

Vacinas para doenças negligenciadas e emergentes no Brasil até 2030: o “vale da morte” e oportunidades para PD&I na Vacinologia 4.0

Vaccines for neglected and emerging diseases in Brazil by 2030: the “valley of death” and opportunities for RD&I in Vaccinology 4.0

Vacunas en Brasil para enfermedades emergentes y olvidadas en 2030: el “valle de la muerte” y oportunidades para RD&I en Vacunología 4.0

Akira Homma ¹
Marcos da Silva Freire ¹
Cristina Possas ¹

doi: 10.1590/0102-311X00128819

Resumo

Examinamos as implicações da competitividade tão baixa do sistema brasileiro de pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I) de vacinas, que impede o desenvolvimento de todas as vacinas importantes requeridas pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI), prejudicando gravemente a saúde da população. Em um país seriamente afetado pela pandemia de COVID-19 e por um aumento exponencial de doenças emergentes e negligenciadas, principalmente entre os brasileiros pobres, essas restrições de PD&I quanto às vacinas tornam-se questões cruciais de governança. Essas restrições são agravadas por um cenário global de interesse comercial limitado por parte das empresas multinacionais de vacinas para doenças negligenciadas e emergentes, que estão caindo em um “vale da morte”, com apenas duas vacinas produzidas em um pipeline de 240 vacinas. Ressaltamos que essas restrições na produção global constituem uma janela de oportunidade para os fabricantes de vacinas no Brasil e em outros países em desenvolvimento na atual transição de paradigma para a Vacinologia 4.0. Concluímos com recomendações para uma nova estratégia de governança em suporte aos fabricantes públicos de vacinas no Brasil em colaborações internacionais para um plano nacional de desenvolvimento e produção de vacinas que seja sustentável até 2030.

Vacinas; Pesquisa Científica e Desenvolvimento Tecnológico; Governança

Correspondência

C. Possas
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação
Oswaldo Cruz.
Av. Brasil 4365, Rio de Janeiro, RJ 21045-900, Brasil.
cristina.possas@bio.fiocruz.br

¹ Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação
Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.



Introdução

As políticas nacionais bem-sucedidas de inovação, desenvolvimento tecnológico e produção de vacinas exigem uma compreensão adequada dos cenários globais científicos, tecnológicos e de mercado nos quais elas estão incluídas. A partir dessa perspectiva, examinamos aqui as condições que contribuem para a competitividade muito baixa do sistema nacional de pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I) no Brasil, devido à falta de uma política governamental integrada e a um apoio financeiro fraco e disperso nessa área, que impede o desenvolvimento de vacinas importantes necessárias ao Programa Nacional de Imunizações (PNI).

Essas principais restrições à PD&I e à produção de vacinas para doenças emergentes e negligenciadas contrastam com um aumento exponencial do mercado global de vacinas contra outras doenças. Esse é um cenário de grande preocupação para o Brasil, um dos países do mundo mais afetados por doenças negligenciadas e emergentes, tais como dengue, zika, chikungunya, malária e outras, com uma rápida disseminação nas condições socioambientais complexas do país.

As restrições globais por parte da indústria farmacêutica multinacional para essas vacinas constituem uma janela de oportunidade para os fabricantes de vacinas no Brasil e em outros países em desenvolvimento na atual transição de paradigma da Vacinologia 3.0 para a Vacinologia 4.0.

Concluimos com as propostas de governança para apoiar esses fabricantes públicos em colaborações nacionais e internacionais e para fortalecer a sua capacidade científica e tecnológica local para um Plano Nacional de Desenvolvimento e Produção de Vacinas que seja sustentável até 2030.

Novas gerações de vacinas: transição para a Vacinologia 4.0

As estratégias globais e nacionais de desenvolvimento de vacinas para doenças negligenciadas e emergentes exigem o conhecimento dos paradigmas científicos e tecnológicos nos quais elas são formuladas. A evolução em gerações de vacinas e tecnologias se dá sequencialmente ^{1,2,3}.

A prevenção de doenças por meio da inoculação (“variolização”) tem uma longa história. A inoculação contra a varíola na China pode ser encontrada desde o final do século X, e o procedimento era amplamente praticado no século XVI, durante a dinastia Ming.

A vacinologia convencional nasceu oficialmente em 1796, graças a Edward Jenner (1749-1823), que desenvolveu a vacina contra a varíola. A Vacinologia 1.0 avançou com a invenção da vacina contra a raiva, que foi a primeira vacina para seres humanos desenvolvida no laboratório por Louis Pasteur em 1885. Outras vacinas de “primeira geração” são a Calmette-Guérin (BCG), a da peste bubônica, a da coqueluche inativada, a de toxoides tetânico e diftérico, bem como as vacinas contra o antraz.

As vacinas de “segunda geração” (2.0) surgiram depois de vários avanços tecnológicos, com novas tecnologias para purificação de vírus e bactérias e cultura de tecidos, que resultaram em vacinas virais contra febre amarela, poliomielite com vírus inativados e vivos atenuados, sarampo, caxumba, rubéola, hepatite B atenuada, meningite meningocócica polissacarídica, encefalite japonesa, doença de Lyme e raiva em cultura de tecidos ^{2,3}.

A atual terceira geração da Vacinologia (3.0) surgiu de inovações e desenvolvimentos tecnológicos nos campos de DNA recombinante, tecnologia reversa, conjugação química, genômica e proteômica, tais como meningite, meningocócica do sorogrupo B, *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), pneumocócica e meningite meningocócica conjugada, hepatite B, rotavírus e HPV ^{2,3}.

Essas inovações tiveram um impacto extraordinário no desenvolvimento de novas vacinas e resultaram na maioria dos desenvolvimentos recentes em vacinas multipatenteadas combinadas complexas ⁴. Esses avanços resultaram do sequenciamento de genomas microbianos e tornaram todos os antígenos potenciais de cada patógeno disponíveis para o desenvolvimento de vacinas, aumentando assim as vacinas de alvos potenciais em bactérias, parasitas e vírus, revelando seus epítomos de células T CD4 (+) e CD8 (+) ⁵.

Recentemente, os avanços significativos no campo de imunologia e imunoinformática (tais como a manipulação de um grande banco de dados do sistema imunológico, o Projeto Imunoma) permitem visualizar o surgimento de uma nova geração de imunobiológicos (4.0) com vacinas e imunoterapias individuais elaboradas de acordo com os diferentes perfis genéticos, reduzindo significativamente seus efeitos colaterais adversos.

No Brasil, a Vacinologia 1.0 começou em 1894, com o Barão de Pedro Afonso produzindo o vírus da varíola bovina nos flancos de bezerros no Instituto Vacínico Municipal, o que possibilitou a expansão da produção da vacina no país ⁶. Em 1919, essa atividade foi transferida para o Instituto Oswaldo Cruz (IOC), que começou a produzir essa vacina em resposta a toda a demanda nacional.

No início do século passado, o IOC, sob o comando de Oswaldo Cruz, desenvolveu e produziu vários imunobiológicos importantes para a saúde pública, tais como a vacina contra o carbúnculo sintomático em bovinos. Ela foi patenteada, desenvolvida e produzida por Alcides Godoy em 1908, com base na atenuação do *Clostridium chauvoei*, aprimorando a descoberta anterior dessa vacina por Pasteur. Desde 1937, o IOC passou a produzir a vacina da febre amarela.

Em 1965, o Presidente Castelo Branco criou a Campanha de Erradicação da Varíola. Nesse contexto, houve melhorias substanciais na produção, na termoestabilidade, no controle de qualidade e na escala de produção. Entre 1966 e 1971, o Brasil produziu mais de 260 milhões de doses da vacina contra varíola, e mais de 81 milhões de pessoas foram imunizadas. As inovações incrementais introduzidas na produção da vacina foram apoiadas pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e pelo Laboratório Connaught do Canadá.

Os últimos 19 casos de varíola no Brasil foram registrados na cidade do Rio de Janeiro. Em 1973, o governo brasileiro recebeu o certificado de erradicação da varíola. A erradicação global da varíola ocorreu em 8 de maio de 1980, uma realização extraordinária da Saúde Pública Internacional ^{6,7}.

No início do século XX, foi criado o Instituto Butantan, vinculado à Secretaria da Saúde de São Paulo, por Vital Brasil, que era um extraordinário pesquisador e empresário. Ele descobriu a especificidade dos venenos das cobras, mostrando que o soro feito a partir dos venenos de outras regiões do mundo não protegiam contra as mordidas de cobras do Brasil. Sob a sua direção o Instituto Butantan tornou-se o maior centro de desenvolvimento e produção de soro antiofídico, antiveneno e antitóxico. O Instituto expandiu posteriormente a sua gama de produtos, incluindo as vacinas DTP, DT e antirrábica, além da vacina com tecnologia recombinante contra hepatite.

Na década de 1970, com a reorganização da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e a criação do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), o instituto tornou-se uma referência para o PNI do Ministério da Saúde e ampliou seu portfólio com a produção de vacinas modernas, *kits* de testes para diagnóstico *in vitro* (DVI) e produtos biofarmacêuticos.

No Brasil, o desenvolvimento e a produção nacionais centenários de vacinas e outros produtos biológicos pelos maiores fabricantes públicos tais como Bio-Manguinhos/Fiocruz e o Instituto Butantan em apoio ao Ministério da Saúde criaram uma tradição de presença, liderança, confiança e uma ação singular no desenvolvimento e na produção de insumos estratégicos para a saúde pública. Essa tradição, apoiada pelo reconhecimento social, mostrou por mais de 100 anos o papel essencial e a importância da produção pública nos cuidados da saúde pública do país.

No entanto, apesar dos avanços feitos pelos fabricantes públicos de vacinas em PD&I e produção, o desenvolvimento de vacinas novas e inovadoras para doenças emergentes e negligenciadas continua a ser um grande desafio para o país. A crescente complexidade no desenvolvimento dessas vacinas e as restrições locais e globais de PD&I exigirão uma mudança radical dos formuladores de políticas quanto aos paradigmas e às estratégias de desenvolvimento e produção de vacinas.

Crescente demanda por vacinas: doenças emergentes e negligenciadas

As doenças emergentes e negligenciadas são um dos principais problemas de saúde pública nos países em desenvolvimento, principalmente na América Latina e na África, devido à gravidade dos sintomas e à letalidade. Na América Latina, o Brasil foi gravemente afetado por elas, particularmente pelas arboviroses, tais como Zika, dengue, febre amarela e chikungunya. Nas duas últimas décadas, a rápida disseminação dessas doenças no Brasil e o risco da reurbanização da febre amarela no país, principalmente nas grandes áreas metropolitanas como Rio de Janeiro, São Paulo e outras cidades, tornou-se uma preocupação importante para os formuladores de políticas ⁸. A pandemia de COVID-19 agravou de forma dramática este cenário.

As alterações nas condições socioambientais, tais como mudança climática, pobreza, desmatamento, intensificação de viagens e aumento da mobilidade da população, com saneamento e coleta de

lixo precários e outros fatores, contribuíram para a rápida proliferação de mosquitos transmissores de doenças emergentes e negligenciadas, agravando assim o complexo cenário epidemiológico no país. Esse cenário aumentou drasticamente a necessidade de novas vacinas e estratégias terapêuticas, a saber, diversas arboviroses, tais como Mayaro, Oropouche, vírus do Nilo Ocidental e outras, que criam desafios para a definição de prioridades nas pesquisas ^{9,10}.

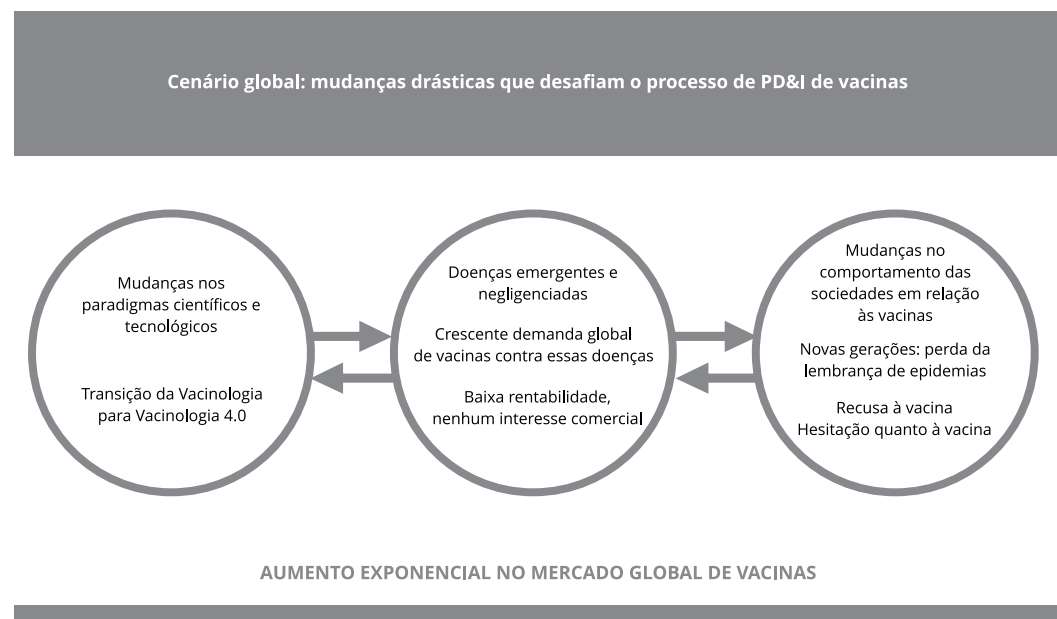
No Brasil, esse cenário de arbovírus emergentes e ressurgentes destacam um grande desafio para a PD&I de vacinas, uma vez que vários agentes patogênicos estão concentrados no mesmo local/região e ocorre a coinfeção, como dengue, Zika, chikungunya, febre amarela e outros arbovírus. Nessas situações são necessárias vacinas combinadas. Portanto, é urgente organizar um Plano Nacional para desenvolver vacinas combinadas para esses vírus para garantir um programa de vacinação eficaz. Não é suficiente ter uma vacina para a dengue se a Zika e a chikungunya estão causando epidemias graves.

A crescente demanda por vacinas contrasta com a baixa rentabilidade e o pequeno interesse comercial das empresas no desenvolvimento e na produção de vacinas para doenças emergentes e negligenciadas, apesar do aumento exponencial no mercado global de outras vacinas rentáveis, conforme indicado na Figura 1.

Esse baixo interesse em vacinas para doenças emergentes e negligenciadas aparece em um contexto global de diminuição da cobertura da vacinação. Essa diminuição, relacionada com a falta de lembranças de epidemias por parte das novas gerações e à exacerbação dos efeitos adversos nas redes sociais por grupos religiosos e antivacinas, levou a um aumento significativo dos indicadores de recusa e hesitação à vacinação em muitos países. É interessante observar que todas essas preocupações quanto aos eventos adversos das vacinas tratam-se apenas de percepções e não têm suporte científico. Um artigo recente no *The New York Times* ¹¹, baseado em indicadores de um programa federal elaborado para compensar as pessoas afetadas pelas vacinas, mostrou que as reclamações de lesões por vacinas são poucas e que é raro alguém reclamar que foi afetado por eventos adversos depois de ter sido vacinado.

Figura 1

Cenário global de desafios de pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I) de vacinas.



Fonte: elaboração própria.

No Brasil houve uma diminuição significativa na vacinação na última década, de acordo com o Ministério da Saúde ^{9,12}. Essa tem sido uma grande preocupação para as autoridades e a sociedade, com o ressurgimento de várias doenças que já estavam controladas ou eliminadas, tais como febre amarela (com risco de reurbanização), sarampo (migração de casos da Venezuela), caxumba, coqueluche e difteria.

As causas para essa diminuição são complexas e multifatoriais, sendo prematuro, devido à falta de evidências científicas, atribuí-las a questões de governança, à recusa ou à hesitação quanto à vacina, apesar de algumas indicações de que a hesitação quanto às vacinas pode estar aumentando no país ⁹.

Barreiras ao acesso: “vale da morte” de PD&I das vacinas

Os extraordinários avanços científicos e tecnológicos das últimas décadas nos campos de biologia molecular, DNA recombinante, genômica, proteômica, tecnologias de expressão de proteínas e produção de antígenos impactaram o desenvolvimento e a produção global de vacinas. Essas realizações resultaram dos enormes investimentos em pesquisa básica e translacional, bem como da inovação tecnológica, desde a prova de conceito até a descoberta.

Os grandes laboratórios farmacêuticos multinacionais estão aumentando exponencialmente seus investimentos no desenvolvimento de novas vacinas inovadoras, com menores efeitos adversos e sem necessidade de revacinação.

No entanto, as populações mais pobres do Brasil e de outros países em desenvolvimento teriam dificuldade para ter acesso a essas novas vacinas que, devido aos altos custos iniciais e à pequena escala de produção, são oferecidas às populações dos países mais ricos. É preciso superar as questões tecnológicas, regulatórias, de patentes, financeiras e de governança para que os laboratórios públicos nacionais tenham a oportunidade de incorporar essas novas tecnologias e disponibilizá-las à população.

Os cenários epidemiológicos globais das doenças emergentes e negligenciadas, agravados pelas condições socioambientais complexas e à idade e mobilidade da população, constituem uma grande preocupação para as autoridades e os governos internacionais. Algumas dessas questões incluem: o risco de uma pandemia de influenza e o ressurgimento do Ebola; o aumento de infecções por HIV, que atualmente ultrapassa os 36,9 milhões em todo o mundo; o crescimento global de novos tipos de câncer relacionados com o HPV, atualmente com 670.000 casos por ano; a emergência e o aumento da Zika, com mais de 86 países reportando 230.000 casos cumulativos confirmados de infecção entre 2015-2018; herpes simples (HSV); tuberculose: 10 milhões infectados globalmente e 1,5 milhão de mortes a cada ano apesar do progresso feito para eliminar a doença ^{9,13,14}.

Atualmente existem 240 vacinas candidatas em desenvolvimento para doenças emergentes que afetam principalmente os países mais pobres, tais como malária, dengue, HIV, tuberculose e pneumonia, e apenas duas delas conseguiram atingir seus objetivos e são amplamente usadas nesses países: uma vacina conjugada para a meningite do sorogrupo A e uma vacina contra o vírus da encefalite japonesa ¹⁵.

Infelizmente, muitos desses produtos promissores poderiam cair no chamado “vale da morte”, deixando de passar da prova de conceito para os testes de segunda fase devido à falta de interesse do mercado em vacinas contra essas doenças emergentes e negligenciadas que afetam somente as populações dos países pobres e em desenvolvimento ¹⁵. Essas vacinas não têm um mercado privado e, portanto, não têm retorno econômico. Consequentemente, pode levar muitas décadas para que essas vacinas concluam a fase 3 dos estudos clínicos, sejam registradas e incorporadas aos programas nacionais de imunizações nos países mais pobres.

Fluxo de desenvolvimento de vacinas: complexidade

Existem várias etapas no fluxo de PD&I do desenvolvimento de vacinas com objetivos e necessidades de infraestrutura específicos, tais como instalações laboratoriais, equipamentos, insumos e recursos humanos especialmente treinados. O perfil profissional também é específico de cada estágio, dependendo das diferentes abordagens e exigências científicas e tecnológicas.

As atividades iniciais, as fases de descoberta, o pré-desenvolvimento e o desenvolvimento tecnológico inicial, até a prova de conceito, são financiados pelos governos federal e estadual em universidades e instituições de pesquisa. Essas atividades exigem enormes investimentos em instalações, equipamentos, recursos humanos e, portanto, representam um alto custo, com grande risco financeiro, devido à baixa garantia de retorno econômico. Não é fornecido nenhum incentivo para o setor privado.

Com resultados positivos na prova de conceito, os incentivos às empresas privadas aumentam, fornecendo investimentos significativos para o desenvolvimento dos próximos estágios ou mesmo para a compra de uma nova tecnologia.

Também vale observar que o processo de PD&I para o desenvolvimento de uma vacina é, por definição, de longo prazo (10 a 20 anos), com várias fases, cada um com objetivos e requisitos específicos, alto custo e retorno incerto.

No estudo pré-clínico mostramos dois aspectos importantes a serem seguidos, que são segurança e imunogenicidade, antes de o projeto ser aplicado em seres humanos. Além disso, outras questões também são examinadas, tais como toxicidade e tumorigenicidade. Os estudos pré-clínicos requerem animais certificados e controlados sanitária e geneticamente, bem como grandes investimentos em recursos humanos especializados e instalações, com o apoio de Boas Práticas em Experimentação Animal (BPEA), entre muitas outras exigências. Os estudos pré-clínicos são um dos principais gargalos do processo de inovação e desenvolvimento tecnológico de produtos imunobiológicos no nosso país. Portanto, é uma área na qual a iniciativa privada tem dificuldade em participar e, mesmo nos países desenvolvidos, tem um forte apoio governamental.

As “lacunas” mencionadas aqui são o resultado de diversas restrições, relacionadas com o desenvolvimento e a produção de vacinas, controle de qualidade, entre outros.

O desenvolvimento global acelerado de ciência e tecnologia básica nessa área obriga os laboratórios de produção a adotar tecnologias, tais como computação 4-D, robotização, substituição de animais em exames de toxicidade, imunogenicidade ou até melhor direcionamento das vacinas. A nova tecnologia para teste de esterilidade, que inclui o uso de testes de ácidos nucleicos (NAT, na sigla em inglês) e microarranjos para a detecção de microrganismos, também deve ser adotada.

As vacinas atualmente usadas no PNI exigem inovação tanto incremental como disruptiva. Não existe vacina que confira uma proteção para toda a vida – é necessário aplicar várias doses para obter a proteção adequada. A tecnologia de produção da vacina DTP é do século passado – tem mais de 70 anos – e exige três doses para a imunização total, com a coqueluche sendo um determinante para as reações adversas. É importante observar que frações antigênicas de *Bordetella pertussis* têm menos eficácia em comparação com as células inteiras.

Por outro lado, também é necessário definir o papel da *B. parapertussis* e outras bactérias nas broncopatias. A inovação disruptiva a preços muito baixos é necessária para essas vacinas devido ao seu uso global; mas isso certamente não atrai o interesse de nenhum laboratório para investir na pesquisa. Alguns desenvolvimentos importantes requeridos são:

- Alternativas à administração injetável, um fator de entrave na aceitação da vacina. As crianças recebem as vacinas injetáveis com a concordância dos pais, mas as injeções causam medo nos adultos, principalmente nos homens. É necessário encontrar alternativas tais como vacinas em adesivos, inaladas ou por via oral, administração sublingual, cápsulas, comprimidos ou injeção intradérmica.
- Novas vacinas combinadas, contendo um número maior de antígenos de vacinas, a fim de reduzir o número de visitas aos centros de vacinação. Alguns exemplos de vacinas combinadas que poderiam ser desenvolvidas são: ABCWY, meningocócica com proteína conjugada; pneumocócica conjugada 10-valente + meningocócica ABCWY Rotavírus + Norovírus + OPV.
- Melhorar a vacina contra a gripe. A gripe (influenza) é uma doença que já determinou pandemias globais. A vacina atual contra a gripe tem a menor eficácia entre todas as vacinas. Para obter a proteção adequada, é necessária a revacinação anual.
- Os vírus da influenza são caracterizados pela mudança muito rápida das suas propriedades antigênicas. Essas mudanças dos antígenos virais da influenza, com combinações e/ou mutações de magnitudes variáveis, ocorrem na interação dos vírus com seres humanos e animais, como suínos, aves ou outros. Esses novos vírus infectam a população sem anticorpos, e até mesmo aqueles já vacinados contra outras cepas adoeçam com a exposição à nova cepa do vírus da gripe. As maiores epidemias

ocorrem quando essas mudanças virais acontecem, como a de 1957, a gripe asiática de 1968 e a gripe de Hong Kong em 1968, que causaram 2 milhões de mortes. Em 2009, a epidemia da gripe suína resultou em 600.000 mortes. A pandemia da gripe espanhola em 1918, determinada pelo vírus H1N1, dizimou entre 50 e 100 milhões de pessoas em todo o mundo, e muitos médicos a chamam de “o maior holocausto médico da história”.

Os cientistas usaram supercomputadores para analisar as sequências genéticas dos vírus da gripe H1N1 em circulação entre seres humanos desde 1918. Os computadores detectaram variações evolucionárias em todos os vírus, mas nos mais expostos a variação era sempre muito maior. Uma vacina universal contra a gripe certamente teria um grau de proteção muito maior do que as vacinas atualmente usadas.

Todos esses projetos de desenvolvimento ou melhoria para doenças negligenciadas são considerados próximos ou já dentro do chamado “vale da morte” devido à dificuldade de torná-los possíveis.

Um estudo recente no Brasil, em colaboração com a Universidade Rockefeller (Nova York, Estados Unidos) ¹⁶, reportou a primeira causa genética da doença viscerotrópica associada com eventos adversos devido à vacina contra a febre amarela (DVA-VFA). O IFNAR1 (receptor de interferon alfa 1) é a primeira etiologia genética identificada em eventos relacionados a essa vacina. Os IFNs do tipo 1 são importantes para o controle de reações adversas às vacinas MMR (sarampo, caxumba e rubéola) e da febre amarela ¹⁷. Estudos genéticos mais profundos serão essenciais para o avanço no campo de definição de perfis genéticos individuais relativos a eventos adversos, os quais, no futuro, poderiam ser previstos e prevenidos por meio de biomarcadores.

Em resumo, a complexidade de novos processos biofarmacêuticos que considerem os perfis genéticos individuais na pesquisa para redução de efeitos colaterais das vacinas impõe a necessidade de mudanças paradigmáticas na formulação de políticas de inovações, desenvolvimento tecnológico e produção. Um bom exemplo dessas mudanças de paradigmas no campo das vacinas é o Primeiro Sequenciamento do Sistema Imunológico Humano.

O Projeto de Vacinas para Seres Humanos publicado no início deste ano na revista *Nature* descreve os primeiros resultados da iniciativa de sequenciar o “imunoma” humano – o “Projeto Imunoma” ¹⁸. O estudo, liderado por James Crowe do Centro Médico da Universidade Vanderbilt nos Estados Unidos, começa a definir pela primeira vez a base genética da nossa capacidade de resposta e adaptação a muitas ameaças de doenças. Até então, esse projeto era considerado muito grande e complexo para ser realizado, uma vez que o sistema imunológico humano é bilhões de vezes maior do que o genoma humano.

Esse estudo complementa outro estudo feito por um grupo da Scripps Research, um parceiro científico do Projeto de Vacinas Humanas, que usou diferentes métodos para descrever o sequenciamento do sistema imunológico humano ¹⁹. Este novo cenário científico e tecnológico introduzido pelo projeto Imunoma, chamado de Imunologia 2.0, que combina a Biologia de Sistemas com Inteligência Artificial, mudará profundamente o campo de vacinas, imunoterapias e produtos imunobiológicos ^{18,19,20}.

Na Quarta Revolução Industrial, a indústria biofarmacêutica incorporou rapidamente, como ilustra o Projeto Imunoma, a análise de *big data*, associada com a Internet das coisas (IOT) e com a inteligência artificial, o que certamente permitirá um salto qualitativo no campo das vacinas e outros produtos imunobiológicos. A inovação disruptiva desafiará os requisitos regulatórios e melhorará o controle de qualidade e a segurança nos processos de produção.

Por essa perspectiva, os ensaios clínicos serão aprimorados para se ajustarem a esse novo ambiente de inovação e regulação, e os reguladores deverão se adaptar ^{21,22}. Novas estratégias como os ensaios clínicos randomizados (ECR) serão reforçados pelos dados do mundo real (RWD, na sigla em inglês), com evidências e ensaios clínicos pragmáticos tornando-se cada vez mais comuns ²¹. Os voluntários no ensaio clínico serão reduzidos drasticamente com o uso intenso de novas tecnologias que fornecerão informações novas e completas relativas à resposta imunológica individual e ao comportamento em relação ao estudo do agente.

PD&I das vacinas: janela de oportunidades para o Brasil

Embora o Brasil tenha feito investimentos em PD&I e produção de vacinas, os fabricantes públicos nacionais investiram historicamente muito pouco em comparação com os grandes investimentos das empresas multinacionais. Não existem investimentos privados locais nessa área, e ainda persistem lacunas importantes no desenvolvimento e produção de vacinas no país, principalmente em relação às plataformas tecnológicas e da fase pré-clínica.

Assim, é necessária uma governança sólida para superar esses desafios, com base em estratégias nacionais de longo prazo, prospecção tecnológica, reversão de regras de importação para novas licenças ou transferência de tecnologia e rápida incorporação de novas tecnologias na produção de novas vacinas. Um novo modelo de governança deve ser então concebido, com base em abordagens “orientadas para a missão” para acelerar a inovação das vacinas^{23,24}.

A complexidade do cenário epidemiológico, com grandes surtos de doenças emergentes e re-emergentes, tais como Zika, dengue, chikungunya, influenza e HIV/aids, exigirá um Plano Estratégico Nacional para o desenvolvimento de novas vacinas e rápidas regulamentações da saúde para acelerar a introdução dessas vacinas no Sistema Único de Saúde (SUS).

As vacinas preventivas continuam a ser as alternativas mais eficazes para enfrentar o surgimento e o ressurgimento de doenças infecciosas e parasitárias. O desenvolvimento global acelerado da vacina contra o Ebola contribuiu para desenvolver testes, vacinas e medicamentos eficazes em um ritmo muito mais rápido durante as epidemias.

O Instituto Bio-Manguinhos/Fiocruz, apesar da persistência de obstáculos resultantes da sua atual estrutura administrativa/legal e dos mecanismos de financiamento, contribuiu para a criação de uma capacidade instalada razoável para a produção de vacinas. Bio-Manguinhos e o Instituto Butantan já são responsáveis por 70% da demanda do setor público brasileiro. Esses avanços resultaram do importante apoio governamental ao Programa de Autossuficiência Nacional em Imunobiológicos (PASNI), criado nos meados da década de 1980, que garantiu, por mais de dez anos, a modernização dos fabricantes públicos de vacinas e a produção de produtos de vacinação de qualidade^{25,26,27}.

No entanto, essa é uma área de grande e rápida evolução que exige novas estratégias para enfrentar os futuros cenários de demanda crescente de competitividade tecnológica e autossustentabilidade. Para superar essa situação crítica de restrições na capacidade industrial e tecnológica do país nessa área, o governo brasileiro implementou as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs) como um componente central da sua política industrial⁹.

A consolidação da Bio-Manguinhos como referência em produtos imunobiológicos só pode ocorrer com a reestruturação institucional para atender às crescentes complexidades nas questões relativas ao avanço acelerado de novas tecnologias e da demanda por novos produtos de qualidade. A sustentabilidade e a competitividade desse fabricante público devem estar alinhadas com a reconfiguração do mercado global.

Um aumento significativo na exportação para os países em desenvolvimento e para os países emergentes deve fazer parte dessa nova visão. Na verdade, essas necessidades e tendências institucionais devem ser examinadas a partir de uma perspectiva mais ampla considerando as crescentes demandas globais de inovação e desenvolvimento tecnológico no contexto da iniciativa da Década de Colaboração em Vacinas²⁸, com a intensificação e a aceleração das parcerias público-privadas para o desenvolvimento e a produção de vacinas inovadoras.

Em publicação anterior²⁸, ressaltamos que se não houvesse uma rápida reversão nessa tendência, haveria uma divisão internacional prejudicial do mercado imunobiológico: enquanto os produtores nos países desenvolvidos e até em alguns países emergentes, tais como Índia, Coreia do Sul e China, expandiram sua participação no mercado de produtos inovadores e mais rentáveis, os produtores nos países em desenvolvimento tendem a limitar suas atividades ao mercado de produtos imunobiológicos tradicionais, apesar dos seus esforços para reverter esse cenário^{29,30}.

Essas iniciativas exigem no longo prazo um Plano Estratégico Nacional que resulte de considerações críticas sobre as restrições históricas, culturais e psicossociais envolvidas no processo de inovação das vacinas no Brasil, que necessariamente exigirá a criação de um ambiente que favoreça a sinergia e a colaboração dos diversos atores no desenvolvimento de vacinas⁹.

As metas da produção nacional de vacinas foram largamente atingidas pela Bio-Manguinhos e o Instituto Butantã; os dois fizeram progressos significativos com o passar dos anos, incorporando e desenvolvendo as tecnologias de produção de vacinas importantes para o PNI, contribuindo assim para a capacidade nacional de produção de vacinas. Sua participação no mercado público de vacinas no país está indicada na Figura 2.

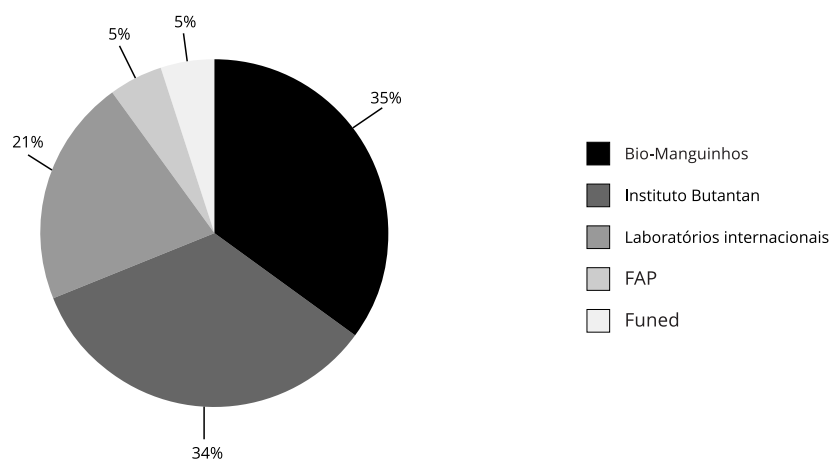
É importante observar que várias outras vacinas estão agora em desenvolvimento e deverão ser incluídas no PNI: a nova vacina contra tuberculose, bem como as de HIV e leishmaniose. A biologia molecular atualmente permite o desenvolvimento de vacinas inovadoras de produção rápida, o que antes não era possível^{31,32}. Portanto, é necessário entender os enormes desafios das políticas relativas às vacinas, que exigirão, principalmente por parte dos países em desenvolvimento, a incorporação de novos paradigmas para uma governança sustentável e de longo prazo³³. Para atingir essa meta, será necessário tentar uma nova abordagem científica de uma forma inovadora, como no modelo de Pasteur: pesquisar para resolver os problemas de saúde pública e não apenas reproduzir o conhecimento e as práticas existentes³⁴.

Uma das maiores restrições é a falta de financiamento e incentivos governamentais sustentáveis e de longo prazo apesar do sucesso de algumas importantes iniciativas de PD&I de vacinas, tais como as PDPs pelo Ministério da Saúde e os mecanismos de financiamento de órgãos governamentais tais como o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), as fundações estaduais de pesquisas (FAPs), a Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e o Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES). A maioria das iniciativas de financiamento é voltada para projetos individuais “por demanda”, com pulverização de esforços. Portanto, é necessário induzir e monitorar rigorosamente o desempenho de PD&I dos laboratórios públicos e privados, aumentando a competitividade entre as empresas nacionais. O cenário atual de baixa competitividade é exacerbado tanto pela forma acelerada com que as novas vacinas são desenvolvidas como pelas crises econômicas, levando a cortes do orçamento que ameaçam os processos de desenvolvimento e produção.

Outro aspecto que merece reflexão e uma mudança profunda é o excesso de formalismo e regras burocráticas para organizar as atividades científicas e tecnológicas, o que tem um efeito inibidor na inovação. Assim, é preciso criar e estimular um ambiente institucional e regulatório com a flexibi-

Figura 2

Participação de fabricantes nacionais e internacionais no mercado público brasileiro de vacinas, 2018.



FAP: fundações estaduais de pesquisa; Funed: Fundação Ezequiel Dias.

Fonte: Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, 2019.

lidade necessária, apoiado por procedimentos metodológicos rigorosos e o conjunto de evidências científicas reunidas em todo o processo, no fluxo desde a descoberta até o produto final. O desenvolvimento de projetos do futuro pode precisar ter como principais pesquisadores, profissionais das autoridades normativas associadas com a Advocacia Geral da União (AGU), para evitar as muitas etapas e os atrasos em cada um desses gabinetes oficiais. Eles devem agir em conjunto para permitir o desenvolvimento de uma nova vacina, importante para a saúde pública.

Como Thomas Kuhn ressalta no seu trabalho *A Estrutura das Revoluções Científicas*³⁵, a verdadeira evolução da ciência se traduz em uma revolução, ou seja, uma quebra do paradigma atual e a adoção de um novo paradigma.

O processo de inovação não é cumulativo, como normalmente se acredita. Na verdade, ele surge de uma ruptura. É uma revolução, a partir da ruptura necessária com as práticas atualmente estabelecidas, de modo que a inovação das vacinas possa realmente ocorrer no nosso país. É importante compreender que a inovação é o final de todos os investimentos na cadeia de inovação. Para registrar novos produtos de vacinação inovadores, precisamos de centenas ou milhares de bons projetos no início da cadeia.

Estratégias

1. Financiamento sustentável de longo prazo

No cenário atual e complexo de transição em busca de uma nova configuração do mercado global de vacinas e da Vacinologia 4.0, os países fizeram uma revisão completa dos mecanismos e incentivos de financiamento para seus processos de PD&I e produção de vacinas. Nesse sentido, eles reformularam suas estruturas e seus processos de governança, focados em estratégias de financiamento de longo prazo cada vez mais centralizadas e fortemente indutivas e sustentáveis, impedindo a dispersão dos esforços. O Brasil precisa rever urgentemente suas estratégias de financiamento, atualmente espalhadas em várias instituições, tais como FINEP, FAPs, CNPq, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (Ministério da Saúde), BNDES e outras.

Dados recentes indicam o crescimento acelerado do mercado global de vacinas. A previsão de crescimento para esse mercado de 2016 a 2021 é de 8,3% (Taxa de Crescimento Anual Composta – CAGR), com uma expansão de USD 32,24 bilhões em 2016 para USD 48,03 bilhões em 2021 e estimada em USD 50 bilhões em 2023³⁶.

Os laboratórios farmacêuticos aumentaram exponencialmente seus investimentos em PD&I para produtos biológicos (vacinas, biofarmacêuticos e reagentes para diagnóstico, que respondem atualmente por 20 a 27% de suas receitas)³⁷.

A Tabela 1 mostra as cinco maiores empresas que operam no mercado de vacinas e sua participação nesse mercado; essas empresas alcançaram essa posição investindo em PD&I, mas também fazendo parcerias em desenvolvimento tecnológico, comprando patentes, adquirindo empresas emergentes ou até fazendo fusões comerciais, visando a consolidação do mercado e o domínio das últimas tecnologias.

Tabela 1

Cinco maiores empresas do mercado de vacinas – 2018.

Empresa	Participação (%)
GlaxoSmithKline Plc.	24,0
Merck and Co.	23,6
Pfizer	21,7
Sanofi	20,8
Novavax	5,9

Fonte: Statista⁴¹.

2. Transferência de tecnologia e PDP

No contexto da maior realização de erradicação do sarampo no Brasil, em 1973 o país criou o PNI, com apenas seis vacinas no calendário e atualmente com 19 vacinas.

Em 2014, ele atingiu uma alta cobertura de vacinação, com resultados de alto impacto, tais como a erradicação do sarampo, da poliomielite, da rubéola e da caxumba, além de uma redução significativa de notificações de todas as outras doenças imunopreveníveis. Infelizmente, a cobertura de vacinação não alcançou os níveis desejáveis ultimamente, gerando grande preocupação para as autoridades de saúde ^{9,12}.

O PASNI foi criado em 1985 devido à crise da produção e à escassez de antissoros antiofídicos e vacinas. O Ministério da Saúde investiu continuamente na capacidade de produção dos laboratórios públicos. Essas prioridades claras do governo brasileiro na época foram muito importantes para expandir e fortalecer a capacidade tecnológica instalada, bem como para atender à demanda de insu- mos estratégicos como vacinas.

O uso do poder de compra do governo no SUS foi uma estratégia essencial para a internalização de novas tecnologias de produção, já que implica na obrigação do titular da tecnologia de produção de transferi-la em um período adequado para o laboratório nacional ⁹. Quase todas as novas vacinas no mercado internacional foram incorporadas ao PNI de rotina, incluindo a vacina contra rotavírus, a pneumocócica conjugada, a conjugada contra meningite meningocócica do sorogrupo C, a vacina da gripe, HPV, Hib conjugada, IPV, tríplice viral, tetraviral, varicela, DTPa (gestantes) e, recentemente, a de hepatite A.

As novas vacinas, quando introduzidas no mercado, são produzidas apenas por aqueles que têm o monopólio e cobram preços altos. Esses produtos ficaram disponíveis somente quando o mercado dos países desenvolvidos é atendido, o que normalmente exige alguns anos de espera para a sua incorporação efetiva no sistema de saúde ⁹.

Desde a criação da Bio-Manguinhos e do Instituto Butantan, esses dois laboratórios nacionais investiram na produção, no desenvolvimento tecnológico e na inovação dos produtos imunobiológicos.

Foram feitas diversas inovações, aumentando a qualidade das vacinas produzidas localmente. Alguns exemplos são as melhorias nos rendimentos da produção por meio da otimização ou do desenvolvimento de novos processos, na termoestabilidade das vacinas, formulações, apresentações das vacinas e metodologias de controle de qualidade.

A elaboração de parcerias para o desenvolvimento de vacinas é um ponto frágil, uma lacuna importante a ser superada no nosso país, devido a várias etapas burocráticas nos requisitos legais e nas negociações que precisam ser finalizadas para desenvolver um processo ou um produto. Apesar dessas dificuldades, existem alguns projetos em andamento em parceria com diferentes instituições para o desenvolvimento da vacina contra Zika, chikungunya, uma nova vacina contra a febre amarela, dengue, malária, leishmaniose e outras novas vacinas combinadas.

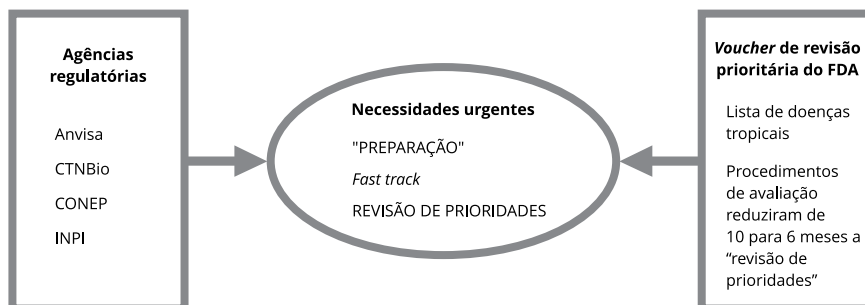
3. Flexibilidade regulatória para preparação e competitividade

A conformidade nacional com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) recebeu a aceitação mundial tanto dos órgãos reguladores da saúde (tais como a Organização Mundial da Saúde – OMS, ou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa) como dos produtores de vacinas e outros insumos de saúde.

As BPF e as barreiras regulatórias no mercado de vacinas constituíram restrições importantes para o desenvolvimento de vacinas, com impactos prejudiciais em PD&I e na competitividade das vacinas brasileiras. A necessidade de conformidade com os novos requisitos regulatórios levou à necessidade de altos investimentos por parte dos laboratórios de produção: a modernização de outras instalações, novos equipamentos, novas tecnologias e novas estruturas organizacionais que pudessem fortalecer o controle e a qualidade. Nesse cenário regulatório, muitos laboratórios de produção de vacinas nos países em desenvolvimento, principalmente os fabricantes públicos de vacinas, não conseguiram realizar a modernização e os investimentos necessários e tiveram que encerrar suas atividades. A Figura 3 mostra as principais restrições regulatórias no Brasil e seu impacto na preparação de vacinas para doenças infecciosas emergentes e negligenciadas.

Figura 3

Restrições regulatórias no Brasil: impactos na preparação da vacina.



Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa; CTNBio: Comissão Técnica Nacional de Biossegurança; FDA: Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos (Estados Unidos); INPI: Instituto Nacional de Propriedade Intelectual.

Fonte: elaboração própria.

A propriedade intelectual é uma dessas barreiras regulatórias que restringem o acesso das populações mais pobres de todo o mundo às vacinas. As empresas multinacionais detêm a propriedade intelectual das novas tecnologias, tais como adjuvantes para a composição de vacinas, mas não têm capacidade de produção suficiente para atender à demanda global desses produtos, uma lacuna que deve ser superada com a colaboração global estendida aos produtores de vacinas nos países em desenvolvimento ^{15,38}.

Além disso, as vacinas são produtos multipatenteados ¹ com custos de crescimento exponencial, o que limita o acesso a esses produtos aos países em desenvolvimento. Estratégias tais como consórcios de patentes e incentivos para promover o compartilhamento colaborativo de patentes e reduzir os custos das vacinas são, portanto, da maior importância.

Os resultados do dinamismo propiciado por esses incentivos são evidenciados no percentual de participação desses países nos depósitos de patentes, com a China liderando com 36% dos depósitos globais, seguida pelos Estados Unidos com 33%. Uma pesquisa do Derwent Innovations Index recuperou 6.060 registros de patentes em todo o mundo entre 2008 e 2013 ²².

4. Preparação para epidemias e inovação de vacinas

Os institutos de PD&I e os fabricantes de vacinas no Brasil e em outros países em desenvolvimento precisam urgentemente fortalecer suas condições de pesquisas locais para serem integrados em uma estratégia de preparação global. O desafio para o desenvolvimento de vacinas contra doenças emergentes e negligenciadas que atingem principalmente os pobres é assumido pela Coalizão para Inovação no Preparo para Epidemias (CEPI, da sigla em inglês), uma coalizão público-privada que visa impedir as epidemias ao acelerar o desenvolvimento de vacinas até a fase II dos ensaios clínicos. O CEPI está agora desempenhando um papel muito importante na PD&I de vacinas COVID-19.

A concepção de estratégias globais de governança é um dos maiores desafios da preparação para o desenvolvimento de vacinas. A CEPI foi criada como um modelo global pelo governo da Noruega, financiando órgãos e partes interessadas. Conceitualmente, a CEPI apoia tecnologias de plataforma, procura o conhecimento especializado em todo o mundo e os coloca juntos, de modo a acelerar o desenvolvimento de vacinas necessário.

Um estudo da CEPI estimou os custos do desenvolvimento de vacinas para doenças que poderiam desencadear crises humanitárias globais ³⁹. Esse estudo analisou 11 doenças, incluindo MERS, Lassa, Nipah, chikungunya, febre do Vale do Rift e a preparação para a doença X. Os resultados indicaram

que custaria entre USD 2,8 bilhões e USD 3,7 bilhões para desenvolver pelo menos uma vacina para cada uma delas. Esses custos são baixos se considerarmos os custos potenciais de surtos dessas doenças e os dramáticos impactos epidemiológicos globais consequentes. O surto de SARS em 2003 no Leste Asiático teve um custo de USD 54 bilhões.

A CEPI é financiada pelo Wellcome Trust, a Fundação Bill & Melinda Gates, a Comissão Europeia e vários governos (Noruega, Japão, Alemanha, Canadá, Austrália, Reino Unido, Bélgica e outros doadores)³⁷.

5. Governança de vacinas: necessidade urgente de uma nova estrutura

As restrições institucionais, financeiras, regulatórias e burocráticas ao desenvolvimento de vacinas no país descritas aqui ressaltam a necessidade urgente de uma revisão total da estratégia de políticas de vacinação do atual processo de PD&I brasileiro. Será necessário conceber e implementar novas estruturas e estratégias de governança, com monitoramento, controle de qualidade e avaliação permanentes dos projetos de vacinas, conforme indicado no Quadro 1. A criação de duas novas estruturas institucionais nacionais (Comissão Técnica Nacional de Imunologia – CTN-Imuno e um mecanismo nacional de financiamento do tipo da CEPI – uma Coalizão Brasileira para Inovação no Preparo para Epidemias), operando de forma complementar, serão os principais componentes nessa nova estrutura de governança apoiada por procedimentos regulatórios mais flexíveis⁹. A transformação da Bio-Manguinhos em uma empresa pública (processo em andamento no governo brasileiro) também será essencial para acelerar a PD&I e a produção de vacinas no país.

Considerações finais

Os produtores públicos brasileiros têm estado ativos no desenvolvimento e na produção de vacinas para uso humano por mais de 100 anos, criando tradição, confiabilidade, competência e também demonstrando sua importância estratégica para o país. Em diversas ocasiões, as necessidades da saúde pública foram priorizadas; assim como no trabalho de Oswaldo Cruz para erradicar o *Aedes aegypti* e a febre amarela no Rio de Janeiro, a vacinação do gado, de Alcides Godoy, que possibilitou a sobrevivência da pecuária no país, a descoberta do agente etiológico da doença de Chagas por Carlos Chagas, o papel crucial de Henrique Penna no desenvolvimento da vacina da febre amarela e muitos outros exemplos. Além de evitar o desabastecimento, os laboratórios públicos contribuíram para a regulamentação dos preços das vacinas, economizando grandes volumes de dinheiro.

Entretanto, com uma média de 10 a 15 anos e um custo estimado de USD 2,6 bilhões para desenvolver uma nova vacina, os instrumentos usados no desenvolvimento de vacinas precisam começar a agregar valor desde o momento da instalação^{21,40}. As tecnologias emergentes, particularmente as disruptivas, que agregam a perspectiva de tecnologias de alto rendimento capazes de entregar grandes volumes de vacinas usando equipamentos e procedimentos mais simples de entrada e saída pré e pós-produção, são incorporados pelas principais empresas multinacionais na sua busca por novas estratégias e escalas de fabricação.

No cenário atual da pandemia de COVID-19 e rápidas mudanças, os principais desafios para os laboratórios públicos são a busca e a incorporação de novas tecnologias de produção e de novas vacinas, a melhoria da competitividade tecnológica, autossustentabilidade e gestão profissional. Além disso, será um grande desafio atender aos requisitos dos órgãos reguladores para produtos imunobiológicos de alta qualidade, que deveriam pressionar mais a indústria a incorporar novas tecnologias analíticas para garantir mais confiança nos resultados e reduzir o custo de fabricação²¹.

A nova estrutura de governança “orientada para a missão” aqui proposta é uma janela de oportunidade importante para o Brasil desenvolver projetos inovadores de vacinas contra as principais doenças emergentes e negligenciadas, que afetam principalmente os países pobres. Muitos desses projetos já estão na prova de conceito, mas, devido à falta de interesse comercial, eles acabam caindo no chamado “vale da morte”. O Brasil poderia buscar parcerias com os laboratórios que detêm essas tecnologias e liderar com outros países emergentes, tais como China, Coreia do Sul e Índia, uma mobilização internacional para conceber e implementar um Fundo Global e um Plano de Governança Colaborativa voltado para PD&I e produção de vacinas para essas doenças.

Quadro 1

Estratégias de governança para acelerar o processo de pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I) de vacinas no Brasil.

CRONOGRAMA	GOVERNANÇA	FINANCIAMENTO	INFRAESTRUTURA	REGULATÓRIA	GERAÇÃO DE CAPACIDADES
Curto prazo	<p>Criar a CTN-Imuno vinculada ao Ministério da Saúde/Bio-Manguinhos e apoiada pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações para priorização e avaliação sistemática/monitoramento dos projetos de PD&I das vacinas</p> <p>Bio-Manguinhos transformada em empresa pública</p> <p>Aumento exponencial do suporte institucional e financeiro aos fabricantes públicos de vacinas (Bio-Manguinhos, Instituto Butantan, Tecpar e outros)</p>	<p>Criar o mecanismo de financiamento para a preparação de vacinas com prioridade para as doenças emergentes e a doença X: “CEPI brasileiro”</p> <p>Projetos de vacinas aprovados e monitorados pela CTN-Imuno</p>	<p>Novas instalações de IFAs</p> <p>Instalação piloto</p> <p>Apoio ao Complexo Industrial de Biotecnologia em Saúde</p> <p>Santa Cruz (Rio de Janeiro State)</p> <p>Apoio ao Centro de Plataformas Vegetais para fabricação de vacinas em folhas de tabaco de Eusébio (Ceará State)</p>	<p>Incentivos a um aumento exponencial no número de patentes de vacinas no Brasil</p> <p>Incentivos: prêmios, recompensas, “consórcios de patentes”, novos mecanismos de financiamento, crédito</p> <p>Conformidade com a agência regulatória nacional</p>	<p>Geração de capacidades dos técnicos em vacinas: cursos de especialização e graduação (Mestrado/Doutorado)</p> <p>Criar mecanismos de incentivo para reversão da “fuga de talentos”, atraindo os pesquisadores de institutos e universidades brasileiras que estão no exterior</p>
Médio prazo	<p>Elaborar/implementar o Plano Nacional de PD&I/Produção de Vacinas para os próximos 20 anos</p> <p>Avaliar e promover parcerias público-privadas para PD&I de vacinas</p> <p>Reduzir drasticamente as barreiras burocráticas e legais à governança/gestão</p>	<p>Mecanismo multinacional de financiamento de vacinas</p> <p>Superar a crescente lacuna pré-clínica aumentando a participação competitiva brasileira em estudos multicêntricos e multinacionais</p>	<p>Infraestrutura de PD&I de vacinas implementada, suportada e monitorada pela CTN-Imuno, pelos Órgãos Federais e Estaduais de Financiamento e pelas empresas privadas parceiras</p>	<p>Procedimentos de “operações aceleradas” concedidos em avaliações (Anvisa, CONEP, CTNBio)</p> <p>Aumentar a flexibilidade regulatória para responder a novas doenças infecciosas emergentes</p>	<p>Programas de graduação em PD&I e produção de vacinas (institucionais e multi-institucionais)</p> <p>Programas de graduação em políticas/administração de vacinas</p>
Longo prazo	<p>Alcançar as metas do Plano Nacional de PD&I e Produção de Vacinas até 2040</p>	<p>Avaliar o Plano Estratégico por uma perspectiva de sustentabilidade global e redefinir as metas e os mecanismos de financiamento</p>	<p>Avaliar os resultados e o cumprimento de metas</p> <p>Infraestrutura de vacinas no Brasil em pleno funcionamento até 2030 e reconhecida internacionalmente</p>	<p>Avaliar os impactos dos incentivos e da regulamentação flexível em PD&I e produção de vacinas</p> <p>Pré-qualificação da OMS</p>	<p>Avaliar o resultado e o impacto dos programas de geração de capacidades</p>

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CEPI: Coalizão para Inovação no Preparo para Epidemias; CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa; CTNBio: Comissão Técnica Nacional de Biossegurança; CTN-Imuno: Comissão Técnica Nacional de Imunologia; IFAs: insumos farmacêuticos ativos; OMS: Organização Mundial da Saúde.

Fonte: elaboração própria.

Colaboradores

Todos os autores contribuíram igualmente na produção do artigo.

Informações adicionais

ORCID: Akira Homma (0000-0002-4641-8491);
Marcos da Silva Freire (0000-0002-4723-8994);
Cristina Possas (0000-0002-2886-2812).

Referências

1. Bragazzi NL, Gianfredi V, Villarini M, Rosselli R, Nasr A, Hussein A, et al. Vaccines meet big data: state-of-the-art and future prospects. From the classical 3Is ("isolate-inactivate-inject") Vaccinology 1.0 to Vaccinology 3.0, Vaccinomics, and beyond: a historical overview. *Front Public Health* 2018; 6:62.
2. Poland GA, Kennedy RB, Ovsyannikova IG. Vaccinomics and personalized vaccinology: is science leading us toward a new path of directed vaccine development and discovery? *PLoS Pathog* 2011; 7:e1002344.
3. Sette A, Rappuoli R. Reverse vaccinology: developing vaccines in the era of genomics. *Immunity* 2010; 33:530-41.
4. Possas C, Antunes AMS, Mendes FML, Schumacher SOR, Martins RM, Homma A. Access to new technologies in multipatented vaccines: challenges for Brazil. *Nature Biotech* 2015; 33:599-603.
5. Rappuoli R, Black S, Lambert PH. Vaccine discovery and translation of new vaccine technology. *Lancet* 2011; 378:360-8.
6. Telarolli JR. Histórico da vacinação antivariolítica no Brasil. *Rev Ciênc Farm* 1999; 20:461-70.
7. Hochman G. Vacinação, varíola e uma cultura da imunização no Brasil. *Ciênc Saúde Colet* 2011; 16:375-86.
8. Possas C, Lourenço-de-Oliveira R, Tauil PL, Pinheiro FP, Pissinatti A, Cunha RV, et al. Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2018; 113:e180278.
9. Possas C, Homma A, Risi Jr. JB, Ho PL, Camacho LAB, Freire MS, et al. Vacinas e vacinações no Brasil: Agenda 2030 na perspectiva do desenvolvimento sustentável. Relatório Saúde Amanhã. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2019.
10. Wilder-Smith A, Gubler DJ, Weaver SC, Monath TP, Heymann DL, Scott TW. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:e101-6.
11. Belluck P, Abelson K. Vaccine injury claims are few and far between data from a federal program designed to compensate people harmed by vaccines shows how rare it is for someone to claim they were hurt after getting vaccinated. *The New York Times* 2019; 18 jun. <https://www.nytimes.com/2019/06/18/health/vaccine-injury-claims.html>.
12. Ministério da Saúde. 100 dias de governo: ações buscam reverter queda na taxa de vacinação no país. <http://www.brasil.gov.br/100dias/noticias/acoes-buscam-reverter-queda-na-taxa-de-vacinacao-no-pais/#conteudo> (acessado em 12/Abr/2019).

13. Bloom DE, Cadarette D. Infectious disease threats in the twenty-first century: strengthening the global response. *Front Immunol* 2019; 10:549.
14. World Health Organization. Epidemiological report. Geneva: World Health Organization; 2018.
15. Kaslow DC, Black S, Bloom DE, Datla M, Salisbury D, Rappuoli R. Vaccine candidates for poor nations are going to waste. *Nature* 2018; 564:337-9.
16. Mesquita EC, Conceição DA, Oliveira PMN, Barros TAC, Zhang Q, Hernandez N, et al. Genetic basis for yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD): a preliminary report. In: *Annals of the IV International Symposium on Immunobiologicals/VII Seminário Anual Científico e Tecnológico*. Rio de Janeiro: Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação Oswaldo Cruz; 2019. p. 59.
17. Jouanguy E. Human genetics and susceptibility to infectious diseases and challenges for vaccine design. In: *Annals of the IV International Symposium on Immunobiologicals/VII Seminário Anual Científico e Tecnológico*. Rio de Janeiro: Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação Oswaldo Cruz; 2019.
18. Soto C, Bombardi RG, Branchizio A, Kose N, Matta P, Sevy AM, et al. High frequency of shared clonotypes in human B cell receptor repertoires. *Nature* 2019; 566:398-402.
19. Briney B, Inderbitzin A, Joyce C, Burton DR. Commonality despite exceptional diversity in the baseline human antibody repertoire. *Nature* 2019; 566:393-7.
20. Possas C, Antunes AMS, Mendes FML, Martins RM, Homma A. Emerging and resurgent arboviral diseases: global vaccine patent landscape and the case for immunome. In: Singh H, Keswani C, Singh S, editors. *Intellectual property issues in microbiology*. Singapore: Springer; 2019. p. 337-52.
21. Barbano D. Innovation, network and biotechnological partnerships. New challenges for biopharmaceutical process development – transforming the way WHO-regulated products are developed, evaluated and manufactured. In: *Annals of the IV International Symposium on Immunobiologicals/VII Seminário Anual Científico e Tecnológico*. Rio de Janeiro: Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação Oswaldo Cruz; 2019.
22. Possas C, Antunes A, Mendes FML, Martins RM, Homma A. Innovation and intellectual property issues in the “decade of vaccines”: a Brazilian perspective. In: Singh HB, Jha A, Keswani C, editors. *Intellectual property issues in biotechnology*. Wallingford: CABI; 2016. p. 181-92.
23. Mazzucato M. *The people’s prescription: reimagining health innovation to deliver public value*. London: UCL Institute for Innovation and Public Purpose; 2018.
24. Mazzucato M, Penna C. *Mission-oriented finance for innovation: new ideas for investment-led growth*. London: Rowman & Littlefield International; 2015.
25. Homma A, Martins RM, Jessouroum E, Oliveira O. Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. *Hist Ciênc Saúde-Manguinhos* 2003; 10 Suppl 2:671-96.
26. Martins RM, Maia MLS, Homma A, Mingo-wski E. Autosuficiência no Brasil para a produção de imunobiológicos. In: Amato Neto V, editor. *Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações*. São Paulo: Segmento Farma; 2011. p. 113-6.
27. Ponte CF. Vacinação, controle de qualidade e produção de vacinas no Brasil a partir de 1960. *Hist Ciênc Saúde-Manguinhos* 2003; 10 Suppl 2:619-54.
28. Homma A, Tanuri A, Duarte AJS, Marques E, Almeida A, Martins RM, et al. Vaccine research, development, and innovation in Brazil: a translational science perspective. *Vaccine* 2013; 315:854-60.
29. Jodar L, La Force M, Ceccarini C, Aguado T, Granoff DM. Meningococcal conjugate vaccine for Africa: a model for development of new vaccines for the poorest countries. *Lancet* 2003; 361:1902-4.
30. La Force M, Konde K, Viviani S, Préziosi MR. The Meningitis Vaccine Project. *Vaccine* 2007; 25:A97-100.
31. Plotkin AS. *History of vaccine development*. New York: Springer; 2011.
32. Stamm B, Trifilova A. *The future of innovation*. Farnham: Gower Publishing Co.; 2009.
33. Possas C, Martins RM, Homma A. Vaccine innovation and global sustainability: governance challenges for Sustainable Development Goals. In: Adenle AA, Chertow MR, Moors EHM, Pannell DJ, editors. *Science, technology and innovation for Sustainable Development Goals: insights from agriculture, health, environment, and energy*. New York: Oxford University Press; 2020. p. 219-42.
34. Stokes DE. *O quadrante de Pasteur. A ciência básica e a inovação tecnológica*. Campinas: Editora Unicamp; 2009.
35. Kuhn TS. *The structure of scientific revolutions*. Chicago: University of Chicago Press; 1962.
36. MarketsandMarkets. *Vaccine markets by diseases and technologies, report 2019*. <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/vaccine-technologies-market-1155.html> (acessado em 22/Mar/2019).

37. Clemens R. Biopharmaceutical innovation and global health: how to be ready for the unknown? In: Annals of the IV International Symposium on Immunobiologicals/VII Seminário Anual Científico e Tecnológico. Rio de Janeiro: Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação Oswaldo Cruz; 2019.
38. Netscribes. Top 10 – top players in the biological market, 2019. <https://www.netscribes.com/about-us/media/press-releases/page/3/> (acessado em 15/Abr/2019).
39. Brende B, Farrar J, Gashumba D, Moedas C, Mundel T, Shiozaki Y, et al. CEPI – a new global R&D organisation for epidemic preparedness and response. *Lancet* 2017; 389:233-5.
40. Hong MS, Severson KA, Jiang M, Lu AE, Love JC, Braatz RD. Challenges and opportunities in biopharmaceutical monitoring control. *Comput Chem Eng* 2018; 110:106-14.
41. Statista. Global pharmaceutical industry – statistics and facts. <https://www.statista.com/topics/1764/global-pharmaceutical-industry/> (acessado em 22/Abr/2019).

Abstract

We examine the implications of the very low competitiveness of the Brazilian vaccine R&D system, which precludes the development of all the important vaccines required by the National Immunization Program (NIP), severely impacting the healthcare of the population. In a country dramatically affected by COVID-19 pandemic and by an exponential increase in emerging and neglected diseases, particularly the poor, these R&D constraints for vaccines become crucial governance issues. Such constraints are aggravated by a global scenario of limited commercial interest from multinational companies in vaccines for neglected and emerging diseases, which are falling into a “valley of death,” with only two vaccines produced in a pipeline of 240 vaccines. We stress that these constraints in the global pipeline are a window of opportunity for vaccine manufacturers in Brazil and other developing countries in the current paradigm transition towards Vaccinology 4.0. We conclude with recommendations for a new governance strategy supporting Brazilian public vaccine manufacturers in international collaborations for a sustainable national vaccine development and production plan by 2030.

Vaccines; Scientific Research and Technological Development; Governance

Resumen

Examinamos las implicaciones de la muy baja competitividad del sistema brasileño de ID&I de vacunas, que imposibilita el desarrollo de todas las vacunas importantes, requeridas por el Programa Nacional de Inmunización (PNI), con impactos muy graves en la salud de la población de un país con 200 millones de habitantes. En un país gravemente afectado por la pandemia de COVID-19 y por enfermedades emergentes y olvidadas que afectan particularmente a los pobres, estas restricciones del ID&I para vacunas es, de hecho, un asunto crucial de gobierno. Estas limitaciones locales se han visto agravadas por un escenario global de interés comercial limitado, por parte de las compañías multinacionales, en vacunas para enfermedades emergentes y olvidadas, que están cayendo en un “valle de la muerte”, con solamente dos vacunas producidas a nivel global frente a 240 vacunas. Identificamos en estas limitaciones globales una ventana de oportunidad para los fabricantes de vacunas en Brasil y otros países en desarrollo dentro del paradigma actual de transición hacia la Vacunología 4.0. Concluimos con recomendaciones de una nueva estrategia de gobierno que apoye a los fabricantes brasileños de vacunas públicas en colaboraciones internacionales para el plan nacional de desarrollo y producción sostenible de vacunas en 2030.

Vacunas; Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico; Gobernanza

Recebido em 22/Jul/2019

Versão final reapresentada em 23/Nov/2019

Aprovado em 06/Dez/2019