

**Tendências internacionais e oportunidades
para o desenvolvimento de competências
tecnológicas na indústria brasileira de vacinas**

André Landim, Vitor Pimentel, Renata Gomes
e João Paulo Pieroni

<http://www.bndes.gov.br/bibliotecadigital>

Tendências Internacionais e Oportunidades para o Desenvolvimento de Competências Tecnológicas na Indústria Brasileira de Vacinas

André Landim
Vitor Pimentel
Renata Gomes
João Paulo Pieroni*

Resumo

Na última década, o mercado de vacinas voltou a figurar entre os segmentos de maior dinamismo da indústria farmacêutica mundial. O avanço da biotecnologia moderna contribuiu decisivamente para o desenvolvimento de vacinas inovadoras e retorno do interesse das grandes multinacionais. O elevado crescimento abre espaço, ainda, para uma ampliação da presença das empresas localizadas em mercados emergentes no renovado mercado de vacinas.

No Brasil, a existência de uma base industrial expressiva aliada à tendência de incorporação de novas vacinas ao calendário básico de imunização

* Respectivamente, engenheiro, economista, engenheira e gerente setorial do Departamento de Produtos Intermediários Químicos e Farmacêuticos da Área Industrial do BNDES. Os autores agradecem os comentários de Maurício Neves, Pedro Palmeira, Tânia Tinoco, Carla Reis e Filipe Lage. Eventuais erros remanescentes são de responsabilidade exclusiva dos autores.

representa uma oportunidade para o fortalecimento dos produtores locais. Este trabalho tem como objetivos mapear tendências de mercado e identificar estratégias para incorporação de tecnologias prioritárias na indústria brasileira de vacinas.

Introdução

A indústria mundial de vacinas atravessa um novo e mais dinâmico período. Impulsionado pelo desenvolvimento de produtos de alto valor agregado para necessidades não atendidas em saúde, o segmento de vacinas voltou a figurar entre os mais promissores para a indústria farmacêutica mundial.

Até o ano 2000, as grandes companhias farmacêuticas e as empresas de biotecnologia viam o mercado de vacinas com limitadas oportunidades para geração de receitas. A existência de muitos produtos maduros com preços baixos e o elevado poder de barganha dos governos de países em todo o mundo, aliados ao fato de que, em geral, o que se busca é proteção vacinal para toda a vida do indivíduo, contribuíram para a redução da atratividade da indústria.

A recente mudança no mercado de vacinas, caracterizada pelo retorno do interesse das grandes companhias farmacêuticas, pode ser atribuída, em grande parte, à maturação das descobertas ocorridas na área da biotecnologia nas décadas de 1980 e 1990. A nova trajetória tecnológica e o maior conhecimento dos mecanismos biológicos e do sistema imunológico humano permitiram a remoção de muitas das barreiras técnicas que limitavam o desenvolvimento de novas vacinas.

O renovado interesse da indústria fica ainda mais evidente quando considerado o atual processo de expiração de patentes de medicamentos líderes em vendas, com consequente diminuição de receitas em função da competição de genéricos. O desenvolvimento e a produção de vacinas para a prevenção e, mais recentemente, tratamento de doenças como meningite e câncer surgem como uma fonte alternativa de receita, atraindo a atenção das grandes companhias farmacêuticas.

No Brasil, desde a criação do Programa Nacional de Imunização (PNI) em 1973, houve um significativo investimento estatal em laboratórios públicos para a produção de vacinas. Atualmente, os dois principais produtores nacionais, o Instituto Butantan e o Instituto de Imunobiológicos da Fiocruz

(Bio-Manguinhos), atendem à quase totalidade da demanda do Ministério da Saúde.

Apesar do reconhecimento internacional do sucesso brasileiro nas ações de imunização, a sustentabilidade do PNI diante da demanda da sociedade pela inclusão dos novos desenvolvimentos da indústria de vacinas representa um grande desafio às autoridades de saúde no país. Esse cenário exige a capacitação tecnológica e competitiva para o desenvolvimento e produção local dos novos produtos. Dessa forma, abre-se uma oportunidade para internalizar competências tecnológicas nos produtores locais ao mesmo tempo em que se amplia o atendimento às necessidades de saúde.

Este trabalho tem como objetivos mapear as tendências de mercado e identificar estratégias e plataformas tecnológicas prioritárias para apoio na indústria brasileira de vacinas. Ele representa a continuidade de uma série de estudos realizados pelo BNDES para orientar sua atuação na construção de competências produtivas e de inovação em biotecnologia na indústria farmacêutica brasileira.¹ O segmento de vacinas foi selecionado por sua relevância no grupo de produtos biotecnológicos e pelo potencial de aproximação da atual fronteira tecnológica, bem como sua grande interface com o atendimento das necessidades de saúde da população brasileira.

Para isso, a equipe do BNDES realizou entrevistas com os principais atores da indústria brasileira de vacinas (Ministério da Saúde, Anvisa e laboratórios públicos) e empreendeu uma breve revisão bibliográfica sobre as principais tendências tecnológicas e de mercado no segmento de vacinas.

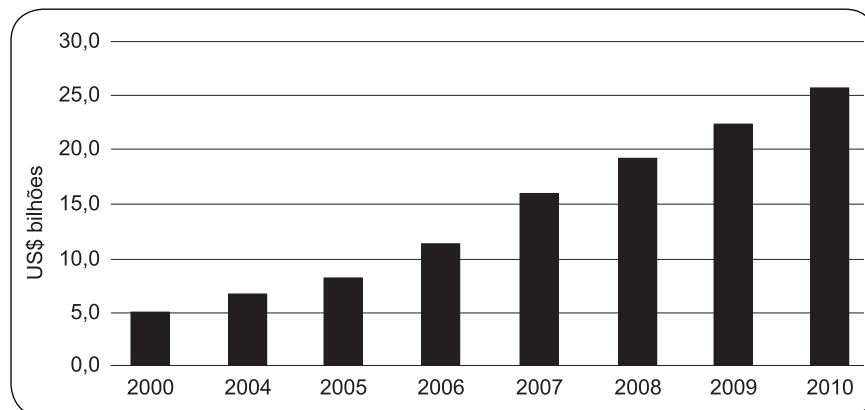
O texto encontra-se assim dividido: depois desta introdução, são discutidas as principais tendências do mercado mundial de vacinas. A terceira seção aborda os processos de P&D e de produção de vacinas, além das tecnologias existentes. As principais tendências tecnológicas são descritas na quarta seção. Direcionando o olhar para o mercado brasileiro, a quinta seção aborda aspectos do mercado e da indústria de vacinas no Brasil, como a base industrial existente e os principais produtos em desenvolvimento. A sexta seção busca inferir o estágio tecnológico atual dos produtores públicos e perspectivas de investimentos. A sétima expõe considerações finais e propostas para atuação do BNDES.

¹ Reis *et al.* (2009); Reis, Pieroni e Souza (2010); Reis, Landim e Pieroni (2011).

Mercado mundial de vacinas

O mercado mundial de vacinas² cresceu cinco vezes na última década, atingindo cerca de US\$ 25 bilhões em 2010. O elevado crescimento (17% ao ano) se deve, em grande parte, à introdução de produtos inovadores e evidencia o maior dinamismo do mercado de vacinas em relação ao farmacêutico, que cresceu 9% a.a na última década. O Gráfico 1 mostra a evolução do mercado mundial de vacinas.

Gráfico 1 | Mercado mundial de vacinas



Fontes: Kamara; Kaddar (2010); Evaluate Pharma (2011).

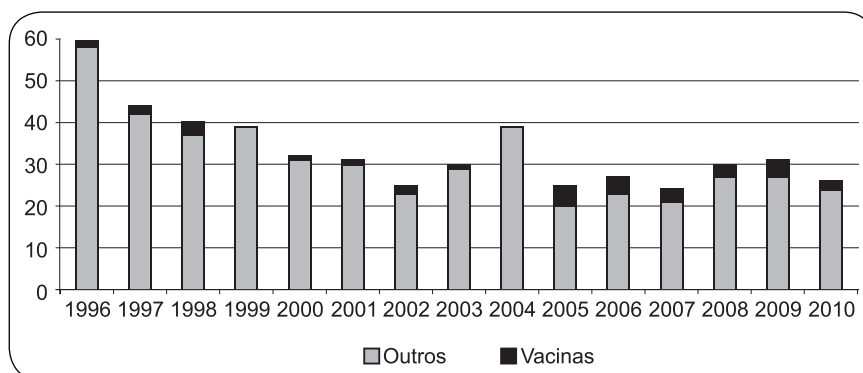
A retomada do crescimento da indústria de vacinas surge em um contexto de queda de rentabilidade do mercado de medicamentos, principalmente em função do processo de expiração de patentes de produtos importantes, do aumento da concorrência dos medicamentos genéricos e da queda da produtividade dos investimentos em P&D [Reis; Landim; Pieroni (2011)].

Apesar da queda da produtividade de P&D de medicamentos, expressa na redução do número de novos medicamentos aprovados pelo *Food and*

² Vacinas são produtos biológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculados, são capazes de induzir imunidade e proteger contra a doença causada pelo agente infeccioso que originou o antígeno. As vacinas podem ser virais ou bacterianas, variando de acordo com o agente causador da doença (Anvisa). Nesse texto, também será utilizado o termo imunobiológicos como sinônimo de vacinas.

Drug Administration (FDA), observa-se o crescimento substancial da participação das vacinas no total de novos produtos aprovados. Esse percentual passou de 3% no período 1996-2004 para 13% entre 2005 e 2010, quando 21 vacinas foram lançadas no mercado (Gráfico 2).

Gráfico 2 | Novos medicamentos aprovados pelo FDA



Fonte: Peng (2011).

Além de maior número de produtos lançados, as novas vacinas têm alto valor agregado e podem ser incluídas na categoria de medicamentos *blockbusters*, com vendas anuais superiores a US\$ 1 bilhão, como pode ser observado no Quadro 1. Esse movimento tem contribuído para um aumento da participação relativa do mercado de imunobiológicos no mercado farmacêutico global. Em 2010, a participação chegou a 3,6%, a quarta maior entre todas as classes de produtos, atrás apenas de oncológicos, antidiabéticos e antirreumáticos [Evaluate Pharma (2011)].

Do ponto de vista da estrutura de mercado, o segmento de vacinas pode ser considerado um oligopólio, com elevado grau de concentração. As cinco principais empresas detêm cerca de 88% do mercado (Gráfico 3).

Espera-se que a concentração do segmento se mantenha nos próximos anos, em função das barreiras à entrada impostas pelos elevados investimentos necessários para o desenvolvimento e a produção de imunobiológicos e registro de produtos similares. Vale ressaltar que no segmento de vacinas e outros produtos biológicos, de maneira geral, é necessária a realização de testes clínicos comparativos em relação ao produto de referência para ob-

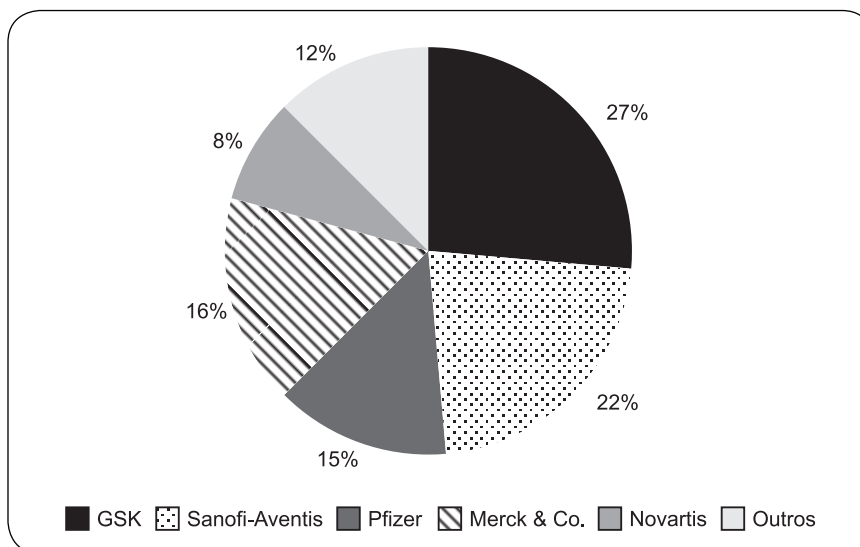
tenção de registro de um similar, o que eleva significativamente o custo da estratégia imitativa.³

Quadro 1 | Vacinas mais vendidas no mundo (2010)

Produto	Nome genérico	Companhia	US\$ bilhões
Pevnar 13	Vacina pneumocócica	Pfizer (Wyeth)	2,4
PENTAct-HIB	DTPw, Hib e pólio	Sanofi-Aventis	1,3
Fluzone	<i>Influenza</i>	Sanofi + Sanofi Pasteur MSD	1,3
Vacina contra hepatites	Vacina contra hepatites A e B	GSK	1,1
Pediatric	DTP, Hib e pólio	GSK	1,1

Fonte: Evaluate Pharma (2011).

Gráfico 3 | Participação no mercado mundial de vacinas – 2010 (%)



Fonte: Pharma (2011).

³ Conforme será abordado mais adiante, os produtos biológicos são moléculas muito maiores e mais complexas do que aquelas obtidas por síntese química; por esse motivo, os biossimilares requerem testes clínicos, o que é dispensado para os genéricos sintéticos, para os quais basta a realização de testes de bioequivalência em laboratório.

Impulsionado pelo crescente potencial do mercado, o segmento de vacinas passou por um intenso período de fusões e aquisições nos últimos anos, o que resultou na entrada de três grandes multinacionais (Johnson & Johnson, AstraZeneca e Novartis). Por outro lado, as companhias já com atuação em imunobiológicos buscaram reafirmar sua posição com a aquisição de outras empresas, a fim de ampliar sua participação de mercado ou seu acesso a novas tecnologias. O Quadro 2 exibe algumas das principais transações ocorridas entre 2005 e 2010.

Quadro 2 | Aquisições na indústria de vacinas

Adquirente	Adquirido	Valor (US\$ milhões)	Objetivo	Ano
Novartis (Suíça)	Chiron (EUA)	5.400	Entrada no mercado de vacinas	2005
GSK (Reino Unido)	ID Biomedical (Canadá)	1.700	Liderança no mercado de vacinas para <i>influenza</i> e expansão no mercado norte-americano	2005
GSK (Reino Unido)	Corixa (EUA)	300	Fortalecimento em P&D e ampliação de <i>pipeline</i>	2005
Pfizer (EUA)	Powder Med (Reino Unido)	300	Incorporar nova plataforma tecnológica e ampliação de <i>pipeline</i> em <i>influenza</i> e doenças virais crônicas	2006
AstraZeneca (Reino Unido)	MedImmune (EUA)	15.600	Entrada no mercado de vacinas	2006
Sanofi Pasteur (França)	Acambis (Reino Unido)	549	Ampliação de <i>pipeline</i> , desenvolvimento de nova vacina contra a gripe, contratos de longo prazo para fornecimento de vacinas para governos	2008
Sanofi Pasteur (França)	Shantha Biotechnics (Índia)	781	Ampliação de <i>pipeline</i> e crescimento em mercados emergentes	2009
Johnson&Johnson (EUA)	Crucell (Suíça)	2.400	Entrada no mercado de vacinas, aquisição de plataformas tecnológicas, desenvolvimento de outros medicamentos biológicos	2010

Fonte: Elaboração própria.

Mesmo com a entrada de novos competidores, a tendência é de que apenas um pequeno número de empresas tenha condições de aproveitar as oportunidades de crescimento do mercado de vacinas nos próximos anos.

Do ponto de vista da demanda, o mercado de vacinas pode ser dividido em dois grandes segmentos. No mercado privado, mesmo com a eventual participação de seguros de saúde, a demanda é pulverizada, possibilitando a comercialização de produtos mais novos,⁴ como as vacinas pneumocócicas e meningocócicas, a preços elevados. Estima-se que o mercado privado de imunobiológicos represente mais de 90% do mercado global de vacinas.

Já o mercado público e de organizações internacionais, como a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef), apresenta características específicas, como o elevado poder de barganha dos demandantes institucionais. Esse mercado será objeto de análise mais detalhada na seção a seguir.

Mercado público e organizações internacionais

O mercado de vacinas adquiridas por organizações internacionais e governos nacionais envolve, em especial, vacinas tradicionais, de menor custo, como as vacinas monovalentes contra a paralisia infantil (poliomielite), tuberculose e tétano e vacinas polivalentes conjugadas, como a tetravalente (DTP+Hib).⁵ Entretanto, produtos mais novos, como as vacinas pneumocócicas e contra papiloma vírus humano (HPV), já começam a ser incorporados no calendário de vacinação de alguns países.⁶

As aquisições de vacinas por organismos internacionais são de grande relevância para o atendimento das necessidades de saúde em países pouco desenvolvidos, uma vez que a imunização é a melhor alternativa quanto ao custo-efetividade para diversas doenças endêmicas em países pobres.

⁴ Uma pequena parcela do mercado para vacinas inovadoras é pública, e envolve principalmente ações específicas de imunização em países desenvolvidos. Os preços, nesse caso, podem ser consideravelmente mais baixos, mas ainda atrativos para as grandes companhias farmacêuticas produtoras de vacinas inovadoras.

⁵ Difteria, tétano e *pertussis* combinados com *haemophilus influenzae* tipo B (Hib conjugada), causadora de doenças como meningite, sinusite e pneumonia.

⁶ A vacina pneumocócica foi inserida no calendário de vacinação de países como Quênia e Guiana por meio do Programa Ampliado de Imunização (PAI).

Em âmbito internacional, destaca-se o Programa Ampliado de Imunização (PAI), criado pela OMS, em 1974, com o objetivo de universalizar um calendário mínimo de vacinas em todo o mundo. O programa incluía originalmente a vacinação de crianças contra tuberculose, poliomielite, difteria, tétano, coqueluche e sarampo. Ao longo dos anos, mais produtos foram inseridos no programa, como as vacinas contra hepatite B (HepB), febre amarela e *influenza*.

Com o objetivo de ampliar a atuação do PAI, em 1999 foi criada a Aliança Global para Vacinas e Imunização (Gavi), direcionada, sobretudo, aos países mais pobres. Os recursos da Aliança são provenientes de agências e instituições das Nações Unidas (OMS, Unicef, Banco Mundial), institutos públicos de saúde, governos, indústria privada e organizações não governamentais (ONGs).

As ações de imunização coordenadas pelas organizações multilaterais contribuíram de forma significativa para a ampliação da cobertura global de vacinação. Por exemplo, o percentual de crianças que receberam a vacina DTP foi de 85% em 2010; antes da criação do PAI, a cobertura era inferior a 5%.

O Unicef adquiriu, em 2010, cerca de US\$ 757 milhões em vacinas, tornando-se a principal instituição demandante de produtos destinados ao Programa Ampliado de Imunização (PAI). Ainda em 2010, a aquisição de vacinas pela Gavi somou US\$ 360 milhões, envolvendo especialmente produtos contra hepatite B, *influenza*, febre amarela e meningite meningocócica. Assim, é possível inferir que o mercado de organismos multilaterais de vacinas tenha sido da ordem de US\$ 1,1 bilhão no mesmo ano [Unicef (2011)].

As compras de imunobiológicos por agências internacionais são fundamentais para a redução de preços e ampliação do acesso em países pouco desenvolvidos, além de oferecer oportunidades para novos entrantes no mercado, especialmente de países emergentes. A inserção de novos produtores contribui para uma redução ainda maior dos preços praticados pelas grandes multinacionais farmacêuticas. Como exemplo, o preço de aquisição da vacina pentavalente, produzida pela GSK, foi reduzido em 20% em virtude da qualificação da companhia indiana Serum Institute como fornecedor pela OMS [Unicef (2011)].

Para que um produtor adquira condições de fornecer vacinas para programas internacionais, é preciso passar por um processo de qualificação que envolve o atendimento de diferentes requisitos técnicos e sanitários, como Boas Práticas de Fabricação (BPF), Boas Práticas de Laboratório (BPL) e Boas Práticas Clínicas (BPC)^{7, 8} [Dellepiane (2008)].

A OMS presta assessoria ao Unicef e a outras agências ligadas às Nações Unidas em relação aos requisitos necessários para a compra de vacinas. Esse processo, conhecido como pré-qualificação, visa garantir que os produtos disponibilizados sejam seguros, eficazes e apropriados para o uso concomitante com as demais vacinas inseridas nos calendários recomendados.

Em novembro de 2011, havia trinta produtores pré-qualificados, dos quais 19 em países desenvolvidos e 11 em países em desenvolvimento. Os países com maior número de produtores pré-qualificados são Índia (quatro), EUA (três) e República da Coreia (três). No Brasil, apenas o Instituto de Imunobiológicos da Fiocruz (Bio-Manguinhos) fabrica produtos pré-qualificados para fornecer ao PAI [OMS (2011)].

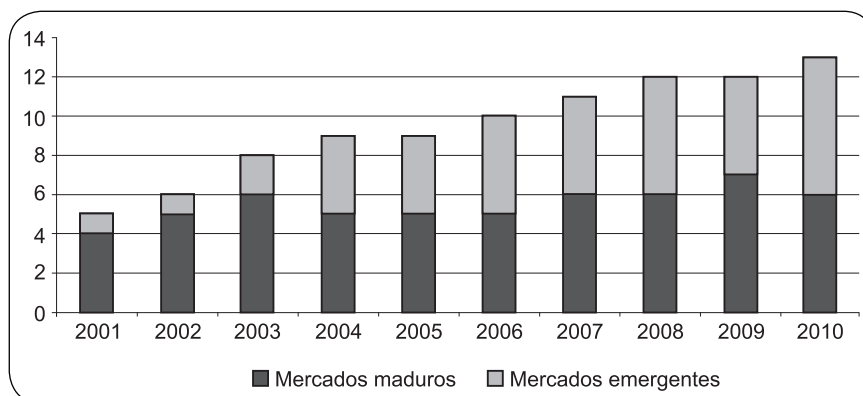
No caso da Gavi, a série histórica de fornecedores ativos revela o crescimento do número de fornecedores de países emergentes, que em 2010 pela primeira vez ultrapassou o de países com mercados maduros (Gráfico 4).

Para produtores localizados em países emergentes, o fornecimento de vacinas para programas internacionais representa uma oportunidade de fortalecimento de sua competitividade. Por um lado, a necessidade de adequação às normas sanitárias internacionais proporciona um avanço em relação à qualidade dos produtos; por outro, a exportação expõe as instituições à competição internacional, o que requer melhorias de produtividade, ganhos de escala e maior eficiência na gestão. A participação nesse mercado proporciona, ainda, a internalização de competências na área de desenvolvimento e produção de imunobiológicos e biológicos em geral.

⁷ A avaliação dos dados clínicos leva em consideração a população-alvo e a epidemiologia do país em questão.

⁸ As Agências Regulatórias Nacionais (ARN) desempenham um papel essencial no processo, principalmente na certificação de BPF, e, assim como os produtores de vacinas, devem ser pré-qualificados pela OMS. Entre os principais requisitos para pré-qualificação de ARNs, está a necessidade da existência de normas para registro de produtos biológicos, inspeção, controle de qualidade e farmacovigilância.

Gráfico 4 | Número de produtores de vacinas que atendem à Aliança Global para Vacinas e Imunização



Fonte: Unicef (2011).

Principais atores da indústria

Os desafios presentes no desenvolvimento e na produção de vacinas vão além da identificação do potencial de antígenos e do domínio das tecnologias envolvidas no processo produtivo. Fatores como o aumento dos custos de P&D e novas formas de organização das atividades de produção e desenvolvimento abrem espaço para a crescente participação de novos elementos na cadeia, como as empresas de biotecnologia e prestadores de serviços especializados. O papel dos principais atores inseridos na cadeia de pesquisa, desenvolvimento e produção de vacinas é resumido a seguir:

Grandes multinacionais farmacêuticas: o grupo composto pelas maiores companhias que dominam o mercado mundial de vacinas tem grande competência na identificação do potencial de mercado de novos produtos. Atuam no desenvolvimento, produção, registro e comercialização de vacinas. Algumas dessas atividades, no entanto, são cada vez mais realizadas por terceiros, como a pesquisa básica (conduzida por instituições acadêmicas fora das companhias) e a produção [OMS (2009)].

Empresas de biotecnologia: concentram suas atividades no desenvolvimento pré-clínico e testes clínicos⁹ até fase II, com crescente

⁹ De forma resumida, a fase pré-clínica compreende testes em células humanas cultivadas em laboratório e testes em animais. A etapa de testes clínicos em humanos compreende três fases: na fase I, é feita a avaliação da segurança; na fase II, o objetivo é a avaliação de dose-resposta e o melhor esquema terapêutico ou vacinal; a fase III visa avaliar a eficácia do produto e envolve um grande número de indivíduos.

importância para inovação em imunobiológicos. Apesar de seu papel fundamental na cadeia de desenvolvimento de vacinas, as empresas de biotecnologia têm limitações estruturais e financeiras para atuação na condução de testes clínicos em fase III, na produção e na comercialização, motivo pelo qual muitas dessas empresas são adquiridas por grandes companhias. O modelo de negócio dessas empresas baseia-se no desenvolvimento de produtos para licenciamento ou venda para as grandes companhias.

Produtores localizados em países emergentes: grupo formado por empresas e instituições públicas e privadas com grande capacidade instalada para produção de vacinas. A oferta é voltada para o abastecimento do mercado interno e programas internacionais de imunização, principalmente os financiados pela OMS. As atividades de P&D são direcionadas para a criação de novas combinações de vacinas, com pequena contribuição para o desenvolvimento de inovações radicais.

Prestadores de serviços: Grupo formado principalmente por Contract Research Organizations (CROs) e Contract Manufacturing Organizations (CMOs),¹⁰ cada vez mais utilizados por grandes companhias farmacêuticas para a condução de testes clínicos e produção em grande escala com baixo custo, sobretudo na Ásia, com destaque para a Índia. A internalização de competências em decorrência da prestação de serviços especializados pode contribuir para que as organizações contratadas tenham condições de participar de etapas mais intensivas em tecnologia na cadeia produtiva de vacinas.

A Figura 1 expõe um resumo das interações entre os diferentes atores da cadeia de vacinas e seus respectivos mercados:

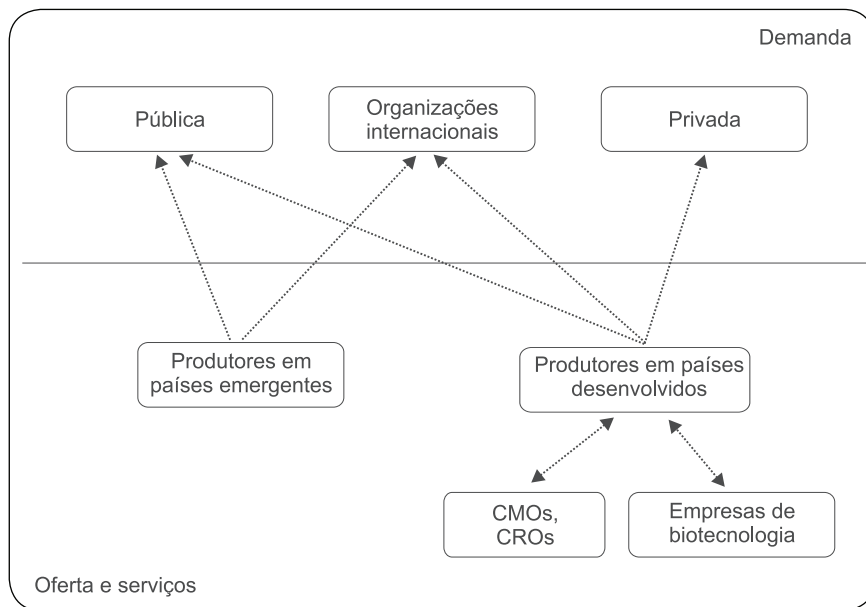
Desenvolvimento e produção de vacinas

As vacinas são produtos biológicos baseados em organismos vivos, com estruturas moleculares complexas e cujos processos de desenvolvimento e produção podem variar consideravelmente, assim como os requisitos regu-

¹⁰ Contract Research Organizations (CROs) são organizações que oferecem serviços de suporte à pesquisa para companhias farmacêuticas. De maneira geral, os serviços prestados pelas CROs incluem, entre outros, o desenvolvimento de biomedicamentos, pesquisa pré-clínica e clínica e coordenação de testes clínicos. Contract Manufacturing Organizations (CMOs) são organizações que oferecem serviços de manufatura de fármacos e medicamentos.

latórios a que devem atender para que sejam produzidos e comercializados. Em função dessas características, os processos de P&D, registro e produção de vacinas têm elevado custo e complexidade. O tempo médio para desenvolvimento de uma vacina inovadora é de 12 anos, e o custo total pode atingir US\$ 1 bilhão para um produto inovador. O conhecimento sobre as diferentes tecnologias, aspectos regulatórios e *pipeline* de desenvolvimento é essencial para um entendimento adequado da situação atual, limitações e tendências para esse mercado.

Figura 1 | Dinâmica do mercado global de vacinas



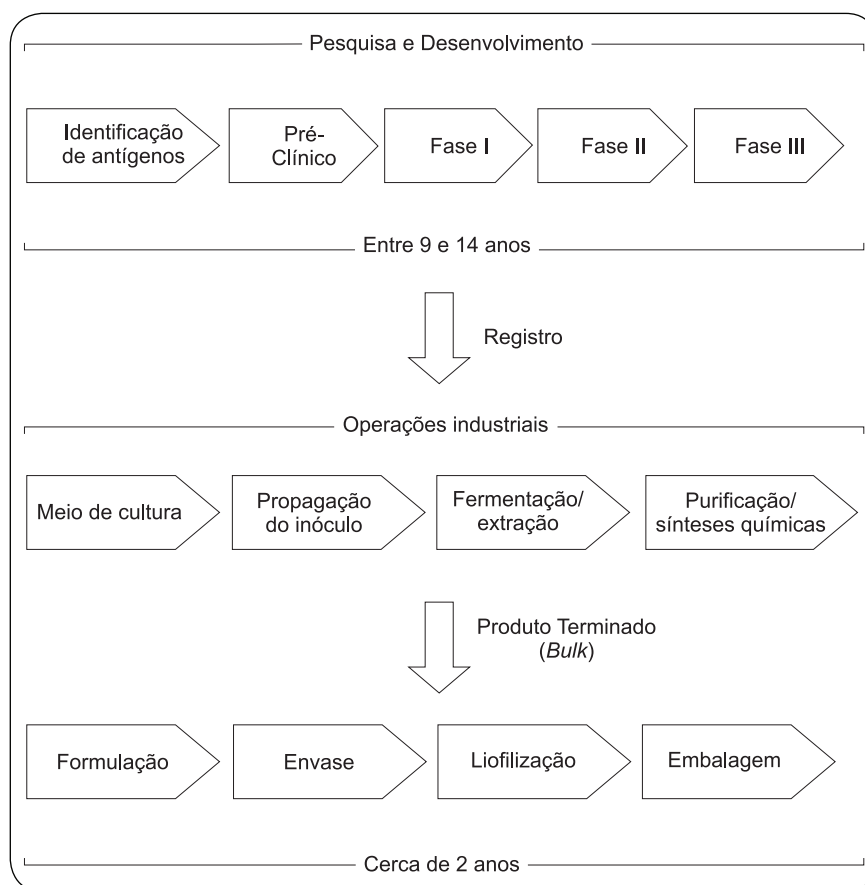
Fonte: Elaboração própria.

Ciclo de P&D e produção

Apesar de os processos de P&D e produção de vacinas apresentarem uma considerável variação em função de sua estrutura complexa, existe um caminho comum a ser seguido para que uma vacina atinja o mercado. A Figura 2 mostra o ciclo genérico de desenvolvimento e produção de vacinas.

De maneira geral, o processo de P&D de uma vacina, assim como o de qualquer produto farmacêutico, envolve uma fase exploratória e as fases pré-clínica e clínica. No entanto, por ser um produto biológico e, em geral, profilático (exceto no caso de vacinas terapêuticas), há algumas características específicas envolvidas em seu ciclo de desenvolvimento.

Figura 2 | Ciclo genérico de desenvolvimento e produção de vacinas



Fonte: Elaboração própria, com base em Sanofi Pasteur (2011) e Barbosa (2009).

A fase exploratória compreende as etapas de descoberta e seleção de antígenos, definição de alvos específicos, resposta esperada e forma de administração, bem como a produção em escala laboratorial. Esse processo dura até quatro anos. Uma vez definidos os antígenos a serem testados

e demais condições, é iniciada a fase pré-clínica, que compreende testes em células humanas cultivadas em laboratório e testes em animais, com o objetivo não só de testar a segurança no uso do antígeno, mas também de verificar se este tem potencial de produzir a resposta esperada no sistema imunológico humano.

A etapa de testes clínicos de vacinas compreende três fases, com tempo médio de duração de seis a oito anos. Há três grandes diferenças em relação ao processo de desenvolvimento dos demais medicamentos: (i) o número de indivíduos (n) a serem testados é maior em todas as fases, podendo chegar a quarenta mil indivíduos em alguns casos, em função da ocorrência da doença e existência (ou não) de tratamentos alternativos; (ii) os pacientes a serem testados nas diferentes fases são indivíduos saudáveis, ao contrário dos testes de medicamentos, que utilizam indivíduos doentes nas fases II e III; (iii) a maior parte das vacinas é direcionada para crianças, o que implica dificuldades de recrutamento e normas mais rígidas para aprovação dos protocolos em relação à segurança e ao benefício dos produtos [Buckland (2005)].

É possível distinguir os processos de produção das matérias-primas ativas nas vacinas dos processos de formulação e envase. A produção do princípio ativo é a etapa de maior complexidade do processo e é nela que se utilizam as técnicas de biotecnologia, abrangendo fermentação (bactérias), cultura de tecidos (vírus), purificação e controle. A formulação envolve a mistura do princípio ativo com outras substâncias como adjuvantes, por exemplo, visando atribuir determinadas características ao produto final [Reis *et al.* (2009)].

A produção do antígeno ou princípio ativo inicia-se a partir do lote semente do micro-organismo qualificado nas etapas de desenvolvimento. Para vacinas produzidas com bactérias ou micro-organismos geneticamente modificados, a população microbiana é propagada em meio de cultivo líquido para aumento de volume até a escala de fermentação. Depois da separação do material desejado do meio de cultura, ocorre o processo de purificação para a preparação dos antígenos. Para vacinas conjugadas, são feitas as reações de química fina¹¹ antes da purificação final do antígeno (produto terminado). Uma vez aprovado, o produto terminado é formulado e envasado, podendo ser liofilizado¹² ou não, e embalado. No caso de vacinas virais produzidas

¹¹ Vacinas conjugadas são produzidas a partir da ligação química de um antígeno a uma proteína proveniente do próprio micro-organismo em sua grande maioria.

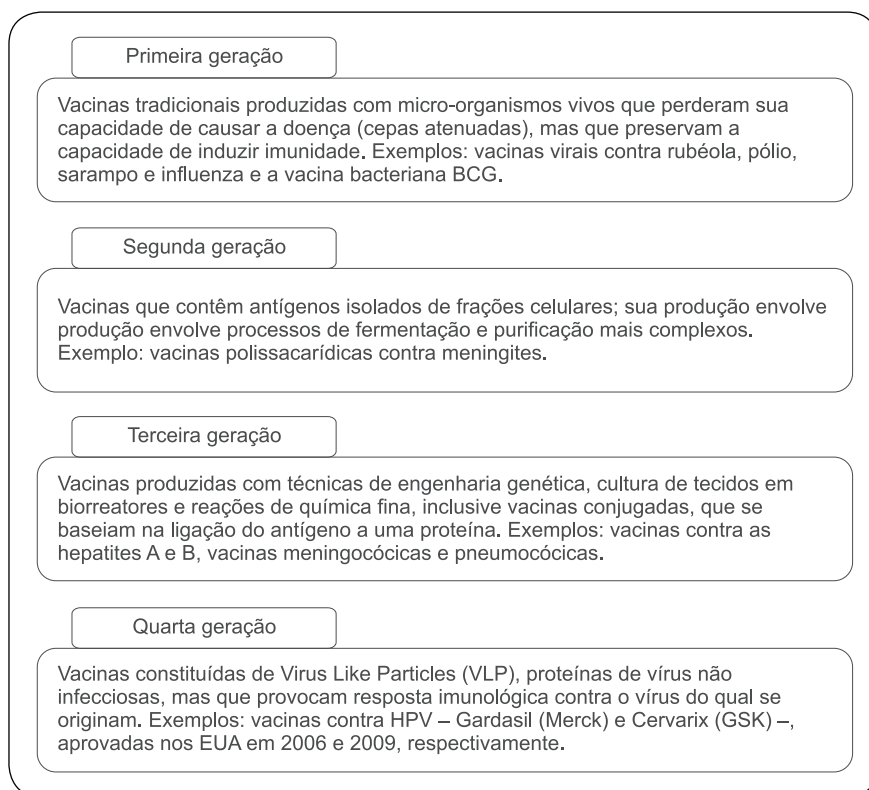
¹² A liofilização é um processo de desidratação utilizado na preservação de princípios ativos e micro-organismos por meio do congelamento e retirada da água por sublimação.

por meio de cultura de tecidos de células, o vírus é inoculado e as células propagadas em dispositivos próprios. O vírus excretado no meio é separado e estocado para formulação [Barbosa (2009)].

Tipos de vacinas

De maneira geral, as vacinas já produzidas ou em fase avançada de P&D podem ser classificadas em quatro grupos, conforme a tecnologia utilizada na produção (Figura 3). A classificação em gerações não é homogênea, sendo abordada de diferentes maneiras segundo os critérios utilizados pelos autores.¹³

Figura 3 | Classificação de vacinas



Fonte: Elaboração própria, com base em Barbosa (2009) e Ilchmann (2011).

¹³ O critério adotado pelos autores para a classificação de vacinas em gerações considera os produtos já comercializados e as respectivas tecnologias empregadas em sua produção.

Além das quatro gerações de vacinas, existem ainda outras vertentes para P&D de imunobiológicos. Nesse grupo podem-se destacar as vacinas de DNA, nas quais há inoculação de um determinado gene no indivíduo, transformando-o no próprio produtor da vacina. Essas vacinas estão sendo desenvolvidas por empresas de biotecnologia e ainda não há nenhum produto no mercado.

Tecnologias para P&D de vacinas

Apesar das grandes diferenças tecnológicas existentes entre as várias gerações, o domínio de algumas técnicas – que podem ser consideradas comuns a todos os tipos de vacinas – é essencial para o processo de geração efetiva de inovações nesse segmento.

Tecnologias de conjugação

A conjugação de vacinas consiste na ligação de um antígeno a uma proteína, geralmente advinda do próprio micro-organismo, com a finalidade de aprimorar a atividade imunológica da vacina. A combinação do antígeno com a proteína cria uma substância que é mais facilmente reconhecida pelas células de defesa, fortalecendo a resposta imune do organismo.

A técnica de conjugação é mais frequentemente aplicada a vacinas bacterianas, muito utilizadas na imunização de recém-nascidos e crianças. Essa aplicação decorre do fato de que, quando jovem, o organismo humano enfrenta dificuldades para reconhecer certos antígenos, de modo que vacinas comuns podem não provocar o efeito imunológico desejado.

As tecnologias de conjugação contribuíram bastante para o desenvolvimento de novas vacinas, como a vacina pneumocócica conjugada (VPC), e, apesar de ser uma técnica clássica, ainda hoje seu domínio é essencial para P&D em vacinologia.

Seleção de adjuvantes

Adjuvantes para vacinas ou imunomoduladores são substâncias incorporadas na formulação de imunobiológicos com o objetivo de ampliar, acelerar e prolongar a resposta imune desejada para um determinado antígeno. A utilização de adjuvantes pode contribuir para uma redução significativa da

quantidade de antígeno necessária para uma imunização adequada, com grande impacto na redução de custos.

O interesse pelo desenvolvimento de adjuvantes aumentou recentemente, sobretudo pela necessidade de aprimoramento de vacinas existentes e pela descoberta de novos candidatos contra diferentes doenças infecciosas e autoimunes. Em muitos casos, por causa dos baixos níveis de imunogenicidade dessas vacinas, a incorporação de adjuvantes é essencial para garantia da proteção adequada e da viabilidade econômica da produção [Emea (2005)].

O avanço na compreensão dos mecanismos de reconhecimento de moléculas carregadas por patógenos pelo sistema imunológico humano contribuiu para o desenvolvimento de uma série de adjuvantes. Atualmente, existem cerca de vinte tipos de adjuvantes em desenvolvimento, em especial para vacinas contra *influenza* e HPV. Segundo OMS, até 2009 apenas cinco produtos haviam sido licenciados para uso comercial [OMS (2009)].

Vacinologia reversa

Enquanto os métodos convencionais de desenvolvimento são iniciados com testes físicos e químicos, dependentes de estudos práticos realizados com micro-organismos e proteínas, a vacinologia reversa começa na descrição do genoma do micro-organismo com base em métodos computacionais, em que são pesquisadas regiões do genoma com capacidade teórica de produzir resposta imune. Somente depois da modelagem computacional, os peptídeos selecionados serão sintetizados ou expressos em vetores para comprovação de sua real capacidade de induzir imunidade em animais.

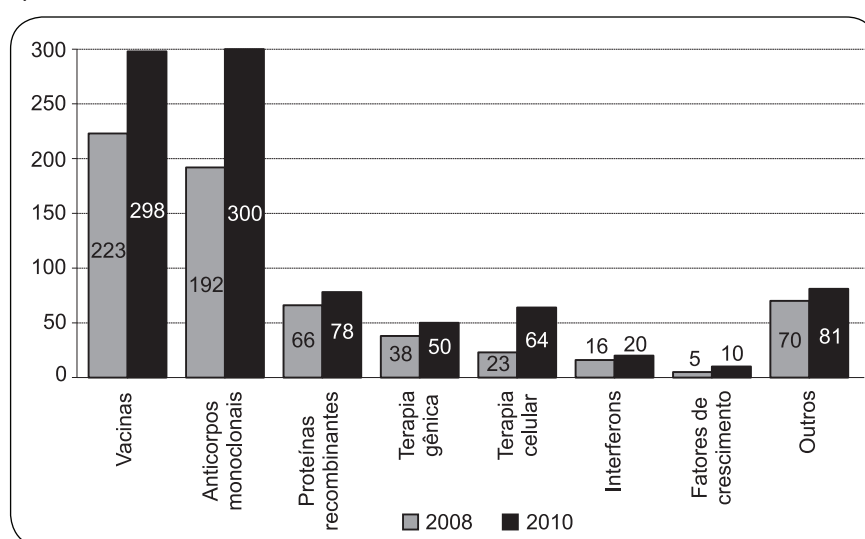
À medida que as vacinas se tornam tecnologicamente mais avançadas, esse método tende a substituir os métodos tradicionais de desenvolvimento, já que, por meio dele, elimina-se a necessidade de os agentes serem cultivados, modificados, isolados e purificados antes de serem inoculados para a análise de sua resposta imune [Schatzmayer (2003)].

Tendências tecnológicas em vacinas

A primeira década deste século foi a mais produtiva em toda a história do desenvolvimento de medicamentos biotecnológicos. Como pode ser

observado no Gráfico 5, anticorpos monoclonais e vacinas são as duas categorias de produtos mais representativas quanto ao desenvolvimento, respondendo cada uma por cerca de 33% do total de biotecnológicos em desenvolvimento em 2010. De 2008 para 2010, o número de vacinas em desenvolvimento aumentou 34%.

Gráfico 5 | Medicamentos biotecnológicos em desenvolvimento, por categoria de produtos (2008 e 2010)



Fonte: PhRMA (2011).

Das vacinas em desenvolvimento, mais de 70% encontram-se em testes clínicos. Em função do montante de recursos empregados e da complexidade, a maior parte dos desenvolvimentos em fase III (mais próximos do mercado) é conduzida pelas cinco maiores empresas da indústria. Já nas fases iniciais, aumenta consideravelmente a proporção de empresas de base tecnológica e centros de pesquisa envolvidos na condução dos testes. A Tabela 1 apresenta a participação das maiores empresas farmacêuticas mundiais no desenvolvimento de vacinas em 2010.

Apesar da diversidade de indicações dos imunobiológicos em desenvolvimento no mundo, o destaque em relação à quantidade de produtos são as vacinas contra *influenza*, HIV e meningite, que representam cerca de

43% dos testes clínicos fases I, II e III em andamento no mundo (Vaccine Stats). O Quadro 3 exibe alguns dos produtos em fase III e, portanto, mais próximos do mercado.

Tabela 1 | Participação das cinco maiores empresas farmacêuticas mundiais no desenvolvimento de vacinas (2010)

Empresa	Teste clínico			Total
	Fase I	Fase II	Fase III	
Total	120	80	22	222
Glaxo SmithKline	10	11	4	25
Sanofi Pasteur*	8	8	6	22
Novartis	11	7	3	21
Merck	3	2	1	6
Pfizer	2	2	1	5
Cinco maiores	34	30	15	79
Participação	28%	38%	68%	36%

Fonte: Elaboração própria, com base em Vaccine Stats (2011).

*A companhia Sanofi-Pasteur é a divisão de vacinas do grupo Sanofi-Aventis.

Quadro 3 | Vacinas selecionadas em fase III no mundo

Empresa	Patógeno/condição
GSK	Vírus da Herpes-zóster <i>Influenza</i> sazonal Malária
Merck	Papiloma Vírus Humano (HPV)
Pfizer	Pneumococo
Sanofi Pasteur	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) Meningite
Dynavax	Vírus da hepatite B (profilática)
INSERM	Esquistossomose

Fonte: Elaboração própria com base em VaccineStats (2011) e Erickson (2011)

Atualmente, existem no mercado vacinas para a prevenção de trinta doenças em um total de cerca de 120 produtos (incluindo combinações de vacinas). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2009, das cerca de oitenta vacinas em estágio avançado de P&D, trinta eram indicadas para doenças que ainda não tinham vacinas.

Vacinas terapêuticas

Vacinas terapêuticas têm como objetivo induzir ou potencializar a resposta imunológica do organismo, de forma a controlar infecções crônicas ou doenças degenerativas já instaladas. Nesse aspecto, a vacina terapêutica se afasta do conceito clássico de vacina, uma vez que não tem caráter profilático. No entanto, também não pode ser caracterizada como medicamento, pois não combate diretamente a doença, mas estimula a ativação do próprio sistema defensivo do indivíduo.

As principais doenças escolhidas como alvo para a imunoterapia são aquelas em que existe grande dificuldade de cura por meios tradicionais, como hepatite B e Aids. Contudo, o desenvolvimento de vacinas terapêuticas para indicações oncológicas representa o objeto de maior interesse de pesquisadores e empresas de biotecnologia. Uma possível vantagem das vacinas contra câncer se deveria à alta toxicidade dos medicamentos tradicionais – nesse ponto, a vacina terapêutica faria o sistema imunológico combater apenas o tumor, apresentando maior segurança e menores efeitos colaterais [Whitworth (2012)].

Em 2010, foi aprovada pelo FDA a primeira vacina terapêutica para uso em humanos. A Provenge, produzida pela companhia Dendreon, é indicada para o tratamento de câncer de próstata. O *pipeline* de vacinas terapêuticas para câncer é extenso, e, apesar de inúmeros insucessos, os imunoterápicos são considerados produtos promissores por seu potencial de mercado. Embora a maior parte dos produtos em desenvolvimento seja conduzida por empresas de biotecnologia, grandes farmacêuticas como GSK e Novartis têm investido na nova tecnologia. O Quadro 4 lista algumas das principais vacinas terapêuticas em desenvolvimento clínico [Erickson (2011)].

Quadro 4 | Vacinas terapêuticas em desenvolvimento clínico

Companhia	Indicação	Fase de desenvolvimento
Aduro Biotech	Câncer de pâncreas	Fase II
Advaxis	Câncer de cabeça e pescoço e câncer cervical (HPV)	Fase II
Antigen Express	Câncer de mama	Fase II
Globe Immune	Câncer de pâncreas	Fase II
GSK	Câncer de pulmão e câncer de pele	Fase III
ImmunoCellular Therapeutics	Glioblastoma	Fase II
Immusan T	Doença celíaca	Fase I/II
Inovio Pharm.	Câncer cervical (HPV)	Fase II
Novartis	Hepatite C	Fase I
Pevion Biotech	Candidíase recorrente	Fase I/II
RXi Pharm.	Câncer de mama	Fase III

Fonte: Elaboração própria com base em VaccineStats (2011) e Erickson (2011).

Mercado brasileiro de vacinas

Demanda

O retorno dos investimentos na indústria de vacinas e a consequente introdução de vacinas modernas no mercado mundial deverão gerar, cada vez mais, uma pressão para absorção desses produtos pelo sistema público de saúde no Brasil. Desse modo, o fortalecimento da capacitação tecnológica brasileira é fundamental para a sustentabilidade do SUS e a ampliação do acesso da população à saúde.

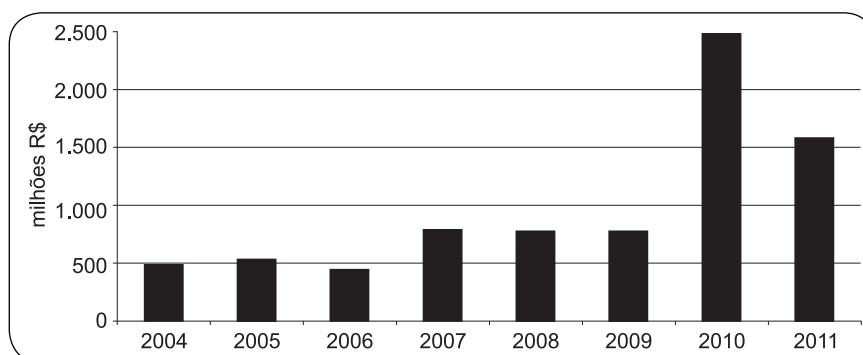
O mercado brasileiro de vacinas caracteriza-se por ser vinculado à demanda pública, à exceção de algumas vacinas de última geração, voltadas para o mercado privado, para as quais não se dispõe de estatísticas de vendas. Estima-se que entre 85% e 90% das vendas de vacinas no país são feitas para o Ministério

da Saúde. O valor das compras governamentais é determinado pela dotação orçamentária anual do Programa Nacional de Imunizações (PNI), criado em 1973 com o objetivo de promover o controle de doenças como sarampo, difteria, tétano e coqueluche, além de manter erradicada a varíola¹⁴ [Brasil (2003)].

Desde sua criação, o PNI possibilitou a ampliação da cobertura vacinal da população de 20%, na década de 1970, para mais de 95%, em 2011, apesar das dificuldades logísticas impostas pela extensa área territorial e do grande número de indivíduos. Esses fatores contribuem para que o PNI seja reconhecido internacionalmente como um caso de sucesso entre os programas de imunização existentes.

O custo para a ampliação da cobertura é refletido no crescimento do orçamento do PNI durante os anos. Até setembro de 2011, foram aplicadas mais de 61 milhões de doses de vacinas no Brasil [Datusus (2011)]. O Gráfico 6 exibe a evolução do orçamento do PNI entre 2004 e 2011.

Gráfico 6 | Evolução do orçamento do PNI



Fonte: Ministério da Saúde (2011).

O salto observado a partir de 2010 ocorre, principalmente, em virtude da aquisição de vacinas para imunização contra a gripe em razão da pandemia ocorrida no ano anterior. Ainda assim, quando descontado o valor referente à compra desses produtos, observa-se uma mudança de patamar com significativo aumento de valor no biênio 2010-2011, alcançando R\$ 1,5 bilhão

¹⁴ A campanha de erradicação da varíola foi uma iniciativa da OMS em nível mundial, à qual o Brasil aderiu a partir de 1962.

no último ano. O crescimento pode ser atribuído à recente incorporação de vacinas de mais alto valor agregado ao PNI, com destaque para as vacinas meningocócica conjugada e pneumocócica 10 valente, dois dos imunobiológicos mais avançados disponíveis atualmente.¹⁵

A introdução de vacinas no PNI representa um grande desafio para a coordenação do programa, uma vez que se deve avaliar o benefício potencial a ser gerado em contraponto ao impacto econômico para o Estado, sobretudo em relação aos produtos de alto custo. Uma prática recente e de grande relevância para a otimização dos recursos destinados à imunização consiste na elaboração de estudos de custo-efetividade. A análise visa à maximização dos resultados em saúde diante dos recursos financeiros disponíveis e é uma importante ferramenta para a decisão de introdução de novas vacinas ao programa.

No Brasil são utilizados os seguintes critérios na análise de custo-efetividade para introdução de novas vacinas ao PNI:

- epidemiológicos: as vacinas são introduzidas para a prevenção e controle de doenças cujas taxas de morbidade e mortalidade são elevadas, com grande impacto para o sistema de saúde;
- imunológicos: as vacinas devem ter alta eficácia (acima de 90%) e imunidade duradoura;
- produção local: a produção de vacinas por laboratórios públicos é importante para a garantia da autossuficiência no abastecimento e na redução dos custos de aquisição. Dessa forma, o PNI somente introduz nova vacina no calendário de vacinação se esta for produzida no Brasil ou se a empresa produtora fizer um acordo de transferência de tecnologia para os laboratórios brasileiros;
- logística: a inclusão de uma nova vacina no calendário requer um plano de investimento pactuado em todas as esferas de gestão, com recursos para estruturação de serviços e capacidade de armazenamento nas redes de frio.

A introdução de novos produtos envolve, ainda, um período de negociação de preços com os produtores. A vacina pneumocócica, por exemplo, é

¹⁵ A partir de 2010, crianças com menos de um ano de idade passaram a fazer parte da população-alvo das vacinas pneumocócica 10 valente e meningocócica C conjugada no calendário vacinal.

adquirida atualmente ao custo de US\$ 17 por dose, um valor consideravelmente menor em relação ao que é praticado no mercado privado, no qual o preço para o consumidor final no Brasil passa dos US\$ 100. Em 2010 foram aplicadas mais de 6,7 milhões de doses dessa vacina no país.

Assim como no mercado privado, existe uma tendência de incorporação ao PNI de vacinas que combinem a proteção contra diversas doenças em uma única dose. A combinação de imunobiológicos favorece o aumento da adesão da população às campanhas de vacinação, na medida em que promove a redução do número de aplicações necessárias e também do número de visitas aos postos de saúde. A utilização de vacinas combinadas contribui ainda para simplificar a logística e reduzir os custos associados ao armazenamento e à distribuição dos imunobiológicos no território nacional.

A expectativa é de que as vacinas pentavalente (DTP + Hib + HepB), hexavalente (pentavalente + pólio) e heptavalente (hexavalente + meningocócica C) sejam incorporadas ao programa nos próximos cinco anos, quando devem estar disponíveis. Em 2003, a vacina tetravalente (DTP + Hib) substituiu as vacinas DTP (difteria, coqueluche e tétano) e Hib (*Haemophilus influenzae* tipo B).

Uma segunda tendência consiste na substituição de imunobiológicos tradicionais por versões aprimoradas, como as vacinas DTPa (acelular) e DTPlow, por exemplo. As vacinas aprimoradas, além de igualmente eficazes às vacinas comuns, causam um menor número de reações adversas depois de aplicadas, o que faz desses produtos uma opção mais segura para a população.

Estudos de custo-efetividade já estão sendo desenvolvidos para a incorporação de outras vacinas ao PNI, tais como as vacinas para hepatite A, varicela e HPV. Apesar do menor impacto epidemiológico, a possível introdução da vacina contra HPV no calendário de imunização do PNI pode contribuir para uma redução dos casos de câncer de colo do útero no país. Segundo o PNI, o custo para aquisição da vacina é de cerca de US\$ 15 por dose.

Oferta

A oferta de imunobiológicos no Brasil, tal como a demanda, é majoritariamente pública. As principais instituições produtoras de vacinas no mercado nacional são o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos da Fiocruz (Bio-Manguinhos), ligado ao MS, e o Instituto Butantan, órgão vinculado à Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Atualmente, as duas instituições

respondem por 93% das unidades de imunobiológicos adquiridas pelo MS de laboratórios públicos, sendo o restante ofertado por instituições como as Fundações Ataulpho de Paiva (FAP) e Ezequiel Dias (Funed).

A atual configuração da indústria de vacinas no Brasil, com oferta restrita aos produtores públicos, se deve, em grande parte, à criação do programa de Autossuficiência Nacional em Imunobiológicos (Pasni). Implementado em 1986, o Pasni pretendia suprir toda a demanda nacional dos imunobiológicos considerados essenciais, por intermédio do investimento em ampliação de capacidade produtiva e modernização dos laboratórios oficiais. O programa foi elaborado em função de uma crise de abastecimento de imunobiológicos ocorrida no início da década de 1980 [Temporão; Gadelha (2007)].

O investimento realizado nos laboratórios públicos na busca pela autossuficiência em imunobiológicos foi bem-sucedido na construção de uma capacidade produtiva de vacinas tradicionais, como DTP, antirrábica e BCG, e também na melhoria da qualidade dos produtos fabricados localmente. Entretanto, consideradas as limitações para o desenvolvimento tecnológico endógeno e a emergência para incorporação de produtos ao PNI, a principal estratégia adotada para a internalização da produção foi a aquisição de tecnologias de companhias multinacionais, com destaque para GSK e Sanofi.

A aquisição de tecnologias para a produção de vacinas é caracterizada pela transferência do conhecimento técnico ligado aos fatores de produção no sentido inverso do processo de manufatura, de forma que as etapas de menor complexidade e de mais fácil aprendizagem são internalizadas primeiro. Inicialmente, são transferidas as etapas relacionadas ao processamento final, como embalagem, liofilização, envase e formulação. Depois, são transferidas as etapas envolvidas na produção do princípio ativo, mais intensivas em tecnologia, como a purificação do antígeno, fermentação, propagação e constituição do lote semente, por exemplo.

A transferência de tecnologia de grandes companhias para os laboratórios oficiais iniciou-se na década de 1970, com o objetivo de produzir a vacina meningocócica no país depois de uma grande epidemia. Nos anos 1980, foram transferidas as tecnologias para produção das vacinas contra sarampo e pólio. No fim dos anos 1990, Bio-Manguinhos adquiriu a tecnologia para produção da vacina Hib, de elevada complexidade, envolvendo processos biológicos e reações de química fina [Barbosa *et al.* (2008)].

A aquisição de tecnologias permanece, ainda hoje, como a principal estratégia para o lançamento de vacinas modernas pela indústria nacional. Entretanto, vale ressaltar que a necessidade do desenvolvimento de competências tecnológicas para absorção e reprodução do conhecimento transferido contribuiu para a construção de capacidade para realização de atividades inovativas nos laboratórios públicos, ainda que de caráter incremental [Cohen; Levinthal (1990)].

A única vacina em produção com expressivo esforço de desenvolvimento interno é a contra hepatite B, criada integralmente com base na tecnologia de DNA recombinante pelo Instituto Butantan, tendo produção iniciada em 1999. O Quadro 5 mostra a lista dos imunobiológicos produzidos no Brasil e o respectivo estágio tecnológico:

Quadro 5 | Vacinas para uso em humanos produzidas no Brasil*

	Vacinas	Aspectos tecnológicos	Produtor(es)
1ª geração	BCG	Detém toda a tecnologia	FAP
	Poliomelite (OPV)	Princípio ativo importado, realiza formulação e envase	Bio-Manguinhos
	Febre amarela	Detém toda a tecnologia	
	Tríplice viral (sarampo, caxumba, rubéola)	Em processo de transferência de tecnologia com a GSK. Princípio ativo importado, realiza formulação e envase	
	Toxóide Tetânico (TT)	Detém toda a tecnologia	Butantan
	Dupla bacteriana (difteria, tétano)	Detém toda a tecnologia	
	Tríplice bacteriana (DTP) (difteria, tétano, <i>pertussis</i>)	Detém toda a tecnologia	
	<i>Influenza</i> (gripe)	Acordo de transferência de tecnologia com a Sanofi-Pasteur finalizado, produção integral iniciada	

Continua

Continuação

	Vacinas	Aspectos tecnológicos	Produtor(es)
2ª geração	Meningocócica A e C	O Instituto cubano Finlay fornece o <i>bulk</i> produzido com a cepa e tecnologia de Bio-Manguinhos, que faz a formulação e envase	Bio-Manguinhos
3ª geração	<i>Haemophilus influenzae</i> B (Hib) conjugada	Detém toda a tecnologia. Produção iniciada em 1999 a partir de transferência de tecnologia da GSK	Bio-Manguinhos
	Hepatite B (HepB)	Desenvolvida integralmente com base na tecnologia de DNA recombinante. Produção iniciada em 1999	Butantan
	Tetravalente (DTP+Hib)	Produção integral. Fabricada por Bio-Manguinhos em parceria com o Instituto Butantan, que fornece o componente DTP	Butantan, Bio-Manguinhos

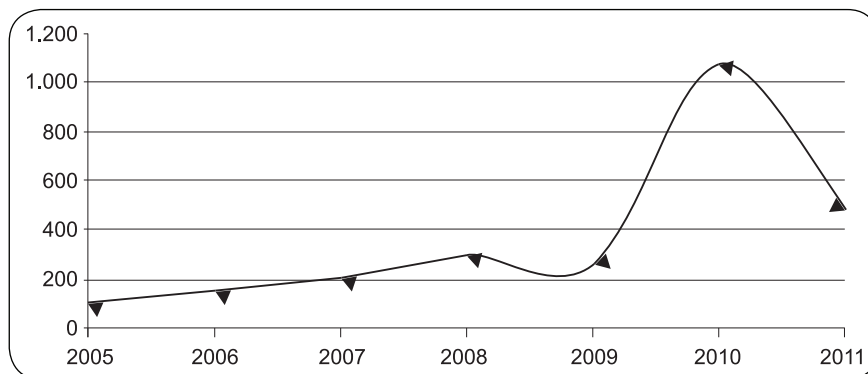
Fonte: Elaboração própria.

* Todos os imunobiológicos produzidos no Brasil estão inseridos no calendário de vacinação do PNI, além daqueles em processo de transferência de tecnologia.

Apesar do domínio das etapas envolvidas na fabricação de produtos tradicionais e de maior conteúdo tecnológico, existe ainda um certo grau de dependência externa de imunobiológicos. O déficit do setor de vacinas no Brasil é crescente, refletindo o aumento do orçamento do MS para a aquisição de imunobiológicos. O Gráfico 7 expõe a evolução do déficit comercial em vacinas no Brasil no período entre 2005 e 2011.

O salto observado em 2010 se deve, sobretudo, à importação de vacinas contra a gripe (62% das importações de imunobiológicos). Em 2011, o déficit reflete a importação de *bulk* (produto a granel) para envase no país, em função dos processos de transferência de tecnologia em andamento e de importação de produtos recentemente incorporados ao calendário de vacinação, ainda não produzidos no país.

Gráfico 7 | Evolução do déficit comercial em vacinas



Fonte: Secex (2011).

Produtos em desenvolvimento

Tendo em vista a perspectiva de introdução de novas vacinas ao PNI nos próximos anos, Bio-Manguinhos e o Instituto Butantan, principais produtores públicos, vêm ampliando o número de projetos para incorporação de tecnologias e desenvolvimento interno de produtos.

A carteira atual de projetos de Bio-Manguinhos compreende três projetos de transferência de tecnologia e 14 projetos para o desenvolvimento e aprimoramento de produtos. O Quadro 6 lista os principais projetos envolvendo imunobiológicos em Bio-Manguinhos.

Quadro 6 | Projetos em desenvolvimento em Bio-Manguinhos/Fiocruz

Vacinas	Tipo de desenvolvimento	Geração	Estágio atual (*)
Pneumocócica 10 valente	Transferência de tecnologia (GSK)	3ª geração (vacina conjugada)	Fase inicial – Incorporação das etapas de controle de qualidade. Previsão de transferência completa e nacionalização do processo de produção – 10 anos

Continua

Continuação

Rotavírus	Transferência de tecnologia (GSK)	1ª geração (cepa monovalente de rotavírus atenuada)	Fase inicial – Testes dos principais equipamentos de produção e treinamento de pessoal
Tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola)	Transferência de tecnologia (GSK)	1ª geração (vacina combinada de vírus vivos atenuados)	Produção de três lotes de cada suspensão viral
Meningocócica B	Desenvolvimento colaborativo (Instituto Butantan)	2ª geração (antígenos celulares da membrana externa da bactéria)	Aprovação do protocolo para estudo clínico Fase II
Meningocócica C (conjugada)	Desenvolvimento interno	3ª geração (vacina conjugada)	Início do estudo clínico Fase II
Pentavalente (DTP + Hib + HepB)	Desenvolvimento interno	3ª geração (vacina conjugada)	Conclusão do estudo multicêntrico Fase III Submissão do dossiê à Anvisa. Incorporação ao PNI prevista para o segundo semestre de 2012
Dengue tetravalente	Desenvolvimento colaborativo (GSK)	Tecnologias em desenvolvimento (vacina fusionada – quimera)	Em fase de testes de laboratório para as análises das amostras pré-clínicas e clínicas Previsão de desenvolvimento completo – 10 anos

Fonte: Relatório Anual de Atividades de Bio-Manguinhos/Fiocruz (2010).

*Segundo semestre de 2010.

A carteira atual de projetos em imunobiológicos do Instituto Butantan, excluídos os processos de transferência de tecnologia com a Sanofi-Pasteur para a produção das vacinas contra raiva e gripe, finalizados recentemente, envolve o desenvolvimento de produtos internamente ou em parceria com instituições de pesquisa, com destaque para a norte-americana National Institutes of Health (NIH). As atividades de desenvolvimento do Butantan se concentram em três áreas principais: (i) desenvolvimento de vacinas para doenças imunopreveníveis; (ii) desenvolvimento de vacinas oncológicas; e (iii) adjuvantes. O Quadro 7 lista as vacinas em desenvolvimento no Instituto Butantan.

Quadro 7 | Projetos em desenvolvimento no Instituto Butantan

Vacinas	Tipo de desenvolvimento	Geração	Estágio atual*
Rotavírus (pentavalente)	Desenvolvimento colaborativo (NIH)	1ª geração Reassociação bovina-humana (vírus atenuados cultivados em células Vero)	Estudo clínico fase I finalizado, com resultados satisfatórios Elaboração do protocolo para estudo multicêntrico – Fase II
Dengue (tetavalente)	Desenvolvimento colaborativo (NIH)	1ª geração (vírus atenuados cultivados em células Vero)	Produzidos os lotes da vacina para início dos testes clínicos Fase I (início em 2012)
Pentavalente (DTPlow + HepB + Hib)	Desenvolvimento interno	2ª e 3ª gerações – combinação (toxinas purificadas e vacina conjugada)	Vacina combinada com Hib Bio-Manguinhos – Elaboração de protocolo para ensaio clínico – Fase I (testes clínicos serão iniciados em 2012) Desenvolvimento Hib – em fase de escalonamento
<i>Pertussis low</i>	Desenvolvimento interno	2ª geração (toxina purificada)	Ensaio pré-clínicos já realizados Elaboração do protocolo para ensaios clínicos – Fase I (testes clínicos serão iniciados em 2012)
BCG- <i>Pertussis</i> recombinante	Desenvolvimento interno	3ª geração (recombinante – engenharia genética)	Início da produção de lotes para estudos clínicos
BCG Oncológica (terapêutica)	Desenvolvimento interno	3ª geração (recombinante – engenharia genética)	Início da produção de lotes para estudos clínicos
Pneumocócica (celular)	Desenvolvimento interno	3ª geração (polissacarídeos conjugados)	Elaboração do protocolo para ensaios clínicos – Fase I (testes clínicos serão iniciados em 2012)

Fonte: Entrevista com representantes do Instituto Butantan.

* Segundo semestre de 2011.

O Butantan desenvolveu, ainda, um novo adjuvante com uma parte da parede celular da bactéria *B. pertussis* e seus resultados foram satisfatórios em testes

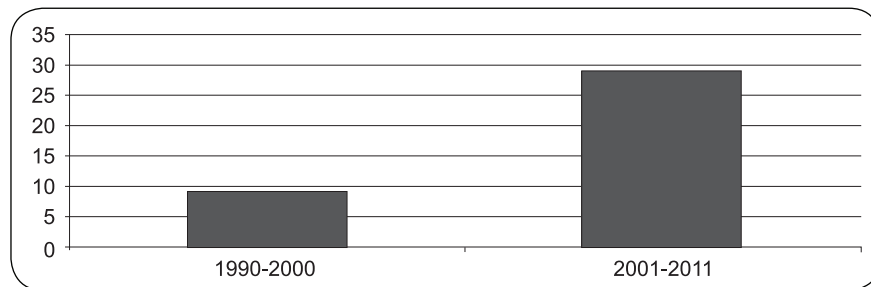
para diferentes vacinas, incluindo a contra a *influenza*. O novo adjuvante pode contribuir para o aumento virtual da capacidade produtiva de imunobiológicos pelo instituto, já que a utilização desse componente na formulação permite uma redução na quantidade de antígenos sem perda de proteção.

Com o fim do Pasni em 1998, reduziu-se a complementaridade nas ações dos dois principais laboratórios públicos. Projetos concorrentes no portfólio de produtos, como o desenvolvimento da vacina contra a dengue, em estágio clínico no Butantan e em desenvolvimento colaborativo entre Bio-Manguinhos e GSK, são indicativos de que seria possível otimizar os resultados das pesquisas com uma aliança mais estreita entre as instituições.

O *pipeline* das instituições indica uma possível mudança de estratégia, com maior peso para o desenvolvimento interno de produtos. O aprendizado tecnológico proporcionado pelos processos de transferência de tecnologia, aliado às atividades de P&D e parcerias com grandes centros de pesquisa, contribuiu para que os dois principais produtores de imunobiológicos no país passassem a adotar o desenvolvimento interno como estratégia adicional para a oferta de produtos.

Embora seja apenas uma *proxy*, o recente esforço inovador das instituições pode ser corroborado pelo aumento dos pedidos de depósito feitos pelos laboratórios brasileiros em escritórios de patentes estrangeiros. A comparação entre os depósitos nas décadas 1990 e 2000 indica um aumento de 300% em novos depósitos, alcançando 29 solicitações (Gráfico 8). A preocupação em proteger os direitos fora do país demonstra a importância do conhecimento embutido nas patentes.

Gráfico 8 | Patentes de vacinas solicitadas em escritórios internacionais



Fonte: Espacenet (2011).

Competências e estágio tecnológico

A construção de capacidade produtiva com base na aquisição de tecnologias de companhias multinacionais contribuiu para a autossuficiência do Brasil em imunobiológicos tradicionais – vacinas de primeira geração em que a produção, de maneira geral, é caracterizada pelo emprego de tecnologias mais antigas.

Essa estratégia, no entanto, não contemplou de maneira significativa a construção de competências tecnológicas para o desenvolvimento interno de produtos e o avanço do modelo institucional e de gestão dos principais produtores brasileiros de vacinas. Embora o desenvolvimento interno tenha adquirido maior relevância na estratégia dos laboratórios públicos, como pode ser observado pelos quadros 7 e 8, a transferência de tecnologia continua sendo a principal força motriz na incorporação de novos produtos.

Processos de transferência de tecnologia podem ser um importante meio para reduzir o hiato tecnológico. Todavia, a estratégia envolve um alto risco caso não seja acompanhada de intensa capacitação tecnológica interna para absorver a tecnologia e, com isso, passar a ter possibilidades de criar novos produtos. Como apontam Gadelha e Romero (2007), caso essa condição não seja cumprida, é provável que quando o ciclo de tecnologia houver sido transferido, a fronteira tecnológica já tenha se deslocado, mantendo a situação de dependência externa. É, portanto, equivocada, a dicotomia entre desenvolvimento interno e absorção de tecnologias externas.

Dessa forma, o país ainda continua dependente de diversas etapas mais intensivas em tecnologia no desenvolvimento de novos produtos. Entre elas, o desenvolvimento de cepas¹⁶ e as etapas mais complexas dos processos de fermentação e purificação.

Em relação às cepas, a etapa de maior complexidade consiste na mutação de vírus e bactérias. Embora haja alguns produtos cujas cepas foram cultivadas no país, o diagnóstico é de que há deficiências de estrutura para desenvolvimento e de pessoal qualificado para operar em ambientes certificados. O domínio da tecnologia para desenvolvimento e produção de

¹⁶ Cepas ou linhagens são grupos de micro-organismos (bactérias, vírus) da mesma espécie utilizados como matéria-prima para a produção de vacinas.

cepas permitiria ao país maior agilidade de resposta no desenvolvimento de novos produtos quando necessário, como em casos de novas epidemias.

Além da necessidade de construção de competências internas para o domínio das tecnologias mais complexas na cadeia de desenvolvimento de vacinas, é importante que os produtores nacionais avancem também em áreas que possibilitem o aprimoramento dos produtos já ofertados, sobretudo no que se refere ao domínio das técnicas de conjugação de vacinas e desenvolvimento de adjuvantes. O domínio dessas plataformas é estratégico para o país do ponto de vista de capacitação tecnológica, favorecendo, ainda, a incorporação de produtos mais modernos, seguros e com maior abrangência ao PNI.

Outro aspecto tecnológico relevante para avanço envolve as técnicas de combinação de vacinas, visto que existe uma grande tendência para incorporação de produtos combinados no calendário básico de vacinação. A dificuldade tecnológica envolvida na combinação de vacinas é bastante variável. Para determinados produtos, como a vacina pentavalente (DTP + HepB), o processo envolve uma simples diluição. Para produção das vacinas hexavalente e heptavalente, com introdução da vacina contra a pólio, o processo é complexo, pois existem reações indesejáveis e dificuldades relacionadas à definição do número e intervalo de doses para imunização.

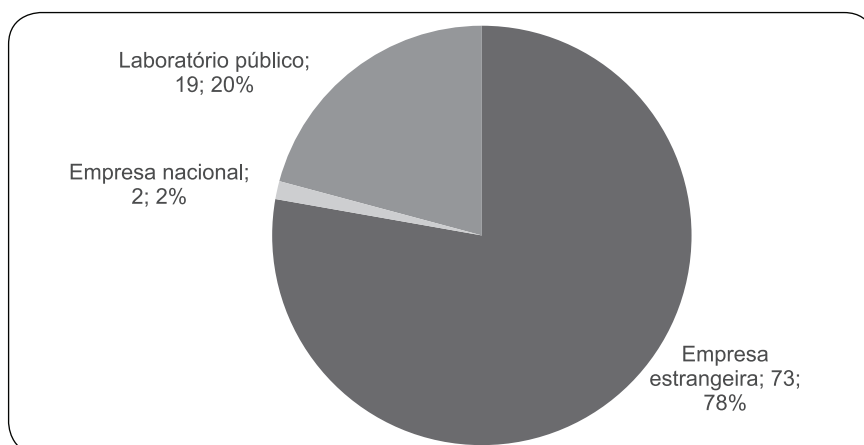
Aspectos regulatórios

No Brasil, as vacinas são registradas como produtos biológicos novos. A Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 55, da Anvisa, estabelece as regras para o registro de produtos biológicos, incluindo vacinas. Além do registro, outro aspecto fundamental para a produção de vacinas no Brasil consiste na necessidade de certificação de Boas Práticas de Fabricação, regida pela RDC 17/2010. A norma define os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos de uso humano. Diferentemente dos produtos farmacêuticos de origem química, nos quais a certificação é da planta produtiva (para diferentes produtos), a maior complexidade e especificidade das plantas de vacinas torna necessário que cada etapa do processo de produção seja auditada individualmente para cada produto. Esse processo acarreta dificuldades aos produtores públicos, que não conseguem atender integralmente as exigências, indicando que também há um caminho a

percorrer na certificação e melhoria da qualidade dos processos de produção de imunobiológicos no país.

O movimento de retomada dos investimentos em vacinas também se refletiu no número de pedidos de produtos registrados na Anvisa. De 1990 a 2005, 47 vacinas foram registradas na agência, mesmo número de registros contabilizados entre 2005 e 2011. O predomínio das empresas estrangeiras pode ser corroborado pelo número de registros de novas vacinas: entre 1990 e 2011, quase 80% dos registros foram concedidos para empresas farmacêuticas estrangeiras, sobretudo GSK e Sanofi-Aventis. A participação dos laboratórios públicos brasileiros também é relevante (cerca de 20% do total), mas, em geral, baseada em produtos de menor valor agregado (Gráfico 9).

Gráfico 9 | Número de vacinas registradas na Anvisa



Fonte: Anvisa (2011).

Perspectivas de investimentos

A crescente demanda pública por vacinas e a possibilidade de aumento das exportações para atendimento do programa de imunização coordenado pela OMS vêm contribuindo para intensificar os investimentos da indústria no Brasil. Para 2012, está previsto um investimento de R\$ 40 milhões para aumentar a produção de imunobiológicos pelo Instituto Butantan, que serão utilizados na ampliação a produção das vacinas DTP e contra hepatite B [Secom (2012)].

O MS anunciou, em 2011, outro expressivo investimento para a construção do Novo Centro de Processamento Final Bio-Manguinhos, no Rio de Janeiro. O investimento previsto até 2016 é de R\$ 800 milhões, para produção de seiscentos milhões de doses de vacinas por ano. A expectativa é de que a nova planta aumente em quatro vezes a capacidade de processamento final de imunobiológicos (formulação, envase, liofilização, rotulagem e embalagem).

Apesar de a produção e o consumo de vacinas no Brasil estarem concentrados no setor público, não há restrição legal à produção pelo setor privado no país. A companhia suíça Novartis, quinta maior fabricante de vacinas do mundo, anunciou a construção da primeira unidade produtiva de vacinas no Brasil, com custo estimado entre US\$ 300 e 500 milhões. A unidade deve produzir inicialmente a vacina meningocócica B com antígenos de proteínas recombinantes. A expectativa é de que a planta comece a operar em 2014, também como plataforma de exportação [Scaramuzzo (2012)].

Ao contrário de grandes multinacionais farmacêuticas como a própria Novartis, as companhias nacionais de capital privado atuam de forma limitada no mercado de vacinas. Além da intensa presença de instituições públicas no segmento, as competências técnicas necessárias para a produção de vacinas são, em grande parte, diferentes daquelas dominadas pelas empresas nacionais, cujo foco é direcionado para os segmentos de medicamentos de síntese química, principalmente genéricos. Para P&D e produção de vacinas são necessárias competências em biotecnologia, ainda em construção nas companhias nacionais.

Atuação do BNDES

O BNDES vem apoiando o fortalecimento da indústria de vacinas, sobretudo por meio do BNDES Funtec (Fundo Tecnológico), que envolve a aplicação de recursos não reembolsáveis em projetos de desenvolvimento tecnológico. Desde 2007, a instituição apoiou dois projetos do Butantan nessa modalidade, para diferentes e importantes vacinas e tecnologias. Apesar do pequeno número de projetos, os valores são bastante expressivos, representando cerca de 30% do valor financiado de todo Funtec para projetos de saúde.

Quadro 8 | Apoio do BNDES relacionado a vacinas entre 2004 e 2011 (R\$ mil)

Instituição	Alvos	Tecnologias	Objetivo	Modalidade	Apoio BNDES	Total projeto
Butantan	Dengue, rotavírus, leishmaniose canina	Novo adjuvante; conjugação; escalonamentos; formulação	Testes pré-clínicos, testes clínicos	Funtec	32.000	37.000
Butantan	Pertussis, rBCG; hemófilus B (HiB)	Aprimoramento de antígenos; DNA-recombinante; conjugação	Testes pré-clínicos; testes clínicos; novo processo	Funtec	20.000	57.642
Fundação Ataulpho de Paiva (FAP)	Tuberculose (BCG)	Fermentação; escala industrial	Produção em BPF	Pro-Farma Produção	5.986	14.015
Total					57.986	108.657

Fonte: Elaboração própria.

Em relação a financiamento reembolsável, o BNDES apoiou um projeto para modernização e adequação da planta produtiva para a fabricação da vacina BCG, pela Fundação Ataufo de Paiva (FAP), utilizando o programa BNDES Profarma. Essa operação pode ser considerada uma exceção em razão das limitações do BNDES para financiamento com recursos reembolsáveis aos produtores públicos.¹⁷

A Resolução 2.827/2001 do Conselho Monetário Nacional (CMN) impõe limites para operações de crédito com entes do setor público, hoje de R\$ 1 bilhão. Os projetos entram em uma espécie de “fila” até poderem ser financiados. No entanto, desde 2001, não houve alteração ou movimentação na ordem de projetos, inviabilizando novas solicitações de apoio financeiro.

Considerações finais e propostas para o BNDES

A indústria de vacinas vem sendo revolucionada pela biotecnologia moderna. Além das possibilidades tecnológicas advindas da nova trajetória, com desenvolvimento de produtos mais seguros e eficazes, a consolidação da biotecnologia representou um fator essencial para o maior dinamismo do setor e para o retorno do interesse das grandes multinacionais farmacêuticas.

A consequência desse processo foi o lançamento de vacinas modernas e de alto valor agregado, impulsionando um mercado cada vez mais pujante, com poucas empresas farmacêuticas capazes de competir e inovar. Esse cenário impõe um grande desafio à sustentabilidade do sistema público de saúde do Brasil, por causa da necessidade constante de incorporação de novos produtos ao PNI e da pequena capacidade para o desenvolvimento interno de produtos mais avançados.

Apesar da complexa compatibilização entre o atendimento das demandas de saúde de curto prazo e a promoção do desenvolvimento da indústria de imunobiológicos, o país comporta um expressivo parque industrial de vacinas, singular entre países em desenvolvimento. Os laboratórios públicos dominam a produção de vacinas tradicionais (primeira geração) e parte dos processos de vacinas mais modernas, como conjugação (segunda geração) e vacinas recombinantes (terceira geração), contando ainda com um importante portfólio de produtos em desenvolvimento.

¹⁷ A operação foi viabilizada em razão da natureza jurídica da instituição e por o projeto ser operacionalizado pela Fundação.

Percebe-se que a estratégia de desenvolvimento interno de produtos vem ganhando importância para os produtores nacionais. O aumento do número de pedidos de patentes de vacinas no exterior e as concessões de novos registros de produtos na Anvisa corroboram o avanço tecnológico dos laboratórios nos últimos anos. Essa constatação indica que há potencial para que a indústria brasileira desenvolva e produza vacinas mais intensivas em tecnologia, com maior adensamento das etapas produtivas realizadas no país.

Entretanto, os produtores ainda não dominam plenamente o processo de P&D de vacinas, incluindo etapas importantes, como o desenvolvimento de cepas, tecnologias de purificação e novas tecnologias em vacinas. Para superação desse hiato, há três importantes questões a serem superadas, também apontadas por Temporão e Gadelha (2007).

Transferência de tecnologia: a estratégia baseada em transferência de tecnologia é insuficiente para induzir que etapas mais complexas do processo de desenvolvimento e produção de vacinas sejam realizadas no país se não for acompanhada de capacitação interna. Esse instrumento também não deve ser utilizado para produtos cuja tecnologia seja passível de domínio interno independente.

Aliança estratégica: desde o fim do Pasni, em 1998, se acentuou a baixa coordenação e complementaridade nas ações dos dois principais laboratórios públicos. Há alguns projetos “concorrentes”, como o desenvolvimento da vacina da dengue, em estágio clínico no Butantan e em desenvolvimento colaborativo entre Bio-Manguinhos e GSK. Com exceção da produção da vacina tetravalente, há poucas iniciativas de colaboração entre os laboratórios. Uma aliança estratégica entre as duas instituições poderia ampliar e tornar mais efetivo o processo de P&D no país.

Modelo institucional: o modelo jurídico-institucional dos laboratórios dificulta uma resposta mais ágil nos processos de P&D e produção de vacinas. Os laboratórios avançaram nessas alterações, visando se tornarem empresas públicas. Todavia, além da mudança do modelo, há necessidade de profissionalização da gestão e mudanças organizacionais, em especial para a retenção e estímulo de recursos humanos capacitados.

Dessa forma, é preciso repensar a política industrial do setor, de forma a priorizar a inovação, coordenar os principais atores e promover melhorias

organizacionais e de gestão. A indústria de vacinas pode ser considerada um espaço privilegiado para o planejamento e a intervenção pública, visto que o próprio Estado, por meio do Ministério da Saúde, é o maior demandante dos produtos.

O poder de compra do setor público e o financiamento às instituições podem ser utilizados para induzir o desenvolvimento de novas vacinas e para internalizar etapas mais complexas do processo produtivo no país. Uma forma possível de compatibilizar a visão de assistência à saúde com a visão de desenvolvimento industrial seria indicar que a introdução das vacinas no calendário fosse condicionada ao atendimento de critérios de desenvolvimento interno ou codesenvolvimento – nos casos de transferência de tecnologia – de vacinas cuja tecnologia (ou parte dela) não seja dominada.

Uma segunda via de ação é o estímulo à exportação para organismos multilaterais. Como observado, é preciso qualificação e atendimento a rígidos processos de certificação, em especial em Boas Práticas de Fabricação. Além de proporcionar melhor qualidade dos produtos, a exportação pode ampliar a escala e contribuir para redução de custo, tornando os laboratórios mais competitivos.

Nesse contexto, o BNDES tem um importante papel a desempenhar como indutor de atividade inovadora e do fortalecimento da indústria. Para tal, três principais condições devem ser observadas nos financiamentos da instituição: (i) devem ser priorizados projetos integrados e aderentes à estratégia de longo prazo dos laboratórios, e não operações de caráter isolado; (ii) devem-se buscar, como contrapartida, a capacitação e o desenvolvimento interno de etapas ainda pouco dominadas pelos laboratórios; e (iii) deve-se considerar a modernização da gestão como um dos principais objetivos a serem observados e cobrados.

Quanto às prioridades de apoio, é preciso considerar o estágio tecnológico da indústria brasileira na definição de orientações, visando incentivar uma trajetória setorial dirigida a produtos de maior valor agregado. Ademais, a atuação do BNDES deve buscar a consolidação dos conhecimentos já internalizados e o avanço em novos processos e plataformas tecnológicas. O Quadro 9 sugere uma estratégia para retenção e incorporação de competências na indústria de vacinas no país.

Quadro 9 | Estratégia para retenção e incorporação de competências na indústria de vacinas

Estratégia	Tecnologias	Objetivo
Desenvolvimento interno + desenvolvimento colaborativo	Combinação, conjugação e novos adjuvantes	Aprimoramento de vacinas já disponíveis no calendário básico de imunização
Desenvolvimento interno + desenvolvimento colaborativo	DNA recombinante e engenharia genética	Novas vacinas
Transferência de tecnologia + desenvolvimento colaborativo	VLP (Virus Like Particles), vacinas terapêuticas e novos processos	Novas vacinas

Fonte: Elaboração própria.

As tecnologias de combinação, conjugação e novos adjuvantes representam o passo mais factível para o desenvolvimento interno dos laboratórios. Muitas dessas técnicas são dominadas em maior ou menor grau e poderiam contribuir para melhorar a capacidade imunogênica dos produtos, reduzindo a quantidade de aplicações e ampliando a aderência da população à imunização. Entre essas vacinas estão a tetraviral (sarampo + caxumba + rubéola + varicela), vacina combinada (BCG + hepatite B), vacina aprimorada contra febre amarela, entre outras que teriam, segundo o PNI, grande possibilidade de serem incorporadas.

A internalização do conhecimento da tecnologia de DNA recombinante, utilizada para o desenvolvimento de vacinas de terceira geração, deve ser prioritariamente incentivada. Além de ser uma rota importante para o desenvolvimento de imunobiológicos, como a vacina contra hepatite B, a plataforma tecnológica é também utilizada para o desenvolvimento de outros produtos biológicos.

Por sua vez, a estratégia de transferência de tecnologia deveria ser utilizada especialmente para vacinas modernas, como as de quarta geração e vacinas terapêuticas. A transferência de tecnologia seria justificada pelo deslocamento mais rápido na curva de aprendizado. Uma condição desejável seria o codesenvolvimento e a execução de etapas críticas no processo no país, possibilitando a internalização de competências e evitando a excessiva dependência tecnológica.

Em relação às empresas farmacêuticas nacionais, a baixa capacitação em biotecnologia e o dominante caráter público da oferta de imunobiológicos contribuíram para a limitada atuação dessas empresas no mercado de vacinas. Entretanto, o recente processo de internalização de competências para o desenvolvimento e produção de medicamentos biológicos, pode contribuir para a participação dessas empresas no mercado de vacinas de gerações mais avançadas, de maior intensidade tecnológica. A atuação no segmento de vacinas terapêuticas, por exemplo, poderia ser incentivada, uma vez que as características de mercado desses produtos são mais próximas às dos biomedicamentos.

Em resumo, a indústria de vacinas pode desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento da biotecnologia no país. A existência de uma base industrial expressiva e boa capacidade científica em conjunto com o elevado poder de indução do Estado – direcionado a uma estratégia voltada à inovação e ao acúmulo de competências internas – abrem possibilidades para ampliar o bem-sucedido programa de vacinação, com melhorias concretas na qualidade de vida da população brasileira.

Referências

- BARBOSA, A. P. R. *A formação de competências para inovar através de processos de transferência de tecnologia: um estudo de caso*. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.
- BARBOSA, A. P. R. *et al.* Competências organizacionais para inovar na indústria brasileira de imunobiológicos: um estudo de caso. *Revista Gestão Industrial*, v. 4, n. 3, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Programa Nacional de Imunizações: 30 Anos*. Brasília, 2003.
- BUCKLAND, B. The process development challenge for a new vaccine. *Nature Medicine Supplement*, v. 11, n. 4, 2005.
- COHEN, W. M.; LEVINTHAL, D. A. Absorptive capacity: A new perspective on learning and innovation. *Administrative Science Quarterly*, v. 35, Issue 1, p. 128-152, 1990.
- DELLEPIANE, N. *WHO Technical Specifications and Pre-Qualification*. Apresentação Unicef Vaccine Pre-Tender 2010-2012. Copenhagen, 2008.

- EMEA – The European Medicines Agency. *Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use*. Londres, 2005.
- ERICKSON, D. *Ten Promising Therapeutic Vaccines*, 2011. Disponível em: <www.fiercevaccines.com>. Acesso em: dez. 2011.
- EVALUATE PHARMA. World Preview 2016: Beyond the Patent Cliff. EUA, 2011. Relatório. Disponível em: <www.evaluatepharma.com>. Acesso em: ago. 2011.
- GADELHA, C. A. G; ROMERO, C. Complexo industrial da saúde e inovação: desafios para a competitividade nacional em vacinas e o papel da Fiocruz. *Inovação em Saúde: dilemas e desafios de uma instituição pública*, Rio de Janeiro, p. 317-330, 2007.
- ILCHMANN, K. *et al.* Vaccine Development & the BWC. *Science and Technology Reviews*, 2011. Briefing note. Disponível em: <hsp.sussex.ac.uk>. Acesso em: jan. 2012.
- BIO-MANGUINHOS – INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS DA FIOCRUZ. *Relatório Anual de Atividades*, 2010.
- KAMARA, L.; KADDAR, M. *Financial Sustainability of the current model to introduce new vaccines: What is needed to create a more enabling environment*. Genebra: Organização Mundial de Saúde, 2010.
- OMS; UNICEF; BANCO MUNDIAL. *State of the World's Vaccines and Immunization*. 3. ed. Genebra: Organização Mundial de Saúde, 2009.
- PENG, W. Drug pipeline. *Nature Biotechnology*, n. 29, p. 383, 2011.
- PHARMA – The Pharmaceutical Research And Manufacturers Of America. *Medicines in Development: Biotechnology*. 2011.
- REIS, C. *et al.* Biotecnologia para saúde humana: tecnologias, aplicações e inserção na indústria farmacêutica. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro: BNDES, n. 29, p. 359-392, 2009.
- REIS, C.; PIERONI, J. P.; SOUZA, J. O. B. Biotecnologia para Saúde no Brasil. *BNDES Setorial*. Rio de Janeiro: BNDES, n. 32, p. 193-230, 2010.
- REIS, C.; LANDIM, A. B.; PIERONI, J. P. Lições da experiência internacional e propostas para incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira. *BNDES Setorial*. Rio de Janeiro: BNDES, n. 34, p. 5-44, 2011.

SCARAMUZZO, M. De olho em novos mercados, suíça Novartis decide investir no Brasil. *Valor Econômico*, São Paulo, 9 jan. 2012. Caderno Empresas, p. 1.

SCHATZMAYR, H. G. Novas perspectivas em vacinas virais. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, v. 10, p.655-669, 2003. Suplemento 2.

TEMPORÃO, J. G.; GADELHA, C. A. G. A Estruturação do Mercado de Vacinas no Brasil e a Consolidação do Segmento Público. *Inovação em Saúde: dilemas e desafios de uma instituição pública*, Rio de Janeiro, p. 349-373, 2007.

WHITWORTH, R. Therapeutic Vaccine Outlook. *BioPharm International*, v. 25, p. 25-26, 2012.

Sites consultados

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – <www.anvisa.org.br>.

DATASUS – <pni.datasus.gov.br>.

EPO – ESCRITÓRIO EUROPEU DE PATENTES – <www.espacenet.com>.

MS – MINISTÉRIO DA SAÚDE – <www.saude.gov.br>.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – <www.who.int/immunization_standards>.

SANOFI PASTEUR – <www.sanofipasteur.com>.

SECEX – <www.mdic.gov.br>.

SECOM – SECRETARIA DE COMUNICAÇÃO SOCIAL DA PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA – <www.secom.gov.br>.

UNICEF – FUNDO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A INFÂNCIA – <www.unicef.org.br/supply>.

VACCINESTATS – <www.vaccine-analytics.com>.