixa cobertura de vacinas tradicionais e não participam das discussões sobre a introdução de novas. Essa questão está sendo analisada pela OMS e pelo Unicef, buscando entender as causas desse baixo desempenho (*Lower-middle-income-countries-LMICs*).

O programa de vacinação da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (Opas/OMS)¹⁴ busca um consenso entre os países da região das Américas nas questões técnicas, metodológicas e políticas. Também administra o Fundo Rotatório de Vacinas, que atende às demandas de vacinas dos países da região das Américas via licitação internacional de grandes volumes, conseguindo obter preços mais baixos no mercado internacional. Em setembro de 2006, a Opas/OMS criou o Provac Institute¹⁵, com a finalidade de desenvolver análise econômica e de situação epidemiológica para ajudar os países a tomar decisões com base em evidências, quando ocorre a introdução de uma nova vacina no calendário básico.

Os resultados da estratégia de vacinação da Opas/OMS¹⁴ são excelentes, atingindo altos níveis de cobertura vacinal e grande impacto, como foi o caso da eliminação da poliomielite, do sarampo e da rubéola, obtendo-se ainda a diminuição substancial de notificação de casos de outras doenças imunopreveníveis, conforme os gráficos 1, 2, 3 e 4, sobre prevenção das doenças, conferida pelas vacinas e vacinações nas Américas.

Situação nacional de vacinação

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil é considerado como um dos mais completos dentre os países em desenvolvimento, tendo sido pioneiro na introdução da vacina de rotavírus em 2007 e com programação para introduzir as vacinas pneumocócica conjugada e meningite meningocócica, sorogrupo C conjugada, no segundo semestre de 2010. Essa introdução e a vacinação contra a influenza pandêmica H1N1 num mesmo ano demonstram a alta capacidade técnica do PNI e do Ministério da Saúde, inclusive nas questões de logística para imunização.



* 2008 provisional data; 207 confirmed cases in 2008.

Gráfico 1. Measles elimination.

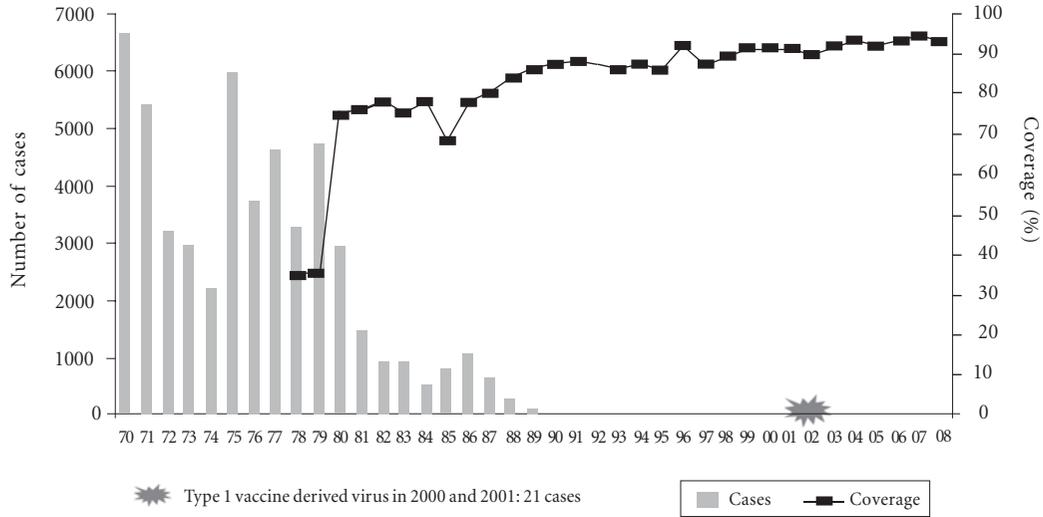


Gráfico 2. Polio eradication.

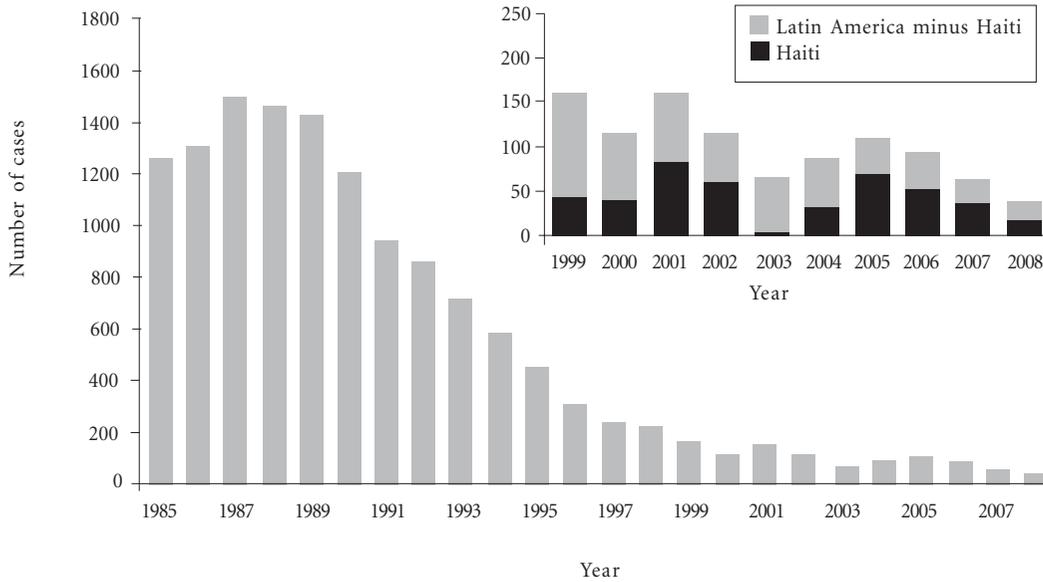


Gráfico 3. Neonatal tetanus elimination.

Source: Country reports.

Contries with cases in the last 3 years: Argentina, Bolivia, Brazil, Colombia, Dominican Republic, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Haiti, Honduras, Mexico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Peru and Venezuela.

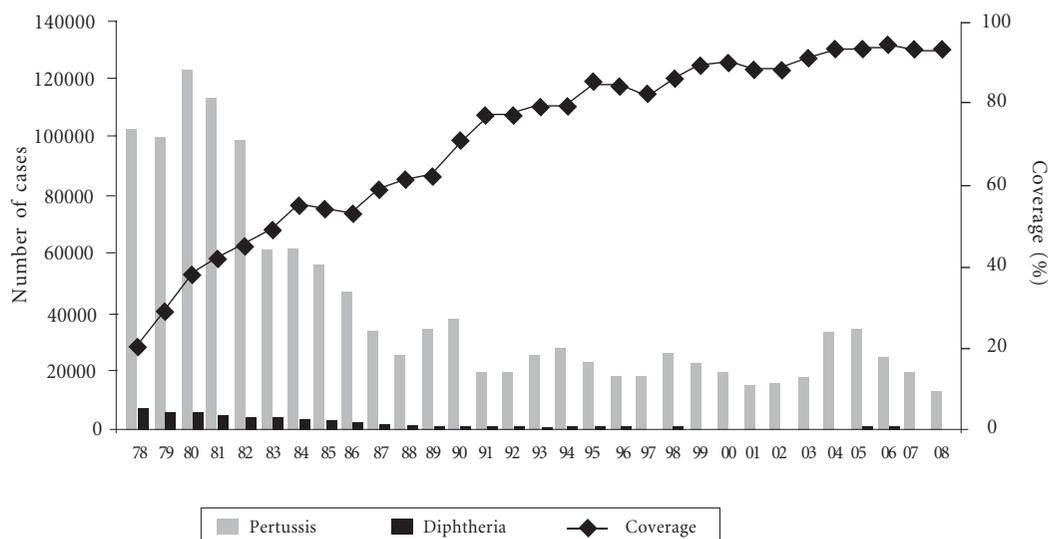


Gráfico 4. Diphtheria and Pertussis.

A política do governo brasileiro de oferecer de forma universal o acesso à vacinação à população-alvo – crianças, adolescentes, idosos, índios – para a maioria das vacinas disponíveis no mercado internacional é decorrente do resultado das vacinações com a eliminação de importantes viroses, como a poliomielite, o sarampo e a rubéola. O PNI é o programa mais efetivo entre os países emergentes e é comparável ao de países desenvolvidos. Seu enorme crescimento pode ser demonstrado com os seguintes números: em 2000, o orçamento foi de R\$ 200 milhões; passou a R\$ 825 milhões em 2009, oferecendo 26 tipos diferentes de vacinas¹⁶. Ressalte-se que nesse último valor não estão incluídos os custos da vacina H1N1, que pelo caráter excepcional e urgente recebeu recursos financeiros por medida provisória.

A política governamental de imunizações inclui ainda o apoio ao fortalecimento da capacidade nacional quanto à inovação tecnológica, modernização e construção de novos laboratórios de produção. A utilização do poder de compra como instrumento importante nos acordos de transferência de tecnologia fortalece a capacitação tecnológica nacional e garante a oferta de vacinas essenciais a um preço compatível com o orçamento governamental.

A Tabela 1 traz dados sobre as coberturas vacinais no país pelas diferentes regiões, poden-

do ser observado o aumento da cobertura vacinal de 1995 para 2000. Em consequência, a notificação de doenças imunopreveníveis tem sido a mais baixa da história da Saúde Pública brasileira, comprovando a grande efetividade e os enormes benefícios do programa.

Reestruturação global do setor

Nos últimos anos, ainda que os investimentos das grandes multinacionais farmacêuticas em P&D tenham permanecido em patamares elevados, não estão conseguindo desenvolver novas moléculas e por consequência novos medicamentos. E vários medicamentos têm prazos de validade das patentes em processo de esgotamento. Muitas delas estão se voltando para a área biotecnológica para se manterem viáveis no mercado internacional. Os mecanismos de fortalecimento do seu poder tecnológico e domínio do mercado são variados. Com acordos de parceria comercial, aumentam o seu portfólio em mercados regionais, compram companhias tecnológicas e de biotecnologia com *pipeline* de produtos de interesse, e compram e licenciam patentes e propriedade intelectual de produtos. Realizam fusões, criando grandes conglomerados e oligopólios tecnológicos e econômicos, reduzindo os

custos operacionais, de pessoal e de investimento em áreas duplicadas. O Quadro 1 apresenta alguns exemplos desses movimentos.

A estratégia global das multinacionais inclui a busca do monopólio tecnológico, a ampliação do portfólio e o domínio de mercado. Estabelece grande capacidade de produção nos países centrais, de tal forma a atender a demanda dos países desenvolvidos e manter o poder de definir o preço e conquistar novos mercados e obter maior retorno financeiro no menor tempo possível.

Por sua vez, as grandes multinacionais estão também organizando institutos sem fins lucrati-

vos, voltados para pesquisa e desenvolvimento de vacinas, com foco em produtos de interesse para os países em desenvolvimento, como os orientados para doenças tropicais negligenciadas, infecciosas e parasitárias. Tais iniciativas denotam o interesse das multinacionais em melhorar sua imagem junto à sociedade. Alguns desses institutos, como o MSD Wellcome Trust Hilleman Laboratories¹⁶ criado em 2009 pela Wellcome Trust e pela Merck & Co. e o Instituto Novartis de Doenças Tropicais¹⁷, já têm reconhecimento público de suas contribuições.

Tabela 1. Cobertura vacinal segundo o tipo de vacina e região, por ano. Brasil, 1995, 2000 e 2005. Dados Estatísticos e comentários.

Vacina	Ano	Brasil	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro Oeste
Tetravalente	1995 (DPT)	80,5	66,1	69,5	97,8	86,2	64,7
	2000 (DPT)	94,7	78,1	89,9	99,8	101,3	97,1
	2005	95,4	91,7	93,8	95,6	99,5	99,7
Poliomielite (rotina)	1995	77,8	50,8	70,3	94,1	86,3	58,9
	2000	101,4	105,9	97,2	102,1	101,3	110,7
	2005	97,8	95,5	96,1	98,6	99,3	102,7
BCG	1995	103,6	102,4	102,4	112,6	96,4	86,2
	2000	111,7	111,7	114,3	110,7	106,9	116,0
	2005	106,5	115,1	107,6	103,3	103,7	110,6
Hepatite B	1995	10,5	39,2	-	5,4	30,7	0,3
	2000	91,1	72,2	85,7	98,2	97,0	88,9
	2005	91,3	85,3	89,2	93,2	95,9	92,4
Tríplice Viral	1995 (Sarampo)	86,9	88,6	81,4	93,9	87,1	79,6
	2000 (Sarampo)	105,4	109,6	105,9	106,8	104,0	91,7
	2005	99,7	96,5	100,7	99,0	99,2	105,4

Quadro 1. Fusões e aquisições de empresas no período de 1999 a 2010.

1999	Fusão da Astra da Suécia com o grupo Zeneca do Reino Unido.
1999	Compra pela Aventis do Pasteur Merieux Connaught, formando Aventis Pasteur.
2001	Fusão dos laboratórios Glaxo e Smith Kline, formando a GSK.
2004	Compra pela Sanofi do laboratório Aventis Pasteur, formando Sanofi Pasteur.
2006	Compra pela Novartis da Chiron Corporation.
2006	Compra pela Crucell dos laboratórios Berna Biotech/Suíça e SBL/Suécia.
2009	Compra pela Roche/Suíça da empresa Gennetech.
2009	Compra pela Pfizer do laboratório Wyeth.
2009	Compra pela Sanofi Pasteur do laboratório Panacea, na Índia.
2009	Fusão da Merck & Co. com a Schering-Plough.
2010	Compra pela Sanofi Pasteur do laboratório Shanta Biologics/Índia.

Atualização da situação mundial da inovação tecnológica de vacinas

Nas últimas décadas, o advento da biotecnologia moderna e o desenvolvimento de vacinas derivadas de tecnologia DNA recombinante e outras abordagens tecnológicas abriram perspectivas e possibilidades econômicas, motivando laboratórios multinacionais a fazerem grandes investimentos em inovação tecnológica de vacinas.

As novas vacinas de alto valor agregado: o preço da vacina hepatite B recombinante era de US\$ 120,00 nos inícios da década de 1980; a vacina de pneumococos conjugada heptavalente custa ainda hoje US\$ 55,00 a dose para o programa de imunizações dos USA e requer quatro doses para imunização completa; a vacina HPV custa US\$ 120,00 a dose nos USA e requer três doses para imunização completa. As grandes multinacionais têm conseguido alto lucro e rápido retorno dos investimentos em inovação tecnológica. Chegam a ter 22% do seu faturamento dedicado à inovação tecnológica, o que lhes permite lançar novos produtos quase que anualmente. Somente os laboratórios europeus fazem investimento anual em inovação tecnológica de 1,4 bilhão de euros.

Na estratégia global de operar atividades que propiciam grandes retornos, as multinacionais deixam de produzir vacinas tradicionais de preço muito menor, criando riscos de desabastecimento do mercado mundial. De fato, os laboratórios de países em desenvolvimento, especialmente os laboratórios da Índia, passaram a manufaturar tais produtos de menor valor agregado, mas essenciais para prevenção de doenças imunopreveníveis que hoje representam mais de 60% da demanda do Unicef e do Fundo Rotatório da Opas/OMS¹⁸.

Outros atores também têm desenvolvido importantes atividades em inovação tecnológica de vacinas. Dentre várias instituições, citamos a OMS e o NIH:

(1) Organização Mundial da Saúde (OMS)⁶: participa ativamente das atividades de inovação tecnológica de vacina. Destacamos algumas:

- O Departamento de Vacinas e Biológicos coordena as atividades de padronização biológica e tem na publicação especializada *WHO Technical Report Series* um instrumento fundamental para disseminação global das especificações e normas de produtos biológicos, padrões de referência mundial, *guidelines* sobre temas relacionados aos produtos biológicos, além dos requerimentos de todas as vacinas aprovadas para uso de forma global;

- O programa Initiative for Vaccine Research (IVR), cuja missão é orientar, proporcionar visão, apoio e facilitação de desenvolvimento de novas vacinas, importantes para a Saúde Pública;

- O Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization é o principal órgão de assessoria da OMS em vacinas e imunização, com a função de fornecer orientação e recomendações para os Departamentos de Imunização, Vacinas e Biológicos da OMS, sobre política e estratégia geral quanto a tecnologias, pesquisa e desenvolvimento para a utilização das vacinas.

(2) National Institute of Health (NIH)¹⁹: com vinte institutos de pesquisa e sete centros especializados, é a principal instituição de pesquisa e desenvolvimento de vacinas do mundo, tendo sido responsável por numerosas descobertas. O *Jordan Report*, publicado pela última vez em 2007, foi o guia mais importante para os estudiosos de vacinas; era parte das atividades do National Institute of Allergy and Infectious Diseases, parte do NIH. Em sua estrutura, abriga um instituto dedicado especificamente para pesquisa e desenvolvimento da vacina contra HIV, o Vaccine Research Center, criado em 2001.

Outras instituições, como o Instituto Internacional de Vacinas (IVI)²⁰, sediado em Seul/Coreia; o PATH²¹, sediado em Seattle (EUA); The International Aids Vaccine Initiative (IAVI)²², criada em 1996, com o objetivo principal de desenvolver uma vacina segura e eficaz contra Aids; e o Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR)²³ vêm desempenhando um papel importante na inovação tecnológica de novas vacinas.

Além disso, centenas de firmas de biotecnologia e instituições de pesquisa e departamentos em universidades públicas e privadas desenvolvem projetos de pesquisa básica e de inovação tecnológica de vacinas, tornando-se clara a tendência da adoção da biotecnologia mais avançada. Estão em processo avançado de desenvolvimento as novas metodologias de produção da vacina da *influenza* por tecnologia DNA recombinante, em detrimento do uso do ovo embrionado, que requer longo tempo e tem pouco rendimento de produção; bem de outras vacinas ainda não disponíveis, como a vacina contra malária, dengue, RSV, HIV e outras.

Outras iniciativas incluem estudos de vias alternativas de vacinação como intradérmica para várias vacinas, via aerossol, oral, esparadrapo e outras, como os dispositivos de injeção sem agulha²⁴. O uso de agulhas na vacinação pode em algumas situações causar acidentes, requer pessoal treinado para aplicação correta e é conside-

rado método agressivo, criando temor nas crianças e constrangimentos para a mãe ou pessoa que acompanha a criança na vacinação. Além disso, o resíduo das agulhas utilizadas é um risco pela possibilidade de reutilização e tem problemas de descarte seguro.

Situação nacional de inovação tecnológica de vacinas

Nos últimos anos, o Ministério da Saúde vem apoiando fortemente as atividades de inovação tecnológica. Vários fóruns foram criados buscando maior discussão, com maior número de atores, desenvolvendo propostas específicas, como o programa de inovação tecnológica de vacinas (Inovacina)^{25,26}. Essas iniciativas propiciaram a formalização de políticas públicas voltadas para fortalecimento da área e de mecanismos legais de apoio para o envolvimento das empresas privadas nas atividades de inovação tecnológica e parcerias público-privadas.

A Secretaria de Ciência e Tecnologia de Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde vem desenvolvendo e coordenando ações que buscam o fortalecimento da capacitação tecnológica nacional em imunobiológicos e medicamentos. Nesse esforço, além de aumentar o orçamento e o financiamento para vários projetos de inovação tecnológica de vacinas e de serviços, vem trabalhando para buscar integrar esforços governamentais nessa área. Em maio de 2008, foi criado o Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (GECIS), organizado em grupos de trabalho em ações transversais, que buscam formas de obter isenção de impostos, o uso do poder de compra do governo e a regulação de biofarmacêuticos.

Em 2002, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) criou o Programa de Desenvolvimento Tecnológico de Insumos em Saúde (PDTIS), como um programa indutor de inovação tecnológica. O PDTIS priorizou inicialmente projetos de vacinas de tecnologia recombinante, e num segundo momento ampliou o apoio para outras tecnologias e atividades relacionadas ao desenvolvimento de vacinas. Destacam-se os projetos das vacinas recombinante contra dengue, leptospirose, anti-helmíntica bivalente contra esquistossomose e fasciolose, a partir do antígeno recombinante Sm14 e desenvolvimento de vacinas inativadas contra flavivírus.

Bio-Manguinhos/Fiocruz também vem investindo fortemente em inovação tecnológica. Em 2010, a atividade é desenvolvida por um grupo

de 140 profissionais, dos quais 12 doutores e cinquenta mestres. Desenvolve 35 projetos, alguns em fase de estudos clínicos de fase II, como as vacinas contra meningite meningocócica sorogrupos B e C conjugada.

Portanto, em âmbito tanto internacional quanto nacional, está havendo maior conscientização da importância do papel da inovação tecnológica no contexto da capacidade em responder às demandas da saúde das populações – e para as multinacionais, a possibilidade de aumentar seus lucros e domínio do mercado.

No entanto, apesar das iniciativas governamentais de fortalecimento da área, um indicador do estágio de desenvolvimento da inovação tecnológica, que é o número de patentes obtidas pelos pesquisadores, é ainda muito baixo, quando comparado com países centrais. Também é baixa a exploração das poucas patentes concedidas, e da mesma forma é baixa a procura por alternativas tecnológicas que superem as barreiras patentárias, em decorrência da baixa capacidade científica e tecnológica da área no país.

Evolução dos requerimentos da regulação

As normas de Boas Práticas – de fabricação (BPF), de laboratório (BPL), clínicas (BPC) e outras – são instrumentos básicos e essenciais para inovação tecnológica e produção de biológicos. Nos anos mais recentes, as agências reguladoras da área de saúde, de forma contínua e permanente, têm aumentado as exigências, os requerimentos e normas, tornando as atividades de desenvolvimento tecnológico e de produção muito complexas.

Nas últimas décadas, no Brasil e em todo o mundo foram desaparecendo os pequenos laboratórios de produção de vacinas, incapazes de acompanhar e atender às novas exigências reguladoras, corroborando a necessidade de altos investimentos requeridos para manutenção, modernização e novas instalações capazes de atender às características exigidas pela OMS e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)^{6,27}.

O processo de inovação tecnológica de vacinas é muito demorado, bastante complexo, de alto custo e resultado incerto^{2,19}. As várias etapas têm requerimentos próprios, sendo necessárias equipes multidisciplinares e instalações laboratoriais distintas para cada etapa e incluem complexas etapas de validação de metodologias, equipamentos, instalações e tudo que tiver envolvimento no processo de desenvolvimento.

As vacinas que estão sendo aplicadas na rotina de vacinação também estão sujeitas a monitoração permanente pelo programa de farmacovigilância do produtor, do PNI, que verifica as conformidades e o cumprimento das exigências reguladoras. A confiabilidade dos dados sobre a segurança de uma vacina é obtida somente com o programa de farmacovigilância ativo, monitorando a população-alvo durante vários anos de aplicação da vacina. Se as informações obtidas na pós-comercialização indicarem algum problema, é obrigação do fabricante buscar o aperfeiçoamento da qualidade da vacina, para adequá-la às normas e exigências reguladoras²⁷. Na medida em que a OMS faz revisão dos requerimentos, tornando-os muito mais exigentes, a Anvisa também segue a mesma normativa, como é o caso da Consulta Pública nº 3, de 13/01/2009, para revisão das BPF²⁸.

Evolução dos requerimentos de estudos clínicos

Os estudos clínicos, essenciais para inovação tecnológica de uma vacina, são atividades altamente especializadas. A confecção dos protocolos de estudos clínicos requer um grupo de peritos com grande experiência para submeter e receber a aprovação do comitê de ética institucional e posteriormente da Anvisa²⁷, onde os estudos clínicos são registrados. Dependendo do tipo do estudo clínico, o protocolo também deve ser aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (Conep)²⁹. A Conep publicou uma série de resoluções – começando com a Resolução nº 196/1996 – que constituem a base ética para os estudos clínicos no Brasil.

A Declaração de Helsinque³⁰, publicada pela Associação Médica Mundial em 1964, é uma referência para questões de ética em estudos clínicos. Uma das questões críticas é o uso de placebo, e na sua revisão de 2008 o admite em determinadas situações. A Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1.885, de 23/10/2008, e a do Conselho Nacional de Saúde nº 404, de 01/08/2008, não aceitaram essa modificação e proibiram o uso de placebo existindo tratamento para a condição em estudo, sem exceções; essas exigências rigorosas criam grandes dificuldades para interpretação dos resultados dos estudos clínicos.

A alternativa é aumentar os estudos pré-clínicos, desenvolver metodologias laboratoriais mais sensíveis, buscando dados de segurança e imunogenicidade antes dos estudos clínicos, e estes deverão incluir maior número de voluntá-

rios e aumentar o período do estudo para atender às novas exigências estatísticas, atualmente muito mais rigorosas.

A OMS/Unesco criou, em 1949, The Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS)³¹, do qual participam mais de sessenta entidades internacionais, com o objetivo de discutir a ética e a bioética e sendo um fórum importante de discussão e harmonização das normas de estudos clínicos³¹.

Existem outros organismos que têm importante papel nessa área, como The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)³², criado por EUA, Japão e países da Comunidade Europeia, que entre outras questões trata da harmonização no registro de produtos, e Brighton Collaboration³³, que centra suas discussões em informações de alta qualidade sobre a segurança de vacinas humanas³⁴. Os documentos da Brighton Collaboration são revisados pelo Grupo de Trabalho sobre Farmacovigilância em vacinas do CIOMS/WHO, no qual organismos internacionais, agências reguladoras e produtoras de vacinas estão representados, inclusive Bio-Manguinhos/Fiocruz.

A Opas publicou em 2005 o Documento das Américas, que contém as recomendações para Boas Práticas Clínicas a serem seguidas nas Américas³⁵, sendo similar ao ICH³².

A área de estudos clínicos ainda é incipiente no país, necessitando de investimentos e preparação de recursos humanos especializados nas instituições que realizam pesquisa clínica, instâncias de análise e decisão, como os comitês de ética institucional e também as autoridades reguladoras. Para fortalecer essa área, em 2006 foi criada a Rede de Estudos Clínicos pelo Ministério da Saúde, mas ela ainda não conseguiu estabelecer projetos catalisadores, por dispor de poucos recursos financeiros.

A Resolução RDC nº 4/Anvisa de 10/02/2009²⁷ é um Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas³⁵, e sua implementação deverá aperfeiçoar esta atividade, através de trabalhos educativos e eventualmente de sanções.

O aumento da complexidade e das exigências para a realização dos estudos clínicos deveria ser contrabalançado por uma preocupação com a operacionalidade e a viabilidade da aplicação das normas, para não inibir o desenvolvimento desta área, pelo excesso de exigências e normas. Neste cenário complexo, deveria ser estabelecido um canal de diálogo efetivo entre a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional

de Saúde (Conep/MS) (www.conselho.saude.gov.br) e a Comissão de Ética local e os centros de pesquisa clínica, para melhor encaminhamento dos problemas existentes.

Discussão

Nos últimos anos, verificamos uma grande mobilização internacional por vacinas e vacinações, apresentando como resultado a introdução de novas vacinas nos programas nacionais de vacinação, o aumento do acesso à vacinação de populações carentes, aumento da cobertura vacinal e a eliminação e prevenção de doenças imunopreveníveis em patamares nunca atingidos.

As Metas de Desenvolvimento do Milênio estabelecidas em 2000 pela Assembleia Geral das Nações Unidas, com a participação de 191 países, que subscreveram o documento, definem algumas metas para serem alcançadas até o ano 2015, para as quais as vacinas e vacinações desempenharão papel fundamental para o seu alcance, que é a diminuição em dois terços da atual taxa de mortalidade infantil de 42,64 mortes/1.000 nascimentos.

Neste cenário, ainda existem grandes desafios a serem enfrentados de forma mais efetiva:

(1) Melhoria do acesso às vacinas e vacinações – nos últimos anos, com a criação da GAVI⁷, houve um aumento considerável do acesso às vacinas e vacinações, especialmente das populações mais pobres. O grande desafio que a GAVI⁷ deve equacionar para o futuro é relacionado com a sustentabilidade e continuidade dos programas de vacinação desses países mais pobres do mundo depois que o financiamento atual for descontinuado. Para esta finalidade, introduziu o pagamento de uma pequena parcela do custo da vacina (*co-payment*). No entanto, a forma mais eficiente e permanente seria a conscientização da importância da vacinação pelos políticos e pelos governantes para sua completa adoção, dotando o programa com recursos orçamentários e financeiros suficientes para sua operacionalização. Outra questão importante tem a ver com a baixa adesão aos programas de vacinação de países em desenvolvimento, não contemplados pela GAVI⁷. É necessário buscar formas de conscientização e convencimento para fortalecimento dos programas de vacinação nesses países.

(2) A inovação tecnológica – o aumento de investimentos em inovação tecnológica, tanto pelas grandes multinacionais como pelos gover-

nos dos países, sobretudo dos desenvolvidos, permitem uma perspectiva muito otimista em relação à descoberta de novas vacinas importantes para a Saúde Pública. Entretanto, o alto custo dessas vacinas limitará o seu acesso para as populações de países menos desenvolvidos. Somente quando o monopólio de produção for quebrado, com a entrada de outros produtores, e quando houver equilíbrio entre a demanda e a oferta, teremos a diminuição de preços a valores compatíveis com os orçamentos dos países em desenvolvimento.

(3) Em anos recentes, o governo federal está voltando suas preocupações para inovação tecnológica. Ainda assim, o investimento em inovação tecnológica de vacinas é muito pequeno quando comparado com o realizado em países desenvolvidos. Este fato, aliado aos enormes investimentos realizados pelas multinacionais, resulta em uma perspectiva de manutenção da dependência tecnológica do país. É necessário rever a política dessa área, reforçando as instituições de ponta, com instalações, equipamentos e recursos humanos especializados, priorizando as vacinas em desenvolvimento, com foco na sua importância para a Saúde Pública.

(4) O aumento da complexidade reguladora – as iniciativas de harmonização e padronização de normas e requerimentos no âmbito internacional, lideradas pelos países centrais, muitas vezes extrapolam aspectos reguladores e constroem as legislações existentes nos países emergentes, especialmente na área de estudos clínicos e propriedade intelectual. A necessidade dos laboratórios produtores de atender às novas normas e exigências os obriga a rever o seu planejamento institucional para adequação e busca de conformidade. Também é necessário estabelecer um diálogo com as autoridades reguladoras, buscando uma estratégia que atenda a ambos os lados, incluindo a discussão sobre custo-benefício.

(5) O aumento da complexidade na implementação dos estudos clínicos pode resultar em maior dificuldade ou mesmo inviabilizar a inovação tecnológica de novas vacinas. Também nesta área é necessário abrir um diálogo entre todas as instâncias envolvidas. Considerando o elevado investimento realizado pelas grandes multinacionais em inovação tecnológica, ainda por muitos anos os laboratórios produtores dos países em desenvolvimento, como o Brasil, continuarão, com raras exceções, dependentes dos grandes laboratórios para incorporar tecnologias de produção de novas vacinas.

Conclusão

O grande avanço dos programas de vacinação em todo o mundo, atingindo altas coberturas com as vacinas tradicionais e em alguns países com a introdução de novas vacinas de alto valor agregado, vem salvando vidas de milhares de crianças de doenças imunopreveníveis, tornando possível atingir as Metas do Milênio. O papel desempenhado por algumas instituições multilaterais como OMS, Unicef, Opas; e instituições não governamentais, como a GAVI, com apoio financeiro da BMGF, vem tornando possível a globalização das vacinações, inclusive a introdução de novas vacinas nos países mais pobres do mundo. No entanto, a sustentabilidade e a continuação dos programas de vacinação nesses países permanecem ainda não solucionadas. Possivelmente, as autoridades governamentais e a sociedade como um todo nesses países deverão se conscientizar mais da importância da vacinação, para gradualmente aumentarem o orçamento dedicado a essas atividades.

Os grandes laboratórios multinacionais estão investindo maciçamente em inovação tecnológica de novas vacinas, o que possibilitará o lançamento de novas importantes vacinas, de alto valor agregado. Será muito importante que o governo brasileiro reforce os investimentos em inovação tecnológica e mantenha a política de introduzir novas vacinas, com a incorporação da respectiva tecnologia de produção pelos laboratórios nacionais, de tal forma a possibilitar a manutenção da capacitação tecnológica e a produção desses insumos estratégicos para a Saúde Pública no país.

Colaboradores

A Homma, RM Martins, MLF Leal, MS Freire e AR Couto participaram igualmente de todas as etapas da elaboração do artigo.

Referências

- Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders & Elsevier; 2008. p. 1-16.
- Homma A, Martins RM, Jessouroum E, Oliva O. Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas. *Historia Ciências Saúde – Manguinhos* 2003; 10(Supl.2):671-696.
- Offit PA. *Vaccinated: one man's quest to defeat the world's deadliest diseases*. New York: Harper Collins; 2008.
- World Health Organization (WHO)/Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef)/World Bank. *State of the world's vaccines and immunization*. 3rd ed. Geneva: WHO; 2009.
- Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef). [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: <http://www.unicef.org/brazil/pt/overview.html>
- Organização Mundial da Saúde (OMS). [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: <http://www.who.int/es/>
- Global Alliance (GAVI). [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5] Disponível em: <http://www.gavialliance.org/index.php>
- The Bill & Melinda Gates Foundation. [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: www.gatesfoundation.org/
- Advance Market Commitment (AMC). [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: <http://www.vaccineamc.org/>
- PneumoAction. [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 05]. Disponível em: <http://www.preventpneumo.org/index.cfm>
- Global Health Alliance, Bill & Melinda Gates Foundation. [site na Internet]. 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: <http://www.wghalliance.org/content/bill-and-melinda-gates-foundation>
- The World Economic Forum (WEF). [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: <http://www.weforum.org/en/index.htm>
- Instituto Sabin. [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: <http://institutosabin.org.br/>
- Organização Pan-Americana da Saúde (Opas)/Organização Mundial da Saúde (OMS). Programa de vacinação. [Documento na Internet]. 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: http://http://www.who.int/pmnch/media/publications/opportunidades_port_chap3_9.pdf
- Pan American Health Organization (PAHO)/World Health Organization (WHO). *Immunization newsletter: The ProVac Initiative*. Washington: PAHO; 2009. [Documento na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: <http://www.paho.org/English/AD/FCH/IM/sne2805.pdf>
- Scaramuzzo M. *Valor Econômico* 2010; 5 abr. [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: <http://www.valoronline.com.br>
- Novartis Institute for Tropical Diseases (NITD). [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: <http://www.novartis.com/research/nitd/index.shtml>
- Milstien JB, Kaddar M. The role of emerging manufacturers in access to innovative vaccines of public health importance. *Vaccine* 2010; 28:2115-2121.
- National Institutes of Health. *The Jordan Report*. Bethesda, U.S.: Department of Health and Human Services; 2002.
- International Vaccine Institute. [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: <http://www.ivi.org/>
- PATH: a catalyst for global health. [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: www.path.org/
- International Aids Vaccine Initiative. [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: www.iavi.org
- Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR). [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: <http://wrair-www.army.mil/>
- Weniger BG, Papania MJ. Alternative vaccine delivery methods. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders & Elsevier; 2008. p. 1357-1392.
- Azevedo N, Gadelha CAG, Ponte CF, Trindade C, Hamilton W. *Inovação em Saúde*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2007.
- Carvalho JR, Temporão JG, Homma A, Gondo HG. Programa Nacional de Competitividade em Vacinas (Inovacina). In: Buss PM, Temporão JG, Carvalho JR, organizadores. *Vacinas, soros & imunizações*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2005. p. 269-282.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Resolução RDC nº 4*, de 10 de fevereiro de 2009. Brasília: Anvisa; 2009.
- Brasil. Consulta Pública nº 3, de 13 de janeiro de 200. Resolução-RDC que dispõe sobre boas práticas de fabricação de medicamentos (revogação da RDC 210/03). *Diário Oficial da União* 2009; 13 jan.
- Brasil. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (Conep). [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: www.conep.saude.br
- Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinque. 1964 [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: www.fhi.org
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Geneva: CIOMS; 2002.
- The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: www.ich.org
- Brighton Collaboration. [site na Internet] 2010. [acessado 2010 abr 5]. Disponível em: www.brightoncollaboration.org

34. Bonhoeffer J, Bentsi-Entchill A, Chen RT, Fisher MC, Gold MS, Hartman K, Heining U, Hoet B, Jefferson T, Khuri-Bulos N, Kohl KS, Marcy SM, Nalin D, Pless R, Sanabria-Rojas H, Sleeman K, Wise R. Brighton Collaboration Methods Working Group: Guidelines for collection, analysis and presentation of vaccine safety data in pre and post licensure clinical studies. *Vaccine* 2009; 27(16):2282-2288.
35. Organização Pan-Americana da Saúde (Opas)/Organização Mundial da Saúde (OMS)/Rede Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. *Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas*. Brasília: Opas/OMS; 2005.

Artigo apresentado em 9/4/2010

Aprovado em 25/6/2010

Versão final apresentada em 13/7/2010