



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva
Área de Concentração: Ciências Sociais em Saúde



BETHÂNIA DE ARAÚJO ALMEIDA

**A DINÂMICA DE INOVAÇÃO NO SETOR DE VACINAS E O
DESENVOLVIMENTO DE CANDIDATAS À VACINA
CONTRA DENGUE**

Salvador

2014

BETHÂNIA DE ARAÚJO ALMEIDA

**A DINÂMICA DE INOVAÇÃO NO SETOR DE VACINAS E O
DESENVOLVIMENTO DE CANDIDATAS À VACINA
CONTRA DENGUE**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, para obtenção do grau de Doutor em Saúde Pública.

Área: Ciências Sociais em Saúde

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Antonio Loureiro de Souza e Silva

Salvador

2014

Ficha Catalográfica
Elaboração Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

A447d Almeida, Bethânia de Araújo.

A dinâmica de inovação no setor de vacinas e o desenvolvimento de candidatas à vacina contra a dengue / Bethânia de Araújo Almeida. -- Salvador: B.A.Almeida, 2014.

108f.

Orientador: Profº. Drº. Sebastião Antonio Loureiro de Souza e Silva.

Tese (doutorado) – Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia.

1. Setor de Vacinas. 2. Inovação. 3. Desenvolvimento de Vacinas. 4. Dengue. I.
Título.

CDU 616



**Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva**

BETHÂNIA DE ARAÚJO ALMEIDA

A dinâmica de inovação no setor de vacinas e o desenvolvimento de candidatas à vacina contra dengue.

A Comissão Examinadora abaixo assinada aprova a tese, apresentada em sessão pública ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia

Data de defesa: 29 de maio de 2014

Banca Examinadora:

Prof. Sebastião Antonio Loureiro de Souza e Silva – Orientador – ISC/UFBA

Profa. Maria da Glória Lima Cruz Teixeira – ISC/UFBA

Prof. Rogério Hermida Quintella – UFSB

Prof. Carlos Medicis Morel – CDTS/FOCRUZ

Profa. Cristiane Machado Quental – ENSP/FIOCRUZ

**Salvador
2014**

Ao meu companheiro Mário, por me conhecer, amar e apoiar de uma maneira singular e incondicional.

À memória de meus avós, Elizia (D. Nina) e Ismael, que acreditavam na justiça e no auxílio mútuo entre as pessoas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas com as quais me relacionei durante a vida, pois a individualidade só existe quando ancorada em outros. A seguir agradeço as pessoas que estiveram diretamente ao meu lado durante o curso de doutorado.

À Erika Aragão, por ter me apresentado ao grupo do Programa de Economia, Tecnologia e Inovação em Saúde (PECS). Amiga, parceira e conselheira na vida pessoal, profissional e acadêmica com quem troco experiências e aprendo muito.

Ao professor Dr. Sebastião Loureiro pela iniciação na área econômica sobre inovação em saúde, apoio, paciência, motivação e orientação. Ressalto que erros e omissões no trabalho são de minha inteira responsabilidade.

Ao professor Dr. Carlos Morel, pelo acolhimento junto à equipe do Instituto Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Doenças Negligenciadas (INCT-IDN) e pelas oportunidades de capacitação, principalmente a que viabilizou período de estágio na University of Sussex (Inglaterra) através de bolsa de doutorado-sanduíche concedida ao INCT-IDN.

Aos professores Drs. Mariana Mazzucato e Tommaso Ciarli por terem sido meus tutores na Science and Technology Policy Research Unit (University of Sussex) no termo de outono de 2012.

Ao Daniel Silva, pelo auxílio no tratamento dos dados que embasaram o segundo artigo.

Aos membros da Comissão Examinadora deste trabalho, professores Drs. Carlos Medicis Morel, Cristiane Machado Quental, Maria da Glória Lima Cruz Teixeira e Rogério Hermida Quintella.

Aos Drs. Manoel Barral-Netto e Marilda Gonçalves, respectivamente Diretor e Vice-diretora de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico da Fiocruz Bahia, por terem concedido período de licença para eu me dedicar integralmente à tese nos três meses que antecederam a defesa. Ao Dr. Manoel Barral-Netto agradeço ainda pelo apoio que recebi desde que ingressei na Fiocruz Bahia, sem o qual não teria sido possível conciliar os mundos da gestão e academia.

Aos professores e colegas do 9th Globalics Academy, pelas duas semanas intensas de aprendizagem interativa e experiências interculturais.

Ao grupo do PECS, em especial a Jane Guimarães, Lucileide Moreira e Luis Eugênio Portela.

Aos professores, funcionários e colegas do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva.

Ao Andris Walter, pelas conversas e auxílio à melhoria das minhas habilidades na língua inglesa.

Aos meus familiares e amigos por compreenderem a minha ausência nas reuniões, e por me darem demonstrações de apoio, carinho e amor.

“E ELES têm alguma ligação ente si? – perguntou-me A.M. Respondi-lhe que são fragmentos do real e do imaginário aparentemente independentes, mas sei que há um sentimento comum costurando uns aos outros no tecido das raízes. Eu sou essa linha”. Lygia Fagundes Telles. Fragmentos. In: A Disciplina do Amor.

SUMÁRIO

| | |
|---|------------|
| APRESENTAÇÃO | 1 |
| INTRODUÇÃO | 2 |
| ARTIGO 1..... | 6 |
| A DINÂMICA DE INOVAÇÃO NO SETOR DE VACINAS: SITUAÇÃO ATUAL E DESAFIOS | |
| ARTIGO 2..... | 52 |
| ANÁLISE EXPLORATÓRIA DE INSTITUIÇÕES DETENTORAS DE INVENÇÕES RELACIONADAS À VACINA CONTRA DENGUE | |
| ARTIGO 3..... | 85 |
| INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS EM ENSAIOS CLÍNICOS DE CANDIDATAS À VACINA TETRAVALENTE CONTRA DENGUE | |
| CONSIDERAÇÕES GERAIS..... | 107 |

“A justiça é inexistente: ela pertence ao reino das coisas que precisam ser feitas exatamente por não existirem”.

Émile Auguste Chartier. In: *Les Passions et La Sagesse*.

APRESENTAÇÃO

Antes de adentrar na pesquisa que embasou o trabalho de conclusão do curso de doutorado, acho necessário falar um pouco da minha trajetória tendo em vista que essa se reflete na construção do objeto da pesquisa.

Possuo graduação e mestrado em ciências sociais, com área de concentração em sociologia. Após o término da graduação, em 2001, atuei por seis anos em organizações não-governamentais voltadas aos campos da saúde e educação para populações em situação de vulnerabilidade social na cidade de Salvador e no semi-árido baiano. Em 2007, devido ao meu interesse no campo da saúde, após concurso público, passei a atuar na unidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) localizada em Salvador – Bahia.

Ao concluir o curso de mestrado, em 2009, ingressei na equipe do Instituto Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Doenças Negligenciadas (INCT-IDN) graças ao acolhimento de Dr. Carlos Morel. Um ano depois, iniciei o curso de doutorado no Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia tendo por orientador Dr. Sebastião Loureiro, à época coordenador do Programa de Economia Tecnologia e Inovação em Saúde (PECS) do Instituto de Saúde Coletiva (ISC).

Graças a Fiocruz, INCT-IDN, ISC e PECS passei a ter uma visão mais ampla sobre o setor saúde, especificamente no que concerne à saúde pública. Dentre tantos aprendizados, entendi que o acesso aos cuidados e tecnologias em saúde dependem de muitas políticas, que também abarcam políticas públicas de pesquisa, desenvolvimento tecnológico e inovação, políticas de comércio internacional, leis de propriedade intelectual, políticas de regulação, políticas de direitos humanos dentre outras. Foi a partir da minha trajetória e de encontros com pessoas inspiradoras que o objeto de pesquisa foi construído. Essa construção buscou abarcar alguns dos aspectos relacionados às políticas que condicionam o desenvolvimento e provimento de tecnologias no setor saúde.

A escolha pela dinâmica de inovação no setor de vacinas deve-se aos seus impactos no acesso às tecnologias de imunização. A vacinação é uma importante estratégia de saúde pública por sua efetividade na redução da incidência de doenças, pois os benefícios não restringem-se aos indivíduos vacinados já que quando alcançadas altas taxas de vacinação na população a cadeia de transmissão da doença pode ser interrompida. Adicionalmente, o acesso à vacinação tem impactos na redução da pobreza e desigualdade, pois evitam efeitos físicos, psicológicos e econômicos que acompanham o processo de adoecimento das pessoas.

INTRODUÇÃO

O setor de vacinas tem sido analisado através de perspectivas voltadas a aspectos científicos, clínicos, epidemiológicos ou de mercado. No estudo apresentado, analisa-se a dinâmica de inovação no setor a partir dos tipos de empresas envolvidas nas etapas de desenvolvimento e produção, e das condições de apropriabilidade e regulação. No que tange aos aspectos empíricos, optou-se por identificar as instituições envolvidas no desenvolvimento inicial e intermediário de candidatas a uma vacina inovadora.

Devido à relevância social das vacinas em um contexto de mercado oligopolista, uma das premissas que norteiam o trabalho é que a atual dinâmica de inovação no setor de vacinas é orientada estritamente por critérios econômicos que beneficiam as empresas farmacêuticas multinacionais, em detrimento de outros atores e das necessidades de saúde das populações.

Nesta perspectiva, o trabalho foi estruturado em três artigos distintos e complementares. No primeiro apresenta-se o contexto da dinâmica de inovação no setor a partir de empresas públicas e privadas envolvidas nas etapas de desenvolvimento e produção de vacinas, e de aspectos relacionados à apropriação e regulação das inovações.

Nos dois artigos seguintes, são analisadas as características das instituições envolvidas no desenvolvimento inicial e intermediário de uma vacina inovadora, que no caso são as candidatas à vacina contra dengue. Os principais motivos para a escolha foram pautados na alta incidência da dengue no mundo e inexistência de vacina licenciada contra a doença.

A partir dos resultados obtidos, verifica-se que as fases iniciais de desenvolvimento de invenções relacionadas à vacina contra dengue são conduzidas por empresas de base biotecnológica e instituições governamentais. Somente quando há indícios de que a tecnologia é promissora, e potencial mercado consumidor, as empresas farmacêuticas passam a se interessar pelo desenvolvimento da vacina assumindo as fases intermediárias que precedem a introdução da tecnologia no mercado. Configurando certa divisão do trabalho no processo de obtenção da vacina contra dengue.

Os achados empíricos indicam que a despeito dos investimentos e riscos assumidos pelos governos, as recompensas financeiras pela obtenção das inovações tendem a ser apropriadas exclusivamente pelas empresas farmacêuticas em virtude do atual sistema de propriedade intelectual.

Acredita-se que a tese auxilia na compreensão da dinâmica de inovação no setor de vacinas, e que o trabalho pode suscitar discussões acerca do estabelecimento de políticas públicas voltadas ao desenvolvimento e provimento de vacinas em direções socialmente mais justas.

A DINÂMICA DE INOVAÇÃO NO SETOR DE VACINAS E O DESENVOLVIMENTO DE CANDIDATAS À VACINA CONTRA DENGUE

RESUMO: Em setores baseados em ciência, caso do setor de vacinas, o processo de inovação ocorre através da coordenação e integração de conhecimentos dispersos entre diferentes atores. Levando-se em consideração que as empresas possuem diferentes capacidades para inovar, e que os inovadores de ontem provavelmente serão os inovadores de amanhã dada à acumulação de competências, a atual dinâmica de inovação no setor de vacinas tende a beneficiar as empresas farmacêuticas multinacionais em detrimento de outros atores. Para compreender a dinâmica de inovação no setor, o estudo teve por foco a caracterização das empresas envolvidas nos processos de desenvolvimento tecnológico e de produção de vacinas, bem como os padrões de regulação e de apropriação vigentes. Este recorte foi fruto da importância destes aspectos para compreensão das estratégias e comportamentos das empresas para inovar. No que tange aos aspectos empíricos, optou-se por analisar as instituições envolvidas no desenvolvimento inicial e intermediário de candidatas à vacina contra dengue, considerada uma tecnologia inovadora por não existir vacina licenciada contra a doença.

Palavras-chave: Inovação, Desenvolvimento de Vacinas, Dengue

DYNAMICS OF INNOVATION IN THE VACCINE SECTOR AND DENGUE VACCINES DEVELOPMENT

Abstract: In science-based sectors, such as the vaccine sector, innovation occurs as a result of the coordination and integration of a wide range of knowledge among a variety of actors. Considering that the innovation capability of companies varies, and that the innovators of yesterday will likely continue to innovate tomorrow due to accumulated competency, the dynamics of innovation in this sector currently tends to benefit multinational pharmaceutical companies to the detriment of other actors. To understand the dynamics of innovation in this sector, the present study attempted to characterize the companies involved in the technological development and production of vaccines. In addition, the patterns of regulation and appropriation present in this sector were considered, focusing on the strategies and behavior of the companies who innovate. With respect to empirical aspects, considering the fact that no licensed vaccine against dengue currently exists, an analysis of the institutions involved in the initial and intermediate development stages of development was conducted.

Keywords: Innovation, Vaccines Development, Dengue Fever

ARTIGO I

A DINÂMICA DE INOVAÇÃO NO SETOR DE VACINAS: SITUAÇÃO ATUAL E DESAFIOS

A DINÂMICA DE INOVAÇÃO NO SETOR DE VACINAS: SITUAÇÃO ATUAL E DESAFIOS

Resumo: A vacinação é a principal estratégia de saúde pública para prevenir, controlar e erradicar uma série de doenças. Com o intuito de aportar contribuições e suscitar discussões acerca do desenvolvimento e provimento de vacinas, o estudo caracteriza a dinâmica de inovação no setor a partir de atores envolvidos nas etapas de desenvolvimento e produção, cujos investimentos e estratégias são condicionados por aspectos regulatórios e de apropriação dos benefícios oriundos das inovações. Por ser um setor dominado por poucas empresas multinacionais, que possuem alta taxa de inovação e amplo acesso ao mercado mundial, a direção da dinâmica de inovação no setor tende a acirrar ainda mais as desigualdades relacionadas ao desenvolvimento e provimento de vacinas para responder às necessidades de saúde das populações. Nesta perspectiva, defendemos a emergência de modelos alternativos à atual dinâmica de inovação no setor.

Palavras-chave: Vacinas, Inovação, Regulação, Apropriabilidade.

DYNAMICS OF INNOVATION IN THE VACCINE SECTOR: CURRENT CONDITIONS AND CHALLENGES

Abstract: Vaccination is the principal public health strategy employed for the prevention, control and eradication of many diseases. With the intent to contribute to and provoke discussion regarding the development and provision of new vaccines, the present study attempts to characterize the dynamics of innovation in the this sector, considering the actors involved in the stages of vaccine development and production, whose investments and strategies are shaped by regulatory aspects as well as by the appropriation of benefits derived from these innovations. As an industrial sector dominated by a small number of multinational companies possessing high rates of innovation and wide-reaching access to marketplaces around the world, the dynamics of innovation here tend to further exacerbate inequality with respect to the development and production of vaccines to serve the health needs of populations around the world. In light of this perspective, we advocate the attainment of models that may serve as alternatives to dynamics of innovation currently seen at work in this sector.

Keywords: Vaccine, Innovation, Regulation, Appropriation

INTRODUÇÃO

O campo científico da Saúde Coletiva é interdisciplinar por natureza, no qual são produzidos saberes e conhecimentos sobre o objeto saúde a partir de distintas disciplinas (NUNES, 1994; PAIM; ALMEIDA FILHO, 1998). Nesta perspectiva, o artigo buscou aportar contribuições da área econômica sobre inovação na análise do setor industrial de vacinas.

A vacinação é considerada a principal estratégia de saúde pública para prevenir, controlar e erradicar uma série de doenças devido à sua maior relação custo-efetividade¹ (GAVI, 2013; WHO, 2011; BLOOM et al., 2005). Estratégias de imunização são efetivas para reduzir a incidência de doenças entre os indivíduos vacinados, e quando alcançadas altas taxa de vacinação na população a cadeia de transmissão de doenças é interrompida. Com a interrupção da transmissão, mesmo os indivíduos que não foram imunizados estarão protegidos contra a doença em questão (VACCINE FACT BOOK, 2013).

A vacinação também reduz a pobreza e desigualdade, pois o impacto positivo da imunização não se restringe à proteção da doença. Ela também evita efeitos econômicos, físicos e psicológicos que acompanham o adoecimento das pessoas (YAQUB, 2010; ANDRE et al., 2008).

A inovação no setor saúde se distingue da inovação nos demais setores econômicos porque está situada na interação entre o sistema de bem-estar social e o sistema de inovação (ALBUQUERQUE; CASSIOLATO, 2002), existindo uma diversidade de padrões de progresso tecnológico que abarca as indústrias farmacêuticas, de vacinas, de equipamentos médicos, de insumos para diagnóstico e hemoderivados (GADELHA et al., 2003). Em virtude da possibilidade de desagregar um sistema em diferentes subsistemas, de acordo com características do progresso técnico e dos fluxos de informações científico-tecnológicas, é viável analisar separadamente o setor de vacinas.

Por ser um setor baseado em ciência (PAVITT, 1984), sua capacidade de inovação tecnológica depende de aprendizado, apropriação e aplicação de conhecimentos para que as empresas se tornem competitivas. Os mais bem-sucedidos serão aqueles que souberem traduzir os conhecimentos oriundos dos avanços científicos e tecnológicos em aplicações práticas para manter ou ampliar uma boa posição no mercado.

¹A análise de custo-efetividade compara distintas intervenções de saúde, cujos custos são expressos em unidades monetárias e os efeitos em unidades clínico-epidemiológicas, a exemplo de mortalidade, morbidade, hospitalização, eventos adversos, etc.

Nas últimas décadas, ocorreram transformações rápidas e profundas no ambiente competitivo do setor em virtude dos avanços da biotecnologia moderna e de novas exigências de regulação e de internacionalização do sistema de propriedade intelectual.

Por ser um produto biológico geralmente administrado em pessoas saudáveis, a aprovação de uma nova vacina depende de rigorosos, caros e demorados testes que envolvem alto grau de incerteza. Os testes são de natureza pré-clínica, clínica e de fabricação, os quais demandam parâmetros e condições técnico-científicas específicas para assegurar que o conhecimento incorporado em uma vacina é robusto o suficiente para tornar-se confiável, de modo a ser utilizado em larga escala. Nesse sentido, os aspectos regulatórios são decisivos para obtenção de uma vacina segura e eficaz.

No que tange aos aspectos de propriedade intelectual, o *The Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* (TRIPS), acordo adotado no âmbito da OMC, a partir de 1994, introduziu mudanças significativas nas normas internacionais de direitos de propriedade intelectual. O acordo TRIPS é alvo de controvérsias relativas à geração de assimetrias de apropriação tecnológica em favor de países desenvolvidos e empresas multinacionais, que teriam consequências negativas para os países em desenvolvimento particularmente no que concerne às questões relativas à saúde pública (BARBIERI; CHAMAS, 2008). A exemplo de acesso a medicamentos devido aos altos preços cobrados pelas empresas que detêm monopólio sobre as tecnologias.

Destaca-se ainda que as dinâmicas específicas de produção e difusão de tecnologias nos setores estão no âmbito de seus respectivos paradigmas tecnológicos, cujas características condicionam as potencialidades e limites dos esforços tecnológicos em certas direções (DOSI, 1982; NELSON; WINTER, 1982). Assim, os caminhos escolhidos para criar novos conhecimentos são geralmente orientados pelas competências acumuladas no desenvolvimento, exploração de produtos e arranjos institucionais, que configuram o paradigma tecnológico vigente.

Para Dosi (1982, 2006), a tecnologia abarca a percepção de um conjunto limitado de alternativas tecnológicas possíveis e noções de perspectivas futuras de desenvolvimento. Neste sentido as inovações surgem dentro de paradigmas tecnológicos, pois são esses que definem os problemas a serem investigados, os modos de conhecer e as capacidades necessárias para a mudança tecnológica.

Os paradigmas tecnológicos têm alto efeito de exclusão de outras possibilidades, tendo em vista que outras alternativas não são sequer cogitadas. Dosi (1982) ressalta que a

identificação de um paradigma tecnológico relaciona-se com a idéia de progresso, cujas melhorias são voltadas às dimensões tecnológicas e econômicas.

A combinação de arranjos institucionais, políticos e sócio-econômicos, que dão suporte ao paradigma tecnológico no setor de vacinas, restringem ou ampliam a capacidade dos governos proverem tecnologias de imunização às suas populações. Nesta perspectiva, as estruturas regulatório-legais são aspectos centrais para compreensão da dinâmica de inovação no setor.

Ciência, tecnologia e inovação são reconhecidamente fatores importantes para alcançar o bem-estar social, e, ao mesmo tempo, são consideradas as principais fontes de crescimento e de vantagens econômicas na sociedade capitalista. Por esses motivos, considera-se de suma importância a análise da dinâmica de inovação no setor de vacinas devido à sua alta complexidade científico-tecnológica e de impacto na saúde pública.

Devido à complexidade do processo de inovação no setor de vacinas, que abarca um contexto produtivo, tecnológico, institucional e de mercado específicos (GADELHA; ROMERO, 2007), delimitamos a análise do setor. A delimitação levou em consideração o fato de que sistemas setoriais podem ser analisados a partir de diferentes níveis de agregação, a depender dos objetivos da pesquisa (MALERBA, 2002, 2013).

O recorte do estudo teve por foco a caracterização das empresas envolvidas nos processos de desenvolvimento tecnológico e produção, bem como os padrões de regulação e de apropriação vigentes no setor. Este recorte foi fruto da importância destes aspectos para compreensão das estratégias e comportamentos das empresas para inovar.

Para responder aos propósitos, o artigo foi estruturado em seis seções. A primeira trata do referencial teórico que norteou o estudo. As seguintes apresentam o contexto da dinâmica de inovação no setor de vacinas; as empresas diretamente envolvidas nas fases de desenvolvimento tecnológico e produção; aspectos regulatórios e de apropriação das tecnologias. Já a última parte, apresenta algumas das implicações da situação atual e suscita aspectos relacionados a formulações de políticas globais para o desenvolvimento e provimento de vacinas, que deverão ser objeto de estudos futuros.

REFERENCIAL TEÓRICO

As inovações introduzidas na primeira revolução industrial foram oriundas de observações empíricas, que possibilitaram inovações organizacionais a exemplo da divisão do trabalho. A partir da segunda revolução industrial, os avanços científicos possibilitaram o desenvolvimento de inovações tecnológicas que impactaram a estruturação da economia mundial.

As inovações do passado foram obtidas através de erros e acertos, cujas experiências não podiam ser reproduzidas em outros contextos. Com o desenvolvimento de disciplinas científicas novas abordagens foram introduzidas na pesquisa industrial, pois os resultados são mais abrangentes e universalizantes (ARORA; GAMBARDELLA, 1994). Desde então, a utilização de conhecimentos provenientes de pesquisa científica no processo de inovação tecnológica é crescente, particularmente nas últimas décadas.

O progresso tecnológico é analisado sob diferentes perspectivas. Adam Smith, ao buscar explicar a origem da riqueza das nações, foi o primeiro a reconhecer a relação entre mudança tecnológica e crescimento econômico ao identificar dois fatores que favoreciam o crescimento da produtividade: a divisão social do trabalho e melhoramentos na maquinaria. A mudança tecnológica também foi um elemento importante na obra de Marx, pois a concorrência e busca pelo aumento dos lucros tornam necessários investimentos constantes na melhoria dos meios de produção que alimentam o progresso técnico, que se refletem nas lutas entre capital e trabalho (TIGRE, 2006).

No conjunto de análises econômicas tradicionais, também conhecidas como neoclássicas, a tecnologia é representada por fatores definidos quantitativa e qualitativamente em relação a funções de produção. O progresso técnico seria então exógeno, definido em termos de comportamento dos indivíduos e condições de equilíbrio através de um conjunto de funções de produção nos ciclos de negócio, que combinaria possibilidades de produção ou insumos em termos de uma quantidade crescente de bens produzíveis (TIGRE, 2006; DOSI, 2006; CORAZZA; FRANCALANZA, 2004).

Por sua vez, o progresso tecnológico tem sido analisado sob diferentes perspectivas. Após a II Guerra Mundial, a perspectiva hegemônica acerca do progresso tecnológico baseou-se no modelo *Science Push*, que concebia a conversão dos avanços científicos em uso prático pelo fluxo linear entre ciência, tecnologia, inovação e bem-estar social.

Ciência básica se converteria em ciência aplicada, desenvolvimento tecnológico, inovação, difusão da inovação, crescimento econômico e bem-estar social.² Nesta fase, o Estado era o principal financiador da ciência, e a comunidade científica possuía autonomia na escolha dos temas a serem pesquisados e não se sujeitava ao controle social. O foco era a oferta de conhecimento, cujas bases estavam fincadas no fortalecimento da atividade de pesquisa e formação de recursos humanos (VELHO, 2010).

A partir de críticas à concepção de desenvolvimento baseada no modelo *Science Push*, as agendas de pesquisa deixam de ser orientadas apenas pela lógica interna à própria ciência e passam a ser orientadas por questões de interesse do mercado. Nesta relação entre ciência e tecnologia, as empresas passam a ter o papel de identificar oportunidades tecnológicas e articular as necessidades e demandas. Portanto, a ciência passa a trabalhar com foco no setor produtivo (*Ibidem*).

Discussões acerca dos modelos tradicionais de oferta e demanda de tecnologias, conhecidos por *science push* e *demand pull*³, possibilitaram a elaboração de novas abordagens teóricas que criticavam o modelo linear de inovação. Entre as novas abordagens, destaca-se a evolucionista⁴, também conhecida por neo-schumpeteriana.

As abordagens evolucionistas tiveram por lastro ideias do economista austríaco Joseph Alois Schumpeter (1853-1950), que, dentre outros aspectos, discutiu as transformações tecnológicas e suas consequências no desenvolvimento econômico das sociedades capitalistas. Sendo também um dos pioneiros a colocar a inovação como elemento propulsor de desenvolvimento econômico na sociedade capitalista, enfatizando que empresas inovadoras têm mais chances de abrir mercados, auferir lucros e manter-se competitivas.

Para Schumpeter, inovação permite à empresa estabelecer monopólio temporário de um novo mercado, produto ou método de produção. A inovação também pode ser obtida pela conquista de uma nova fonte de suprimento de matéria-prima ou nova estrutura

²O relatório *Science, the endless frontier* elaborado por Vannevar Bush em julho de 1945, diretor do Escritório de Pesquisa Científica e Desenvolvimento dos EUA, teve um papel fundamental na conformação das práticas científicas no período pós-Segunda Guerra, caracterizadas pelo modelo linear de inovação tecnológica. Apesar das críticas ao modelo linear, alguns autores argumentam que foi a forma encontrada para garantir apoio federal à ciência básica em tempo de paz e, simultaneamente, restringir o controle do governo sobre a realização da pesquisa.

³ O modelo *science push* concebia a conversão dos avanços científicos em uso prático pelo fluxo linear entre ciência, tecnologia, inovação e bem-estar social e o modelo *demand pull* concebia o mercado enquanto determinante do progresso técnico, sendo, portanto, ambas as abordagens lineares.

⁴ O motivo pelo qual a abordagem é conhecida por evolucionista é a concepção de que a adaptação está no âmbito do progresso técnico; tecnologias, estruturas setoriais, sistemas de inovação e os ambientes institucionais buscam desenvolver características mais adequadas ao ambiente. A linguagem evolucionista tem sido usada como metáfora para descrever como uma economia muda ao longo do tempo.

organizacional de um setor (SZMRECSÁNYI, 2006). A partir de Schumpeter, a concepção da firma como o lócus da inovação passou a prevalecer, pois seriam os empresários os responsáveis por introduzir inovações tecnológicas na sociedade.

Schumpeter enfatiza a incerteza do processo de inovação, e a necessidade do pioneirismo na implementação de uma inovação para obter vantagens econômicas. Contudo, dada a ênfase na oferta de inovações via empresariado, negligenciou o lado da demanda (NIGHTINGALE; STEINMULLER, 2012).

A abordagem evolucionista explica a natureza do conhecimento tecnológico como resultante de habilidades e experiências passadas incorporadas em pessoas e organizações, motivo pelo qual firmas, indústrias e países possuem diferentes capacidades para inovar. As assimetrias de desempenho são geradas pelas capacidades acumuladas de absorção, desenvolvimento e produção de inovações, que são orientadas pelos padrões vigentes no contexto em que os agentes estão inseridos.

Nelson e Winter (1977, 1982) desenvolveram uma perspectiva dinâmica da mudança tecnológica a partir da análise dos padrões de comportamento das empresas que operam em ambientes de mercado ao longo do tempo. Rosenberg (1976) defendeu que as forças econômicas atuam dentro de princípios e possibilidades técnico-científicas. Ou seja, o conhecimento tecnológico acumulado e disponível influencia as escolhas e métodos das empresas para resolver os problemas. Os investimentos para inovar são baseados em experiências prévias, tentativas, fracassos e sucessos. Somente quando os problemas fogem ao habitual é que são acionadas outras possibilidades de soluções. Após a utilização de novas respostas, essas passam a fazer parte do repertório habitual da organização, sendo um processo contínuo e cumulativo de aprendizagem e experimentação que conformam continuidades e rupturas permitindo o estabelecimento de rotinas dinâmicas.

Nelson e Winter (1982) ressaltam que somente comportamentos de busca por oportunidades tecnológicas e pela valorização de seus recursos viabilizam competitividade às empresas. Os limites e possibilidades vislumbrados pelos agentes no processo de mudança tecnológica são explicados pelos autores a partir do conceito de trajetórias naturais do progresso técnico, que seria uma espécie de lógica interna a ser seguida no progresso técnico.

No mesmo sentido, Rosenberg (1976) usa o conceito de dispositivos de focalização (*focussing device*) para explicar a busca e seleção por determinadas soluções tecnológicas. Para o autor, as buscas ocorrem dentro de um conjunto de possibilidades que configuram os problemas, oportunidades e metas que podem ser compreendidos como princípios tecnológicos a serem seguidos.

Analogamente ao conceito de paradigma científico proposto por Khun (1962), o qual concebe paradigmas como sendo realizações científicas universalmente reconhecidas que, durante algum tempo, fornecem problemas e soluções modelares para uma comunidade de praticantes da ciência, Dosi (1982) propôs o conceito de paradigmas tecnológicos com o intuito de abordar determinantes e direções das mudanças técnicas.

O desenvolvimento de um paradigma tecnológico pressupõe uma rede complexa de diferentes atores, a exemplo de empresas, estruturas regulatório-legais, programas de treinamento e pesquisa universitária. A direção do avanço tecnológico é definida a partir do conceito de trajetórias tecnológicas e padrão de atividades para a resolução de problemas relacionados a um determinado paradigma.

Nesta perspectiva, o processo de inovação na abordagem evolucionista envolve interação e retroalimentação entre ciência, tecnologia, aprendizado, condições organizacionais, ambiente competitivo, política e demanda (SBICCA; PELAEZ, 2006). Concebendo que indústrias, tecnologias e instituições se desenvolvem conjuntamente através de capacidades organizacionais e tecnológicas, conformando o processo de inovação e as estratégias competitivas em um dado setor.

Os paradigmas e trajetórias tecnológicos (DOSI, 1982) são definidos em sistemas de inovações específicos, que podem estimular ou frear o processo de inovação dos países. Por esse motivo, o estudo também tem por referencial teórico a abordagem sistêmica da inovação.

O economista Christopher Freeman, um autor evolucionista, foi um dos primeiros a estabelecer o conceito moderno de sistemas nacionais de inovação. A introdução do conceito abarcou um conjunto de diferentes instituições que contribuem para o desenvolvimento da capacidade de inovação e aprendizado de um país, região, setor ou localidade. Nessa perspectiva, o conceito tornou-se importante para avaliar políticas de desenvolvimento e de inovação. Os arranjos institucionais, através de redes de interação e retroalimentação de informações e conhecimentos, estruturam a geração, assimilação e difusão de tecnologias (FREEMAN; LUNDVALL, 1988; LUNDVALL, 1992; NELSON, 1993; FREEMAN, 1995).

Apesar de alguns autores deterem suas análises nos esforços de ciência e tecnologia dos países, a compreensão mais ampla dos sistemas de inovação

deve ser defendida, pois políticas de governo, organizações de financiamento e outros atores são elementos que influenciam o desenvolvimento, produção e difusão de inovações. Neste caso, a ênfase também deve ser posta nas diferentes capacidades socioeconômicas dos países, que são constituídas a partir de suas histórias (LASTRES; CASSIOLATO, 2005).

Assim, as relações entre os sistemas educacionais, industriais, técnico-científicos, sociais, culturais, de políticas de governo, dentre outras, são as responsáveis pelo progresso tecnológico e crescimento econômico dos países. Ou seja, as especificidades dos arranjos institucionais condicionam os padrões nacionais de aprendizagem e de efetividade das políticas públicas para inovação. Nesse sentido, a abordagem neo-schumpeteriana concebe que não existem modelos a serem seguidos pelos países devido às especificidades históricas, econômicas e sociais das suas matrizes institucionais.

Enquanto a economia tradicional está preocupada com a alocação ótima dos recursos disponíveis, a abordagem sistêmica da inovação tem por foco saber como diferentes arranjos institucionais afetam a criação de novos conhecimentos para inovar. Na abordagem sistêmica o aprendizado e o conhecimento são elementos-chave do processo de inovação, pois esses conformam os ambientes e as diferentes capacidades para inovar.

Apesar de defender que não existem modelos a ser seguidos, a abordagem foi inicialmente voltada a sistemas relativamente maduros e diversificados, que contam com suporte institucional e de infraestrutura bem desenvolvidos, características de sistemas de inovação de países industrializados. Tais aspectos suscitaram questionamentos acerca da adequação da abordagem para análise das especificidades de países que não contam com sistemas de inovação maduros. Nesses casos, as discussões sobre a adequação da abordagem giram em torno da necessidade de estimular a estruturação e coordenação de distintos atores para conformar sistemas nacionais de inovação nos países em desenvolvimento.

Nesta perspectiva, estudos sobre os processos de globalização em determinados setores e suas consequências na estruturação de sistemas nacionais de inovação em países em desenvolvimento precisam ser conduzidos (LASTRES; CASSIOLATO, 2005). As abordagens sistêmicas da inovação estão diretamente relacionadas à análise do desenvolvimento econômico dos

países, não abarcando aspectos relacionados às desigualdades no acesso às tecnologias. Lundval (2013) afirma que uma possibilidade para suprir a deficiência da abordagem sistêmica, no que tange aos aspectos de bem-estar e desigualdade, pode ser a utilização da perspectiva de Amartya Sen.

Amartya Sen (1999), prêmio Nobel de Economia em 1998, refere que os debates políticos sobre desigualdades geralmente recaem sobre aspectos relacionados às desigualdades de renda, em detrimento de outras variáveis diretamente relacionadas às privações de liberdades básicas impostas pela pobreza, a exemplo da privação de cuidados à saúde. Defende que o desenvolvimento de um país depende das oportunidades oferecidas à sua população, e que as abordagens econômicas sobre desenvolvimento devem abarcar aspectos relacionados à justiça e liberdade (SEN, 2000).

Ao analisar as concepções de moralidade mais influentes no pensamento econômico contemporâneo, Sen defende a necessidade de debates acerca da justiça social, especialmente no campo da economia. Debates que devem incorporar a avaliação moral vinculada à promoção das liberdades estabelecidas pelos direitos humanos (SEN apud COSTA; CARVALHO, 2012).

A despeito das limitações, concebe-se que as abordagens de cunho evolucionista e de sistemas de inovação são referenciais adequados à condução do estudo. A primeira por conceber que a inovação tecnológica tende a seguir um rol de possibilidades a partir de um conjunto de competências diferenciadas na criação e alocação de conhecimentos para inovar. E a segunda por enfatizar a importância da adoção coordenada entre diferentes atores sociais, econômicos e políticos na promoção de um sistema de inovação, que pode ter dimensões setoriais, locais, nacionais e mesmo globais.

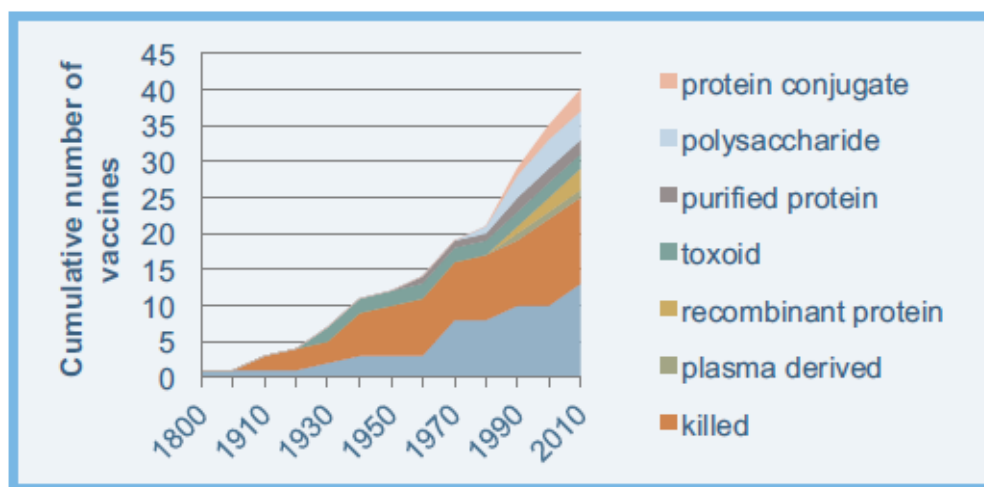
O SETOR DE VACINAS

A primeira vacina foi descoberta empiricamente por Edward Jenner em 1796⁵. As demais, desde as descobertas de Pasteur (1885), foram obtidas a partir da acumulação de conhecimentos técnico-científicos acerca da presença de microrganismos patogênicos e suas associações com certas doenças. O desvendamento da natureza da doença e sua atuação no sistema imunológico passaram a orientar o paradigma tecnológico vigente no setor.

O termo vacina se aplica a todas as preparações biológicas, obtidas a partir de microrganismos vivos com o intuito de aumentar a imunidade contra doenças, que podem ser de cunho preventivo e, em alguns casos, de cunho terapêutico. A composição vacinal pode ser feita a partir de microrganismos que causam a doença ou por algum de seus componentes.

As técnicas vigentes para a preparação das vacinas abarcam o enfraquecimento de microrganismos, também chamados de atenuados; modificação genética, que também tem o efeito de reduzir a capacidade de o microrganismo causar doença; utilização de microrganismos inteiros que foram inativados por meios químicos, térmicos ou por outras técnicas; uso de componentes do microrganismo causador da doença, a exemplo de proteínas e polissacarídeos específicos ou de ácidos nucleicos; por toxinas inativadas de bactérias que produzem toxinas; e a partir da conjugação de polissacarídeos e proteínas, o que aumenta a eficácia das vacinas de polissacarídeos (PhRMA, 2013).

Figura 1: Quantidade de vacinas desenvolvidas de 1798 a 2010, por tipo de técnica



Fonte: PhRMA, Vaccine Fact Book (2013).

⁵Jenner observou que ordenhadores de vacas contaminadas com varíola não contraíam a doença. A partir de pústula formada em teta de vaca contaminada, criou a vacina contra varíola. A vacina foi obtida através do vírus *cowpox*, cujo nome em latim é *Variolaevaccinae*, que deu origem ao termo vacina.

Dosi (1982) concebe que podem existir trajetórias mais abrangentes ou mais circunscritas, e que diferentes trajetórias tecnológicas podem ser complementares no que tange às diversas formas de conhecimentos, habilidades, *expertises* e experiências. A escolha por determinadas trajetórias tecnológicas em detrimento de outras leva em consideração distintas variáveis, a exemplo de interesses econômicos em novas áreas tecnológicas; a história tecnológica das organizações e variáveis institucionais *stricto sensu*. A aplicação dos conhecimentos acumulados e disponíveis levaria em consideração uma série hipotética de continuidades.

As mudanças nas condições e oportunidades de mercado, a exemplo de mudanças nos padrões de demanda, nos preços relativos, nos custos de produção, entre outros aspectos, também pressionam continuamente a seleção das trajetórias tecnológicas. Contudo, os motivos das escolhas não podem ser generalizados, tendo em vista a impossibilidade de antever os horizontes vislumbrados pelos agentes no processo de escolha por determinadas soluções tecnológicas (DOSI, 2006).

Independente de a preparação de antígenos utilizar trajetórias tecnológicas distintas⁶, todas as vacinas desenvolvidas estão sob o mesmo paradigma tecnológico: devem seguir normas e regras estabelecidas para produzir antígenos que provocam a resposta protetora no sistema imunológico do indivíduo. A proteção da vacina é provocada pela substância antigênica de um agente infeccioso particular reconhecido pelo sistema imunológico como causador da doença, desencadeando a produção de anticorpos que reagirão rapidamente em caso de novas infecções pela mesma substância antigênica.

Adicionalmente, múltiplos antígenos oriundos de diferentes vacinas podem ser combinados em uma única vacina, estratégia muito utilizada nos casos de vacinas pediátricas. Existe também a possibilidade de combinar vacinas contra diferentes sorotipos de uma mesma doença para promover a proteção contra cada um deles⁷. Ressalta-se ainda que a duração e eficácia da proteção conferida por uma vacina dependerá da natureza dos componentes vacinais e forma como esses são processados pelo sistema imunológico do indivíduo (PhRMA, 2013).

⁶ O conceito de trajetórias tecnológicas baseia-se no padrão de esforços tecnológicos voltados à solução de problemas em um determinado setor. Os esforços tecnológicos podem ser cumulativos, geralmente associados ao progresso de uma trajetória tecnológica, ou podem ser “extraordinários”, associados à emergência de novos padrões de solução. O agrupamento de possíveis direções tecnológicas conforma trajetórias tecnológicas, cujos limites são definidos pela natureza do paradigma tecnológico em questão (DOSI, 1982).

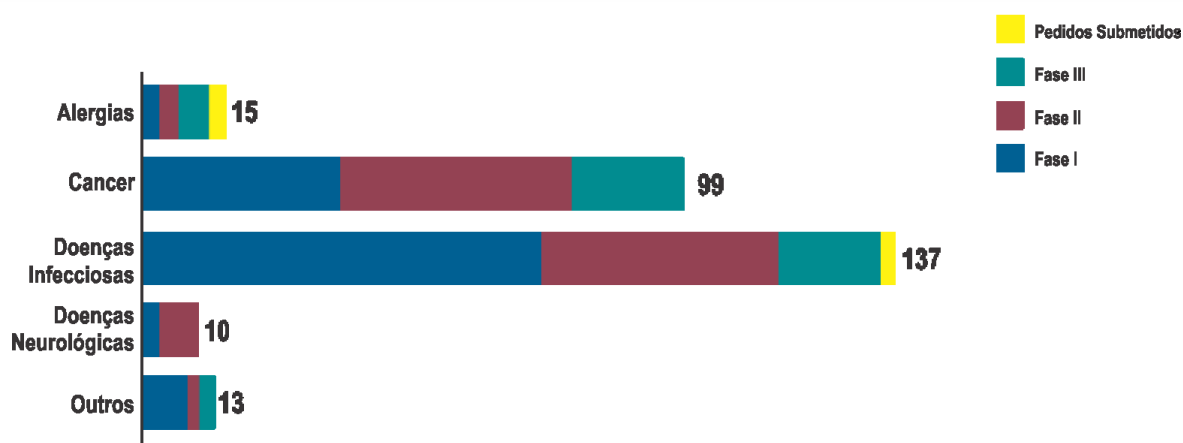
⁷ Sorotipos caracterizam-se por grupos de microrganismos intimamente relacionados entre si e dotados de uma característica comum, a exemplo do vírus da dengue, que possui quatro diferentes sorotipos que se distinguem em níveis de virulência. Por esse motivo, a vacina ideal contra dengue deve ser tetravalente.

Teoricamente, é possível desenvolver vacinas para prevenir qualquer doença infecciosa. Contudo, a compreensão limitada dos mecanismos imunológicos envolvidos bem como a natureza altamente variável da resposta imune para cada microrganismo causador de doença específica torna o processo incerto.

Devido aos avanços técnico-científicos e difusão de altas expectativas acerca da obtenção de novas vacinas preventivas e terapêuticas, o segmento de vacinas tem atraído interesse de cientistas, empresas biofarmacêuticas, organizações não governamentais, investidores privados e gestores públicos.

Em 2012, somente nos Estados Unidos havia quase trezentas vacinas em desenvolvimento voltadas a condições diversas, desde doenças infecciosas, diferentes tipos de câncer a doenças alérgicas e neurológicas (PhRMA, 2013). No caso das vacinas, os avanços da biotecnologia moderna têm permitido a consolidação de um mercado sólido e lucrativo.

Figura 2: Vacinas em desenvolvimento nos Estados Unidos, em 2012



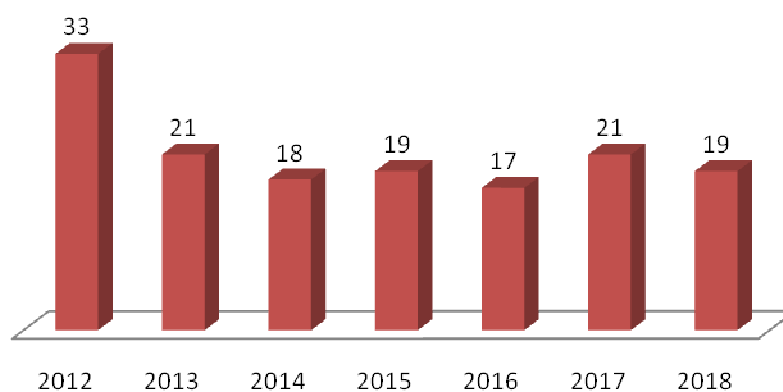
Fonte: PhRMA, Medicines in Development Vaccines 2012.

Durante algum tempo, o mercado de vacinas foi menosprezado pelas grandes empresas farmacêuticas, pois era tido como um mercado de *commodities* com baixas margens de lucros. Até o final da década de 1970 o mercado era dominado por produtores locais. Com os avanços no campo biotecnológico e abertura de possibilidades para obtenção de novas vacinas, o mercado ganhou forte dinamismo, estimulando a entrada de grandes empresas farmacêuticas multinacionais (GADELHA et al., 2003).

Até os anos 2000, as empresas farmacêuticas multinacionais operavam em um ambiente relativamente estável, que tinha dentre as suas características estabilidade

econômica nos países industrializados, foco nos dez principais mercados mundiais e modelos de negócios voltados à venda de medicamentos *blockbusters*⁸. Devido à crise econômica mundial, mudanças demográficas e epidemiológicas, declínio na produtividade de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, reformas nos sistemas de saúde dos países e mudanças nas direções das pesquisas e desenvolvimento, mais voltadas à biotecnologia, as empresas farmacêuticas foram forçadas a operar em um novo ambiente (PRICEWATERHOUSECOOPERS, 2012).

Gráfico 1: Estimativa de perda de lucros das grandes companhias farmacêuticas com a expiração de patentes (em bilhões de dólares)



Fonte: Evaluate Pharma apud Pricewaterhouse Coopers (2012).

Nas últimas décadas, a expiração de patentes de medicamentos sucessos de venda com consequente competição de medicamentos genéricos, escassez de registro de novas entidades moleculares, mudanças no marco regulatório, maior pressão dos consumidores e outras mudanças no ambiente influenciaram alterações significativas no comportamento das companhias farmacêuticas.

A mudança no ambiente de atuação da indústria farmacêutica e as possibilidades abertas pelos avanços científicos e tecnológicos com o advento da biotecnologia moderna, em particular a disseminação das técnicas de manipulação genética, tornaram o setor de vacinas altamente atrativo para as empresas. Abrindo inclusive oportunidades para o desenvolvimento de vacinas de cunho preventivo e terapêutico para doenças degenerativas.

⁸ Estima-se que ao expirar a patente de um medicamento sucesso de vendas (*blockbuster*), a perda da empresa somente no primeiro ano gira em torno de 60% das vendas do produto. Após o primeiro ano, as perdas continuam e os medicamentos de referência acabam mantendo apenas cerca de 20% de suas vendas anteriores ao fim da proteção, diante da pressão dos preços mais baixos dos genéricos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS apud VALOR ECONÔMICO, 2011).

Em 2012, o mercado de vacinas ficou em torno de 27,3 bilhões de dólares, (RESEARCH AND MARKETS, 2013; PhRMA, 2013), e a previsão é de que até 2017 o mercado alcance 32,21 bilhões de dólares (PRWEB, 2014).

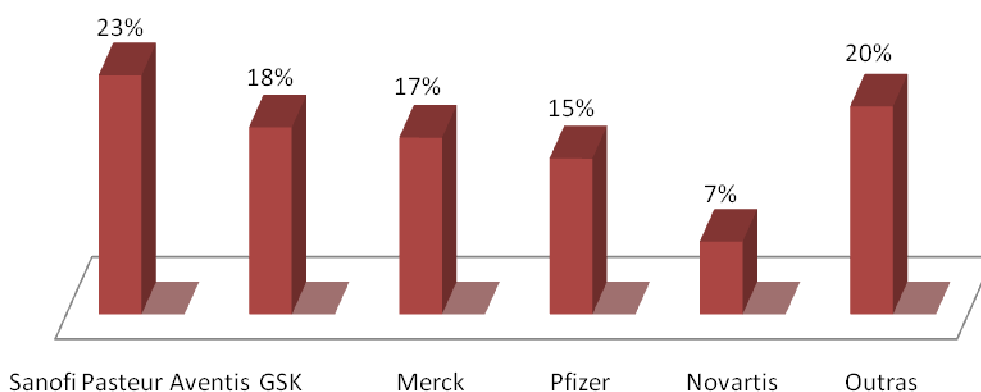
Do ponto de vista de mercado, o setor estrutura-se em dois segmentos: o das vacinas tradicionais, de uso difundido e baixo preço; e o das vacinas modernas que estão sob proteção patentária, que são mais caras e, portanto, de uso mais restrito. A obtenção de novas vacinas e combinação das já existentes em doses únicas fez com que governos, mercado privado e organizações sem fins lucrativos tenham buscado oferecer a máxima cobertura de vacinação aumentando os grupos-alvo, antes restrito ao segmento pediátrico (PRWEB, 2014).

A vacinação é a principal estratégia de saúde pública dos países para prevenir, controlar e erradicar doenças. Através de programas de vacinação, os governos promovem a vacinação em massa de suas populações, o que tem impacto na proteção individual e coletiva.

A ampliação da disponibilidade de novas vacinas tem pressionado os governos para incorporar os novos produtos em seus calendários de vacinação. Entretanto, em virtude da limitação de recursos para prover todas as demandas de saúde, os países têm tido sérias dificuldades para ofertar vacinas de acordo com suas necessidades epidemiológicas, e para enfrentar *lobbies* de empresas para incorporação de novas vacinas. Ressalta-se ainda que ao mesmo tempo demandam e ofertam as tecnologias de imunização, pois além do alto poder de compra, os governos estimulam o consumo através de campanhas de vacinação.

Nas últimas décadas o setor industrial de vacinas tornou-se altamente concentrado, dominado por poucas empresas farmacêuticas multinacionais sediadas, em sua maioria, na Europa e Estados Unidos. Por ser dominado por cinco empresas, que juntas detêm 80% do mercado mundial, o setor de vacinas tem estrutura oligopolista.

Gráfico 2: Participação das empresas no mercado mundial de vacinas, em 2012



Fonte: PhRMA, Vaccine Fact Book (2013).

A literatura aponta que organizações bem-sucedidas em setores industriais intensivos em capital, com rápidas taxas de mudança técnica, incertezas nos resultados de seus investimentos e com possibilidades de apropriação tendem a ser mais bem-sucedidas que as demais, pois conseguem coordenar e integrar diferentes fases do processo de inovação a partir das competências acumuladas (NELSON; WINTER, 1982; PAVITT, 1984; ORSENIGO; DOSI; MAZZUCATO, 2006). Por esses motivos, a concentração de mercado no segmento de vacinas por empresas farmacêuticas multinacionais não surpreende.

Nesta perspectiva, é importante ressaltar que nem sempre as empresas mais bem-sucedidas são as mais inovadoras, mas aquelas que conseguem ter competência para minimizar os riscos e incertezas associados ao processo de inovação (TEECE, 1986; FAGENBERG, 2004). Para obter inovações geralmente as empresas precisam combinar diferentes tipos de conhecimentos, habilidades, recursos financeiros, infraestrutura, conhecimento de mercado e sistemas de distribuição. E, ao longo da sua história, a indústria farmacêutica tem demonstrado alto poder de adaptação às mudanças dos ambientes para obter condições favoráveis ao desenvolvimento de novos produtos (HOPKINGS et al., 2007).

A liderança é exercida em segmentos de mercados particulares, geralmente por classes terapêuticas e estratégias de diferenciação de produtos através de novas formulas farmacêuticas, combinação de drogas e novas indicações terapêuticas⁹. A interdependência competitiva e diferenciação de produtos caracterizam uma estrutura oligopolista diferenciada, caso do setor de vacinas.

Devido ao longo tempo e incertezas associados ao processo de obtenção de uma nova vacina, os aspectos relacionados ao poder de compra do mercado têm orientado as estratégias de investimento das empresas privadas, que são mais comumente destinadas a vacinas que demonstrem potencial de rentabilidade. Para aumentar as chances de obtenção de lucros, as grandes empresas buscam introduzir a nova vacina no maior número possível de mercados.

O desenvolvimento, produção e distribuição de vacinas depende de economias de escopo (diversificação) e escala para diminuir os custos de transação¹⁰ e propiciar vantagens competitivas na exploração dos produtos. As economias de escopo e de escala não dependem apenas das capacidades de produção e distribuição dos produtos, mas principalmente da

⁹ As diferenciações de produtos podem ser reais ou aparentes, baseadas em mudanças/melhorias de qualidade nas características do produto ou simbólicas, baseadas em estratégias de propaganda.

¹⁰ A teoria do custo de transação considera que a empresa não possui apenas os custos de produção, mas também os custos de transação. A exemplo de custos para negociar e garantir o cumprimento de um contrato, afirmando que os custos de transação mudam conforme as características da transação e do ambiente competitivo.

capacidade organizacional das empresas para gerir todo o sistema, habilidade acumulada própria de cada firma. Nessa perspectiva, as estratégias e capacidades gerenciais das firmas são aspectos indissociáveis do processo de difusão exitosa das tecnologias (CHANDLER apud TEECE, 1993).

As estratégias de P&D das empresas geralmente levam em consideração vacinas com alto valor agregado, considerando o volume da demanda e o preço estimado do produto. O preço das vacinas, assim como o preço de outros produtos, é condicionado pela relação entre oferta e demanda. Entretanto, existem especificidades no mercado de vacinas a exemplo da concentração de mercado, aspectos de propriedade intelectual e limitações técnicas que inviabilizam a concorrência. Essas especificidades fazem com que as empresas tenham certa liberdade para fixação de preços, principalmente nos preços da primeira geração de novas vacinas.

Outro aspecto é que as empresas podem oferecer vacinas a preços menores em troca de compromissos de compras a longo prazo, para garantir o pagamento dos altos custos na construção de novas fábricas. Os custos de produção, por sua vez, variam consideravelmente entre as classes de vacinas, volume e local de produção. Nem sempre os produtores locais de vacinas têm vantagens de custo em relação às grandes companhias multinacionais (WILSON, 2010).

Adicionalmente, as empresas não têm se preocupado em desenvolver vacinas mais baratas e adequadas às distintas realidades dos países, a exemplo das condições de acondicionamento e administração. A principal preocupação parece restringir-se à redução de tempo para obter uma nova vacina de modo a ter vantagens competitivas sobre os concorrentes, independente do fato das tecnologias serem adaptáveis às realidades de seus usuários.

Apesar dos avanços obtidos, a distribuição de riscos de adoecimento e acesso aos cuidados continuam extremamente desiguais entre países e populações. Ressalta-se que mesmo nos países em desenvolvimento, e nas economias emergentes, existem diferenças abismais entre as camadas da sociedade, o que tornam as desigualdades em saúde entre países e populações ainda mais gritantes.

Atualmente, 80% da população mundial respondem por menos 20% do mercado global de vacinas. Talvez as limitações sejam minimizadas nos próximos anos devido à emergência de novos mercados em países em desenvolvimento e continuidade dos esforços de

investimentos para o provimento de vacinas aos países menos desenvolvidos (KADDAR, 2008).

No que tange ao segmento pediátrico, a vacinação é uma das formas mais eficazes de evitar doenças e mortes entre crianças, cujo fornecimento para as regiões mais pobres e isoladas do planeta tem sido provido via Nações Unidas e organizações sem fins lucrativos, exemplo da Unicef, Global Alliance for Vaccine and Immunization (GAVI) e Fundação Bill e Melinda Gates.

Tabela 1: Mercado das Nações Unidas (em dólares americanos)

| | 2002 | 2011 | % |
|---------------|-------------|-------------|--------|
| UNICEF | 220 milhões | 1,3 bilhões | + 468% |
| OPAS | 120 milhões | 400 milhões | + 333% |

Cerca de 7,5% do total de vendas de vacinas no mundo

Fonte: Projeções com base em dados das Nações Unidas, Kaddar (2008).

A despeito da importância da vacinação infantil, ainda hoje um milhão e meio de crianças morrem de doenças evitáveis por vacinação a cada ano. Somente em 2012, vinte e dois milhões e seiscentos mil recém-nascidos não receberam o pacote básico de vacinas, que corresponde a quase 20% da taxa mundial de nascimentos (MÉDICOS SEM FRONTEIRAS, 2013).

Apesar das grandes empresas farmacêuticas praticarem preços menores para as iniciativas das Nações Unidas e organizações sem fins lucrativos para o provimento de vacinas ao segmento pediátrico das regiões mais pobres e remotas do planeta (LEVIN; KADDAR, 2011), e em alguns casos realizarem doações de vacinas, a manutenção dessas iniciativas pode mostrar-se insustentável a médio e longo prazo, dado que as estratégias das empresas podem mudar de acordo com distintos cenários (WILSON, 2010).

Adicionalmente, os países em desenvolvimento não estão qualificados para comprar as vacinas ao mesmo preço negociado com as Nações Unidas e organizações sem fins lucrativos, sendo obrigados a comprar vacinas a preços elevados para introduzi-las em seus calendários de vacinação. A situação dos países com economias emergentes é ainda mais complexa, pois as empresas enxergam esses países como potencialmente lucrativos devido ao aumento da classe média, a exemplo do Brasil, China, Índia e África do Sul (CHATAWAY et al., 2010).

Com argumentos pautados nos altos investimentos e riscos associados à pesquisa e desenvolvimento (P&D), as empresas têm diferentes abordagens para o fornecimento de

vacinas aos países, que dependem dos níveis de desenvolvimento econômico, estruturas de governança e presença de empresas privadas no setor saúde.

As doenças, segundo a organização não-governamental Médicos sem Fronteiras (2001), podem ser categorizadas em doenças globais, negligenciadas e mais negligenciadas. A Organização Mundial de Saúde cunhou caracterização de doenças convergente, utilizando o termo Doenças Tipo I para doenças globais, que se caracterizam pelo grande número de populações vulneráveis em países ricos e pobres a exemplo do diabetes e câncer; Doenças Tipo II para doenças com maior incidência em populações de baixa renda, a exemplo da tuberculose; e Doenças Tipo III, mais negligenciadas, as quais incidem exclusiva ou majoritariamente nas populações mais pobres de países em desenvolvimento, a exemplo da Doença de Chagas e esquistossomose (WHO, 2001).

Em virtude das grandes empresas farmacêuticas não investirem em doenças cujos mercados não apresentam potenciais de rentabilidade, caso das chamadas doenças negligenciadas, iniciativas têm sido implementadas com o intuito de minimizar a falta de tecnologias para prevenir e tratar doenças que causam morbidade e mortalidade nas populações mais pobres dos países em desenvolvimento. Iniciativas estabelecidas a partir de parcerias pautadas nos modelos *push* ou *pull*.

As parcerias pautadas no modelo *push* têm por lastro a ampliação e fortalecimento de redes de colaboração, e a necessidade de fomento com coordenação de diferentes arranjos institucionais, a exemplo das parcerias público-privadas para o desenvolvimento de produtos específicos. Geralmente são voltadas aos estágios iniciais de P&D envolvendo altos custos para o setor público e/ou organizações sem fins lucrativos, sem garantia de viabilidade de obtenção do produto. Já as abordagens voltadas a mecanismos *pull* trazem arranjos mais voltados ao mercado, nos quais são oferecidos incentivos ao setor privado para o desenvolvimento do produto, a exemplo da extensão de tempo de patentes, prioridade para acelerar os testes que embasam a aprovação e acordos para a compra dos produtos desenvolvidos, dentre outros mecanismos. Em alguns casos os mecanismos *push* e *pull* são combinados (TROUILLER et al., 2002; MORAN, 2005; MILSTIEN; KADDAR, 2006; MORAN et al., 2009; CHATAWAY et al., 2010).

Existem ainda iniciativas das Nações Unidas e Organização Mundial de Saúde para o estabelecimento de fundos globais de financiamento, com o objetivo de promover o desenvolvimento de vacinas e medicamentos. Entretanto, essas não têm contado com aporte regular de recursos. A maior parte dos recursos financeiros tem sido oriunda de fundações filantrópicas, a exemplo da Fundação Bill e Melinda Gates (ARCHIBUGI; BIZARRI, 2004)

A Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI), criada em 2000 para adquirir e distribuir vacinas aos países mais pobres pauta-se em parceria entre organizações das Nações Unidas, governos, indústria, fundações e outras partes interessadas. Entre os anos de 2000 e 2010, 63% das contribuições diretas foram oriundas de governos e da Fundação Bill e Melinda Gates, enquanto 37% foram provenientes de outras fontes (WHO, 2012).

Reconhece-se a importância e necessidade dos modelos mencionados. Contudo, o desenvolvimento intermediário e final das vacinas continua a cargo das grandes companhias multinacionais, cujas atividades são pautadas pela lógica comercial. Mesmo quando os esforços são voltados ao desenvolvimento das capacidades locais de países em desenvolvimento, existem limitações para negociação de preços e continuidade de capacitação tecnológica a médio e longo prazos (CHATAWAY et al., 2010).

Pelos motivos mencionados, considera-se improvável que as iniciativas atualmente em curso preencham as lacunas necessárias ao provimento equitativo de vacinas ao redor do mundo. Assim, são, portanto, necessárias novas formas organizacionais e institucionais que articulem o desenvolvimento das descobertas científicas à sua utilização, de acordo com as necessidades de saúde da sociedade.

EMPRESAS ENVOLVIDAS NAS FASES DE DESENVOLVIMENTO E PRODUÇÃO

A caracterização das empresas que compõem um setor industrial propicia importantes indícios sobre as oportunidades tecnológicas e barreiras à entrada de novas empresas, pois levam em consideração suas características, atividades e padrões de comportamento na aquisição de conhecimento para inovar, aspectos essenciais para entender a dinâmica da inovação em determinado setor (NIGHTINGALE; STEINMULLER, 2012).

Tendo em vista os propósitos do estudo, o foco aqui será na caracterização das empresas¹¹ diretamente envolvidas nos processos de obtenção e produção de vacinas que, no caso, são as grandes empresas farmacêuticas, empresas de base biotecnológica e produtores localizados em países emergentes.

As grandes empresas farmacêuticas, conhecidas como *Big Pharma*, são de grande porte e atuam no mercado global. Possuem alta taxa de inovação em produtos e amplo acesso aos mercados internacionais. A liderança de mercado entre essas empresas geralmente é

¹¹Empresas são organizações cujos comportamentos, performances e interações são amplamente orientados por arranjos institucionais, que condicionam o ambiente competitivo no setor.

exercida em segmentos de mercados particulares, geralmente por classes terapêuticas havendo, assim, interdependência competitiva a partir das diferenciações dos produtos, que caracterizam uma estrutura oligopolista diferenciada. A maior parte tem suas sedes na Europa e Estados Unidos, exceto poucas empresas localizadas no Japão.

No que tange às empresas de base biotecnológica, essas geralmente são iniciadas como *start-ups*¹², que podem ser descritas resumidamente como associação entre cientistas e capital de risco. Em geral, após alguns anos a empresa abre o seu capital ao mercado para crescer de forma autônoma ou para ser adquirida por empresas estabelecidas. São poucas as empresas de base biotecnológica que conseguiram crescer de forma autônoma e manterem-se lucrativas, geralmente contam com parcerias estratégicas ou aporte de capital de empresas estabelecidas ou fundos governamentais.

As empresas de base biotecnológica têm modelos de negócio diferenciados. Algumas optam por desenvolver, produzir e vender seus produtos; enquanto outras optam por prover serviços. E em outros casos, as empresas adotam ambas as estratégias (ROTHMAN; KRAFT, 2006 apud HOPKINS et al., 2007). As empresas de base biotecnológica viabilizaram um rápido crescimento no setor a partir da introdução de novas vacinas ou incremento das já existentes. Contudo, em geral, não conseguem atingir as fases de ensaios clínicos e comercialização do produto, devido aos altos custos e necessidade de competências específicas para conduzir essas fases.

Na impossibilidade de competir com as grandes empresas farmacêuticas, as empresas de base biotecnológica têm optado por oferecer serviços nas fases de descoberta e desenvolvimento de novas vacinas, até amadurecerem seu próprio portfólio. Apesar de serem plataformas importantes na condução de P&D para obtenção de novas vacinas, são as grandes empresas farmacêuticas que têm se beneficiado dessas plataformas tecnológicas.

Sendo a inovação resultante do estágio de determinadas trajetórias tecnológicas que estão sempre sujeitas a pressões competitivas, o estabelecimento de alianças com empresas de bases biotecnológicas, via fusão ou aquisição, tornou-se importante estratégia das grandes empresas farmacêuticas, até então sem precedentes. As empresas que não possuíam divisões de vacinas até o ano 2000, a exemplo da Sanofi e Novartis representam essas mudanças, a primeira realizou fusão com a Aventis e a Novartis adquiriu a Chiron (KADDAR, 2008).

¹²Em termos gerais, *startup* é uma empresa jovem, até mesmo embrionária ou ainda em fase de constituição, que conta com projetos inovadores. Por ser jovem e buscar implantar uma nova ideia no mercado, tem por característica um cenário de incertezas associado ao negócio.

No que concerne aos produtores locais, esses tradicionalmente restringem-se ao provimento de vacinas para o mercado doméstico, para outros países em desenvolvimento e para programas de imunização promovidos por organismos internacionais. Os demais fabricantes de vacinas, sem algum tipo de vantagem competitiva, têm papéis secundários no setor deixando espaço para os grandes fabricantes de países emergentes como Índia, Brasil e China.

Em geral, os produtores locais são fornecedores públicos e privados localizados em países emergentes com alta capacidade de produção de vacinas tradicionais e acesso à produção de novos produtos através de contratos de transferência de tecnologia (GUIMARÃES; VIANNA, 1994; TEMPORÃO, 2003; WILSON, 2010).

Em 2000 foi criada a Rede de Fabricantes de Vacinas de Países em Desenvolvimento (Developing Countries Vaccine Manufactures Network – DCVMN), com a missão de aumentar a qualidade e disponibilidade de vacinas aos países em desenvolvimento a preços acessíveis. Em março de 2014, a Rede possuía trinta e nove membros localizados em quinze países, desses apenas dez membros produziam algum produto certificado pela OMS, que perfazia o total de 33 produtos pré-qualificados cujos fornecedores estão localizados na Ásia e América Latina (DCVMN, 2014).

A OMS disponibiliza a relação de produtores certificados para fornecer vacinas diretamente aos governos e organismos internacionais. Para isso os produtores necessitam cumprir os requisitos estabelecidos, que conta com a colaboração das autoridades reguladoras dos países, nas fases de pré e pós-qualificação (OMS, 2013).

Adicionalmente, vários tipos de arranjos, contratos e parcerias são estabelecidos entre os produtores locais e grandes empresas farmacêuticas. Tais arranjos levam em conta as potencialidades e particularidades do país em termos de mercado, custos de produção, capacidade científica e técnica, regulação de preços e demanda dos setores públicos e privados com o intuito de reduzir custos, aumentar a capacidade de produção e acessar grandes mercados. Esses aspectos têm feito com que haja amplo licenciamento e registro de vacinas novas e marketing mais ativo nos mercados emergentes, bem como terceirização da produção a partir da utilização da infraestrutura local.

A despeito da importância das parcerias com as grandes empresas farmacêuticas para suprir as necessidades locais, essas são insuficientes para que os produtores de países emergentes desenvolvam tecnologia e experiência regulatória para conduzir as demais fases do processo de obtenção de novas candidatas a vacinas e melhoria das já existentes. A transferência de tecnologia tem sido utilizada como o principal instrumento para viabilizar a

produção de vacinas de qualidade para suprir as necessidades de países em desenvolvimento. Contudo, a transferência de tecnologia por si só é uma estratégia limitada de curto e médio prazo, pois a tecnologia continuará a ser desenvolvida e apropriada pelos países industrializados, resultando em novas gerações de vacinas.

Tal cenário coloca os produtores locais em uma relação de dependência contínua, pois as vacinas mais modernas continuarão a ser patenteadas e vendidas a altos preços por poucas empresas multinacionais (WILSON, 2010). Adicionalmente, existem restrições impostas nos contratos de transferência de tecnologia que impossibilitam a venda das vacinas em determinadas regiões do planeta, para que as empresas multinacionais mantenham o controle dos mercados.

Apesar de alguns países investirem em P&D para minimizar os gargalos tecnológicos, a exemplo do Brasil e China, geralmente os produtores públicos e privados localizados em países emergentes possuem pouca *expertise* para conduzir os estágios iniciais e intermediários de P&D.

Os altos investimentos e desafios técnico-científicos, que vão desde a bancada de laboratório à comercialização da vacina, ampliam a necessidade de redes de cooperação entre diferentes instituições. Poucas empresas possuem recursos para assumir as incertezas associadas a todas as fases de P&D para obtenção de uma vacina devido ao tempo relativamente longo e investimentos de risco, que aumentam a cada fase da pesquisa.

Por ser um setor baseado em ciência, as *expertises* estão dispersas entre diferentes atores. Através das parcerias as grandes empresas absorvem conhecimentos e acessam mercados via alianças com empresas de base biotecnológica, universidades, institutos de pesquisa e produtores locais durante os vários estágios do processo de inovação (GALAMBOS; SEWELL, 1995; ZUMA, 2010).

As colaborações ampliam a capacidade de inovação das empresas através da internalização de novas competências em suas rotinas. Esse processo faz com que se mantenham competitivas e garantam a apropriabilidade dos investimentos feitos por elas e/ou por outros, viabilizando o alcance de seus propósitos específicos.

Devido à emergência de alianças estratégicas, que têm as grandes empresas farmacêuticas em seu centro, coordenando e integrando conhecimentos e ativos para inovar através da minimização de custos e riscos, os seus colaboradores podem ser vistos como fornecedores especializados nas fases iniciais e intermediárias do processo de inovação, conformando certa divisão de trabalho no setor (ARORA; GAMBARELLA, 1994).

As grandes companhias farmacêuticas têm sido as mais competentes para coordenar e integrar os ativos necessários para o desenvolvimento tecnológico intermediário, produção e distribuição de vacinas. Tendo em vista que invenção é um evento no qual algo é criado ou aperfeiçoado, e a inovação um processo complexo que envolve a gestão de uma série de competências, as firmas tendem a ter performances diferenciadas em suas capacidades de produção e absorção de conhecimentos voltados à inovação.

Segundo Teece e Pisano (1998), as empresas que atuam em ambientes de rápida mudança tecnológica buscam coordenar, combinar e acumular competências para ir ao encontro e antecipar mudanças tecnológicas e de circunstâncias de mercado. A partir da posição que ocupam e perspectivas de oportunidades abertas pelo paradigma tecnológico vigente (DOSI, 1982) as empresas gerenciam estrategicamente as fontes e métodos da criação de riquezas via melhorias contínuas de suas capacidades tecnológicas, organizacionais e gerencias.

As competências das empresas são importantes fontes de vantagens competitivas, as quais são desenvolvidas através de rotinas específicas que orientam a direção dos investimentos e atividades para inovar (NELSON; WINTER, 1982; DOSI, 1982).

Por ser um processo complexo, muito do conhecimento necessário à inovação não é facilmente transmitido e reproduzível, já que são desenvolvidos através de processos cumulativos de aprendizagem. A emergência e estabelecimento de um padrão dominante, e a especialização de processos de produção fazem com que as barreiras à entrada e competição no setor aumentem (ABERTHANY; UTTERBECK apud TIGRE, 2006). Como consequência, as assimetrias no setor de vacinas tendem a se acirrar cada vez mais em favor das grandes companhias farmacêuticas multinacionais.

ASPECTOS REGULATÓRIOS

Em setores baseados em ciência não existe relação direta entre investimentos e resultados, pois o processo de obtenção de inovações é incerto. Mesmo no caso de uma candidata à vacina que tenha demonstrado alto potencial inovador nos testes iniciais, não existem garantias de que ela será introduzida no mercado.

Os esforços contínuos que caracterizam as estratégias para obtenção de novas tecnologias são combinados e integrados a um conjunto específico de conhecimentos, competências e habilidades em suas diversas etapas de desenvolvimento (FAGENBERG,

2004; TEECE, 1986). No caso das vacinas, os esforços vão desde a investigação e descoberta de antígenos; ensaios pré-clínicos e clínicos, produção em escala e distribuição das vacinas, configurando-se numa longa e complexa jornada.

A obtenção de vacinas difere da obtenção de medicamentos, pois o antígeno¹³ é uma molécula maior e mais difícil de ser caracterizada que as moléculas de fármacos tradicionais¹⁴, dependendo de processos biotecnológicos. No caso dos fármacos tradicionais, as moléculas são sintetizadas quimicamente, processo cujas características são bem definidas e de mais fácil reprodução. Adicionalmente, destaca-se que as vacinas cujos prazos de patente expiram não podem ser licenciadas com base na bioequivalência, pois a segurança e eficácia precisam ser demonstradas em ensaios, configurando-se em uma barreira importante à entrada de novos competidores nesse segmento de mercado.

Por serem produtos biológicos administrados em pessoas saudáveis para prevenir doenças, a obtenção de uma vacina licenciada requer rigorosos e sofisticados testes que garantam a sua segurança e eficácia em condições reais de uso, sendo a regulação um aspecto decisivo no processo.

Desta forma, as vacinas são licenciadas pelas autoridades regulatórias dos países nos quais serão comercializadas¹⁵. Para que uma vacina seja licenciada, ela precisa demonstrar segurança, eficácia e meios de ser reproduzida em larga escala de acordo com as normas de boas práticas de fabricação.

A introdução de uma nova vacina no mercado é um processo caro, complexo e incerto no qual são necessárias diferentes habilidades para avançar de um estágio ao outro, que vão desde a pesquisa, produção-piloto de pequenos lotes das vacinas para os testes pré-clínicos e clínicos e sua produção e distribuição em escala. Poucas empresas no mundo têm a capacidade de realizar todas as etapas necessárias para obtenção e comercialização de uma nova vacina (BUCKLAND, 2005).

Antes da produção em escala, é necessário realizar a produção-piloto das vacinas. Nessa fase todas as etapas precisam ser descritas e caracterizadas em detalhes, incluindo a natureza e o desempenho dos equipamentos utilizados. O planejamento das instalações da

¹³ Antígeno é qualquer substância que, quando introduzida no organismo, leva à formação de anticorpos, por mecanismos imunológicos.

¹⁴ No caso de medicamentos obtidos via processos biotecnológicos, os chamados biofármacos, os medicamentos similares são produzidos com base em princípios de biossimilaridade cujos aspectos regulatórios são ainda alvo de disputas.

¹⁵ Cada país possui a sua própria agência reguladora. No caso do Brasil, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

produção-piloto precisa levar em conta o processo de fabricação em escala, pois deverão ser do mesmo tipo (*Ibidem*).

Um exemplo das dificuldades encontradas para reprodução de vacinas em larga escala é o caso recente da empresa japonesa Daiichi Sankyo, que, em 2011, foi selecionada para fornecer vacinas ao governo japonês como parte da estratégia nacional para o desenvolvimento e produção da vacina contra o H5N1. Em outubro de 2013, após a validação do processo em unidades reais de produção, a empresa admitiu não ter condições de fornecer o quantitativo de vacinas no tempo inicialmente previsto, levando-a a adotar uma série de medidas para minimizar o problema (RCM PHARMA, 2014).

Nos últimos anos, os padrões de aprovação requeridos pelas autoridades regulatórias ficaram mais rigorosos e longos, provavelmente pelo aumento das taxas de vacinação em todo o mundo e pela menor tolerância pública aos casos de efeitos colaterais, já que em sua maioria são administradas em crianças e adultos saudáveis. Adicionalmente, o sucesso alcançado pelos programas de imunização aumentou as preocupações acerca dos potenciais riscos associados às vacinas (PhRMA, 2013).

Somente após aprovação pelos órgãos reguladores o produto pode ser considerado uma vacina. Assim, as recomendações para o licenciamento e introdução de novas vacinas em programas de imunização levam em consideração os potenciais riscos e benefícios dessas, inclusive com monitoramento pós-licenciamento para avaliar a segurança da vacina quando utilizada em larga escala, considerado fase IV dos ensaios clínicos.

A fase pré-clínica compreende testes em células humanas cultivadas em laboratório e testes em modelos animais, enquanto a etapa de testes clínicos é constituída de quatro fases de testes com seres humanos. O desenvolvimento de uma vacina é incerto, podendo falhar em qualquer uma das fases. Especificamente no caso de ensaios clínicos, a estimativa é de que apenas 25% das candidatas alcançarão o mercado (WILSON, 2010).

O maior rigor das exigências regulatórias para licenciar uma nova vacina aumentou consideravelmente os custos das empresas. Com as novas exigências regulatórias, maior rigor passou a ser exigido na avaliação dos resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos e adaptação às normas de boas práticas de fabricação. As grandes companhias farmacêuticas têm se manifestado no sentido de que as autoridades regulatórias promovam a harmonização internacional de seus padrões, pois alegam que a submissão às normas regulatórias de cada país faz com que candidatas à vacina passem por testes e controles de qualidade parecidos. E que dada à redundância e lentidão dos processos de aprovação, a oferta de vacinas sofre considerável atraso (IFPMA, 2014).

Apesar de não ser o foco do trabalho, ressalta-se que os aspectos levantados pela International Federation of Pharmaceutical Manufactures & Associations (IFPMA) precisam ser analisados detalhadamente, pois podem prejudicar a autonomia de julgamento das agências reguladoras dos países acerca dos potenciais benefícios e riscos das vacinas a serem licenciadas em seus territórios.

APROPRIABILIDADE NO SETOR

De acordo com a abordagem neo-schumpeteriana, as empresas possuem diferentes bases de conhecimento e, portanto, diferentes perspectivas para obtenção de lucros. Perspectivas que são influenciadas pelas condições tecnológicas e de mercado, que mudam ao longo do tempo. Portanto, as empresas precisam ser adaptáveis aos ambientes a fim de continuarem a sobreviver e se manterem competitivas.

Segundo Marsili (2001), os processos de mudança tecnológica são influenciados pelo desempenho de uma empresa através de uma variedade de mecanismos. Esses mecanismos são principalmente relacionados à aquisição de novas tecnologias e absorção de conhecimentos via transbordamento dos efeitos da inovação produzidos por outras empresas. Nesse contexto, as empresas são pressionadas a investir continuamente na capacitação tecnológica e organizacional, e na prospecção de oportunidades a fim de manter e/ou expandir sua posição no mercado.

A inovação é principalmente uma decisão de investimento, cujo processo envolve distintos motivos para inovar. No caso das empresas privadas, essas buscam auferir lucros. Por esse motivo, a apropriabilidade dos benefícios gerados por uma inovação é um aspecto decisivo para justificar os gastos e garantir vantagens competitivas sobre os concorrentes.

No setor de vacinas, a apropriação de realizações tecnológicas para garantir o retorno dos investimentos e lucros baseia-se em patentes e atraso dos concorrentes para alcançar a tecnologia, uma vez que a dinâmica de aprendizagem é também uma barreira à entrada para os imitadores devido à natureza cumulativa da mudança tecnológica. Uma exceção é encontrada em casos de mudança de paradigma tecnológico, que permite a entrada de novas empresas no setor (DOSI, 1982).

Devido aos grandes investimentos e incertezas associados ao processo de inovação para a obtenção de uma nova vacina, os direitos de propriedade concedidos a um titular de

patente¹⁶ garantem lucros através de monopólio temporário para a exploração da tecnologia, que é de no mínimo vinte anos, funcionando como o principal incentivo à inovação no setor. Adicionalmente, o patenteamento das tecnologias em diversos países funciona como um mecanismo de garantia de mercado e controle de utilização da tecnologia, de acordo com as condições e interesses das empresas detentoras das patentes (ALBUQUERQUE, 2006). As condições e interesses variam, podendo abarcar contratos de transferência de tecnologia; cobrança de *royalties* e aquisição de vantagens estratégicas para negociar com outras empresas.

Em contrapartida ao monopólio temporário, o inventor deve revelar o conteúdo tecnológico da invenção. Alguns autores consideram a concessão de patente uma espécie de contrato social, a partir do qual o titular da patente divulga o conhecimento objeto de proteção em troca de direitos exclusivos sobre a produção, uso, venda e importação da invenção por um determinado período. Após o término do período de monopólio, o objeto de proteção entra em domínio público.

Diferentemente dos direitos autorais, os direitos de propriedade industrial¹⁷ não são necessariamente vinculados ao seu criador ou atividade originária para qual foi idealizada. No caso das patentes de invenção, existem denominações distintas para os inventores (pessoas físicas) e titulares das patentes (pessoas físicas ou jurídicas). Para ser concedida, uma patente precisa satisfazer os requisitos de novidade, avanço ao estado conhecido da técnica e utilidade ou aplicação industrial (BARBOSA, 2009).

O sistema de propriedade intelectual vigente é regido pelo Acordo sobre Aspectos de Direitos de Propriedade Intelectual (Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights – TRIPS), que integrou um conjunto de acordos assinados em 1994 na Rodada do Uruguai. O acordo TRIPS introduziu alterações significativas nas normas de direitos de propriedade intelectual (PI), pois unificou o regime internacionalmente.

Críticas severas apontam que o TRIPS é prejudicial ao desenvolvimento de países que não estão na fronteira do conhecimento, pois são impedidos de aprender e acumular capacidades tecnológicas. Tais aspectos tendem a gerar ainda mais assimetrias na apropriação tecnológica em favor dos países desenvolvidos e das empresas multinacionais, pois o sistema além de ser um mecanismo de concorrência entre as empresas é também mecanismo de

¹⁶ Patente é um título de propriedade sobre uma solução técnica para um problema. O título de propriedade é outorgado pelo Estado através de escritórios de propriedade intelectual. Existem definições precisas, com poucas diferenças de um país para outro, do que pode ser considerada uma invenção patenteável. É necessário fazer o pedido de patente em cada país onde se busca a proteção.

¹⁷ Os direitos de propriedade industrial são aqueles relacionados às atividades industriais ou comerciais que incidem sobre invenções, marcas, desenhos industriais, modelos de utilidade e indicações geográficas.

políticas de comércio exterior e de política de desenvolvimento sócio-econômico. Tais aspectos teriam dentre as consequências negativas aspectos relacionados à saúde pública e acesso a medicamentos (CORREA, 2005; BARBIERI; CHAMAS, 2008).

Devido à controversa relação entre monopólio de patentes e saúde pública, particularmente no que tange ao acesso a medicamentos, alguns instrumentos foram criados para flexibilizar o acordo TRIPS autorizados pela Declaração de Doha (2001), visando minimizar a exclusiva lógica mercadológica, que impacta negativamente o acesso a medicamentos e extingue a concorrência e a produção local. A Declaração de Doha foi um importante reforço para as salvaguardas previstas no TRIPS, enfatizando o poder de cada país decidir quais situações caracterizam “emergência nacional” ou “circunstância de extrema urgência”; enfatizando a legalidade do uso da licença compulsória¹⁸ em caso de determinadas situações sanitárias, negociação de licenças voluntárias e aumento da competição via medicamentos genéricos¹⁹ (MÉDICOS SEM FRONTEIRAS, 2013).

Diferentemente do que ocorre no segmento de medicamentos tradicionais, as vacinas são produtos biológicos de difícil reprodução em escala cujos processos de produção também podem ser patenteados. Adicionalmente, as vacinas continuarão a ser endereçadas às doenças dos segmentos mais abastados da sociedade, não preenchendo as lacunas para obtenção de vacinas que causam morbidade e mortalidade entre as populações mais pobres do planeta.

Embora reconheça que a proteção à propriedade intelectual tem impactos na saúde pública, a Declaração de Doha volta-se mais aos possíveis efeitos de PI sobre os preços das tecnologias. Tendo em vista que no TRIPS o detentor de uma patente pode impedir o acesso a produtos sob seu controle, mesmo na presença de motivos humanitários, é improvável que os termos adotados na Declaração de Doha pressionem os detentores de patentes a reduzir preços ou negociar licenças voluntárias (CORREA, 2005).

Discussões acerca do uso das salvaguardas previstas no TRIPS tendem a defender que essas configuram ameaças, pois sem garantia de retorno financeiro as empresas deixarão de investir, o que tornaria as lacunas de investimento no setor ainda mais problemáticas.

¹⁸A licença compulsória de patentes configura-se pela suspensão temporária do direito de exclusividade do titular da patente, permitindo a produção, uso, venda ou importação do produto ou processo patenteado por um terceiro. As licenças compulsórias são concedidas em termos especificados pelas leis nacionais e seguem a Convenção da União de Paris e TRIPS.

¹⁹O medicamento genérico é comercializado com o nome da substância ativa e apresenta a mesma quantidade de princípio ativo, a mesma concentração, forma farmacêutica e via de administração do medicamento de referência cujo prazo de proteção patentária expirou. Em geral o medicamento genérico é bem mais barato que o medicamento de referência.

Os Estados Unidos (EUA) e União Europeia (UE) têm feito acordos bilaterais de livre comércio com alguns países em desenvolvimento, nos quais impõem medidas de PI que vão além dos impostos pelo acordo TRIPS, sendo por esse motivo chamado de acordo TRIPS Plus. Adicionalmente, os EUA e UE têm feito tentativas de incluir nas legislações patentárias dos países signatários da OMC dispositivos que ampliam o escopo de concessão das patentes, a exemplo de aumento dos períodos de proteção, interdição de acesso aos dados patenteados e dificuldades para utilização das flexibilidades previstas no acordo TRIPS (GUIMARÃES, 2013).

Não raro, as patentes são depositadas por estrangeiros em países em desenvolvimento com o único intuito de proteger a posição de monopólio no mercado local, restringindo de várias maneiras o desenvolvimento industrial desses países (PENROSE apud ALBUQUERQUE, 1998) impedindo que desenvolvam capacidades industriais próprias (FORRERO-PINEDA, 2006). Assim, há forte relação entre legislação patentária e construção de sistemas nacionais de inovação.

Mazzoleni e Nelson (1998), há quase dezesseis anos, analisaram os custos e benefícios da forte proteção patentária a partir da revisão de diferentes teorias. Ao final do estudo apontam que a rápida internacionalização das políticas nacionais de propriedade intelectual apresentava indícios de problemas futuros, pois a economia mundial não se beneficiaria de igual maneira. Adicionalmente, frisam que em algumas áreas a forte proteção patentária é um importante estímulo à geração de benefícios econômicos e sociais, mas que isso não pode ser generalizado. Em alguns casos, a relação seria contraprodutiva em virtude de as vantagens econômicas serem insuficientes quando comparadas aos retornos sociais.

No que tange especificamente às políticas de imunização, o acordo TRIPS aumenta os efeitos sociais negativos das desigualdades entre países, pois limita ou inviabiliza a capacidade dos países em desenvolvimento prover vacinas de acordo com suas necessidades de saúde; seja pelos altos preços das vacinas disponíveis, pela indisponibilidade de vacinas voltadas às doenças locais e pela inviabilidade de aprendizado e acumulação de competências para inovar no setor.

Geralmente os países em desenvolvimento não possuem sistemas de inovação em saúde, e no caso dos países emergentes como o Brasil, os sistemas nacionais de inovação em saúde são ainda imaturos (CHAVES; ALBUQUERQUE, 2006). São, portanto, prementes discussões acerca dos impactos negativos do atual sistema de PI na formação de capacidade

tecnológica dos países menos industrializados e de suas consequências no provimento de vacinas para atender as suas necessidades de saúde.

Por ser um setor baseado em ciência, as oportunidades de obtenção de novas vacinas estão relacionadas aos investimentos públicos em P&D, diretos e indiretos, a exemplo de provimento de infraestrutura universitária, manutenção de institutos de pesquisa, formação de recursos humanos qualificados e investimentos em projetos de pesquisa. Investimentos que propiciam os avanços científicos nos quais as tecnologias se baseiam. Adicionalmente, além dos investimentos em P&D é o Estado que provê os mecanismos institucionais para garantir a apropriação de lucros resultantes das invenções, via sistema de propriedade intelectual. Assim, há um grande desequilíbrio entre os incentivos públicos e retornos sociais no setor de vacinas.

Nesta perspectiva, pesquisadores precisam articular aspectos econômicos aos aspectos relacionados à saúde. Apesar de distintas, as lógicas precisam ser harmonizadas. Orsenigo (2012) diz que a saúde sempre foi pensada pela abordagem econômica tradicional em termos de falhas de mercado, em que há ineficiência na alocação de recursos. Tendo geralmente por alternativas a ênfase no aumento do quantitativo de recursos; seja pelo maior financiamento público ou aumento dos investimentos privados via introdução de incentivos; e intervenção de agentes específicos para minimizar as falhas de mercado, que no caso do setor de vacinas tem sido via organizações internacionais e sem fins lucrativos.

Alguns autores em suas análises assumem que tecnologia seria como a informação, enfatizando a necessidade de investimentos voltados às fases de pesquisa e desenvolvimento. A informação e o conhecimento podem ser considerados bens públicos²⁰, pois podem ser consumidos por várias pessoas simultaneamente, sem alterar suas características. Contudo, existem diferentes tipos de informação e conhecimento. Uma coisa é saber sobre a atuação de uma doença no sistema imunológico, e outra é desenvolver uma candidata à vacina, que irá requerer coordenação e integração de distintos conhecimentos gerenciais e técnicos para desenvolver o produto através das fases de testes, licenciamento, produção e redes de distribuição das tecnologias.

Sendo a obtenção de novas vacinas um processo complexo, que requer aprendizado e acúmulo de competências, essa difere completamente da mera obtenção de informações e conhecimentos. Em um setor dominado por poucas empresas multinacionais com alta

²⁰ Para a economia bens públicos são bens que não rivalizam entre si, e que não são excludentes. Ou seja, são bens que podem ser consumidos sem que terceiros sejam privados do seu consumo, havendo também a impossibilidade de evitar que terceiros tenham acesso a esses bens.

concentração de patentes, a tendência é que as desigualdades no campo da imunização aumentem ao longo dos anos. Apesar de a vacinação ter externalidades positivas e dos governos serem os principais interessados para prover vacinas, são as grandes empresas multinacionais as responsáveis pelo direcionamento do avanço tecnológico no setor.

Quanto mais um padrão tecnológico se torna estabilizado, os mecanismos de geração de inovações e avanços tecnológicos aparecem como endógenos ao mecanismo econômico (DOSI, 1982). Neste sentido, defende-se que a dinâmica de inovação no setor de vacinas precisa ser explicitamente articulada com políticas de saúde.

Orsenigo (2012), apesar de não apresentar alternativas, problematiza o fato de que a inovação em saúde particularmente relacionada às vacinas poderia ser tratada como questão de direitos humanos²¹. Ressalta, no entanto, que as abordagens econômicas e as teorias sobre direitos humanos têm sido incompatíveis, sendo por esse motivo necessário que os economistas da inovação se debrucem sobre aspectos da filosofia moral para aportar contribuições que viabilizem a aproximação entre essas duas lógicas atualmente tão distantes.

A busca por formulações de políticas globais na área da saúde foi tema de publicação na revista científica *The Lancet*, em fevereiro de 2014. A comissão intitulada The Lancet – University of Oslo Commission on Global Governance for Health defende novas abordagens para minimizar iniquidades em diversas áreas que afetam a saúde das populações, dentre elas medidas de propriedade intelectual (OTTERSEN; DASGUPTA; CHANTAL; BUSS et al., 2014).

Em defesa de uma governança global para a saúde, a Comissão enfatiza que o enquadramento filosófico é insuficiente para mobilizar ações (HORTON; LO, 2014; GOPINATHAN; CUADRADO; WATTS et al., 2014). Por esse motivo, defende o acompanhamento e análise de políticas globais que afetam a área da saúde; e a construção de arenas políticas globais, que articulem diálogos transparentes nas tomadas de decisões. As reflexões chamam atenção para os desafios de construir estruturas de governança global devido ao envolvimento de recursos econômicos, normativos e políticos que estão distribuídos assimetricamente entre os atores, os quais possuem interesses distintos, e, mesmo, conflitantes (OTTERSEN; DASGUPTA; CHANTAL; BUSS et al., 2014).

²¹ Direitos Humanos são considerados direitos básicos de todo indivíduo. Os artigos 7º e 22º da Declaração Universal dos Direitos do Homem afirmam respectivamente que: “Todos são iguais perante a lei e têm direito, sem qualquer distinção, a igual proteção da lei. Todos têm direito a igual proteção contra qualquer discriminação que viole a presente Declaração e contra qualquer incitamento a tal discriminação; todo ser humano, como membro da sociedade, tem direito à segurança social e à realização, pelo esforço nacional, pela cooperação internacional e de acordo com a organização e recursos de cada Estado, dos direitos econômicos, sociais e culturais indispensáveis à sua dignidade e ao livre desenvolvimento da sua personalidade”.

Devido à relevância das vacinas no contexto da saúde pública, considera-se que populações de países menos desenvolvidos não podem ser privadas do acesso a imunização pela incapacidade de pagamento. O TRIPS é um acordo entre governos que dependeu de processos e estruturas políticas, podendo, portanto ser renegociado. Sabe-se que as discussões terão implicações políticas e jurídicas complexas, mas essas precisam ser iniciadas. Acredita-se que os países em desenvolvimento devem buscar a introdução de aspectos que reconheçam as especificidades históricas e sócio-econômicas dos países, que configuram distintas

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considera-se que a atual dinâmica de inovação no setor de vacinas tende a beneficiar as empresas farmacêuticas multinacionais, e acirrar cada vez mais as desigualdades no desenvolvimento e provimento de vacinas, principalmente nos países em desenvolvimento.

Devido à relevância social das vacinas no campo da saúde pública, em um contexto de mercado dominado por poucas companhias farmacêuticas multinacionais, defende-se que discussões acerca da dinâmica de inovação no setor de vacinas pautem ações no âmbito da saúde global.

Estratégias de cooperação internacional para o provimento de vacinas ao redor do mundo reduziriam a carga das doenças, e em alguns casos poderia erradicá-las, gerando externalidades sociais e econômicas de alcance global.

A dinâmica de inovação no setor de vacinas tem consequências perversas na disponibilização e acesso às vacinas de acordo com as necessidades de saúde dos países. As possibilidades abertas pelos avanços de conhecimentos técnico-científicos para obtenção de novas vacinas devem acirrar ainda mais as desigualdades no acesso a essas tecnologias.

Ciência, tecnologia e inovação são reconhecidamente aspectos relacionados ao desenvolvimento econômico e social, que devem visar a melhoria das condições de vida da sociedade. E sendo a vacinação a principal estratégia de saúde pública para prevenir, controlar e erradicar doenças, acredita-se que modelos alternativos à atual dinâmica de inovação no setor devem ser discutidos nas agendas políticas nacionais e internacionais.

Com argumentos pautados nos altos investimentos e riscos associados à P&D as empresas têm cobrado caro pelas vacinas sob seu monopólio. A falta de garantia de preços acessíveis, pela inexistência de concorrência, aliada à lacuna de esforços para obtenção de

vacinas contra doenças que assolam as populações mais pobres do planeta inviabilizam a equidade no acesso às vacinas.

Adicionalmente, em virtude do acordo TRIPS os países em desenvolvimento são impedidos de aprender e acumular capacidade tecnológica para superar a atual dependência das grandes empresas multinacionais e promover respostas às suas necessidades de saúde. A existência de um sistema de propriedade intelectual internacionalizado não viabiliza respostas globais às necessidades de saúde das populações.

A atual dinâmica de inovação negligencia a construção de aprendizagem e competência para maior competitividade no setor e para superar as desigualdades de disponibilização e acesso às vacinas. Assim, aspectos divergentes, no que tange às políticas industriais e políticas de saúde, precisam ser harmonizados.

Sendo as estratégias de inovação das empresas dependentes de suas trajetórias, pois orientam o horizonte de possibilidades de suas ações, é improvável que as grandes empresas farmacêuticas iniciem mudanças na atual dinâmica de inovação no setor de vacinas. Contudo, as abordagens neo-schumpeteriana e sistêmica da inovação concebem que a taxa e direção do progresso tecnológico não são orientadas apenas pelos aspectos de ciência, tecnologia e mercado. Por esse motivo, ressalta-se que o setor é composto por outros atores, e que o Estado tem o papel de promover e regular as atividades no setor em favor de uma dinâmica de inovação politicamente mais democrática e socialmente mais inclusiva.

A dinâmica de inovação no setor de vacinas abarca um grande número de variáveis. E devido à complexidade da base de conhecimentos científicos, tecnológicos e gerenciais, que requerem acumulação de uma série de competências faz-se necessário articular abordagem sistêmica da inovação às políticas globais de saúde.

As grandes companhias farmacêuticas precisam ter mais deveres no que concerne ao desenvolvimento e provimento de vacinas para as necessidades de saúde das populações. Para isso será necessário pressioná-las politicamente, apelando para a responsabilidade social das empresas na condução de negócios no setor. O desafio é imenso, pois se sabe que as lógicas de incentivos e investimentos para inovar estão pautadas pela lógica privada e não pela lógica das necessidades de saúde.

A despeito dos desafios, as grandes companhias farmacêuticas são tidas como atores-chave em virtude das diferentes competências acumuladas para a obtenção de novas vacinas, que vão desde a coordenação e integração de distintas fases de P&D até as fases finais de produção e distribuição.

Sendo o conhecimento, aprendizado e infraestrutura aspectos essenciais para o desenvolvimento das capacidades de inovação no setor, novas formas de colaboração e competição devem ser elaboradas e implementadas pelos governos dos países para suprir as necessidades de imunização das suas populações. Lembra-se que nenhum país é auto-suficiente na produção de vacinas nem deve ter a pretensão de sê-lo dada a necessidade de economia de escopo e escala; e que mesmo os países industrializados estão sujeitos às estratégias comerciais das grandes empresas farmacêuticas.

O estímulo à cooperação e competitividade deve ser pautado na lógica da coordenação e integração de competências, cuja governança deverá ter caráter global. Como os países em desenvolvimento carecem de sistemas de inovação, defende-se que o sistema de inovação no setor de vacinas deverá abarcar aspectos relacionados à aquisição de conhecimentos, capacidades de aprendizagem, absorção de competências e construção de capacidades locais.

A estruturação de novos arranjos institucionais e interdependência entre os atores e países deverão contar com a intermediação da Organização Mundial de Saúde (OMS), cujo papel seria de suma importância no delineamento, disseminação e acompanhamento da implementação da proposta. Defende-se ainda que cada país deva ter autonomia para analisar sua posição na escala científica e tecnológica global, de modo a definir suas prioridades, estratégias e formas de cooperação dentro da proposta. Os critérios de contribuições financeiras poderiam ser pautados no Produto Interno Bruto de cada país.

Independente das estratégias adotadas, essas deverão ter dentre os seus aspectos mais investimentos dos países em P&D, formação continuada de recursos humanos qualificados e infraestrutura para garantir o domínio tecnológico a médio e longo prazo bem como *facilities* para a pesquisa, desenvolvimento e inovação, dada a dinamicidade do setor.

Além de seletividade estratégica dos focos de atuação dos envolvidos, para viabilizar redes de cooperação e de competitividade internacional. O poder de compra dos países, dos organismos internacionais e organizações sem fins lucrativos também são considerados importantes aspectos na estruturação de uma nova dinâmica de inovação no setor de vacinas.

O trabalho buscou contextualizar a dinâmica de inovação no setor de vacinas com o intuito de fomentar estudos adicionais, que busquem superar as análises restritas às lógicas técnico-científicas e de mercado. Acredita-se que a economia da inovação poderá aportar contribuições substanciais aos debates sobre modelos alternativos para garantir o desenvolvimento e provimento de vacinas, de acordo com as necessidades de saúde dos

países. Como muitos dos caminhos trilhados ao longo da história da humanidade para garantir direitos humanos essenciais, os caminhos serão longos, tortuosos e cheios de percalços.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, E. M.; CASSIOLATO, J. E. As especificidades do sistema de inovação do setor saúde. *Revista de Economia Política*, v. 22, n. 4, 2002.

_____. Apropriabilidade dos frutos do progresso técnico. In: *Economia da inovação tecnológica*. São Paulo: Hucitec; Ordem dos Economistas do Brasil, p. 232-259, 2006

_____. Patentes segundo a abordagem neo-shumpeteriana. *Revista de Economia Política*, v.18, n.4 (72), p. 65-83, 1998.

ANDRE, F.E.; BOOY, R.; BOCK, H. L; CLEMENS, J. et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bulletin of the World Health Organization* 86 (2), p. 140-146, 2008.

ARORA, A.; GAMBARDELLA, A. The changing technology of technological change: general and abstract knowledge and the division of innovative labour. *Research Policy*, v. 23, (5), p. 523–532, 1994.

ARCHIBUGI, D; BIZARRI, K. Committing to vaccine R&D: a global science policy priority. *ResearchPolicy*, n. 33, p. 1657-1671, 2004.

BAETAS, R.B.G; BOMTEMPO, J.V; QUENTAL, C. Modelo para análise estratégica de indústrias baseadas em ciência. *RAE*, v. 44, n. 4, p. 80-91, out./dez. 2004.

BARBIERI, J.C.; CHAMAS, C.I. O acordo sobre direitos de propriedade intelectual relacionados ao comércio (TRIPs) e as políticas públicas de saúde e de defesa da biodiversidade. *REAd Revista Eletrônica de Administração*, v. 14, p. 1-25, 2008.

BARBOSA, C.R. Propriedade intelectual. In: *Propriedade intelectual: introdução à propriedade intelectual como informação*. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 7-116, 2009.

BLOOM, D.; CANNING, D.; WESTON, M. The value of vaccination. *World Economics*, n. 6, p.15-39, 2005

BUCKLAND, B.C. The process development challenge for a new vaccine. *Nature Medicine Supplement*, v. 11, n. 4, p. S16-S19, 2005.

CHAVES, C.V; ALBUQUERQUE, E.M. Desconexão no sistema de inovação no setor saúde: uma avaliação preliminar do caso brasileiro a partir de estatísticas de patentes e artigos. *Economia Aplicada*, São Paulo, v. 10, n. 4, p. 523-539, 2006.

CHATAWAY, J.; KALE, D.; HANLIN, R. New drugs and health technologies for low income populations: Will the private sector meet the needs of low income populations in

developing countries? *Innovation Knowledge Development Working Paper*, n. 58, October, 2010.

CORAZZA, R.I; FRANCALANZA, P.S. Caminhos do pensamento neo-schumpeteriano: para além das análises biológicas. *Nova Economia*, Belo Horizonte, v. 14, n. 2, p. 127-155, maio/ago. 2004.

CORREA, C. O acordo Trips e o acesso a medicamentos nos países em desenvolvimento. *SUR – Revista Internacional de Direitos Humanos*, ano 2, n. 3, 2005.

COSTA, A. A; CARVALHO, A.D.Z. Amartya Sen: a ideia de Justiça. *Revista Brasileira de Ciência Política*, n.8, p. 305-316, 2012.

DANZON, P.; PEREIRA, N.S. Why sole-supplier vaccine markets may be here to stay. *Health Affairs*, v. 24, n. 3, p. 694-96, 2005.

DEVELOPING COUNTRIES VACCINE MANUFACTURES NETWORK– DCVMN. Institucional. Disponível em: <<http://www.dcvmn.org/about-dcvmn>>. Acesso em: 05 de março de 2014.

DOSI, G. Technological paradigms and technological trajectories: A suggested interpretation of the determinants and directions of technical changes. *Research Policy*, n. 11, p. 147-162, 1982.

_____. *Mudança técnica e transformação industrial: a teoria e uma aplicação à indústria de semicondutores*. Campinas, SP: Editora da Unicamp, 2006.

EDQUIST, C. Systems of innovation: perspectives and challenges. In: FAGERBERG, J.; MOWERY, D.; NELSON, R.R. (eds.). *The Oxford Handbook of Innovation*. Norfolk: Oxford University Press, 2005.

FAGERBERG, J. Innovation: a guide to literature. In: FAGERBERG, J.; MOWERY, D.C.; NELSON, R. *The Oxford Handbook of Innovation*. New York: Oxford University Press, 2004. p. 1-26.

FORRERO-PINEDA, C. The impact of stronger intellectual property rights technology in developing countries. *Research Policy*, 35, 2006.

FREEMAN, C.; LUNDVALL, B.-Å. (eds.). (1988), *Small countries facing the technological revolution*. London: Pinter Publishers, 1988.

_____. The ‘National System of Innovation’ in historical perspective. *Cambridge Journal of Economics*, n. 19, p. 5-24, 1995.

GADELHA, C.A.G; AZEVEDO, N. Inovação em vacinas no Brasil: experiência recente e constrangimentos estruturais. *História, Ciências, Saúde: Manguinhos*, v. 10, n. 2, p. 697-724, 2003.

_____; QUENTAL, C.; FIALHO, B.C. Saúde e Inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 47-59, jan./fev. 2003.

_____; ROMERO, C. Complexo industrial da saúde e inovação: desafios para a competitividade nacional em vacinas e o papel da Fiocruz. In: *Inovação em saúde: dilemas e desafios de uma instituição pública*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2007. p. 317-330.

GALAMBOS, L.; SEWELL, J. E. Networks of innovation: vaccine development at Merck, Sharp & Dohme, and Mulford, 1895-1995. Cambridge; New York: Cambridge University Press, 1995.

GLOBAL ALLIANCE FOR VACCINE AND IMMUNIZATION (GAVI). Immunisation is one of the most cost-effective ways to save lives, improve health and ensure long-term prosperity. Disponível em: <<http://www.gavialliance.org/about/value/cost-effective/>>. Acesso em: 20 de fevereiro de 2014.

GOPINATHAN, U; CUADRADO, C; WATTS, N. et al. The political origins of health inequity: the perspective of the Youth Commission on Global Governance for Health. *The Lancet*, v. 383, Issue 9917, p. e12-e13, 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60050-7

GUIMARÃES, R.; VIANNA, C.M.M. Ciência e tecnologia em saúde. Tendências mundiais. Diagnóstico global e estado da arte no Brasil. In: Congresso Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde, 1994, Brasília.

_____. *Patentes na saúde: razão comercial e razão pública*, 2013 (não publicado).

HOPKINS, M. M; MARTIN, P.A; NIGHTINGALE, P. et al. The myth of the biotech revolution: an assessment of technological, clinical and organisational change. *Research Policy*, n. 36, p. 566-589, 2007.

HOUTON, R; LO, S. Protecting health: the global challenge for capitalism. *The Lancet*, v. 383, Issue 9917, p. 577-578, 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62712-9

INTERNATIONAL FEDERATION OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURES & ASSOCIATIONS (IFPMA). The complex journey of a vaccine: the manufacturing chain, regulatory requirements and vaccine availability, 2014.

KADDAR, M. Global vaccine market: features and trends. Slides apresentados no *Episeminar*, 2008.

LA ROVERE, R. L. Paradigmas e trajetórias tecnológicas. In: *Economia da inovação tecnológica*. São Paulo: Hucitec; Ordem dos Economistas do Brasil, 2006. p. 285-301.

LASTRES, H. M. M.; CASSIOLATO, J. E. Innovation systems and local productive arrangements: new strategies to promote the generation, acquisition and diffusion of knowledge. *Innovation: Management, Policy & Practice*, v. 7, n. 2, 2005.

LEVIN, A.; KADDAR, M. Role of the private sector in the provision of immunization services in low – and middle-income countries. *Health Policy and Planning*, n. 26, p. i4–i12, 2011.

LUNDEVALL, B.-Å. (ed.). *National innovation systems: towards a theory of innovation and interactive learning*, London: Pinter Publishers, 1992.

_____. From innovation as an interactive process to innovation systems and development strategies. *9th Globalics Academy*, May 2013. Tampere, Finlândia. Disponível em: <http://www.globalicsacademy.net/2013_lecturers.html>.

MAHONEY, R.T.; MOREL, C.M. A global health innovation system (GHIS). *Innovation Strategy Today*, n. 2, p. 1-12, 2006. Disponível em: <www.biodevelopments.org/innovation/index.htm>. Acesso em: 15 de agosto de 2013.

MALERBA, F. Sectoral systems of innovation and production. *Research Policy*, n. 31, p. 247-264, 2002.

_____. Sectoral systems, economic development and catching up. *9th Globalics Academy*, May 2013, Tampere, Finlândia. Disponível em: <http://www.globalicsacademy.net/2013_lecturers.html>

MARSILI, O. The anatomy and evolution of industries: technological change and industrial dynamics. *New Horizons in the Economics of Innovation series*, 2001.

MAZZOLENI, R.; NELSON, R.R. The benefits and costs of strong patent protection: a contribution to the current debate. *Research Policy*, n. 27, p. 273-84, 1998.

MÉDICOS SEM FRONTEIRAS. Fatal Imbalance. The Crisis in Research and Development for Drugs for Neglected Diseases, 2001. Disponível em: <http://www.msfaccess.org/our-work/neglected-diseases/article/958>

MÉDICOS SEM FRONTEIRAS. *Landscape review: adapted vaccine presentation, packaging, and delivery devices in the pipeline*. Access Campaign, 2013. Disponível em: <http://www.dcvmn.org/sites/default/private_files/files/MSF%20vaccines%20landscape%2019%20Feb%202014.pdf>. Acesso em: 20 de fevereiro de 2014.

MILSTIEN, J.; KADDAR, M. Managing the effect of TRIPS on availability of priority vaccines. *Bulletin of the World Health Organization*, n. 84, p.360-365, 2006.

_____; _____. The role of emerging manufacturers in access to innovative vaccines of public health importance. *Vaccine*, p. 2115-2121, 2010.

MORAN, M. A breakthrough in R&D for neglected diseases: new ways to get the drugs we need. *PloS Med*, v. 2, n. 9, p. 0828-0832, 2005.

_____; GUZMAN, J.; ROPARS, A.L.; MCDONALD, A. et al. Neglected disease research and development: How much are we really spending? *PloS Med*, n. 6, 2009.

_____; _____; _____ et al. The role of product development partnerships in research and development for neglected diseases. *International Health*, n. 2, p. 114-122, 2010.

MOREL, C.M.; ACHARYA, T.; BROUN, D. et al. Health innovation networks to help developing countries address neglected diseases. *Science*, v. 309 no. 5733 p. 401-404, 2005. DOI:10.1126/science.1115538

MOWERY, D.; ROSENBERG, N. The influence of market demand upon innovation: a critical review of some recent empirical studies. *Research Policy*, v. 8, n. 2, p. 102-153, 1979.

NELSON, R.R.; WINTER, S. In search of a useful theory of innovation. *Research Policy*, n.6, 1977.

_____ (ed.). *National innovation systems: a comparative analysis*. Oxford: Oxford University Press, 1993.

_____. Economic growth via the co-evolution of technology and institutions. In: LEYDERSDORFF, L.; VAN DEN BESSELAAR, P. (eds.). *Evolutionary economics and chaos theory: new directions in technology transfer*. Londres: Pinter Publishers, 1994.

_____. Factors affecting the power of technological paradigms. *Industrial and Corporate Change*, n. 17, p. 485-497, 2008.

_____; WINTER, S. G. *Uma teoria evolucionária da mudança econômica*. Campinas, SP: Editora da Unicamp, 2005.

NIGHTINGALE, P.; STEINMULLER, E. Disciplina intitulada *Science, Technology and Innovations: Markets, Firms and Policies* (anotações pessoais durante o termo de outono de 2012 na Universidade de Sussex).

NUNES, E. Saúde coletiva: história de uma ideia e de um conceito. *Saúde e Sociedade*, São Paulo, v. 3, n. 2, 1994.

ORSENIGO, L.; DOSI, G.; MAZZUCATO, M. The dynamics of knowledge accumulation, regulation and appropriability in the pharma-biotech sector: policy issues. In MAZZUCATO, M.; DOSI, G. (eds.). *Knowledge accumulation and industry evolution: the case of pharma-biotech*. Cambridge; New York: Cambridge University Press, 2006.

_____. Economics, innovation and human rights: questions and no answers. Palestra proferida na Science Police Research Unit (Universidade de Sussex) em 24 de abril de 2012.

Slides disponíveis em: <<https://www.sussex.ac.uk/webteam/gateway/file.php?name=presentation-orsenigo-economics-innovation-and-human-rights.pdf&site=25>>. Acesso em: 02 de março de 2014.

OTTERSEN, O.P; DASGUPTA, J; CHANTAL, B. BUSS, P. et al. The political origins of health inequity: prospects for change. *The Lancet*, v. 383, Issue 9917, p.630-667, 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62407-1

PAIM, J.; ALMEIDA FILHO, N. Saúde coletiva: uma “nova saúde pública” ou campo aberto a novos paradigmas? *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 32, n. 4, 1998.

PAVITT, K. Sectoral patterns of technical change: Towards a taxonomy and a theory. *Research Policy* 13, p.343-373, 1984.

PHARMACEUTICAL RESEARCH AND MANUFACTURERS OF AMERICA (PhRMA). *Medicines in Development Vaccines*, 2012.

_____. *Vaccine Fact Book*, 2013.

PISANO, G.P. *Science business: the promise, the reality, and the future of biotech*. Harvard: Harvard Business School Press, 2006.

PRICEWATERHOUSECOOPERS. *From vision to decision Pharma 2020*, 2012.

PRWEB. *Global Human Vaccines Market to Reach US\$ 32.21 Billion by 2017, According to New Report by Global Industry Analysts, Inc.* 2014. Disponível em: <http://www.prweb.com/releases/prophylactic_vaccines/therapeutic_vaccines/prweb9278427.htm>. Acesso em: 11 de fevereiro de 2014.

RAUEN, A.T. Ciência, tecnologia e economia: características frente à primeira e segunda revoluções industriais. *Revista Espaço Acadêmico*, n. 66, nov. 2006.

RESEARCH AND MARKETS. *Global Vaccine Forecast to 2017*. Disponível em: <http://www.researchandmarkets.com/research/jdxk3/global_vaccine>. Acesso em: 3 fev. 2014.

RCM PHARMA. *Daiichi Sankyo falha meta de produção da vacina H5N1 no Japão*. Disponível em: <<http://www.rcmpharma.com/actualidade/industria-farmaceutica/06-03-14/daiichi-sankyo-falha-meta-de-producao-da-vacina-h5n1-no->>. Acesso em: 6 mar. 2014.

ROSENBERG, N. *Perspectives on technology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1976.

SBICCA, A.; PELAEZ, V. Sistemas de Inovação. In: *Economia da inovação tecnológica*. São Paulo: Hucitec; Ordem dos Economistas do Brasil, p. 415-448, 2006.

SEN, A. Poverty as capability deprivation. In: *Development as a freedom*. Oxford: Oxford University Press, p. 87-110, 1999.

_____. Desenvolvimento como liberdade. São Paulo: Companhia das Letras, p. 72-108, 2000.

SZMRECSÁNYI, T. A Herança Schumpeteriana. In: *Economia da inovação tecnológica*. São Paulo: Hucitec; Ordem dos Economistas do Brasil, p. 112-134, 2006.

SRINIVAS, S. Industrial development and innovation: some lessons from vaccine procurement. *World Development*, v. 34, n. 10, p. 1742-1764, 2006.

TEECE, D. Profiting from technological innovation: implications for integration, collaboration, licensing and public policy. *Research Policy*, v. 15, n. 6, p. 285-305, 1986.

TEECE, D.J; PISANO, G. The Dynamic Capabilities of Firms: An Introduction. In *Technology, Organization, and Competitiveness. Perspectives on Industrial and Corporate Change*. Edited by Giovanni Dosi, David Teece and Josef Chytry. Oxford University Press p. 193-212, 1998.

_____. The dynamic of industrial capitalism: perspectives on Alfred Chandler's Scale and Scope. *Journal of Economic Literature*, v. 31, p. 199-225, mar. 1993.

TEMPORÃO, J.G. O Mercado privado de vacinas no Brasil: a mercantilização no espaço de prevenção. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 5, p. 1323-1339, 2003.

TIGRE, P. Gestão da Inovação: a economia da tecnologia no Brasil. Rio de Janeiro, Elsevier, p. 4-68, 2006.

TROUILLER, P.; TORREELE, J.O.; LAING, R. et al. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *The Lancet*, v.359, p. 2188-2194, 2002.

UNESCO. *Declaração Universal dos Direitos Humanos*. Adotada e proclamada pela Resolução 217 A (III) da Assembleia Geral das Nações Unidas em 10 de dezembro de 1948. Brasília, 1998. Disponível em: <<http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001394/139423por.pdf>>.

VELHO, L.M.L.S. Modos de produção de conhecimento e inovação. Estado da arte e implicações para a política científica, tecnológica e de inovação. In: *Nova geração de política em ciência, tecnologia e inovação*. Brasília, DF: CGEE, 2010.

WILSON, P. *Giving developing countries the best shot: an overview of vaccine access and R&D*. Oxfam International, Campaign for Access to Essential Medicines, Médecins Sans Frontières, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development. *Report of the Commission on Macroeconomics and Health*, 2001.

_____. Global immunization vision and strategy: progress report and strategic direction for the Decade of Vaccines. *Sixty-fourth World Health Assembly*: provisional agenda item 13.5. Report by the Secretariat. A64/14, 2011.

_____. GAVI Alliance. In: *Factsheets on funding and research mechanisms*, p.07, 2012. Disponível em: http://www.who.int/phi/2-funding_mechanism_factsheets_6nov12.pdf?ua=1

_____. *A system for the prequalification of vaccines for UN supply*. 2013. Disponível em: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_system/en/. Acesso em: 15 de fevereiro de 2014.

YAQUB, O. Knowledge accumulation and vaccine innovation: lessons from Polio and HIV/AIDS. Doctoral thesis, University of Sussex, 2010.

ZUMA, M.M. *Industrial development in a high tech sector of a developing country: new directions and the unfinished technological transition in the Brazilian vaccine industry*. Doctoral thesis, University of Sussex, 2010.

ARTIGO II

**ANÁLISE EXPLORATÓRIA DE INSTITUIÇÕES
DETENTORAS DE INVENÇÕES RELACIONADAS
À VACINA CONTRA DENGUE**

ANÁLISE EXPLORATÓRIA DE INSTITUIÇÕES DETENTORAS DE INVENÇÕES RELACIONADAS À VACINA CONTRA DENGUE

Resumo: O artigo apresenta os tipos de instituições que detém direitos de propriedade intelectual sobre invenções relacionadas à vacina contra dengue. Levando-se em consideração que não existe vacina licenciada contra dengue, e que a vacinação é considerada a estratégia de maior custo-efetividade para prevenir e controlar a doença, o estudo de caso foi considerado adequado aos propósitos da pesquisa. O desenvolvimento de tecnologias é específico e complexo, requerendo estratégias de investimentos de longo prazo. Neste sentido, a caracterização dos tipos de instituições envolvidas nos estágios iniciais de desenvolvimento de uma tecnologia pode fornecer importantes indícios acerca da dinâmica de inovação no setor de vacinas. Para obtenção de informações acerca de invenções relacionadas à vacina contra dengue, utilizou-se a *proxy* patentes. A escolha por patente deveu-se ao fato de essa ser a principal estratégia de apropriação de tecnologias no setor de vacinas, mesmo nos estágios iniciais de desenvolvimento. Além disso, os documentos de patentes contêm informações relevantes aos objetivos da pesquisa. Os achados indicam que as primeiras invenções foram possíveis graças a investimentos majoritariamente públicos, e que as empresas farmacêuticas multinacionais apareceram como titulares de patentes na medida em que a vacina contra dengue passa a ter mercado comercial.

Palavras-chave: Dengue, Vacina, Patente, Apropriabilidade

EXPLORATORY ANALYSIS OF INSTITUTIONS THAT RETAIN INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS RELATED TO DENGUE VACCINES

Abstract: The present case study introduces and contextualizes types of institutions that retain intellectual property rights with respect to inventions regarding dengue vaccine. Taking into consideration that no licensed vaccine against dengue fever currently exists, and that vaccination is considered the most cost-effective strategy for disease control and prevention, a case study format was considered suitable for our research purposes. The processes involved in the development of new technologies are specific and complex, thus requiring the use of long-term investment strategies. To this end, we sought to characterize the types of institutions involved in the initial stages of development of novel technologies to provide important evidence regarding the dynamics of innovation in the vaccine sector. To obtain information on inventions related to vaccines against dengue, patents were chosen as a proxy as they represent the main strategy of appropriation of technologies in the vaccine sector, even in early stages of development. Moreover, we also determined that patent documents contain information relevant to the present case study's objectives. Our findings indicate that the first new technologies pertaining to a dengue vaccine were made possible by investment of primarily public origin, and that multinational pharmaceutical companies began to apply for patents when they perceived a commercially attractive opportunity.

Keywords: Dengue, Vaccine, Patent, Appropriability

INTRODUÇÃO

Os esforços contínuos que caracterizam as estratégias para obtenção de novas tecnologias são combinados e integrados a um conjunto específico de conhecimentos, competências e habilidades em suas diversas etapas de desenvolvimento (FAGENBERG, 2004; TEECE, 1986), que no caso de vacinas vão desde a investigação dos mecanismos de atuação da doença, descoberta de antígenos, ensaios pré-clínicos e clínicos, produção em escala e distribuição, configurando-se numa longa, complexa e incerta jornada.

Devido à complexidade do processo de inovação no setor de vacinas, optou-se por identificar as instituições envolvidas na fase inicial de desenvolvimento de uma nova tecnologia, que no caso são invenções relacionadas a uma nova vacina.

Por ser um setor baseado em ciência, as relações entre ciência e tecnologia são complexas e de difícil mensuração, pois uma influencia a outra. Para fins do estudo, considera-se que os conhecimentos e abstrações provenientes da ciência quando combinados com informações concretas baseadas na experimentação resultam em invenções (ARORA; GAMBARDILLA, 1994), que são consideradas o estágio inicial de desenvolvimento de uma tecnologia.

Concebe-se ainda que a identificação dos tipos de instituições envolvidas nos estágios iniciais de desenvolvimento de uma nova vacina pode fornecer importantes indícios acerca da dinâmica de inovação no setor, pois a obtenção de uma inovação é principalmente uma decisão de investimento.

Neste sentido, o estudo visa apresentar e discutir o contexto e tipos de instituições que detém direitos de propriedade intelectual de invenções relacionadas à vacina contra dengue ao longo do tempo, desde a primeira patente concedida até julho de 2013. A escolha por invenções relacionadas à vacina contra dengue baseou-se na alta incidência da doença no mundo¹ e inexistência de vacina licenciada contra ela. Ressalta-se, portanto que o estudo não tem o propósito de adentrar em questões relativas à quantidade de invenções que cada instituição possui ou mesmo qualidade dessas invenções.

A hipótese que norteia a pesquisa pressupõe que as empresas farmacêuticas multinacionais aparecem como detentoras de patentes relacionadas à vacina contra dengue

¹ A Organização Mundial de Saúde estima que ocorram 100 milhões de infecções por dengue anualmente, ocasionando milhões de casos de doença febril e 250 mil casos de dengue hemorrágico. Cerca de 550 mil doentes necessitam de hospitalização e 20 mil morrem em consequência da doença, principalmente crianças.

somente quando existe certa acumulação de conhecimento e potencial mercado consumidor para a tecnologia.

Como a questão da apropriabilidade é importante no processo de inovação e as patentes constituem-se em importantes fontes de informações (ALBUQUERQUE, 1998), o estudo as utilizou como *proxy* de invenção. Ressalta-se ainda que os documentos de patentes são públicos e contem informações padronizadas e relevantes aos objetivos da pesquisa.

As patentes são a principal estratégia de apropriação no setor de vacinas, mesmo nos estágios iniciais da tecnologia, com impactos diretos na dinâmica de inovação no setor. Os direitos de propriedade concedidos a um titular de patente² garantem lucros através de monopólio temporário para a exploração da tecnologia, que é de no mínimo vinte anos, funcionando como o principal incentivo à inovação no setor.

A primeira parte do artigo apresenta o estudo de caso, mais voltado à situação da dengue no mundo e necessidade de uma vacina licenciada contra a doença. Em seguida é descrita a metodologia implementada para obtenção dos resultados que embasaram as discussões e considerações finais.

ESTUDO DE CASO

A dengue é uma doença viral transmitida para humanos a partir de picada de fêmea de mosquitos do gênero *Aedes*³. O vírus da dengue possuiu quatro diferentes sorotipos⁴, os quais são sorologicamente relacionados e geneticamente distintos.

A dengue é uma doença infecciosa considerada negligenciada⁵. Apesar dos vírus da dengue ter sido isolado há mais de seis décadas, inexitem terapias antivirais

²Patente é um título de propriedade sobre uma solução técnica para um problema. O título de propriedade é outorgado pelo Estado através de escritórios de propriedade intelectual. Existem definições precisas, com poucas diferenças de um país para outro, do que pode ser considerada uma invenção patenteável. É necessário fazer o pedido de patente em cada país onde se busca a proteção.

³Os vetores da dengue são mosquitos do gênero *Aedes*. A espécie *Aedes aegypti* é o principal transmissor da doença. Outras espécies como o *Aedes albopictus*, *Aedes polynesienses* e *Aedes africanus* também podem transmitir dengue.

⁴O vírus da dengue é um arbovírus do gênero *Flavivírus* pertencente à família *Flaviviridae* e sorotipo DENV, mesma família da febre amarela. Os sorotipos ou cepas caracterizam-se por grupos de micro-organismos intimamente relacionados entre si e dotados de uma característica comum, no caso da dengue são os sorotipos DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4.

⁵Segundo a OMS, as doenças negligenciadas estão associadas à situação de pobreza, as precárias condições de vida e iniquidades em saúde. Apesar de algumas doenças negligenciadas terem incidência global, são muito mais

específicas para sua prevenção e tratamento. Por esse motivo, a prevenção e controle da doença são mais voltados ao combate do vetor.

Contudo, as estratégias de combate e erradicação do vetor têm se mostrado ineficientes devido ao alto poder de adaptação dos mosquitos *aedes*, principalmente o *aedes aegypt* que é o principal vetor da dengue em áreas urbanas. Outros fatores a exemplo da maior circulação de pessoas e produtos pelo mundo fazem com que os casos de dengue aumentem (WHO, 2012), chegando inclusive nos Estados Unidos.

A combinação de vários fatores produz condições epidemiológicas que favorecem a transmissão da doença. O rápido crescimento populacional urbano e falta de infra-estrutura básica, a exemplo de condições de abastecimento de água inadequadas e acúmulo de volume de resíduos sólidos, proporcionam condições para o desenvolvimento das larvas dos mosquitos (WHO, 2014) contribuindo para o aumento da incidência da doença. Adicionalmente, o aumento da carga global da doença tem ocorrido via maior circulação de pessoas entre países e expansão do comércio internacional (WHO, 2005; WHO, 2014)

A estimativa é de que 120 países vivem sob ameaça de surtos e epidemias (DENGUE MATTERS, 2014). Recentemente, um estudo conduzido na Universidade de Oxford estimou que o número anual de infecções por dengue é de 390 milhões, cerca de três vezes a estimativa da Organização Mundial de Saúde (BHATT; GETHING; BRADY et al., 2013). De acordo com a pesquisa, 96 milhões de casos graves de dengue ocorrem anualmente, sendo cerca de 300 milhões leves ou assintomáticos. Na Ásia ocorrem 70% dos casos graves, somente a Índia é responsável por 34% dos casos graves. As Américas têm 14% dos casos graves, aproximadamente o mesmo percentual de casos que ocorre na África (*Ibidem*).

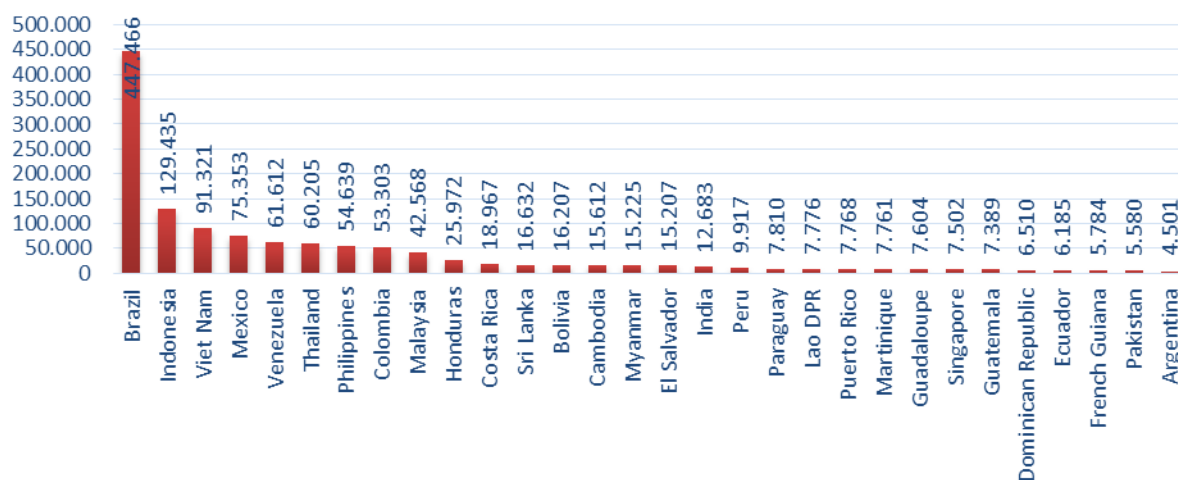
O ônus da dengue para as populações, sistemas de saúde e economias é muito maior para os países em desenvolvimento localizados na Ásia, África e América Latina. Em 2008, somente no estado do Rio de Janeiro 158 mil casos foram registrados com mais de 9 mil internações hospitalares e 230 mortes entre os meses de janeiro e abril (BARRETO; TEIXEIRA, 2008; OMS, 2012). A estimativa é de que somente nas Américas o custo anual com a dengue chegue a mais de dois bilhões de dólares. Montante pago pelos governos, famílias, empregadores e seguradoras para apoiar os

prevalentes em países pobres e em desenvolvimento, cujos mercados representam baixo potencial de rentabilidade. Sendo, portanto, doenças negligenciadas pela iniciativa privada.

sistemas de saúde no tratamento das populações afetadas (SHEPARD et al., 2011; SHEPARD, 2013).

Estudos sobre os custos da dengue para o setor público e famílias demonstram que a vacinação seria potencialmente a estratégia de maior custo-efetividade para prevenção e controle da dengue (WHO, 2009).

Figura 1. Número médio de casos de dengue relatados à OMS entre 2004-2010 nos 30 países de maior ocorrência



Fonte: Global Strategy for Dengue Prevention and Control 2012-2020 (OMS, 2012).

Nos últimos anos a doença passou a se expandir rapidamente pelo mundo, alcançando áreas anteriormente não afetadas ou nas quais a doença tinha sido erradicada (GUZMAN et al., 2010). Adicionalmente, a severidade e complicações da doença também têm aumentado. Destaca-se ainda que a dengue é a principal causa de febre relatada entre viajantes e militares europeus e americanos, que se deslocam para áreas endêmicas (WEBSTER et al., 2009; FIELD et al., 2010; CDC, 2014). Em virtude das mudanças ocorridas nos últimos anos, a dengue passou a ter um perfil diferente das demais doenças negligenciadas, pois tornou-se um problema de saúde global.

Em 2011 os investimentos voltados à dengue ficaram em torno de 7,5% do total do Global Funding of Innovation for Neglected Diseases (G-Finder)⁶. O montante ficou atrás apenas do financiamento para HIV/AIDS, Malária e Tuberculose, reconhecidamente as doenças que mais recebem recursos quando comparadas às demais doenças negligenciadas.

⁶ O G-Finder é mantido pela Fundação Bill & Melinda Gates e gerido pela organização não governamental Policy Cures. Mais informações poderão ser obtidas através do endereço eletrônico: <http://policycures.org/whoweare.html>

Figura 2. Financiamento de P&D por doença 2007-2011

| DISEASE | 2007 (US\$) | 2008 (US\$)^ | 2009 (US\$)^ | 2010 (US\$)^ | 2011 (US\$)^ | 2011 Nominal (US\$)^ | 2007% | 2008% | 2009% | 2010% | 2011% |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| HIV/AIDS | 1.083.018.193 | 1.164.882.551 | 1.138.511.159 | 1.073.033.520 | 1.028.723.121 | 1.117.384.546 | 42.3 | 39.4 | 35.9 | 35.0 | 33.8 |
| Malaria | 468.449.438 | 541.746.356 | 593.860.744 | 547.042.394 | 558.816.072 | 596.107.054 | 18.3 | 18.3 | 18.7 | 17.9 | 18.4 |
| Tuberculosis | 410.428.697 | 445.927.582 | 550.853.747 | 575.361.902 | 525.777.371 | 583.991.231 | 16.0 | 15.1 | 17.4 | 18.8 | 17.3 |
| Dengue | 82.013.895 | 126.752.203 | 165.812.311 | 177.643.516 | 228.969.607 | 248.878.109 | 3.2 | 4.3 | 5.2 | 5.8 | 7.5 |
| Diarrhoeal diseases | 113.889.118 | 132.198.981 | 180.426.679 | 158.918.128 | 152.243.283 | 169.047.654 | 4.4 | 4.5 | 5.7 | 5.2 | 5.0 |
| Kinetoplastids | 125.122.839 | 139.207.962 | 162.258.968 | 147.867.513 | 131.711.564 | 141.763.271 | 4.9 | 4.7 | 5.1 | 4.8 | 4.3 |
| Bacterial pneumonia & meningitis | 32.517.311 | 90.844.284 | 68.988.629 | 92.866.038 | 96.632.683 | 107.074.338 | 1.3 | 3.1 | 2.2 | 3.0 | 3.2 |
| Helminths (worms & flukes) | 51.591.838 | 66.837.827 | 79.414.264 | 73.685.406 | 81.130.337 | 89.556.460 | 2.0 | 2.3 | 2.5 | 2.4 | 2.7 |
| Salmonella infections | 9.117.212 | 39.486.243 | 39.378.570 | 43.982.149 | 44.414.630 | 47.696.550 | 0.4 | 1.3 | 1.2 | 1.4 | 1.5 |
| Trachoma | 1.679.711 | 2.073.659 | 1.798.463 | 4.507.718 | 9.594.358 | 10.400.004 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.3 |
| Leprosy | 5.619.475 | 9.769.250 | 10.984.756 | 8.840.532 | 7.413.791 | 8.492.467 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.2 |
| Buruli ulcer | 2.412.950 | 1.954.465 | 1.793.718 | 5.456.026 | 5.812.575 | 6.477.175 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.2 |
| Rheumatic fever | 1.670.089 | 2.179.609 | 3.009.737 | 1.736.877 | 817.179 | 987.486 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 |
| Platform technologies | 9.997.190 | 16.298.026 | 22.086.907 | 27.358.501 | 17.155.314 | 18.730.496 | 0.4 | 0.6 | 0.7 | 0.9 | 0.6 |
| General diagnostic platforms | 4.791.152 | 5.253.880 | 8.612.816 | 9.374.424 | 10.287.001 | 11.217.730 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| Adjuvants and immunomodulators | 2.685.148 | 2.215.853 | 5.587.607 | 9.168.639 | 5.144.198 | 5.612.422 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.3 | 0.2 |
| Delivery technologies and devices | 2.520.889 | 8.828.293 | 7.886.484 | 8.815.438 | 1.724.115 | 1.900.344 | 0.1 | 0.3 | 0.2 | 0.3 | 0.1 |
| Core funding of a multi-disease R&D organisation | 110.921.673 | 101.097.348 | 74.094.564 | 76.884.279 | 91.310.707 | 100.697.533 | 4.3 | 3.4 | 2.3 | 2.5 | 3.0 |
| Unspecified disease | 51.619.120 | 74.707.997 | 75.667.744 | 47.485.474 | 64.703.354 | 70.930.922 | 2.0 | 2.5 | 2.4 | 1.6 | 2.1 |
| Disease Total | 2.560.068.749 | 2.955.964.344 | 3.168.940.958 | 3.062.669.973 | 3.045.225.945 | 3.318.215.295 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

Fonte: Neglected Disease Research and Development: A Five Year Review (G-FINDER, 2012).

Figura 3. 12 maiores financiadores de P&D para Dengue de 2007-2011

| Funder | Average annual funding (US\$)^ | Average % of total | 2007 (US\$) | 2008 (US\$)^ | 2009 (US\$)^ | 2010 (US\$)^ | 2011 (US\$)^ |
|------------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Aggregate industry | 75.919.715 | 48.6 | 19.394.756 | 43.793.998 | 63.113.152 | 99.209.885 | 154.086.782 |
| US NIH | 42.593.432 | 27.3 | 34.639.236 | 26.603.478 | 54.025.137 | 46.281.288 | 51.418.020 |
| US DOD | 8.365.477 | 5.4 | 14.384.000 | 7.517.148 | 10.477.173 | 5.490.539 | 3.958.525 |
| Gates Foundation | 7.109.619 | 4.6 | 1.013.807 | 16.305.526 | 11.711.906 | 6.450.949 | 65.908 |
| Institut Pasteur | 3.100.982 | 2.0 | 3.946.978 | 2.727.968 | 2.480.946 | 3.561.362 | 2.787.657 |
| Wellcome Trust | 2.662.766 | 1.7 | 1.073.869 | 1.203.426 | 1.584.764 | 2.368.748 | 7.083.020 |
| Brazilian DECIT | 2.231.019 | 1.4 | 1.623.000 | 1.334.847 | 6.716.881 | 1.242.158 | 238.209 |
| Australian DIISRTE/ARC | 1.301.947 | 0.8 | | 2.866.725 | 299.207 | 1.793.524 | 248.333 |
| European Commission | 1.157.249 | 0.7 | 2.021.456 | 1.748.863 | 1.050.923 | 497.922 | 467.081 |
| Australian NHMRC | 1.130.879 | 0.7 | 647.598 | 1.039.031 | 1.035.249 | 1.219.028 | 1.713.488 |
| Mexican CONACYT | 949.806 | 0.6 | | | | 1.168.934 | 730.678 |
| Indian ICMR | 886.506 | 0.6 | | 527.822 | 947.966 | 1.044.489 | 1.025.748 |
| Subtotal of top 12 | | | 81.594.560 | 119.625.671 | 157.336.711 | 171.401.497 | 226.059.527 |
| Disease Total | | | 82.013.895 | 126.752.203 | 165.812.311 | 177.643.516 | 228.969.607 |

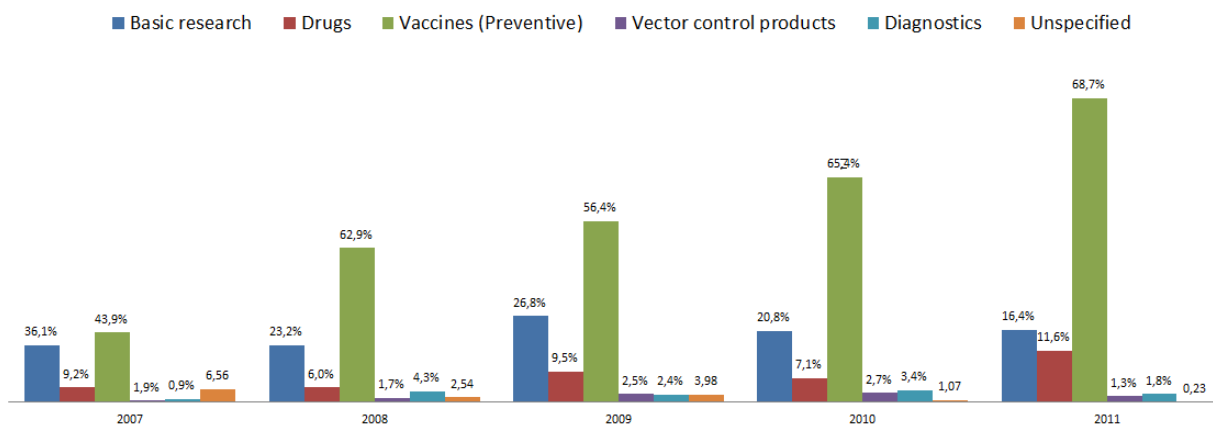
Fonte: Neglected Disease Research and Development: A Five Year Review (G-FINDER, 2012).

Os recursos do fundo global para pesquisa e desenvolvimento (P&D) voltados à dengue abrangem pesquisa básica, medicamentos, vacinas preventivas, diagnóstico e produtos para controle dos vetores que transmitem a doença. Nota-se que o financiamento tem crescido ao longo dos anos. Somente entre 2007 e 2011 o financiamento para P&D em dengue saltou

de 3.2% para 7,5% do montante total do fundo, considerado o maior aumento de financiamento desde que o relatório G-FINDER foi lançado (G-Finder, 2012).

Nota-se também que a relação entre os financiadores foi alterada, dado que os investimentos por parte da indústria aumentaram enquanto os investimentos por parte dos demais financiadores diminuíram. A demanda prevista para a vacina contra dengue somente nos primeiros cinco anos em 54 países localizados nas Américas, Ásia e Pacífico é de três bilhões e meio de doses, sendo 75% da demanda proveniente do setor público (AMARANSIGUE et al., 2010). Devido ao potencial mercado comercial, se verifica a maior participação da indústria farmacêutica no financiamento de P&D voltados à dengue nos últimos anos.

Figura 4. Financiamento de P&D para Dengue por tipo de produto 2007-2011



Fonte: Neglected Disease Research and Development: A Five Year Review (G-FINDER, 2012).

Observa-se que mais de dois terços do financiamento para dengue em 2011 são voltados a pesquisa e desenvolvimento de produtos para candidatas à vacina. O aumento do montante de recursos por parte das empresas farmacêuticas multinacionais é direcionado aos estágios de desenvolvimento mais avançados das candidatas à vacina, que são os testes clínicos (G-Finder, 2012). O financiamento das companhias farmacêuticas multinacionais para desenvolvimento de testes clínicos saltou de 40,2 milhões de dólares em 2008 para 141,6 milhões de dólares em 2011 (*Ibidem*).

Como a disponibilização de uma vacina contra dengue é considerada a estratégia de maior custo-efetividade para prevenir e controlar a doença e a obtenção de uma nova tecnologia só é possível graças às decisões de investimento, o estudo buscou identificar os tipos de instituições envolvidas no desenvolvimento de invenções relacionadas à vacina contra dengue.

MÉTODOS

As informações sobre patentes de vacinas contra dengue foram obtidas a partir da Thomson Innovation, base de dados comercial

disponibilizada pela Thomson Reuters Corporation através de licença paga⁷. A base inclui patentes depositadas nos escritórios americano (USPTO), europeu (ESPACENET) e japonês. A base também indexa documentos provenientes do International Patent Documentation Center (INPADOC), que é uma fonte mundial de dados de patentes de mais de 60 países⁸. A base INPADOC fornece informações sobre famílias de patentes, que são pedidos de patentes correspondentes depositados em diferentes países.

Além da ampla cobertura internacional de patentes que se inicia em 1963, a base Thomson Innovation possui ferramentas de busca e recuperação dos documentos, recursos considerados adequados aos propósitos do estudo.

No que tange à seleção de parâmetros para delimitar a busca das patentes, utilizamos palavras-chave em inglês tendo em vista que toda patente deve ter o resumo e palavras-chave nessa língua. A estratégia de busca e as palavras-chave utilizadas foram: (dengue or flaviv*) and vaccin*. A estratégia de busca visou ampliar as possibilidades de recuperação de documentos de patentes relacionadas à vacina contra dengue na medida em que o termo dengue ou flaviv* estaria associado à palavra vacina, vacinas ou vacinação nos campos de referência de cada documento⁹. O termo flaviv* foi colocado com o intuito de recuperar ocorrências relacionadas ao gênero ou família do vírus da dengue: gênero flavivírus, família flaviviridae. Ressalta-se ainda que a busca não teve corte temporal, abarcando todas as patentes que se encontravam indexadas na base de dados de 1963 até 30 de julho de 2013.

A estratégia foi aplicada nos seguintes campos de busca da base Thomson Innovation: title/abstract/claims, que correspondem aos seguintes campos: título, resumo e quadro reivindicatório. A escolha pautou-se no pressuposto de que todas as patentes contêm esses

⁷ O acesso à base foi possível graças a disponibilização de senha a alguns membros do PECS/UFBA e Fiocruz Bahia. Senhas ativas por uma semana, para realização de testes com vistas a apresentação da ferramenta.

⁸ A base INPADOC foi criada por iniciativa da Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI), e atualmente as informações são produzidas e mantidas pelo Escritório Europeu de Patentes.

⁹ A truncagem é composta por um símbolo que varia conforme as bases de dados, que no caso foi o símbolo asterisco (*), que adicionado à raiz de uma palavra permite recuperar variações de ortografia ou várias terminações de uma mesma raiz de palavra. Já o uso dos parênteses e operador booleano and faz com que um termo ou outro, inseridos nos parênteses, seja relacionado com as variações da palavra vacina.

campos, e de que o título e resumo contêm informações claras e sucintas acerca da invenção enquanto o quadro reivindicatório descreve o que delimita o escopo de proteção da patente.

A busca recuperou 1450 documentos de patentes relacionadas à vacina para dengue. Em virtude do princípio da territorialidade, o pedido de uma patente deve ser feito em cada um dos países no qual se deseja obter proteção. Ou seja, o quantitativo de documentos relaciona-se às patentes e suas respectivas famílias¹⁰. Por este motivo, alguns documentos recuperados relacionam-se à mesma invenção requisitada em distintos países.

Para encontrarmos o quantitativo real de patentes de invenção utilizamos o campo número de prioridade dos documentos¹¹. A partir da transposição dos dados encontrados para planilha Excel refinamos as informações e agregamos todos os documentos que continham o mesmo número de prioridade. Após o refinamento e agregação das informações pelos números de prioridade, encontrou-se 750 patentes primárias.

Destaca-se ainda que para fins do estudo, utilizamos o quantitativo geral de documentos de patentes encontrados: 1450. Apesar de abarcar documentos relacionados à mesma invenção, achou-se adequado trabalhar com todos os documentos recuperados para evitar vieses e perda de informações. Isto porque o estudo não visa analisar o quantitativo ou qualidade das patentes, mas apresentar o panorama de apropriação de invenções relacionadas à vacina contra dengue ao longo do tempo.

Não existe uma metodologia específica para analisar patentes, essa dependerá dos objetivos do estudo. Geralmente as abordagens são voltadas à verificação de redes de cooperação, ações legais e prospecção tecnológica. No caso apresentado, a estratégia adotada baseou-se na obtenção de tecnologias específicas e refinamento das informações obtidas a partir dos seguintes campos: número e ano de publicação, número de prioridade, país de prioridade e titulares.

Especificamente no que concerne ao campo titulares, em alguns casos as grafias dos nomes relacionados à mesma invenção divergiam, provavelmente pelo fato de a base indexar documentos de patentes oriundos de distintos escritórios. Por esse motivo, com o intuito de dirimir o problema, os nomes foram conferidos e padronizados individualmente.

Como o setor de vacinas abarca aspectos científicos, tecnológicos e de produção, ele é composto por distintos atores. Nesta perspectiva, os titulares de documentos de patentes

¹⁰O conceito de família de patentes relaciona-se a documentos que tenham ao menos um número de prioridade em comum. São documentos relacionados à mesma invenção, os quais foram depositados em distintos países.

¹¹ O campo número de prioridade fornece informações acerca da patente primária que originou as demais (família de patentes).

foram organizados de acordo com as seguintes categorias: Empresa de Base Biotecnológica; Empresa Farmacêutica; Instituição Acadêmica; Instituição de Pesquisa; Organização Sem Fins Lucrativos; Instituição Médica; Empresa Veterinária; Empresa Biomédica; Organização Governamental; Pesquisador Individual; e Outras. O enquadramento de cada titular nas categorias mencionadas foi possível graças à pesquisas sobre cada um deles na *World Wide Web* (Internet).

Algumas categorias já eram esperadas tendo em vista que é um setor baseado em ciência, de importância para a saúde pública e dominado por poucas empresas farmacêuticas multinacionais. Assim, não surpreende encontrarmos titulares de patentes que se enquadram nas categorias: instituição acadêmica; instituição de pesquisa; empresa farmacêutica; empresa de base biotecnológica; pesquisador individual; organização governamental; e organização sem fins lucrativos. No caso das grandes empresas farmacêuticas, que contam com empresas subsidiárias¹², as informações foram agregadas no nome da empresa farmacêutica de modo a evitar inconsistências.

Informa-se ainda que nas discussões não se adentra em questões relativas aos pesquisadores individuais. A justificativa deve-se ao fato de que em alguns documentos originais relativos à mesma invenção, os indivíduos aparecem ora como inventores e ora como também titulares da patente junto com instituições. Tendo em vista o foco da pesquisa, mais voltado a instituições públicas e privadas, achamos adequado não abarcar a categoria pesquisador individual nas discussões.

Em relação aos demais perfis dos titulares de patentes foram considerados alguns aspectos para realizar os devidos enquadramentos. Os titulares categorizados enquanto instituições médicas são aqueles que além conduzirem pesquisa têm dentro a sua missão a prestação de serviços de assistência na área da saúde, a exemplo de hospitais.

A categoria empresa biomédica abarca empresas que têm dentro as suas principais atividades o desenvolvimento de tecnologias como dispositivos, suprimentos e equipamentos na área biomédica. Lembra-se que uma patente de invenção de vacina pode requerer direitos sobre produtos, processos de fabricação e dispositivos de aplicação.

Enquanto a categoria empresa veterinária é composta por empresas que atuam estritamente na área de saúde animal. Inicialmente pensou-se em excluir essa categoria pelo foco do estudo ser voltado a invenções relacionadas à saúde humana. Entretanto, a categoria

¹²Uma empresa subsidiária é uma subdivisão de uma empresa, que se encarrega de tarefas específicas em seu ramo de atividade.

foi mantida, pois os conhecimentos gerados no desenvolvimento de vacinas veterinárias podem abrir oportunidades para o desenvolvimento de vacinas voltadas à saúde humana. Já a categoria outras, abarca instituições que não restringem sua atuação à área da saúde ou que são voltadas a consultorias e investimentos privados.

No que tange à identificação dos primeiros mercados nos quais os documentos foram depositados, utilizou-se os campos número e país de prioridade, os quais indicam a sigla do país escolhido para fazer o primeiro depósito da patente que deu origem aos documentos secundários (família de patentes). Ressalta-se que eventualmente um pedido de patente pode conter mais de um número de prioridade.

RESULTADOS

O titular de uma patente pode ser uma ou mais pessoas, física ou jurídica. Assim, uma patente pode ser compartilhada por duas ou mais categorias. Para fins do estudo não são analisadas relações de compartilhamento entre as distintas categorias, o que poderá ser objeto de estudos futuros.

Tabela 1: Distribuição de documentos de patentes concedidos por período

| PERÍODO | QUANTIDADE DE DOCUMENTOS | QUANTIDADE DE DOCUMENTOS COMPARTILHADOS |
|-------------------------|--------------------------|---|
| Década de 1970 | 01 | - |
| Década de 1980 | 06 | 03 |
| Década de 1990 | 118 | 22 |
| Década de 2000 | 829 | 228 |
| 2010 a 2012 | 416 | 126 |
| Janeiro a Julho de 2013 | 80 | 43 |
| Total | 1450 | 422 |

Fonte: Elaboração própria a partir da base Thomson Innovation

A primeira patente e única da década de 1970 é concedida em 1978, e tem por titular a Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University criada em 1934, a partir do Instituto de Pesquisa para Doenças Microbianas da Universidade de Osaka. A fundação japonesa tem por missão o desenvolvimento de atividades de pesquisa e produção de medicamentos e insumos para doenças microbianas¹³.

¹³ Informações obtidas através do site: <http://www.biken.or.jp/english/about/outline.html>

Na década de 1980, o quantitativo de documentos chega a seis, os quais foram concedidos entre os anos de 1987 e 1989. Dois documentos são compartilhados entre pesquisadores individuais, e os demais pertencem às seguintes instituições: The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University, Institut National de la Santé et de La Recherche Médicale (Instituto Nacional Francês de Saúde e Pesquisa Médica - INSERM) e as empresas americanas de base biotecnológica Cytogen e Chiron. Um documento é compartilhado entre o INSERM e a Cytogen enquanto a Chiron possui dois documentos.

O INSERM é uma instituição pública de pesquisa, voltada à saúde humana, vinculada aos ministérios da saúde e pesquisa da França¹⁴. No que se refere às empresas americanas de base biotecnológica Cytogen e Chiron, essas foram adquiridas por empresas farmacêuticas na década de 2000. Em 2008 a Cytogen foi adquirida pela empresa EUSA Pharma que atualmente integra a Jazz Pharmaceuticals plc. Enquanto a Chiron foi adquirida pela Novartis em 2006.

A empresa Cytogen tinha em seu portfólio tecnologias voltadas ao diagnóstico e tratamento de câncer, o que explica o interesse da sua aquisição pela empresa EUSA Pharma, que é especializada em medicamentos para câncer e inibição da dor. Já a Chiron, que possuía um portfólio relativamente diversificado nas áreas de diagnóstico, biofármacos e vacinas, teve os segmentos de diagnóstico e vacinas incorporados à Novartis Vaccines and Diagnostics, e a divisão de biofármacos integrada a Novartis Pharmaceuticals.

Não surpreende o fato de encontrarmos duas empresas americanas de base biotecnológica em meados da década de 1980, pois é a época que se inicia o dinamismo econômico advindo da moderna biotecnologia¹⁵. Sendo também o período seguinte ao Bayh-Dole Patent and Trademark Amendments Act¹⁶, que foi aprovado em dezembro de 1980.

O Bayh-Dole Act refere-se à legislação dos Estados Unidos para lidar com aspectos de propriedade intelectual, resultantes de pesquisas financiadas pelo governo federal. A lei autorizou a criação de cláusulas-padrão de direitos de propriedade intelectual nos acordos de financiamento federais incluindo subsídios para universidades, entidades sem fins lucrativos e pequenas empresas.

¹⁴ Para maiores informações sobre o INSERM, acessar o endereço eletrônico: <http://english.inserm.fr/#>

¹⁵ Conhecimentos advindos da biologia molecular possibilitaram a promessa de aplicação industrial de material biológico proveniente de micro-organismos manipulados geneticamente.

¹⁶ A lei ficou conhecida por Bayh-Dole porque foi capitaneado pelos senadores americanos Birch Bayh, do estado de Indiana, e Bob Dole do estado de Kansas.

Nesta perspectiva, o Bayh-Dole Act estabeleceu um conjunto de incentivos para estimular as universidades a comercializarem suas invenções, o que promoveria o aumento de competitividade e maior desenvolvimento econômico do país através de inovações. O crescimento de patenteamento e licenciamento de tecnologias por parte de universidades americanas nas décadas de 1980 e 1990 é frequentemente associado como consequência direta do Bayh-Dole Act. Contudo, outros fatores também influenciaram o fortalecimento de aspectos vinculados à propriedade intelectual e interesse da indústria por invenções geradas nas universidades, a exemplo do crescimento de tecnologias biomédicas dentre elas as de caráter biotecnológico (MOWERY; NELSON; SAMPAT; ZIEDONIS, 2001).

A mudança no ambiente institucional, gerada pelo Bayh-Dole Act somada ao modelo de financiamento de *start-ups*, que nos Estados Unidos geralmente é resultante da associação entre cientistas e capital de risco, propiciou o rápido crescimento de empresas de base biotecnológica nesse país.

Em geral, após o amadurecimento de seu portfólio as empresas de base biotecnológica abrem seu capital ao mercado para crescer de forma autônoma ou para ser adquiridas por empresas estabelecidas, o que de certo modo explica a aquisição da Cytogen e Chiron por empresas farmacêuticas na década de 2000.

No que tange ao quantitativo de documentos concedidos na década seguinte, entre os anos de 1990 e 1999, esse chega a 118¹⁷. Nos primeiros cinco anos, o total de documentos corresponde a apenas 27% do total da década de 1990.

Quadro 1: Titulares dos documentos de patentes de 1990 a 1994

| ANO | OCORRÊNCIAS | TITULARES |
|------|-------------|---|
| 1990 | 1 | CARRINGTON LABORATORIES INC. (US) |
| | 1 | MCKEARN THOMAS J QUASH GERARD A. RIPOLL JEAN PIERRE RODWELL JOHN DENNIS |
| | 1 | MELLING JACK PUBLIC HEALTH LABORATORY SERVICE BOARD (US) STEPHENSON JOHN ROBERT |
| | 1 | USA DEPARTMENT OF COMMERCE (US) |
| 1991 | 1 | BENJAMIN CHRISTOPHER D. (US) BIOGEN IDEC INC. (US) CRIMMINS MARY A. V. THOMAS DAVID W. WALLNER BARBARA P. |
| | 1 | CYTOGEN CORPORATION (US) INSERM (FR) |
| | 1 | NORTH AMERICAN VACCINE INC. (US) |
| | 1 | SOUTHWEST FOUNDATION FOR BIOMEDICAL RESEARCH (US) |
| 1992 | 1 | USA DEPARTMENT OF COMMERCE (US) |
| 1992 | 1 | BIOGEN IDEC INC. (US) |

¹⁷ Lembra-se que foram utilizados todos os documentos encontrados, que abarcam as famílias de patentes. Ou seja, uma invenção pode estar associada a vários documentos, os quais foram depositados em distintos países.

| | | |
|------|---|--|
| | 1 | BLOMBERG JONAS PIPKORN RÜDIGER REPLICO MEDICAL AB (SE) |
| | 1 | THE TEXAS A & M UNIVERSITY SYSTEM (US) |
| | 1 | USA DEPARTMENT OF COMMERCE (US) |
| | 2 | VIROGENETICS CORPORATION (US) |
| 1993 | 1 | AMERICAN CYANAMID COMPANY (US) WHITEHEAD INSTITUTE FOR BIOMEDICAL RESEARCH (US) |
| | 1 | BRAY MICHAEL LAI CHING-JUH MEN RUHE PETHEL MICHELE PLETNEV ALEXANDER G. USA DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (US) |
| | 1 | CARRINGTON LABORATORIES INC. (US) |
| | 1 | CHAN YOW-CHEONG FU JIANLIN NATIONAL UNIVERSITY OF SINGAPORE (SG) TAN BOON-HUAN TAN YIN-HWEE YAP EU-HIAN |
| | 2 | CHIRON CORPORATION (US) |
| | 1 | REPLICO MEDICAL AB (SE) |
| | 1 | SOUTHWEST FOUNDATION FOR BIOMEDICAL RESEARCH (US) |
| | 1 | THE NEW YORK UNIVERSITY (US) |
| | 1 | THE PUBLIC HEALTH LABORATORY SERVICE BOARD (GB) |
| | 1 | USA DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (US) |
| | 1 | VIROGENETICS CORPORATION (US) |
| | 1 | CARRINGTON LABORATORIES INC. (US) |
| 1994 | 1 | COMMON SERVICES AGENCY (GB) MUREX DIAGNOSTICS LTD. (GB) PIKE IAN HUGO SIMMONDS PETER YAP PENG LEE |
| | 1 | NORTH AMERICAN VACCINE INC. (US) |
| | 1 | UNITED BIOMEDICAL INC. (US) |
| | 1 | USA DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (US) |

Fonte: Elaboração própria a partir da base Thomson Innovation

Nota-se que os titulares são empresas de base biotecnológicas, majoritariamente americanas, e instituições acadêmicas, governamentais e de pesquisa.

Nos cinco anos seguintes, que compreendem os anos de 1995 e 1999, o total de documentos de patentes chega a 86. Verifica-se que a partir desse período, além do aumento do quantitativo de documentos, o perfil dos titulares começa a sofrer alterações.

Quadro 2: Titulares dos documentos de patentes de 1995 a 1999

| ANO | OCORRÊNCIAS | TITULARES |
|------|-------------|--|
| 1995 | 1 | AMERICAN CYANAMID COMPANY (US) WHITEHEAD INSTITUTE FOR BIOMEDICAL RESEARCH (US) |
| | 1 | CLASSEN JOHN BARTHELOW (US) |
| | 1 | GALILI URI MEDICAL COLLEGE OF PENNSYLVANIA AND HAHNEMANN UNIVERSITY (US) REPIK PATRICIA M. |
| | 1 | GENELABS TECHNOLOGIES INC. (US) |
| | 1 | NATIONAL UNIVERSITY OF SINGAPORE (SG) |
| | 1 | UNITED BIOMEDICAL INC. (US) |
| 1996 | 1 | BIONOVA CORPORATION (US) |

| | | |
|-------------|---|---|
| | 1 | BLAIR JULIAN ALEXANDER COLACO CAMILO DUFFY JOHN ALISTAIR JERROW MOHAMED ABDEL ZAHRA KAMPINGA JAAP QUADRANT HOLDINGS CAMBRIDGE LIMITED (GB) ROSER BRUCE JOSEPH WARDELL JAMES LEWIS |
| | 1 | CLASSEN IMMUNOTHERAPIES INC. (US) |
| | 1 | COMMON SERVICES AGENCY (GB) MUREX DIAGNOSTICS LTD. (GB) |
| | 1 | HAWAII BIOTECH INC. (US) |
| | 3 | IMMUNO AG (AT) |
| | 1 | MAHIDOL UNIVERSITY (TH) USA DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (US) |
| | 1 | RUBINSTEIN ALAN I. (US) RUBINSTEIN DANIEL B. (US) |
| | 1 | THE RESEARCH FOUNDATION FOR MICROBIAL DISEASES OF OSAKA UNIVERSITY (JP) |
| | 1 | THE UAB RESEARCH FOUNDATION (US) |
| | 1 | UNITED BIOMEDICAL INC. (US) |
| | 1 | USA DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (US) |
| | 2 | VIROGENETICS CORPORATION (US) |
| | 1 | ELAN DRUG DELIVERY LIMITED (GB) |
| | 1 | GENELABS TECHNOLOGIES INC. (US) |
| | 2 | IMMUNO AG (AT) |
| | 1 | INSTITUT PASTEUR (FR) |
| 1997 | 1 | INSTITUTE OF MOLECULAR AND CELL BIOLOGY (SG) |
| | 1 | MEDICAL COLLEGE OF PENNSYLVANIA AND HAHNEMANN UNIVERSITY (US) |
| | 1 | PENTOSE PHARMACEUTICALS INC. (US) |
| | 1 | RUBINSTEIN ALAN I. (US) RUBINSTEIN DANIEL B. (US) |
| | 1 | THE WASHINGTON UNIVERSITY (US) |
| | 1 | ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE OF YESHIVA UNIVERSITY (US) |
| | 1 | BAVARIAN NORDIC (DK) HELMHOLTZ ZENTRUM MÜNCHEN (DE) UNIVERSITY MALAYSIA SARAWAK (MY) |
| | 1 | BAXTER AG (AT) |
| | 1 | BIO PRODUCTS & BIO ENGINEERING AKTIENGESELLSCHAFT (AT) |
| | 1 | BIONOVA CORPORATION (US) |
| | 1 | CLASSEN IMMUNOTHERAPIES INC. (US) |
| | 3 | GENELABS DIAGNOSTICS PTE. LTD. (SG) |
| 1998 | 1 | HAWAII BIOTECH INC. (US) |
| | 3 | IMMUNO AG (AT) |
| | 1 | INSTITUT PASTEUR (FR) |
| | 1 | NORTH AMERICAN VACCINE INC. (US) |
| | 1 | OKLAHOMA MEDICAL RESEARCH FOUNDATION (US) |
| | 1 | RESEARCH DEVELOPMENT FOUNDATION (US) |
| | 1 | RHONE MERIEUX INC. (FR) |
| | 1 | THE WASHINGTON UNIVERSITY (US) |
| | 2 | USA DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (US) |
| | 4 | VIROGENETICS CORPORATION (US) |
| 1999 | 1 | ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE OF YESHIVA |

| | |
|---|---|
| | UNIVERSITY (US) |
| 1 | ALTUS PHARMACEUTICALS INC (US) |
| 1 | BAVARIAN NORDIC (DK) CARDOSA MARY JANE (MY) DREXLER INGO (DE) HELMHOLTZ ZENTRUM MÜNCHEN (DE) HOOI TIO PHAIK SUTTER GERD (DE) UNIVERSITY MALAYSIA SARAWAK (MY) VENTURE TECHNOLOGIES SDN BHD (MY) |
| 2 | BAVARIAN NORDIC (DK) HELMHOLTZ ZENTRUM MÜNCHEN (DE) UNIVERSITY MALAYSIA SARAWAK (MY) |
| 2 | CHANOCK ROBERT (US) LAI CHING-JUH MEN RUHE PLETNEV ALEXANDER G. (US) USA DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (US) |
| 2 | EURO CELTIQUE S.A. (BM) |
| 1 | FIOCRUZ (BR) |
| 2 | GENELABS TECHNOLOGIES INC. (US) |
| 3 | HAWAII BIOTECH INC. (US) |
| 1 | IMMUNO AG (AT) |
| 1 | MAXYGEN INC. (US) |
| 1 | PENTOSE PHARMACEUTICALS INC. (US) |
| 1 | PRO VIRUS INC. (US) |
| 2 | RESEARCH DEVELOPMENT FOUNDATION (US) |
| 1 | SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS S.A (BE) |
| 1 | THE QUEENSLAND DEPARTMENT OF HEALTH (AU) |
| 5 | USA DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (US) |
| 1 | V.I. TECHNOLOGIES INC. (US) |

Fonte: Elaboração própria a partir da base Thomson Innovation

Nota-se o início da participação de outras categorias: empresa veterinária, empresa biomédica e empresa farmacêutica. As instituições acadêmicas, governamentais e de pesquisa, assim como as empresas de base biotecnológica continuam a ser a maioria dos titulares dos documentos de patentes relacionados à vacina contra dengue.

Nesse período encontramos uma empresa veterinária, que é a francesa Rhone Merieux, e uma empresa de equipamentos médicos, que é a austríaca BioProducts & BioEngineering Aktiengesellschaft.

A Rhone Merieux é uma das empresas líderes na fabricação e comercialização de vacinas e produtos farmacêuticos veterinários. Enquanto a BioProducts & BioEngineering Aktiengesellschaft é especializada no desenvolvimento de produtos e processos de fabricação de biomateriais e vacinas¹⁸.

Destaca-se que é nesse período que se inicia a participação de empresas farmacêuticas multinacionais na titularidade de documentos de patentes relacionados à vacina contra dengue. A empresa belga Smithkline Beecham aparece como detentora de um documento

¹⁸ Informações obtidas através do endereço: <http://www.b2match.eu/lifescienceday/participants/58>

concedido em 1999. A Smithkline Beecham foi fundada em 1945, e teve o nome alterado para GlaxoSmithKline plc em 2001 após fusão com a britânica GlaxoWellcome plc¹⁹. Atualmente a GlaxoSmithKline é uma das maiores empresas farmacêuticas do mundo.

Apesar de não adentrarmos em questões relativas aos pesquisadores individuais, conforme explicitado na metodologia, acha-se adequado pontuar um caso ilustrativo das mudanças geradas no ambiente institucional de pesquisa americano a partir do Bayh-Dole Act e do maior financiamento de *start-ups* no final dos anos 1980 e 1990. O pesquisador John Barthelme Classen, que trabalhou até 1991 em um laboratório do governo americano, aparece como detentor de uma patente concedida em 1995. Esse pesquisador é também o sócio fundador da empresa de base biotecnológica Classen Immunotherapies Inc²⁰, que possui documentos de patentes nos anos de 1996 e 1998.

Na década de 2000, entre os anos de 2000 a 2009, o quantitativo de documentos de patentes tem aumento expressivo chegando ao total de 829 documentos. Desses, 319 são relativos aos anos de 2000 a 2004 e os 510 restantes aos cinco anos seguintes.

As empresas de base biotecnológica participam de 227 documentos de patentes. Quase a totalidade dos documentos pertence a empresas de base biotecnológica oriundas de países desenvolvidos, mais da metade desses são de empresas americanas. Somente nove documentos pertencem a empresas de base biotecnológica localizadas em países em desenvolvimento, dois pertencem a uma empresa argentina e sete pertencem a três empresas chinesas.

Algumas das empresas de base biotecnológica encontradas foram adquiridas por grandes empresas farmacêuticas. Dentre elas a Chiron, adquirida pela Novartis; Acambis, adquirida pela Sanofi; e Medarex que foi adquirida pela Bristol Myers Squibb.

Destaca-se que atualmente a Sanofi está à frente do desenvolvimento de uma candidata à vacina contra dengue originada pela Acambis. A candidata a vacina é chamada de Chimeravax e se encontra em fase III de ensaios clínicos.

Outro aspecto constatado foi que a empresa de base biotecnológica Hawaii Biotech vendeu todos os direitos de propriedade intelectual relativos ao desenvolvimento de uma vacina contra dengue para a empresa farmacêutica Merck Sharp and Dohme em agosto de 2010²¹.

¹⁹Para maiores informações acessar o endereço eletrônico: <http://www.gsk.com/>

²⁰Informações obtidas através do endereço eletrônico: <http://vaccines.net/newpage1.htm>

²¹Informações obtidas através do endereço eletrônico: <http://www.hibiotech.com/>

No que tange ao quantitativo de documentos que contam com titularidade de empresas farmacêuticas, esse é de 194 documentos. Quase metade do total, 93 documentos, pertence a duas companhias farmacêuticas multinacionais: GlaxoSmithkline e Sanofi. A empresa GlaxoSmithkline possui 59 documentos e a empresa francesa Sanofi 34. Atualmente essas são as duas maiores empresas multinacionais que atuam no mercado de vacinas: a divisão de vacinas da Sanofi (Sanofi-Pasteur Aventis) abarca 23% e a GSK 18% do total de vendas de vacinas no mundo (PhRMA, 2013)

As agências governamentais possuem 157 documentos de patentes na década de 2000. Ressalta-se que as agências governamentais americanas possuem 145 documentos desse montante. Todas as agências americanas encontradas são orientadas por missão, que se diferenciam de instituições voltadas ao avanço geral da ciência. As titulares entre as agências governamentais americanas são as que atuam na área de saúde, seguidas por agências do exército e marinha.

No que tange às universidades, essas possuem 138 documentos de patentes. Desse total, 89 contam com a participação de universidades americanas.

Já as instituições de pesquisa, todas públicas, possuem 69 documentos. Nota-se que nesse período, entre os anos de 2000 e 2009, quando as instituições públicas de pesquisa compartilham documentos, essas o fazem com outras instituições públicas de pesquisa dos seus respectivos países. A exemplo do compartilhamento entre as instituições francesas Centre National de la Recherche Scientifique e Institut Pasteur; entre as cubanas Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología e Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri; entre as alemães Helmholtz Zentrum München e Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin.

As demais instituições públicas de pesquisa, que aparecem enquanto titulares de documentos de patentes são as seguintes: a brasileira Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), a espanhola Consejo Superior de Investigaciones, a alemã Leibnitz-Institut für Molekulare e a francesa INSERM.

A categoria instituições médicas aparece em quatorze documentos; e as empresas veterinárias possuem dez documentos. Já as instituições sem fins lucrativos possuem sete documentos, enquanto a categoria outras aparece em quinze documentos.

As empresas biomédicas possuem oito documentos dos quais três pertencem à BioProducts & BioEngineering Aktiengesellschaft, quatro pertencem a Becton Dickinson and Company e um pertence a NanoPass Technologies.

Nos três anos seguintes, no período compreendido entre 2010 e 2012, foram encontrados 416 documentos. As empresas de base biotecnológica são as que lideram a titularidade dos documentos. Em seguida são as instituições acadêmicas e empresas farmacêuticas.

Especificamente no que tange às instituições governamentais, essas aparecem em cinquenta documentos e as instituições públicas de pesquisa em 32 documentos de patentes. Os demais estão distribuídos entre as demais categorias.

A empresa de base biotecnológica Inviragen, que possui três documentos de patentes concedidos no período de 2010 a 2012, foi adquirida pela empresa farmacêutica Takeda em maio de 2013. Verificou-se que dentre os benefícios esperados com a aquisição, a Takeda espera licenciar uma vacina contra dengue. A Inviragen possuía no seu portfólio a candidata à vacina Denvax, que se encontra em fase II de testes clínicos (EVALUATE, 2013).

No período compreendido entre os meses de janeiro a julho de 2013 são oitenta documentos de patentes, cujos titulares são apresentados a seguir.

Quadro 3: Titulares dos documentos de patentes concedidos entre janeiro e julho de 2013

| ANO | OCORRÊNCIAS | TITULARES |
|------|-------------|---|
| 2013 | 1 | ABBOTT BIOLOGICALS B.V. (NL) CUI YI-QING (NL) SHAKER SABAH (NL) THUS JO (NL) VAN ROOIJ GEERTJEJACOB (NL) VAN 'T HOF RON (NL) WANG YIDING (NL) |
| | 1 | ALONSO FERNANDEZ MARÍA JOSÉ (ES) SANCHEZ BARREIRO ALEJANDRO (ES) UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (ES) VICENTE OZORES SARA (ES) |
| | 1 | ALTREUTER DAVID H. (US) ILYINSKII PETR (US) O'NEIL CONLIN (US) SELECTA BIOSCIENCES INC. (US) |
| | 1 | AMPLIMMUNE INC. (US) |
| | 1 | ARBOVAX INC. (US) RESEARCH DEVELOPMENT FOUNDATION (US) |
| | 1 | AXELLA SOLUTIONS LLC (US) BEDNARIK DANIEL (US) DHAR ARUN K. (US) |
| | 1 | BAHRAMI SHERVIN (DK) RYTTERGÅRD DUCH MOGENS (DK) SKAU APS (DK) |
| | 2 | BAVARIANNORDIC (DK) HOWLEY PAUL (AU) LEYRER SONJA (DE) |
| | 3 | BEDARD KRISTIN (US) IADONATO SHAWN P. (US) KINETA INC. (US) |
| | 1 | BREWOO JOSEPH N. (US) OSORIO JORGE E. (US) PARTIDOS CHARALAMBOS D. (US) STINCHCOMB DAN T. (US) |
| | 1 | BROWN NATHAN (US) DELAGRAVE SIMON (US) GUIRAKHOO FARSHAD (FR) KLEANTHOS HAROLD (US) RUMYANTSEV ALEXANDER (US) SANOFI PASTEUR BIOLOGICS CO (US) |
| | 1 | CARTER DARRICK (US) INFECTIOUS DISEASE RESEARCH INSTITUTE (US) REED STEVEN G. (US) |
| | 1 | CAULFIELD MICHAEL J. (US) KING C. R. (US) LORENZ IVO C. (US) PARKS CHRISTOPHER L. (US) |

| | |
|----|--|
| 1 | CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) (FR) COMBREDT CHANTAL (FR) DESPRES PHILIPPE (FR) FRENKIEL MARIE PASCALE (FR) INSTITUT PASTEUR (FR) TANGY FRÉDÉRIC (FR) |
| 1 | CHACKERIAN BRYCE (US) HJELLE BRIAN L. (US) PEABODY DAVID S. (US) |
| 1 | CHANG GWONG JEN J (US) HUGHES HOLLY R. (US) USA DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (US) |
| 1 | CHEN ZUOJIA (CN) INSTITUT PASTEUR OF SHANGHAI (CN) LI BIN (CN) LI ZHIYUAN (CN) LIN FANG (CN) PAN FAN (CN) |
| 1 | COLLIGNON FRANCOISE MARIE ISABELLE (BE) GLAXO SMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. (BE) KNOTT ISABELLE SOLANGE LUCIE (BE) MATHEISE JEAN-PHILIPPE JULES JEANINE (BE) |
| 1 | CUREVAC GMBH (DE) |
| 1 | DAVIS THOMAS (US) GRACI JASON D. (US) GU ZHENXIAN (US) PTC THERAPEUTICS INC. (US) TROTTA CHRISTOPHER (US) |
| 1 | DELEBECQUE FRÉDÉRIC (FR) INSTITUT PASTEUR (FR) LORIN CLARISSE (FR) MOLLET LUCILE (FR) TANGY FRÉDÉRIC (FR) |
| 1 | DEWHURST STEPHEN (US) SULLIVAN MARK A. (US) THE UNIVERSITY OF ROCHESTER (US) |
| 1 | EBENSEN THOMAS (DE) GUZMAN CARLOS ALBERTO (DE) MORR MICHAEL (DE) TEGGE WERNER (DE) |
| 1 | EMORY UNIVERSITY (US) GAVEGNANO CHRISTINA (US) SCHINAZI RAYMOND F. (US) |
| 1 | FLORIDA GULF COAST UNIVERSITY (US) ISERN SHARON (US) MICHAEL SCOTT F. (US) |
| 1 | GLAXO SMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. (BE) |
| 1 | GUIRAKHOO FARSHAD (US) SANOFI PASTEUR BIOLOGICS CO (US) |
| 1 | HEINZ FRANZ XAVER (AT) INTERCELL AG (AT) MANDL CHRISTIAN (AT) |
| 1 | IMMUNOTOPE INC. (US) PHILIP RAMILA (US) |
| 1 | INSERM (FR) |
| 1 | INSTITUT PASTEUR OF SHANGHAI (CN) |
| 1 | INTERNATIONAL AIDS VACCINE INITIATIVE (US) |
| 1 | INTERVET INTERNATIONAL B.V. (NL) |
| 1 | ISIS INNOVATION LIMITED (GB) MALAVIGE GATHSAURIENEELIKA (GB) OGG GRAHAM (GB) |
| 10 | KINETA INC. (US) |
| 1 | KORNBLUTH RICHARD SYD (US) STONE GEOFFREY WILLIAM (US) |
| 1 | KYORITSU SEIYAKU CORPORATION (JP) |
| 1 | LIU GEORGE DACAI (US) |
| 1 | NOELLE RANDOLPH J. (US) WANG LILI (US) |
| 1 | NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS (US) |
| 1 | OREGON HEALTH & SCIENCE UNIVERSITY (US) |
| 1 | PEPTCELL LIMITED (GB) |

| | |
|---|--|
| 1 | PEPTIMMUNE INC. (US) |
| 1 | PORTER KEVIN R. (US) SIMMONS MONIKA (US) SUN WELLINGTON (US) USA SECRETARY OF THE NAVY (US) |
| 1 | RETROSCREEN VIROLOGY LTD (GB) THE UNIVERSITY OF SOUTHAMPTON (GB) |
| 1 | ROSS TED M. (US) THE UNIVERSITY OF PITTSBURGH - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION (US) VASILAKIS NIKOS (US) |
| 1 | SAN DIEGO STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION (US) THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF NEBRASKA (US) |
| 3 | SANOFI PASTEUR (FR) |
| 1 | SELECTA BIOSCIENCES INC. (US) |
| 1 | SIGA TECHNOLOGIES INC. (US) |
| 1 | STC.UNM (US) |
| 1 | THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF NEBRASKA (US) |
| 1 | THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (US) |
| 1 | THE MINISTER OF HEALTH - CANADA (CA) |
| 1 | THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (US) |
| 1 | THE TRUSTEES OF DARTMOUTH COLLEGE (US) |
| 1 | THE UNIVERSITY OF PITTSBURGH - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION (US) |
| 5 | USA DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (US) |
| 1 | VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (CA) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (CA) |
| 1 | VIRACINE THERAPEUTICS CORPORATION (US) |
| 1 | VIVALIS (FR) |
| 1 | YISHENGBIOPHARMA PTE. LTD. (SG) |

Fonte: Elaboração própria a partir da base Thomson Innovation

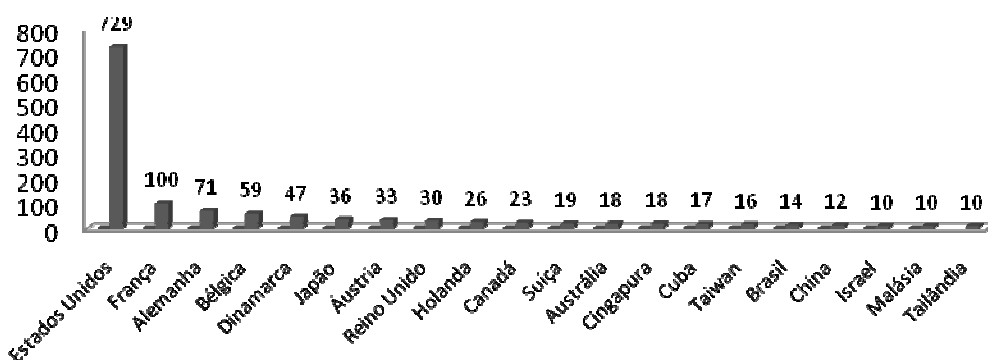
De janeiro a julho de 2013, as empresas de base biotecnológica são as que possuem maior participação nos documentos de patentes. Somente a empresa americana Kineta possui treze documentos, desses aparece como única titular em dez e os demais são compartilhados com pesquisadores individuais. Em seguida são as instituições acadêmicas, majoritariamente americanas, que aparecem em quinze documentos. Já as empresas farmacêuticas aparecem em dez documentos, desses cinco contam com a participação da Sanofi e dois com a participação da GlaxoSmithKline. As outras empresas farmacêuticas que possuem documentos são a Abbott, Novartis e PEPTCELL, essa última faz parte do SEEK Group²².

²² Informação obtida no site: <http://www.seekacure.com/>

As organizações governamentais possuem oito documentos de patentes, dos quais sete são de organizações americanas. Enquanto as instituições públicas de pesquisa participam de cinco documentos. Os demais documentos de patentes estão distribuídos entre as categorias organização sem fins lucrativos, pesquisador individual e outras.

A seguir, utilizando o quantitativo geral de documentos, verifica-se quais são os países de origem dos titulares que possuem dez ou mais documentos de patentes relacionados à vacina contra dengue.

Gráfico 1: País de origem dos detentores de dez ou mais documentos de patentes



Fonte: Elaboração própria a partir da base Thomson Innovation

Constata-se que a maioria expressiva dos detentores de patentes é oriunda de países desenvolvidos²³, notadamente dos Estados Unidos. Neste caso, diversos mecanismos contribuíram para que aparecesse como o principal país de origem dos detentores de documentos de patentes de invenções relacionadas à vacina contra dengue.

Os Estados Unidos, desde o início do século XX, buscaram estreitar colaborações entre universidade e indústria, um aspecto convergente com sistemas de inovação maduros. Nas décadas de 1960 e 1970 o governo americano destinou altos financiamentos para as áreas de biologia molecular e engenharia genética, propiciando a emergência da indústria biotecnológica no início da década de 1980, que impactou significativamente a indústria farmacêutica (GALAMBOS; STURCHIO, 1998).

Adicionalmente, na década de 1980 o Bayh-Dole Act alterou o caráter dessas

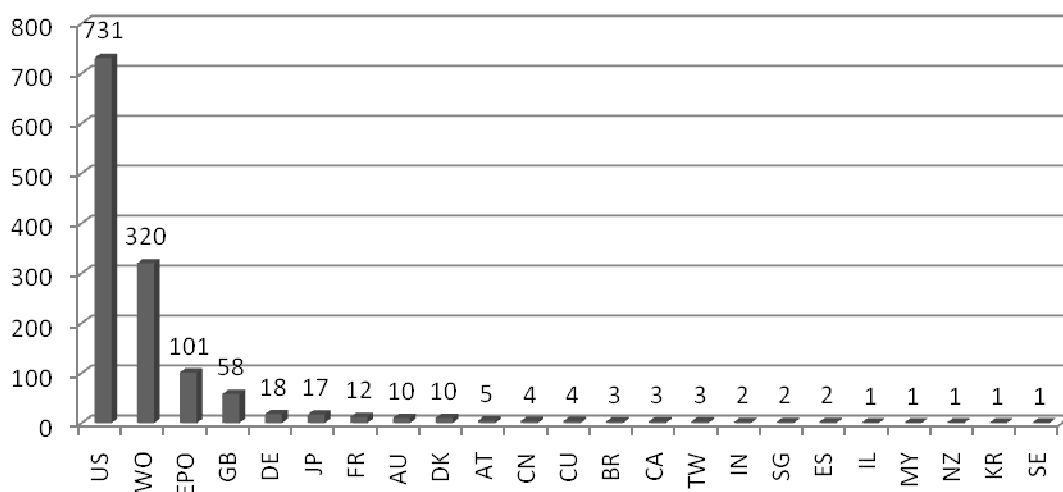
²³O conceito de país desenvolvido é utilizado para descrever países que têm alto nível de desenvolvimento econômico e social, tomando como base alguns critérios. Dentre os critérios estão a renda *per capita*, o valor do produto interno bruto *per capita* e o nível de industrialização de cada país. Mais recentemente, também se passou a utilizar o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH).

colaborações na medida em que passou a permitir a comercialização de invenções que contaram com financiamento público. Este ambiente impulsionou o desenvolvimento de um setor nascente, o de biotecnologia.

Em relação aos países em desenvolvimento, nota-se que a grande maioria dos detentores de dez ou mais documentos de patentes estão localizados na Ásia. As exceções são Brasil e Cuba, cujos detentores de patentes são as instituições públicas de pesquisa: Fundação Oswaldo Cruz e Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

A seguir apresenta-se a relação dos primeiros mercados nos quais os documentos de patentes foram depositados.

Gráfico 2: Países de prioridade dos documentos de patentes



Fonte: Elaboração própria a partir da base Thomson Innovation

Os Estados Unidos são o líder absoluto em número de depósitos de prioridade, seguido por depósitos na Organização Mundial de Propriedade Intelectual (World Intellectual Property Organization – WIPO). Os depósitos feitos através da WIPO são realizados através do Tratado de Cooperação de Patentes (PCT). Mediante o pedido de patente via PCT, que se inicia pela sigla WO, o depositante pode proteger a invenção nos países que fazem parte do acordo, 148 países ao todo (WIPO, 2014).

O Tratado de Cooperação de Patentes tem o intuito de facilitar o processo de depósito de patentes em distintos países. Contudo, em virtude do princípio da territorialidade, esse tipo de depósito não exime que o titular efetue o depósito no idioma do país no qual a invenção será depositada. Para tal o prazo é de até 30 meses a partir da data do primeiro depósito da patente. Um pedido de depósito via PCT indica que a invenção é considerada importante em

virtude de o custo ser muito mais alto que os de depósitos individuais nos países (ROHEM DOS SANTOS, 2012).

Em terceiro lugar aparece o Escritório Europeu de Patentes, o qual concede patentes de acordo com a Convenção Européia de Patentes²⁴. Segundo Rohem dos Santos (2012), é comum depositar patentes simultaneamente em cada país europeu e no Escritório Europeu de Patentes, pois as decisões de concessão de direitos de propriedade podem ser distintas.

Em seguida, por ordem decrescente aparecem o Reino Unido, Alemanha e Japão. Os demais países de depósito, também em ordem decrescente, são: França, Austrália, Dinamarca, Áustria, China, Cuba, Brasil, Canadá, Taiwan, Índia, Cingapura, Espanha, Israel, Malásia, Nova Zelândia, Coreia do Sul e Suécia. Na literatura há consenso que os depositantes de patentes geralmente efetuam o primeiro depósito de patente em seus países de origem. Nesse sentido, verifica-se que há certa relação entre os países de prioridade dos documentos e países de origem dos detentores de dez ou mais documentos de patentes.

Contudo, não temos elementos suficientes para inferir que os primeiros depósitos foram feitos nos países de origem dos titulares ou mesmo se esses foram realizados com o intuito de garantir mercado e controlar a utilização da tecnologia.

DISCUSSÃO

A dengue é considerada uma doença negligenciada, que tem por principais características a maior incidência em países em desenvolvimento, necessidade de novos produtos e falta de investimentos privados em virtude de o mercado não apresentar potencial de rentabilidade (G-FINDER, 2012).

Nota-se que as primeiras invenções relacionadas à vacina contra dengue foram possíveis graças às descobertas conduzidas por institutos públicos de pesquisa, empresas de base biotecnológica, instituições acadêmicas e agências governamentais. Ou seja, a maior parte dos investimentos iniciais foi feita pelo setor público.

O perfil das instituições que originaram as primeiras invenções é o de instituições localizadas em países desenvolvidos cujas atividades são voltadas à saúde pública, o que abrange atuação relacionada a doenças negligenciadas. No caso das empresas de base biotecnológica, essas passam a atuar em segmentos

²⁴A Convenção Europeia de Patentes é também conhecida como Convenção de Munique. Trata-se de um tratado multilateral que deu origem ao Escritório Europeu de Patentes, pois estabeleceu um sistema jurídico autônomo para a concessão de patentes para os estados signatários, que em sua maioria são membros da União Europeia.

de mercado que não eram explorados pelas empresas farmacêuticas, o que garantiria vantagens competitivas.

Sabe-se que o governo geralmente investe em áreas nas quais o setor privado não o fará, devido aos altos riscos e incertezas. MAZZUCATO (2011) afirma que tais investimentos não devem ser entendidos enquanto preenchimento de falhas de mercado, mas de empreendedorismo. Na área farmacêutica, a autora diz que o Estado é quem tem assumido as etapas iniciais e de maior risco e custo para obtenção de medicamentos inovadores²⁵. No caso das empresas de base biotecnológica, essas foram majoritariamente “spin offs” de universidades, as quais contaram com altos investimentos do governo americano através do Bayh-Dole Act.

Para ela, a economia do conhecimento não nasce do livre mercado, é criada através de massivos investimentos públicos baseados em estratégias de longo prazo (*Ibidem*). Adicionalmente, o Estado também se faz presente através de financiamentos diretos e indiretos, a exemplo de provimento de infraestrutura científica e formação de recursos humanos qualificados. Investimentos que propiciam os avanços científicos nos quais as tecnologias se baseiam. Sendo, portanto o agente que assume os riscos iniciais que permitem o processo dinâmico de desenvolvimento e comercialização de inovações no setor de vacinas.

Tabela 2: Distribuição de documentos de patentes por categorias e período

| CATEGORIAS | DÉCADA DE 1970 | DÉCADA DE 1980 | DÉCADA DE 1990 | DÉCADA DE 2000 | 2010 A 2012 | JAN- JUL 2013 |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------|---------------|
| Empresa de Base Biotecnológica | | x | x | x | x | x |
| Empresa Farmacêutica | | | x | x | x | x |
| Instituição Acadêmica | | | x | x | x | x |
| Instituição de Pesquisa | x | x | x | x | x | x |
| Organização Sem Fins Lucrativos | | | x | x | x | x |
| Instituição Médica | | | x | x | x | |
| Empresa Veterinária | | | x | x | x | x |
| Empresa Biomédica | | | x | x | x | |
| Organização Governamental | | | x | x | x | x |
| Pesquisador Individual | | x | x | x | x | x |
| Outras | | | x | x | x | |

Fonte: Elaboração própria a partir da base Thomson Innovation

A despeito das dificuldades para rastrear as contribuições específicas de cada detentor de patente nos modelos de desenvolvimento tecnológico baseados em ciência devido à

²⁵Mazzucato afirma que as empresas farmacêuticas geralmente voltam-se ao desenvolvimento de drogas conhecidas por “me too”, que podem ser sucintamente descritas como novos arranjos moleculares para drogas já existentes, que nem sempre tem efeito superior às que se encontram no mercado.

amplitude do fluxo de informações, caso do setor de vacinas, tal amplitude tende a contribuir com a privatização de conhecimentos gerados pelo setor público (MERGERS; NELSON 1992 apud ALBUQUERQUE 1998).

A primeira invenção, e única concedida na década de 1970, foi financiada pelo governo japonês. Na década seguinte o governo japonês também aparece como titular de uma patente assim como o governo francês. As duas instituições, japonesa e francesa, têm em comum a característica de serem instituições públicas de pesquisa voltadas à saúde humana. Ainda na década de 1980, aparecem duas empresas americanas de base biotecnológica. Por esse motivo, concebe-se que o governo americano também é co-financiador das primeiras invenções na medida em que foi o responsável por um conjunto de incentivos que permitiram a criação de empresas de base biotecnológica.

Na década de 1990 o quantitativo de documentos de patentes chega a 118 documentos e inicia-se o envolvimento de outros tipos de instituições. Além de instituições públicas de pesquisa e empresas de base biotecnológica, nota-se o maior envolvimento de instituições acadêmicas e de agências governamentais, principalmente agências governamentais americanas.

Somente no ano de 1999 verifica-se a primeira participação de uma empresa farmacêutica multinacional, que é a belga Smithkline Beecham, que em 2001 torna-se GlaxoSmithKline plc após fusão com a britânica GlaxoWellcome plc.

A partir dos anos 2000 observa-se maior participação das empresas farmacêuticas na titularidade de documentos de patentes, assim como maior dinamismo de fusões e aquisições dessa categoria com empresas de base biotecnológica, até então sem precedentes.

A literatura aponta que a aquisição ou fusão com empresas de base biotecnológica foi a maneira encontrada pelas grandes empresas farmacêuticas para construir e absorver capacidades para viabilizar o desenvolvimento de novas tecnologias e a exploração de novos mercados.

Independente do questionamento acerca da biotecnologia moderna representar ou não uma revolução na indústria farmacêutica (NIGHTINGALE; MARTIN, 2004; HOPKINGS et al., 2007), indubitavelmente a biologia molecular e engenharia genética têm fornecido conhecimentos e métodos para obtenção de novas vacinas e melhorias das existentes alterando significativamente a estrutura do setor de vacinas. Setor cujas tecnologias sempre foram baseadas em preparações biológicas obtidas a partir de microorganismos vivos, com o intuito de aumentar a imunidade dos indivíduos contra doenças.

CONSIDERAÇÕES

Graças a investimentos públicos foi possível obter as primeiras invenções relacionadas à vacina contra dengue. Foi o Estado o responsável por pavimentar caminhos menos incertos e arriscados para os investidores privados.

Lembra-se ainda que ao conceder uma patente, o conteúdo da invenção torna-se público. Tal aspecto permite a compreensão da tecnologia pelos concorrentes, os quais podem desenvolver invenções no entorno de outras invenções.

Contudo, o atual sistema de propriedade intelectual inviabiliza a difusão, uso e aplicação de conhecimentos e invenções que contaram com expressivos investimentos públicos. A relação econômica pode ser insuficiente quando comparada ao retorno social desses investimentos, em virtude do monopólio da tecnologia, que tem implicações na dinâmica de inovação e conseqüentemente no acesso a vacinas.

Somente quando invenções relacionadas à vacina contra dengue passam a ter conhecimento suficientemente robusto e ser comercialmente atrativas as empresas farmacêuticas passam a se interessar pela tecnologia. A partir da abertura de possibilidades tecnológicas e de mercado não poupam esforços para adquirir e integrar conhecimentos e competências para atingir os seus propósitos, a exemplo da aquisição de empresas de base biotecnológica ou de direitos de propriedade de invenções consideradas promissoras.

O mercado de países desenvolvidos continua sendo o principal foco da indústria farmacêutica. Contudo, por distintos motivos a exemplo do declínio na produtividade de novos medicamentos e expiração de patentes de medicamentos *blockbusters*, as empresas farmacêuticas multinacionais têm ampliado seus focos de atuação na criação de novos mercados, principalmente nos países emergentes.

Com o potencial mercado para vacinas contra dengue impulsionado pela alta incidência da doença em países emergentes da Ásia e América Latina e pela demanda de viajantes e militares, a dengue passa a se diferenciar das demais doenças negligenciadas.

Tendo em vista que invenção é um evento no qual algo é criado ou aperfeiçoado, e a inovação um processo complexo que envolve a gestão de uma série de competências, os benefícios oriundos da obtenção de uma vacina contra dengue tendem a ser apropriados exclusivamente por empresas farmacêuticas multinacionais. Apesar dos investimentos iniciais terem sido majoritariamente públicos.

Os achados da pesquisa confirmam a hipótese de que as empresas farmacêuticas multinacionais aparecem como titulares de patentes somente quando há maior conhecimento sobre a doença e potencial mercado consumidor para vacina. Nessa perspectiva, são convergentes com a atual dinâmica de inovação no setor de vacinas, que tem as grandes companhias farmacêuticas multinacionais coordenando e integrando os ativos necessários para que se mantenham competitivas e garantam a apropriabilidade dos investimentos feito por elas ou por outros.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, E.M. Patentes segundo a abordagem neo-schumpeteriana. *Revista de Economia Política*, v.18, n.4 (72), p. 65-83, 1998

_____. Apropriabilidade dos frutos do progresso técnico. In: *Economia da inovação tecnológica*. São Paulo: Hucitec; Ordem dos Economistas do Brasil, p. 232-259, 2006

AMARASINGHE, A.; WHICHMANN, O.; MARGOLIS, H.S.; MAHONEYR.T. Forecasting dengue vaccine demand in disease endemic and non-endemic countries. *Human Vaccines* 6:9, 745-753; September 2010.

BARRETO, M.L; TEIXEIRA, M.G. Dengue fever: a call for local, national, and international action. *Lancet*, 372: 205, 2008

BARBIERI, J.C.; CHAMAS, C.I. O acordo sobre direitos de propriedade intelectual relacionados ao comércio (TRIPs) e as políticas públicas de saúde e de defesa da biodiversidade. *REAd, Revista Eletrônica de Administração*, v. 14, p. 1-25, 2008.

BHATT, S; GETHING, P.W; BRADY, O, J et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, v. 496, p. 504-507, 2013. doi:10.1038/nature12060

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC. Acesso em 16 de fevereiro de 2014. Disponível em: <http://www.cdc.gov/Dengue/epidemiology/index.html>

EVALUATE. Takeda to Acquire Inviragen, Inc. Acesso em 27/11/2013. Disponível em <http://www.evaluategroup.com/Universal/View.aspx?type=Search&query=dengue>

FAGERBERG, J. Innovation: a guide to literature. In: FAGERBERG, J.; MOWERY, D.C.; NELSON, R. *The Oxford Handbook of Innovation*. New York: Oxford University Press, 2004. p. 1-26.

FIELD, V. et al. Travel and Migration associated infectious diseases morbidity in Europe, 2008. *BMC Infectious Diseases*. 10:330, 2010.

FORAY, et al.. Public R&D and social challenges: What lessons from mission R&D programs? *Research Policy*, 41 (10), p.1697-702, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.respol.2012.07.011>

GALAMBOS, L.; STURCHIO, J.L. Pharmaceutical firms and the transition to biotechnology: a study in strategic innovation. *The Business History Review*, 72 (2), p. 250-278, 1998.

GLOBAL FUNDING OF INNOVATION FOR NEGLECTED DISEASES (G-FINDER). Neglected Disease Research and Development: A Five Year Review, 2012.

GUZMAN, M.G. et al. Dengue: A continuing global threat. *Nat Rev Microbiol*, 8 (12), 2010.

HOPKINS, M. M; MARTIN, P.A; NIGHTINGALE, P. et al. The myth of the biotech revolution: an assessment of technological, clinical and organisational change. *Research Policy*, n. 36, p. 566-589, 2007.

LASTRES, H. M. M.; CASSIOLATO, J. E. Innovation systems and local productive arrangements: new strategies to promote the generation, acquisition and diffusion of knowledge. *Innovation: Management, Policy & Practice*, v. 7, n. 2, 2005.

MAZZOLENI, R.; NELSON, R.R. The benefits and costs of strong patent protection: a contribution to the current debate. *Research Policy*, n. 27, p. 273-84, 1998.

MAZZUCATO, M. The Entrepreneurial State. Demos, 2011. Disponível para download em: http://www.demos.co.uk/files/Entrepreneurial_State_-_web.pdf

MÉDICOS SEM FRONTEIRAS. Dengue. Acesso em 01 de abril de 2014. Disponível em: <http://www.msf.org.br/conteudo/28/dengue/>

MOWERY, D.C.; NELSON, R.R.; SAMPAT, B.N.; ZIEDONIS, A.A. The growth of patenting and licensing by U.S. universities: an assessment of the effects of the Bayh-Dole Act of 1980. *Research Policy*, 30, p. 99-119, 2001.

NIGHTINGALE, P.; MARTIN, P.A. The myth of the biotech revolution. *Trends in Biotechnology*, 22(11), p. 564-569, 2004.

SANOFI PASTEUR - DENGUE MATTERS. Site: <http://denguematters.info/>

PAVITT, K. Sectoral patterns of technical change: Towards a taxonomy and a theory. *Research Policy* 13, p.343-373, 1984.

PHARMACEUTICAL RESEARCH AND MANUFACTURERS OF AMERICA (PhRMA). VaccineFact Book, 2013.

ROHEN-SANTOS, P. Redes de patentes e publicações em vacinas contra dengue e papiloma vírus humano: implicações para políticas públicas de inovação em saúde. Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento da Universidade Federal do Rio de Janeiro em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz, 2012.

SHEPARD, D.S et al. Economic Impact of Dengue Illness in the Americas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 84(2), p. 200–207, 2011. doi:10.4269/ajtmh.2011.10-0503

SHEPARD, D.S. The economic burden of dengue. DengueMatters. Disponível em <http://denguematters.info/content/issue-2-economic-burden-dengue> . Acesso em 26 de março de 2014.

TEECE, D. Profiting from technological innovation: implications for integration, collaboration, licensing and public policy. *Research Policy*, v. 15, n. 6, p. 285-305, 1986.

WEBSTER, D.P. et al. Progress towards a dengue vaccine. *Lancet Infect Dis*, 9 (11):678, 2009

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION – WIPO. Informações acessadas em 12 de abril de 2014. Site: <http://www.wipo.int/portal/en/index.html>

WINTER, S. Patents and welfare in an evolutionary model. *Industrial and Corporate Change*. V.2, n. 2, p. 211-231, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *State of the art of vaccine research and development*. Initiative for vaccine research, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*. WHO Library, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global Strategy for Dengue Prevention and Control 2012-2020*, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global Alert and Response: Impact of Dengue*.

Disponível em :<http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/>. Acesso em 28 de março de 2014.

ARTIGO III

**INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS EM ENSAIOS CLÍNICOS DE
CANDIDATAS À VACINA TETRAVALENTE CONTRA DENGUE**

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS EM ENSAIOS CLÍNICOS DE CANDIDATAS À VACINA TETRAVALENTE CONTRA DENGUE

Resumo: Em setores baseados em ciência não existe relação direta entre investimentos e resultados, em virtude das incertezas associadas ao processo de inovação. Sendo a fase de ensaios clínicos uma etapa incerta para obtenção de novas vacinas, o artigo identifica candidatas a vacina tetravalente contra dengue que estão em ensaios clínicos e as instituições que estão investindo no licenciamento dessas tecnologias. As informações que embasaram o estudo foram coletadas de distintas fontes, a exemplo de *sites* especializados em vacinas e publicações nas áreas científica, jornalística e de tendências de mercado no setor. Foram encontradas sete candidatas a vacina tetravalente contra dengue em ensaios clínicos. Ao pesquisar a origem dessas tecnologias, verificou-se que nenhuma delas foi originada por empresas farmacêuticas, mas por empresas de base biotecnológica e agências governamentais americanas. Entretanto, as empresas farmacêuticas multinacionais são maioria na condução dos ensaios clínicos o que pode indicar certa divisão do trabalho inovador no desenvolvimento de candidata à vacina contra dengue.

Palavras-chave: Dengue, Vacina Tetravalente; Ensaio Clínicos; Inovação

INSTITUTIONS INVOLVED IN TETRAVALENT DENGUE VACCINE CANDIDATES IN CLINICAL TRIALS

Due to the inherent uncertainties involved in the innovation process, no direct relationship exists between investment and results in science-based industries. Since the clinical trial phase is considered a precarious step in the development of new vaccines, this article endeavors to identify candidates for a tetravalent vaccine against dengue that are currently in the stages of clinical trials, as well as the companies who invest in licensing these technologies. The information used to elaborate the present study was collected from a variety of sources, including websites specializing in vaccines, scientific and journalistic publications, and reports on market trends in the industry. Seven dengue vaccine candidates were identified in clinical trial stages. While pharmaceutical companies were observed to play no role in the initial stages of this development process, it was biotechnology companies and U.S. government agencies who originally invented the technologies. Nonetheless, multinational pharmaceutical companies are heavily involved in conducting clinical trials, which may indicate a particular division of labor with respect to innovation in the obtainment of a tetravalent vaccine against dengue.

Keywords: Dengue, Tetravalent Vaccine; Clinical Trials; Innovation

INTRODUÇÃO

A maior parte das tecnologias é específica e complexa. Aspectos relacionados à acumulação de conhecimentos tecnológicos são importantes não apenas para entender a obtenção de invenções originais, mas também para entender a efetiva assimilação da ciência e tecnologia desenvolvidas em outros lugares (PAVITT, 1987).

Em setores baseados em ciência não existe relação direta entre investimentos e resultados, pois o processo de obtenção de inovações é incerto. No caso das estratégias de pesquisa e desenvolvimento de uma nova vacina, os investimentos abarcam distintas fases, sendo a fase de ensaios clínicos a etapa mais incerta.

Para que uma vacina seja licenciada, a candidata precisa demonstrar segurança, eficácia e meios de ser reproduzida em larga escala. Por esses motivos, a fase de ensaios clínicos é considerada a etapa mais cara, complexa e incerta do processo de obtenção de uma nova vacina.

As vacinas são produtos biológicos administrados em pessoas saudáveis para prevenir doenças, por esse motivo a obtenção de uma vacina licenciada requer rigorosos e sofisticados testes que garantam a sua segurança e eficácia em condições reais de uso, sendo a regulação um aspecto decisivo no processo de obtenção de uma nova vacina.

As fases de um ensaio clínico compreendem quatro fases de ensaios clínicos, cujos resultados de cada fase são considerados separadamente. Mesmo nos estágios mais avançados de testes clínicos não há garantia de obtenção de uma vacina segura e eficaz.

Na fase I são realizados os primeiros estudos conduzidos em seres humanos. Geralmente conta com um número reduzido de voluntários saudáveis (dezenas de pessoas). Essa fase visa avaliar a segurança da vacina. Caso a candidata à vacina demonstre segurança, ela será testada em ensaios clínicos de fase II, cujo objetivo é investigar a dose e esquema de aplicação mais adequado à vacina, sendo chamados de estudos exploratórios de imunogenicidade. Após definido o esquema apropriado de doses e aplicação, a vacina será testada em ensaios clínicos de fase III.

Nos ensaios clínicos de fase III, os testes contam com a participação de um grande número de voluntários saudáveis (centenas ou milhares de pessoas). Nessa etapa de testes visa-se confirmar a imunogenicidade da vacina. Caso os resultados sejam promissores, esses são enviados às agências reguladoras para que autorizem a comercialização da vacina. Somente após aprovação de agências reguladoras, o produto candidato pode ser considerado uma vacina. Destaca-se que, após a aprovação e comercialização do produto, são realizados

estudos de vigilância terapêutica da vacina para avaliar a segurança de utilização do produto em larga escala, considerada a fase IV de ensaios clínicos.

Somente após aprovação pelos órgãos reguladores o produto pode ser considerado uma vacina. Considera-se que o desenvolvimento de uma nova vacina é mais caro e incerto que a melhoria de vacinas existentes, por esse motivo como estudo de caso foi escolhida candidatas à vacina tetravalente contradengue por não existir tecnologia de imunização licenciada contra essa doença.

Estima-se que o tempo médio para obtenção de uma nova vacina seja de 18,5 anos e que os custos fiquem em torno de 500 milhões de dólares (Grupo Consultivo da Indústria Biomédica, 2006). Quando alcançam a fase de ensaios clínicos, a estimativa é de que apenas 25% das candidatas chegam ao mercado (WILSON, 2010).

Levando-se em consideração a atual dinâmica de inovação no setor de vacinas, na qual as empresas farmacêuticas coordenam e integram ativos para obtenção de novas tecnologias, parte-se da hipótese que as candidatas à vacina são originadas por outros atores e que as empresas farmacêuticas assumem as fases de desenvolvimento mais avançadas, que no caso são os ensaios clínicos.

Assim, o artigo tem por objetivos identificar as candidatas à vacina tetravalente contra dengue que estão em ensaios clínicos e os tipos de instituições envolvidas no desenvolvimento dessas tecnologias.

A DENGUE E A IMPORTÂNCIA DE UMA VACINA TETRAVALENTE

A dengue é uma arbovirose²⁶ transmitida por picada de fêmea de mosquitos *Aedes*²⁷. Durante o século XIX, a dengue era considerada uma doença esporádica que causava epidemias em intervalos longos. Até 1970 apenas nove países tinham registrados casos da forma grave da doença, conhecida por dengue hemorrágica. Desde então, o número de casos tem aumentado (WHO, 2014).

Somente em 1998, durante uma pandemia sem precedentes, foram notificados 1,2 milhões de casos de dengue em 56 países. Em 2001, somente nas Américas foram registrados mais de 650 mil casos, dos quais mais de quinze mil foram de dengue hemorrágica (*Ibidem*).

²⁶Arboviroses são vírus que podem ser transmitidos ao homem por vetores artrópodes (mosquitos). O vírus da dengue é um arbovírus do gênero *Flavivirus* pertencente à família *Flaviviridae* e sorotipo DENV, mesma família da febre amarela.

²⁷Os vetores da dengue são mosquitos do gênero *Aedes*. A espécie *Aedes aegypti* é o principal transmissor da doença. Outras espécies como o *Aedes albopictus*, *Aedes polynesienses* e *Aedes africanus* também podem transmitir a dengue.

A despeito de esforços para obtenção de vacinas contra dengue terem sido iniciados há mais de seis décadas (DVI, 2014), inexistem terapias antivirais específicas para sua prevenção. Por esse motivo, a prevenção e controle da doença tem se voltado ao combate do vetor. Contudo, as estratégias não têm surtido o efeito esperado devido ao alto poder de adaptação do mosquito *Aedes aegypti*, principal transmissor da doença em áreas urbanas (WHO, 2009).

Os sintomas da dengue geralmente se manifestam entre quatro e sete dias após a picada do mosquito (CDC, 2014) e podem ser confundidos com sintomas de outras doenças, devido ao seu amplo espectro clínico. É, portanto, necessário diagnóstico rápido da doença, principalmente nos casos de dengue hemorrágica que podem levar a óbito.

A dengue clássica se assemelha a uma síndrome gripal com febre elevada, fortes dores de cabeça, retroorbitárias e musculares, acompanhadas de erupção cutânea. Alguns pacientes podem evoluir para formas graves da doença, que além das manifestações clínicas da doença, apresentam dentre outros sintomas aumento do volume do fígado (hepatomegalia), vômitos, dores abdominais e hemorragias pelo corpo (micro sangramentos cutâneos, na gengiva, no intestino e no cérebro). A evolução da dengue para formas mais severas da doença causa uma morte em cada cinco casos. Os óbitos são mais frequentes entre crianças (MSF, 2012).

A maioria dos casos de dengue não necessita de hospitalização, mas os pacientes são incentivados a consultar um médico para o diagnóstico e acompanhamento da doença em virtude da mortalidade por dengue hemorrágica ser drasticamente reduzida se houver manejo clínico adequado (WHO, 2012). Deste modo, o grande fluxo de pacientes durante surtos de dengue coloca pressão adicional sobre o sistema de saúde dos países.

O vírus da dengue possuiu quatro diferentes sorotipos²⁸. Qualquer um dos quatro sorotipos da dengue pode causar a doença. Quando infectada por um sorotipo a pessoa desenvolve imunidade apenas para esse tipo específico do vírus. Caso seja infectada por outro sorotipo, a doença pode manifestar-se de maneira ainda mais severa, pois se notou que em casos de infecção por um segundo sorotipo há maior risco para a manifestação da forma mais grave da doença (MSF, 2012).

Fatores complexos envolvidos nas dinâmicas de circulação dos quatro sorotipos têm gerado incertezas em vários campos de conhecimento, impossibilitando a previsão da gravidade e controle das epidemias (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999; BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

²⁸ Os sorotipos ou cepas caracterizam-se por grupos de micro-organismos intimamente relacionados entre si e dotados de uma característica comum, no caso da dengue são os sorotipos DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4.

Estima-se que 120 países vivem sob ameaça de surtos e epidemias (DENGUE MATTERS, 2014), e que o número anual de infecções por dengue é de 390 milhões, cerca de três vezes a estimativa da Organização Mundial de Saúde (BHATT; GETHING; BRADY et al., 2013). De acordo com a pesquisa, 96 milhões de casos graves de dengue ocorrem anualmente, sendo cerca de 300 milhões leves ou assintomáticos.

Somente nas Américas o custo anual com a dengue chega a mais de dois bilhões de dólares. Montante pago pelos governos, famílias, empregadores e seguradoras para apoiar os sistemas de saúde no tratamento das populações afetadas (SHEPARD et al., 2011; SHEPARD, 2013).

Estudos sobre os custos da dengue para o setor público e famílias demonstram que a vacinação seria potencialmente a estratégia de maior custo-efetividade para prevenção e controle da doença (*Ibidem*). A demanda prevista para a vacina contra dengue somente nos primeiros cinco anos em 54 países localizados nas Américas, Ásia e Pacífico é de três bilhões e meio de doses, sendo 75% da demanda proveniente do setor público (AMARANSIGUE et al., 2010). Como não há proteção cruzada entre os quatro distintos sorotipos, a vacina ideal contra dengue precisa ser tetravalente.

Entre os anos de 2007 e 2011, o financiamento para dengue computado pelo relatório do Global Funding of Innovation for Neglected Diseases (G-FINDER) saltou de 3.2% para 7,5% do montante total do fundo, considerado o maior aumento de recursos desde que o relatório foi lançado. Destaca-se que mais de dois terços desse financiamento são direcionados aos testes clínicos de candidatas à vacina contra a dengue (G-FINDER, 2012). Assim, a doença passou a se diferenciar das demais doenças negligenciadas na medida em que passou a ter um amplo mercado comercial.

Informa-se ainda que há um consórcio global intitulado Dengue Vaccine Initiative (DVI), formado pela Organização Mundial de Saúde, Sabin Vaccine Institute e International Vaccine Access Center vinculado a universidade americana Johns Hopkins, o qual está trabalhando para apoiar o desenvolvimento e avaliação de candidatas à vacina contra dengue. Uma vez licenciada, a adoção e distribuição dessa vacina em áreas endêmicas será facilitada por esse consórcio (DVI, 2014).

As atividades da DVI têm três objetivos: o primeiro é propiciar evidências para a tomada de decisão sobre a introdução de uma vacina contra dengue; a segunda é a realização de atividades políticas relacionadas à criação de um ambiente favorável à introdução e acesso às vacinas; e o terceiro e último é a condução de ações voltadas à introdução da vacina nos primeiros países a adotarem essa tecnologia com o intuito de demonstrar a importância da

vacina contra dengue para saúde pública, estruturando as bases para a introdução da vacina em outros países (Dengue Vaccine Initiative, 2014).

Concebe-se que o consórcio DVI também é um fator que influencia os esforços das empresas farmacêuticas para a obtenção de uma vacina contra a dengue tendo em vista que a demanda é um aspecto que incentiva a inovação.

Levando-se em conta a importância da obtenção de uma vacina segura e eficaz contra a dengue, que imunize os quatro sorotipos da doença, o recorte do estudo volta-se às candidatas à vacina tetravalente que se encontram em ensaios clínicos e as instituições que estão investindo na obtenção da tecnologia.

MATERIAL E MÉTODOS

A identificação de candidatas à vacina contra dengue que estavam em ensaios clínicos até 30 de março de 2014 foi feita através de distintas estratégias. Inicialmente obtiveram-se informações a partir dos seguintes sites especializados: Dengue Vaccine Initiative, Fierce Vaccines e Vaccine Nation. Em seguida as informações foram complementadas e refinadas a partir de publicações nas áreas científica, jornalística e de tendências de mercado no setor. Também se utilizou informações obtidas através da base de dados *ClinicalTrials.gov*, que é uma base de dados gratuita mantida pelo governo americano na qual são registradas informações sobre ensaios clínicos conduzidos no mundo.

Após levantamento, organização e refinamento das informações obtidas via distintas fontes, excluímos as candidatas à vacina contra dengue que não eram tetravalentes e as que se encontravam em fases de pesquisa básica e ensaios pré-clínicos tendo em vista que o foco do estudo são candidatas tetravalentes que estão em ensaios.

Após organização e refinamento das informações, chegou-se a sete candidatas à vacina que se enquadravam nos critérios da pesquisa.

RESULTADOS

A pesquisa identificou quatro candidatas à vacina tetravalente em fase I, duas em fase II e apenas uma candidata na fase III, que é a fase que precede a introdução da tecnologia no mercado.

As fases de um ensaio clínico compreendem ensaios clínicos de fase I; ensaios clínicos de fase II; ensaios clínicos de fase III; e ensaios clínicos de fase IV. Os resultados de cada fase

são considerados separadamente. Mesmo nos estágios mais avançados de testes clínicos não existe garantia de obtenção de uma vacina segura e eficaz.

Na fase I de ensaios clínicos são conduzidos os primeiros estudos em seres humanos, geralmente conta com um número reduzido de voluntários saudáveis (dezenas de pessoas). Caso a candidata à vacina demonstre segurança, ela será testada em ensaios clínicos de fase II.

Esta etapa tem por objetivo investigar a dose e esquema de aplicação mais adequado à vacina, sendo chamados de estudos exploratórios de imunogenicidade. Após definido o esquema apropriado de doses e aplicação, a vacina será testada em ensaios clínicos de fase III.

Estes contemplam testes com a participação de um grande número de voluntários saudáveis (centenas ou milhares de pessoas). Os testes de fase III visam a confirmar a imunogenicidade da vacina. Caso sejam promissores, os resultados são enviados às agências reguladoras para que essas autorizem a comercialização da vacina. Desta forma, as vacinas são licenciadas pelas autoridades regulatórias dos países nos quais serão comercializadas²⁹. Somente após aprovação de uma agência reguladora, o produto pode ser considerado uma vacina.

Destaca-se que, mesmo após a aprovação e comercialização do produto, são realizados estudos de vigilância terapêutica da vacina para avaliar a segurança de utilização do produto em larga escala, considerada a fase IV de ensaios clínicos.

No caso de candidatas à vacina contra dengue, a literatura aponta que os principais desafios para o licenciamento são oriundos de lacunas no conhecimento acerca dos mecanismos de imunoproteção provocadas pelos quatro sorotipos do vírus, baixo crescimento dos vírus em cultura celular e inadequação de modelos animais para simular a infecção natural da doença e análise das respostas imunes pós-vacinação (SCHMITZ et al. 2011; WHITEHORN; SIMMONS, 2011; COLLER; CLEMENTS, 2011; DANKO et al., 2011; WHO, 2009; WHO, 2005).

Geralmente, nas fases iniciais de testes pré-clínicos, os modelos animais são camundongos e, se a resposta imunoprotetora for boa, a candidata à vacina contra dengue é testada em primatas não humanos. Existem discussões e discordâncias acerca de resultados de testes pré-clínicos e clínicos em virtude da inadequação dos resultados em modelos animais e em seres humanos (WHO, 2009). Por não existir modelo animal adequado, as incertezas associadas ao licenciamento da vacina são ainda maiores na fase I.

²⁹ Cada país possui a sua própria agência reguladora. No caso do Brasil, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Apesar das limitações, foram alcançados importantes avanços que tornaram possível o desenvolvimento de candidatas à vacina.

Quadro 1: Candidatas a vacina contra dengue em ensaios clínicos

| Quantidade | Identificação | Tetraivalente | Técnicas/Abordagens Utilizadas | Instituições | Fase de Ensaio Clínico |
|------------|-------------------------------|---------------|---|--|------------------------|
| 1 | DEN 80 E (V180) | Sim | Vacina recombinante de subunidades de proteína (DEN-80E). | Merck &Co | I |
| 2 | 733239 – Dengue vírus vaccine | Sim | Vacina de vírus vivo atenuado | Instituto Butantan; US NIH | I |
| 3 | TetraVax | Sim | Vacina recombinante de vírus vivo atenuado: rDEN1delta30, rDEN2/4delta30[ME], rDEN3-3ΔD4delta30, rDEN4delta30 | US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) – Integra o NIH | I |
| 4 | TVDV | Sim | Vacina de DNA com adjuvante Vaxfectin | US Naval Medical Research Center; Vical | I |
| 5 | DENVax | Sim | Vacina atenuada construída com base no vírus DEN 2 atenuada por 53 passagens em cultura de células. Vacinas quiméricas DEN1, DEN 3 e DEN 4 construídas pela transferência dos genes prM e E desses vírus ao DEN 2 atenuado. | Takeda | II |
| 6 | T-DEN | Sim | Vacina de vírus inativados e purificados, com adjuvante (alumínio). | GlaxoSmithKline (GSK); US Walter Reed Army Institute of Medical Research | II |
| 7 | ChimeriVax | Sim | Vacina de vírus atenuados quiméricos construída com base no vírus vacinal contra a febre amarela 17 D, no qual foram inseridos genes para as proteínas da pré-membrana (prM) e do envelope (E) dos quatro vírus da dengue cultivados em células vero. | Sanofi | III |

Fonte: Elaboração própria a partir de distintas fontes

As apostas tidas como mais promissoras para desenvolver uma vacina tetraivalente contra dengue baseiam-se nas abordagens de vacinas de DNA com adjuvante³⁰; vacinas com vírus vivo atenuado; vacinas vivas atenuadas quiméricas; vacinas de vírus inativado; e vacinas com subunidades da proteína E (DVI, 2012; RESEARCH AND MARKETS, 2014; FRANCIS; DOUGLAS; MAHONEY, 2010).

³⁰ Adjuvante é uma substância que é adicionada à vacina para aumentar a resposta imune do organismo à vacina

A escolha por determinadas trajetórias tecnológicas leva em consideração distintas variáveis, a exemplo da história tecnológica das organizações, custos de produção, entre outros aspectos. Contudo, os motivos das escolhas não podem ser generalizados, tendo em vista a impossibilidade de antever os horizontes vislumbrados pelos atores no processo de escolha por determinadas soluções tecnológicas (DOSI, 2006). Não é possível comparar e avaliar a superioridade de uma abordagem técnica em relação à outra por não existir vacina licenciada contra dengue.

No que concerne às trajetórias tecnológicas no setor de vacinas, essas se caracterizam por duas fases demarcadas pelo advento da biotecnologia moderna. Cada fase possui ciclos distintos de inovação. Na primeira fase, destacam-se os regimes de imunização, que têm por base as vacinas atenuadas e inativadas, tidas como a primeira geração de vacinas. Na segunda fase encontram-se vacinas que têm por base técnicas da biologia moderna decorrentes do ciclo de DNA recombinante, estudos moleculares de genética e ciclo da tecnologia de conjugação de vacinas (a geração de antígenos baseia-se em informação genética de patógenos responsáveis pela codificação genética das proteínas).

O progresso técnico é uma atividade orientada para a resolução de problemas, cujas expertises e experiências conformam o estado da arte da tecnologia. Nesta perspectiva, o desenvolvimento da tecnologia inclui a percepção de um conjunto limitado de alternativas tecnológicas e a noção de perspectivas futuras de desenvolvimento que conformam o paradigma vigente (DOSI, 1982).

A utilização do conceito de trajetórias tecnológicas baseia-se no padrão de esforços tecnológicos voltados à solução de problemas em um determinado setor. Os esforços tecnológicos podem ser cumulativos, geralmente associados ao progresso de uma trajetória tecnológica, ou podem ser “extraordinários”, associados à emergência de novos padrões de solução. O agrupamento de possíveis direções tecnológicas é definido pela natureza do paradigma tecnológico em questão³¹ (DOSI, 1982; DOSI, 2006), que no caso do setor de vacinas é o de provocar resposta protetora no sistema imunológico do indivíduo.

A proteção da vacina é provocada pela substância antigênica do agente infeccioso, reconhecido pelo sistema imunológico como causador da doença, desencadeando a produção de anticorpos que reagirão rapidamente em caso de novas infecções pela mesma substância

³¹ O conceito de paradigma tecnológico utilizado tem por lastro o conceito de Dosi (1982), que pode ser resumidamente definido como padrões de soluções para problemas tecnológicos selecionados, baseados em princípios derivados das ciências naturais e em tecnologias selecionadas.

antigênica. No caso da vacina tetravalente contra dengue há necessidade de combinação dos quatro sorotipos do vírus para proporcionar proteção contra cada um deles.

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS NA FASE DE ENSAIOS CLÍNICOS

As instituições envolvidas nos ensaios clínicos de candidatas à vacina contra dengue são empresas farmacêuticas e instituições governamentais. No que tange às empresas farmacêuticas, essas são: Merck & Co, GlaxoSmithKline, Takeda e Sanofi. Já as instituições governamentais são quase todas americanas, exceto pelo Instituto Butantan que é uma instituição brasileira.

Durante décadas a dengue foi uma doença negligenciada, que tem por principais características a maior incidência em países em desenvolvimento, necessidade de novos produtos e falta de investimentos privados em virtude de o mercado não apresentar potencial de rentabilidade (G-FINDER, 2012). Com a alta incidência da doença no mundo e consequente emergência de um mercado consumidor as empresas farmacêuticas passam a se interessar pelo desenvolvimento da vacina.

Ao pesquisar a origem das tecnologias, verificou-se que nenhuma das candidatas à vacina tetravalente contra dengue foi desenvolvida por empresas farmacêuticas, mas por empresas de base biotecnológica e instituições governamentais americanas orientadas por missão. Tendo em vista que a dengue é uma doença negligenciada, os achados são convergentes com o fato de o governo investir em áreas que não são de interesse do setor privado e de que as empresas nascentes buscam nichos de mercado pouco explorados por empresas estabelecidas.

Reconhece-se que as colaborações são comuns no setor de vacinas, pois os conhecimentos e informações necessários ao desenvolvimento de uma nova tecnologia estão dispersos entre distintos atores. No que tange à vacina contra dengue, essa é uma tecnologia de interesse para os países, sendo, portanto importante o estabelecimento de parcerias público-privadas.

INSTITUIÇÕES POR CANDIDATA À VACINA

A Merck & Co adquiriu a invenção desenvolvida pela empresa de base biotecnológica Hawaii Biotech, especializada em vacinas de proteínas recombinantes voltadas a doenças infecciosas. Em 2010 a tecnologia relacionada à vacina contra dengue foi licenciada para

Merck & Co, que passou a conduzir o desenvolvimento intermediário da tecnologia – testes clínicos (FIERCE BIOTECH, 2011; HAWAII BIOTEC, 2014).

A candidata da Takeda, DENVax, foi originada pela empresa de base biotecnológica Inviragen. Na verdade, a Inviragen obteve exclusividade sobre a vacina contra a dengue do Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)³² e avançou no seu desenvolvimento através dos estágios pré-clínicos. A empresa também foi contemplada com bolsas para pesquisa e desenvolvimento de vacinas, que contaram com financiamento da Pediatric Dengue Vaccine Initiative e National Institutes of Health (INVIRAGEN, 2014). Em maio de 2013 a Takeda adquiriu a Inviragen, que tinha a candidata DENVax em seu portfólio (EVALUATE, 2013).

No que tange à candidata à vacina da GlaxoSmithKline (GSK), essa foi originada pelo Walter Reed Army Institute of Medical Research (WRAIR), que é um instituto de pesquisa militar na área biomédica vinculado ao departamento de defesa dos Estados Unidos (WRAIR, 2014).

A candidata da Sanofi, que se encontra em fase III, estágio de desenvolvimento mais avançado dentre as candidatas à vacina, foi criada pela empresa de base biotecnológica Acambis. Empresa com foco de atuação em pesquisa, desenvolvimento e produção de vacinas voltadas a doenças infecciosas. Dentre as vacinas de seu portfólio algumas já se encontravam em fase de ensaios clínicos e no mercado na época da aquisição da empresa por parte da Sanofi em setembro de 2008, a exemplo de vacinas contra varíola, encefalite japonesa, gripe e herpes. A vacina contra dengue, que é a Chimeravax, à época já se encontrava em fase II de ensaios clínicos via parceria entre as duas empresas (INDEPENDENT, 2008; FIERCE PHARMA, 2008; CRUNCHBASE, 2014).

Em 2012, os resultados de uma fase de ensaios clínicos de fase III conduzida com crianças na Tailândia demonstraram que a Chimeravax conseguiu proteger contra três dos quatro sorotipos do vírus. Apesar dos resultados dos ensaios à época, a Sanofi já tinha investido 350 milhões de euros na construção de uma fábrica com capacidade para produzir 100 milhões de doses da vacina por ano, cujos lucros anuais são estimados em um bilhão de euros (FINANCIAL TIMES, 2012).

Os investimentos da Sanofi, apesar dos resultados dos ensaios, demonstram a importância de ser o primeiro a obter a inovação de modo a garantir lucros e vantagens sobre os concorrentes. A Sanofi espera licenciar a tecnologia em 2015.

³² O CDC é vinculado ao Department of Health and Human Services dos Estados Unidos.

Em relação à candidata cujo ensaio clínico é conduzido pelo Instituto Butantan, essa foi desenvolvida pelo National Institutes of Health (NIH) dos Estados Unidos, cuja plataforma foi licenciada para vários fabricantes de países em desenvolvimento em base não exclusiva (DVI, 2012). Até o momento foram concedidas licenças para instituições localizadas em países em desenvolvimento com alta incidência da doença. Além do Instituto Butantan, a licença foi concedida para a vietnamense Vabiotech e as indianas Panacea e Biological E, essas ainda se encontram em fase de ensaios pré-clínicos.

As demais candidatas desenvolvidas por instituições governamentais americanas são a Tetravax e TVDV. Os ensaios com a candidata Tetravax estão sendo conduzidos por seus desenvolvedores iniciais, que são os National Institutes of Health (NIH, 2013).

Já a candidata TVDV, originada pelo US Naval Medical Research Center (NMRC) conta com a participação da empresa Vical. Em 2008 o NMRC firmou contrato de 1,3 milhões de dólares com a empresa de base biotecnológica Vical para formular e produzir a candidata à vacina com o adjuvante Vaxfectin desenvolvido e patenteado pela Vical (VICAL, 2014).

Quatro das sete candidatas à vacina tetravalente contra dengue foram inicialmente desenvolvidas por agências governamentais americanas, o que é convergente com o fato de o Estado americano ter tradição no financiamento de pesquisa e desenvolvimento de produtos na área da saúde. Apesar do NIH não ter na sua missão a produção de conhecimentos voltados à aplicação industrial, os resultados das suas pesquisas são frequentemente utilizados por empresas farmacêuticas e biomédicas para orientar o desenvolvimento de seus próprios produtos (MOWERY; NELSON; SAMPAT; ZIEDONIS, 2012).

O interesse do governo americano em obter uma vacina licenciada contra dengue também deve-se ao fato de terem ocorrido surtos da doença no Texas, Havaí e Flórida na década passada (BOURI, et.al., 2012). Adicionalmente, há interesse na tecnologia pela demanda de viajantes e militares com destino às áreas endêmicas, justificando também o envolvimento das agências da marinha e exército.

Por fim, ressalta-se que não se busca explorar os resultados dos ensaios clínicos, seus limites e/ou possibilidades. Além de não ser o foco do estudo, acredita-se que não é possível avaliar e comparar a superioridade de uma candidata à tecnologia em relação à outra por não existir vacina licenciada contra a dengue.

O estudo volta-se à identificação das candidatas que se encontram em ensaios clínicos e instituições que investiram e estão investindo nessas tecnologias. Independente do

licenciamento da vacina ocorrer nos próximos anos os conhecimentos gerados ao longo do desenvolvimento das candidatas seja pelas falhas ou êxitos aumentam as chances de obtenção de uma vacina segura e eficaz contra a doença.

DISCUSSÃO

Com o intuito de obter novos produtos, as empresas farmacêuticas multinacionais têm acumulado competências na prospecção, aquisição e integração de conhecimentos tecnológicos quando há potencial mercado consumidor e indícios de que os conhecimentos em relação às tecnologias em questão funcionam.

De acordo com a abordagem evolucionista, as empresas têm diferentes bases de conhecimento e, portanto, conhecimentos específicos baseados em suas experiências. A introdução de uma nova vacina no mercado é um processo caro, complexo e incerto no qual são necessárias diferentes habilidades para avançar de um estágio ao outro, que vão desde a pesquisa, produção-piloto de pequenos lotes das vacinas para os testes pré-clínicos e clínicos e sua produção e distribuição em escala. Poucas empresas no mundo têm a capacidade de realizar todas as etapas necessárias para obtenção e comercialização de uma nova vacina (BUCKLAND, 2005).

Por ser um setor baseado em ciência, as expertises para o desenvolvimento de vacinas estão distribuídas entre diferentes atores. Adicionalmente, as colaborações ampliam a capacidade de inovação das empresas através da internalização de novas competências em suas rotinas. Esse processo faz com que as empresas se mantenham competitivas e garantam a apropriabilidade dos investimentos feitos por elas ou por outros, viabilizando o alcance de seus propósitos específicos.

Destaca-se que a Sanofi, GSK e Merck & Co possuem respectivamente 23%, 18% e 17% das vendas de vacinas no mercado mundial. Ou seja, somente essas três empresas detêm 58% do mercado global de vacinas (PhRMA, 2013). Levando-se em consideração que nenhuma das candidatas à vacina tetravalente contra dengue foi originada por essas empresas, os achados convergem com as afirmações de que nem sempre as empresas mais bem-sucedidas são as mais inovadoras, mas as que conseguem minimizar os riscos e incertezas associados ao processo de inovação (TEECE, 1986; FAGENBERG, 2004).

Como as empresas são limitadas por suas rotinas e conhecimentos (TEECE, 1986), durante o processo de inovação testam conhecimentos internamente e adquirem capacidades.

Através das parcerias, as empresas farmacêuticas multinacionais têm sido as mais hábeis na absorção de conhecimentos, habilidades, recursos financeiros e infraestrutura quando comparadas às demais empresas.

Na literatura há consenso de que geralmente as invenções são oriundas de universidades ou institutos públicos de pesquisa, enquanto a inovação é conduzida por empresas. Em virtude de o corpo de conhecimentos e informações no setor de vacinas estar distribuído entre diferentes instituições, a divisão do trabalho durante as distintas fases de desenvolvimento da tecnologia pode ser até desejável. Segundo Arora e Gambardella (1994), se os direitos de propriedade intelectual fossem adaptados à divisão do trabalho inovador, essa divisão poderia ser socialmente desejável, pois permitiria que as organizações, públicas ou privadas, se especializassem nas atividades em que são comparativamente melhores.

Concorda-se que há necessidade de as empresas farmacêuticas conduzirem as fases mais avançadas de desenvolvimento de novas vacinas, pois historicamente elas têm mostrado competência e eficiência para viabilizar a aplicação dos conhecimentos acumulados com vistas à obtenção de novas vacinas devido às suas habilidades específicas. Adicionalmente, existe a necessidade de compartilhamento de riscos e recursos para que a vacina alcance o mercado.

O compartilhamento de conhecimentos gerados por instituições públicas e privadas através de redes, alianças e parcerias é desejável para redução de custos e de tempo para introduzir uma nova vacina no mercado. Contudo, questiona-se o fato de que, após a obtenção das novas vacinas, as empresas privadas são as únicas recompensadas, já que não foram as únicas a alocarem recursos no processo de inovação. Katz e Martin (1997) colocam algumas reservas à ênfase excessiva na necessidade de colaboração para alcance de inovações, pois os custos das colaborações precisam ser computados.

Com argumentos pautados nos altos investimentos e riscos associados à pesquisa e desenvolvimento (P&D), são concedidos direitos de monopólio às empresas farmacêuticas, que passam a ter controle absoluto sobre os preços das vacinas em virtude da falta de concorrência. No caso apresentado, quatro das sete candidatas à vacina tetravalente contra dengue foram inicialmente desenvolvidas com recursos exclusivamente públicos, que são as originadas por agências governamentais americanas.

Não raro as empresas farmacêuticas passam a investir na obtenção de novas tecnologias após um longo período de riscos e investimentos terem sido assumidos pelo Estado (MAZZUCATO, 2011). No caso da obtenção de uma vacina tetravalente contra dengue, desenvolvida inicialmente com recursos públicos, os custos da tecnologia serão mais

baixos? Haverá compartilhamento de lucros com o governo americano para que esses possam ser reinvestidos em outras pesquisas de interesses da sociedade? Provavelmente não.

Em geral, confirmou-se que as empresas farmacêuticas passaram a investir na obtenção de novas tecnologias após a etapa de maior risco e incerteza ter sido assumida pelo Estado, conforme aponta Mazzucato (2011). Isto tem promovido a emergência e estabelecimento de um padrão dominante, e a especialização de processos de produção que fazem com que as barreiras à entrada e competição no setor aumentem (ABERTHANY; UTTERBECK apud TIGRE, 2006).

Tendo em vista que a dengue tem maior incidência em países em desenvolvimento, espera-se que a tecnologia quando disponibilizada seja comercializada a preços que garantam a sua ampla utilização de acordo com as necessidades das populações.

CONSIDERAÇÕES

Os achados indicam que, no caso de candidatas à vacina tetravalente contra dengue em ensaios clínicos, há certa divisão do trabalho inovador. A fase inicial de desenvolvimento é conduzida por instituições governamentais e/ou empresas de base biotecnológica. Enquanto as fases seguintes de desenvolvimento ficam a cargo das empresas farmacêuticas multinacionais.

Com argumentos pautados nos altos investimentos e riscos associados à pesquisa e desenvolvimento (P&D), são concedidos direitos de monopólio às empresas farmacêuticas, que passam a ter controle absoluto sobre os preços das vacinas em virtude da falta de concorrência. No caso apresentado, quatro das sete candidatas à vacina tetravalente contra dengue foram inicialmente desenvolvidas com recursos exclusivamente públicos, que são as originadas por agências governamentais americanas.

Considera-se que além de o Estado estar envolvido propositadamente no desenvolvimento de tecnologias, ele precisa induzir políticas que estruturem o setor em direções que viabilizem o compartilhamento dos benefícios oriundos das inovações.

Sabe-se que a dinâmica de inovação em um dado setor é complexa, e que ela se relaciona a muitas variáveis. Por esses motivos recomenda-se que sejam conduzidos estudos adicionais que se debrucem sobre o tema de colaborações e seus custos para cada ator envolvido.

REFERÊNCIAS

AMARASINGHE, A.; WHICHMANN, O.; MARGOLIS, H.S.; MAHONEY, R.T. Forecasting dengue vaccine demand in disease endemic and non-endemic countries. *Human Vaccines* 6:9, 745-753; September 2010.

BAETAS, R.B.G; BOMTEMPO, J.V; QUENTAL, C. *Modelo para análise estratégica de indústrias baseadas em ciência*. RAE, v. 44, n. 4, p. 80-91, out./dez. 2004

BARRETO, ML; TEIXEIRA, MG. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estudos avançados*, São Paulo, v. 22, n. 64, p. 53-72, 2008.

BIOMEDICAL INDUSTRY ADVISORY GROUP. The Biomedical Research & Development Guide, 2006.

BOURI, N.; SELL, T.K.; FRANCO, C. et al. Return of Epidemic Dengue in the United States: Implications for the Public Health Practitioner. *Public Health Reports*, p. 259-266, v. 127, p. 259-266, 2012.

BUCKLAND, B.C. The process development challenge for a new vaccine. *Nature Medicine Supplement*, v. 11, n. 4, p. S16-S19, 2005.

CLINICAL TRIALS.GOV. Site: <http://www.clinicaltrials.gov/>

COLLER, B.G; CLEMENTS, D.E. Dengue vaccines: progress and challenges. *Current Opinion in Immunology*, 23, p. 391-398, 2011.

CRUNCHBASE. A Cambis company overview. Disponível em: <http://www.crunchbase.com/organization/acambis>. Acesso em 24 de março de 2014

DANKO, R.J; BECKETT, C.G.; PORTER, K.R. Development of dengue DNA vaccines. *Vaccine*, 29, p. 7261-7266, 2011.

DENGUE VACCINE INITIATIVE. Site: <http://www.denguevaccines.org/>

DOSI, G. *Mudança Técnica e Transformação Industrial: A teoria e uma aplicação à indústria de semicondutores*. Tradução de Carlos D. Szlak. Campinas, SP: Editora da Unicamp, 2006.

DOSI, G. Technological paradigms and technological trajectories: A suggested interpretation of the determinants and directions of technical changes. *Research Policy*, North-Holland Publishing Company, 11, p. 147-162, 1982.

EVALUATE. Takeda to Acquire Inviragen, Inc. Acesso em 27/11/2013. Disponível em <http://www.evaluategroup.com/Universal/View.aspx?type=Search&query=dengue>

FIERCE BIOTECH. Hawaii Biotech, Inc. Licenses Vaccine Technology from Merck & Co. Notícia divulgada em 01 de novembro de 2011. Disponível em: <http://www.fiercebiotech.com/press-releases/hawaii-biotech-inc-licenses-vaccine-technology-merck-co-inc>. Acesso em 20 de janeiro de 2014.

FIERCE PHARMA. Sanofi makes \$548M deal for Acambis. Notícia divulgada em 28 de julho de 2008. Disponível em: <http://www.fiercepharma.com/story/sanofi-makes-548mm-deal-acambis/2008-07-28>. Acesso em 28 de março de 2014.

FIERCE VACCINES. Site: <http://www.fiercevaccines.com/>

FINANCIAL TIMES. Prevention: Science is fighting the dengue war on four fronts. Notícia divulgada em 10 de outubro de 2012.

FRANCIS, D.; DOUGLAS, D.; MAHONEY, R. The manufacture and supply of dengue vaccine. Occasional paper 5, Seoul, jul. 2010.

GLOBAL FUNDING OF INNOVATION FOR NEGLECTED DISEASES (G-FINDER). Neglected Disease Research and Development: A Five Year Review, 2012

GUZMAN, M.G. et al. Dengue: A continuing global threat. *Nat Rev Microbiol*, 8 (12), 2010.

HAWAII BIOTEC. Site: <http://www.hibiotech.com/>

INVIRAGEN. Site: <http://www.inviragen.com/history.php>. Acesso em 30 de março de 2014.

INDEPENDENT. Sanofi buys Acambis for £276m. Notícia divulgada em 26 de julho de 2008. Disponível em: <http://www.independent.co.uk/news/business/news/sanofi-buys-acambis-for-163276m-877862.html>. Acesso em 28 de março de 2014.

KATZ, J.S.; MARTIN, B.R. What is Research Collaboration? *Research Policy*, v. 26, p.1-18, 1997.

LANDIM, A; Pimentel, V; GOMES, R; PIERONI, J.P. Tendências Internacionais e Oportunidades para o Desenvolvimento de Competências Tecnológicas na Indústria Brasileira de Vacinas. *BNDES Setorial*, 35, p. 189-232, 2012.

MAINSFIELD, E. Academic Research and Industrial Innovation. *Research Policy*, 20, p. 1-12, 1991.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Dengue. In: *Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Brasília: Ministério da Saúde, p.129-136, 2010.

MORAN, M; GUZMAN, J; ROPARS, A.L; ILLMER, A. The role of product development partnerships in research and development for neglected diseases. *International Health* 2, p. 114-122, 2010.

MOWERY, D.C.; NELSON, R.R.; SAMPAT, B.N.; ZIEDONIS, A.A. The growth of patenting and licensing by U.S. universities: an assessment of the effects of the Bayh-Dole act of 1980. *Research Policy*, 30, p. 99-119, 2001.

MOWERY, D.; ROSENBERG, N. The influence of market demand upon innovation: a critical review of some recent empirical studies. *Research Policy*, 8 (2), p. 102-153, 1979.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). NIH-developed candidate dengue vaccine shows promise in early-stage trial. Informação divulgada em 23 de janeiro de 2013. Disponível em: <http://www.nih.gov/news/health/jan2013/niaid-23.htm>.

NIGHTINGALE, P.; MAHDI, S. The evolution of pharmaceutical innovation. In Mazzucato, M.; Dosi, G. (Eds.) *Knowledge accumulation and industry evolution: the case of pharma-biotech*. Cambridge, UK; New York, Cambridge University Press, 2006

ORSENIGO, L.; DOSI, G.; MAZZUCATO, M. The dynamics of knowledge accumulation, regulation and appropriability in the pharma-biotech sector: policy issues. In Mazzucato, M.; Dosi, G. (Eds.) *Knowledge accumulation and industry evolution: the case of pharma-biotech*. Cambridge, UK ; New York, Cambridge University Press, 2006.

RESEARCH AND MARKETS. Competitor analysis: dengue virus vaccine. Disponível em: <http://www.researchandmarkets.com/reports/1208319>. Relatório adquirido em 05 de março de 2014.

PAVITT, K. The objectives of technology policy. *Science and Public Policy*, v. 14 (4), p. 182-188, 1987.

PHARMACEUTICAL RESEARCH AND MANUFACTURERS OF AMERICA (PhRMA). *Vaccine Fact Book*, 2013

SCHMITZ, J.; ROEHRIG, J.; BARRET, A.; HOMBACH, J. Next generation dengue vaccines: A review of candidates in preclinical development. *Vaccine* 29, p. 7276-7284, 2011.

SHEPARD, D.S et al. Economic Impact of Dengue Illness in the Americas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 84(2), p. 200–207, 2011. doi:10.4269/ajtmh.2011.10-0503

SHEPARD, D.S. The economic burden of dengue. *Dengue Matters*. Disponível em: <http://denguematters.info/content/issue-2-economic-burden-dengue>. Acesso em 26 de março de 2014.

SRINIVAS, S. Industrial development and innovation: some lessons from vaccine procurement. *World Development* Vol. 34, No. 10, pp. 1742–1764, 2006.

VICAL. Pipeline de Produtos. Disponível em: <http://www.vical.com/products/infectious-disease-vaccines/Dengue-vaccine/default.aspx>. Acesso em 30 de março de 2014.

TEIXEIRA, M.G; BARRETO, M.L; GUERRA, Z. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. *Informe Epidemiológico do SUS*, 8(4), p. 5-33, 1999.

VACCINE NATION. Site: <http://www.vaccination.org/>

WALTER REED ARMY INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH. Site: <http://www.wrnmmc.capmed.mil/About%20Us/SitePages/Mission.aspx>

WHITEHORN, J.; SIMMONS, C.P. The pathogenesis of dengue. *Vaccine* 29, p. 7221-7228, 2011.

WILSON, P. *Giving developing countries the best shot: an overview of vaccine access and R&D*. Oxfam International, Campaign for Access to Essential Medicines, Médecins Sans Frontières, 2010.

WHITEHEAD, S.S.; BLANEY, J.E.; DURBIN, A.P.; MURPHY, B.R. Prospects for a dengue virus vaccine. *Nature Reviews Microbiology* 5, p. 518–528, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *State of the art of vaccine research and development*. Initiative for vaccine research, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*. WHO Library, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Alert and Response: Impact of Dengue.

Disponível em : <http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/>. Acesso em 28 de março de 2014.

YAQUB, O. Knowledge accumulation and vaccine innovation: lessons from Polio and HIV/AIDS. Doctoral thesis, University of Sussex, 2010.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As políticas de saúde pública abarcam distintas esferas políticas, que vão desde políticas de pesquisa, desenvolvimento tecnológico e inovação, políticas de comércio internacional e leis de propriedade intelectual. Nesta perspectiva, o desenvolvimento e acesso a tecnologias de imunização precisam ser discutidos a partir de abordagens mais amplas e sistêmicas, que não se restrinjam a questões de demanda e mercado.

Em virtude da atual estrutura do setor, principalmente no que tange a aspectos de concentração de mercado, propriedade intelectual e de limitações técnicas que impedem a reprodução das vacinas, as empresas privadas tem certa liberdade para fixação de preços. A falta de garantia de preços acessíveis para as vacinas pela inexistência de concorrência, aliada à lacuna de esforços para obtenção de vacinas contra doenças que assolam as populações mais pobres do planeta, configuram um grande desequilíbrio entre os incentivos públicos e retornos sociais no setor.

Sabe-se que as empresas privadas ao investirem no desenvolvimento de uma nova vacina assumem riscos, principalmente na etapa de ensaios clínicos, mas o Estado também o faz à medida que investe em P&D. Investimentos diretos e indiretos que propiciam os avanços nos quais as tecnologias se baseiam. Adicionalmente, além dos investimentos diretos e indiretos em P&D, é o Estado que provê os mecanismos institucionais para garantir a apropriação de lucros resultantes das invenções, via sistema de propriedade intelectual.

Investimentos governamentais e políticas públicas voltadas ao estímulo, desenvolvimento e provimento de vacinas são essenciais e devem continuar a ser feitos, além das parcerias entre os setores público e privado. As empresas farmacêuticas multinacionais são atores importantes, pelas competências acumuladas na coordenação e integração de distintas fases no processo de desenvolvimento, licenciamento, produção e distribuição de vacinas.

As lógicas privada e das necessidades de saúde precisam ser articuladas. Por este motivo, defende-se a emergência de novos modelos de inovação no setor para contrapor-se ao discurso dominante que tende a reproduzir modelos lineares de progresso tecnológico que tomam o Estado como apenas financiador de pesquisa e desenvolvimento tecnológico ou responsável pela minimização de falhas de mercado. Tais abordagens não serão capazes de promover o desenvolvimento e provimento de vacinas de acordo com as necessidades de saúde das populações.

Os achados empíricos relacionados à uma vacina inovadora, que no caso voltam-se ao desenvolvimento inicial e intermediário de candidatas à vacina contra dengue, apontam certa divisão do trabalho no qual os governos e empresas de base biotecnológica iniciam o desenvolvimento e as empresas farmacêuticas multinacionais assumem a fase de ensaios clínicos.

O compartilhamento de conhecimentos gerados por instituições públicas e privadas através de redes, alianças e parcerias é desejável para redução de custos e de tempo para introduzir uma nova vacina no mercado. Contudo, questiona-se o fato de que, após a obtenção da tecnologia, as empresas privadas são as únicas recompensadas.

Sabe-se que a dinâmica de inovação no setor de vacinas abarca um grande número de variáveis, devido à complexidade da base de conhecimentos científicos, tecnológicos e gerenciais necessários que requerem acumulação de uma série de competências. A interdependência entre atores e complexidade do setor de vacinas precisa ser discutida para o delineamento de políticas públicas que abordem a obtenção de novas vacinas e melhoria das existentes a partir de arranjos institucionais que direcionam os esforços e colaborações em direções socialmente mais justas, inclusivas e democráticas.

Lembra-se ainda que estratégias de competição e cooperação internacional para o desenvolvimento e provimento de vacinas ao redor do mundo reduziriam a carga de doenças, e em alguns casos poderia erradicá-las, gerando externalidades sociais e econômicas de alcance global.

Neste sentido, defende-se que a dinâmica de inovação no setor precisa articular a abordagem sistêmica da inovação às políticas globais de saúde, cujas consequências sociais, econômicas, políticas e éticas deverão ser objeto de estudos futuros.