

**MESTRADO  
ECONOMIA**

**MERCADO DE VACINAS:  
CONCORRÊNCIA, MUDANÇA DE  
ESTRUTURA E POLÍTICAS  
PÚBLICAS**

Joana Isabel Cortesão Carvalho

**M**

2021



---

MERCADO DE VACINAS: CONCORRÊNCIA, MUDANÇA DE  
ESTRUTURA E POLÍTICAS PÚBLICAS

**Joana Isabel Cortesão Carvalho**

---

Dissertação  
Mestrado em Economia

---

Orientado por  
**Professor Doutor Nuno Sousa Pereira**

---

2021

## **Agradecimentos**

Primeiramente, quero agradecer à minha família pela motivação e apoio que me proporcionaram desde o início da minha formação universitária.

E um agradecimento especial, ao Professor Nuno Sousa Pereira, pela sua disponibilidade e orientação, motivação e partilha de conhecimento.

## Resumo

Ao longo dos últimos anos, as vacinas têm possibilitado o combate de diversas doenças infecciosas. O mercado destes produtos tem características específicas e grande incerteza, quer do lado da oferta, como da procura. A oferta de vacinas é normalmente caracterizada pelo reduzido número de produtores, elevados encargos de produção e I&D, e um forte ambiente de fusões e aquisições. O objetivo deste estudo é caracterizar a procura e oferta de vacinas e as suas tendências, estudar o caso das vacinas contra a gripe sazonal e analisar os fatores que influenciam a saída das vacinas do mercado. Em particular, analisa-se se o surgimento de novos surtos contagiosos no presente milénio tornou o mercado mais atraente para os produtores. Este estudo será realizado através de uma análise de sobrevivência, com uma regressão *complementary log-log*, aplicado às vacinas do mercado norte americano, entre 1901 e 2020. Uma das conclusões foi que ocorreu uma importante mudança de estrutura de mercado como consequência do aumento de ameaças de doenças infecciosas.

**Códigos JEL:** H51, I11, I12, I15

**Palavras-chave:** Vacinas, oferta de vacinas, procura de vacinas, políticas públicas de vacinação

## ***Abstract***

In the last decades, Over the past few years, vaccines have made it possible to fight various infectious diseases. The market for these products has specific characteristics and great uncertainty, both on the supply and on the demand. Vaccine supply is typically characterized by a small number of producers, high production costs and R&D, and a strong merger and acquisition environment. The purpose of this study is to characterize the demand and supply of vaccines and their trends, to study the case of vaccines against seasonal flu and to analyze the factors that influence the withdrawal of vaccines from the market. In particular, it analyzes whether the emergence of new contagious outbreaks in the present millennium has made the market more attractive to producers. This study will be carried out through a survival analysis, with a complement log-log regression, applied to vaccines in the North American market, between 1901 and 2020. One of the main conclusions was that there was an important change in the market structure as a consequence of the increasing threats of infectious diseases.

**JEL codes:** H51, I11, I12, I15

**Keywords:** Vaccines, vaccine supply, vaccine demand, public vaccination policies

## Índice

Agradecimentos .....	i
Resumo .....	ii
<i>Abstract</i> .....	iii
Índice.....	iv
Índice de gráficos.....	vi
Índice de tabelas.....	vii
Lista de acrónimos.....	viii
1. Introdução .....	1
2. Revisão de literatura .....	2
2.1 As vacinas .....	2
2.1.1 Contexto histórico .....	2
2.1.2 Oferta de vacinas .....	4
2.1.2.1 Estrutura de custos .....	5
2.1.2.2 Poucos produtores de vacinas.....	5
2.1.2.3 Ambiente de fusões e aquisições .....	8
2.1.2.4 Políticas direcionadas à oferta de vacinas.....	9
2.1.3 A procura .....	12
2.1.3.1 Políticas direcionadas à procura de vacinas.....	13
2.1.4 Os preços .....	15
2.1.5 O valor das vacinas.....	17
2.1.6 Adesão à vacinação.....	19
2.1.7 <i>Stakeholders</i> .....	22
2.1.7.1 Organizações de regulação .....	22
2.1.7.2 Distribuição.....	23
2.1.7.3 Organizações supranacionais .....	23
3. O caso da vacina contra a gripe sazonal .....	26

4. Metodologia e Dados.....	33
4.1 Recolha e seleção de dados.....	33
4.2 Metodologia e Modelo Econométrico.....	35
5. Apresentação, análise e discussão de resultados.....	41
5.1 Estatísticas descritivas.....	41
5.2 Resultados.....	46
5.3 Discussão.....	49
6. Conclusão.....	54
Referências bibliográficas.....	55
Anexos.....	71

## **Índice de gráficos**

Gráfico 1 – Volume de fusões e aquisições do mercado global de vacinas.....	9
Gráfico 2 - Evolução da taxa de cobertura mundial .....	20
Gráfico 3 - Taxa de cobertura da vacina contra a gripe, em idosos, na Europa e EUA.....	30
Gráfico 4 - Número de vacinas por tipo de doença que previnem, de 1901 até 2020.....	41
Gráfico 5 - Evolução temporal do número de concorrentes.....	43
Gráfico 6 - Número de produtos que entram e saíram do mercado .....	44

## **Índice de tabelas**

Tabela 1 - Segmentação das vacinas contra a gripe e exemplos .....	27
Tabela 2 - Empresas que fabricam vacinas contra a gripe sazonal.....	29
Tabela 3 - Lista de variáveis independentes.....	36
Tabela 4 - Estatísticas descritivas .....	45
Tabela 5 -Resultados da regressão.....	47

## **Lista de acrónimos**

ACIP – *Advisory Committee on Immunization Practices*

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

I&D – Investigação e Desenvolvimento

IHH – Índice de Herfindahl-Hirschman

M&A – *Mergers and Acquisitions* (Fusões e Aquisições)

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAHO – *Pan American Health Organization*

RNB – Rendimento Nacional Bruto

UNICEF – *United Nations International Children's Emergency Fund*

VFC – *Vaccines for Children Program*

VICP – *National Vaccine Injury Compensation Program*

## 1. Introdução

A vacinação é um dos principais métodos de prevenção, imunização e erradicação de doenças infecciosas, sendo uma das tecnologias com maiores níveis de custo-benefício (Sloan, 2012). O funcionamento do mercado de vacinas, quer o lado da procura, quer o lado da oferta, tem características e mecanismos específicos, devido ao reduzido número de produtores e à redução do número de vacinas licenciadas, o que poderá criar graves problemas de escassez e acesso (Muzumdar & Cline, 2009).

As doenças infecciosas emergem e reaparecem ao longo do tempo e tudo indica que esta guerra contra vírus, bactérias e micróbios será constante (Stern & Markel, 2005). A recente pandemia, causada pelo vírus SARS-COV-2, comprova que, a qualquer momento, uma nova doença contagiosa pode surgir. É importante referir que este não é apenas um problema dos países em desenvolvimento, mas igualmente de países desenvolvidos, especialmente devido à diminuição das taxas de vacinação e à liberdade de circulação de pessoas entre países (McElligott & Berndt, 2014).

O presente estudo é uma atualização do estudo realizado por Danzon e Pereira (2011), sobre os fatores que influenciaram a probabilidade de uma vacina sair do mercado americano, entre 1901 e 2003. A mesma análise é agora alargada até 2020, com a consideração de novos fatores e testando a se ocorreu de mudança de estrutura no período mais recente, como resultado do aparecimento de novos surtos e doenças contagiosas.

O conhecimento do mercado, especialmente da oferta e como esta reage a adversidades externas, à competição e à regulamentação é fundamental para decisores políticos, de saúde e instituições de regulação, bem como para as próprias empresas deste mercado ou que nele intervêm. Esta temática adquiriu acuidade adicional nos tempos mais recentes devido à enorme importância das vacinas contra a COVID-19.

Este trabalho inicia-se com uma análise da revisão da literatura sobre as vacinas e o seu mercado (procura, oferta, valor, preços e *stakeholders*). Segue-se uma breve análise focada no mercado da vacina contra a gripe sazonal. Por fim, será realizado um estudo econométrico, nomeadamente um modelo de sobrevivência, onde se analisa os fatores que influenciam o risco de saída de uma vacina do mercado dos EUA, entre 1901 e 2020.

## **2. Revisão de literatura**

### **2.1 As vacinas**

#### **2.1.1 Contexto histórico**

Na década 90 do século XVIII, Eduard Jenner desenvolveu a primeira vacina, a vacina contra a varíola, descoberta considerada como uma grande promessa da medicina (Stern & Markel, 2005). Anos mais tarde, Louis Pasteur definiu vacina como “a suspensão de micro-organismos (geralmente atenuados) ou inativados ou frações administradas para induzir imunidade e prevenir doenças infecciosas ou as suas sequelas”, mas este conceito tem vindo a ser aprimorado de acordo com a evolução e a experiência científica (Sinclair & Latham, 2014; Stern & Markel, 2005).

Desde o século XVIII, os governos consideram a vacinação como um assunto de elevado relevo e um compromisso para com a população e a sua saúde. O investimento neste método preventivo, efetuado de forma distinta de país para país, era inicialmente uma questão de honra, mas, com o maior conhecimento sobre as vantagens das vacinas, tornou-se uma preocupação em termos de saúde, de segurança social, de proteção e produtividade (Stern & Markel, 2005).

No século XX foram desenvolvidas vacinas para as grandes doenças infecciosas, como a difteria, o tétano, a gripe, a poliomielite e o sarampo. Porém durante a Segunda Guerra Mundial as vacinas perderam relevância, dada a descoberta de antibióticos e outros medicamentos para o tratamento de algumas dessas doenças. Aproximadamente em 1970, as vacinas começaram a ser alvo de mais pesquisas e inovação (Sinclair & Latham, 2014). O final desse século ficou marcado pelas descobertas de biologia molecular e genética que permitiram uma melhor compreensão sobre os patogénicos (Rodrigues & Plotkin, 2020).

Graças à vacinação, inúmeras vidas foram salvas (Muzumdar & Cline, 2009) e foi possível um controlo de doenças (Myers, 2015). Contudo, McKinlay e McKinlay (1977), através da análise da redução da taxa de mortalidade do século XX, nos Estados Unidos da América (EUA), concluem que a introdução de vacinas não foi o principal fator da redução da mortalidade, mas sim fatores não médicos, como a higiene, o saneamento, a alimentação, entre outros.

Atualmente as vacinas podem ser classificadas em dois tipos: as tradicionais (com os micro-organismos atenuados, inativados ou derivados) e as modernas, que envolvem

conhecimentos mais recentes, como a genética molecular (Sinclair & Latham, 2014). Já a Organização Mundial de Saúde (OMS) separa as vacinas em três categorias: as vacinas tradicionais, as vacinas inovadoras (para novas doenças ou/e com novos métodos científicos) e as vacinas direcionadas, que são para regiões específicas do mundo e determinados surtos (WHO, 2019).

As vacinas têm características muito específicas. Trata-se de um produto biológico, com origem em organismos vivos, o que lhes confere maior complexidade, fragilidade e incerteza na pesquisa e produção, dado que a matéria-prima biológica está mais exposta a variabilidades (contaminação, temperatura e crescimento da cultura de células) (Speck, 2009). É necessário assegurar que as vacinas são seguras e eficazes e, por esse motivo, passam por várias fases de desenvolvimento, de testes e ensaios clínicos, até à aprovação por autoridades competentes, à sua produção e comercialização em massa (Waye et al., 2013). A própria produção está sujeita a um controlo regulamentar muito mais apertado do que a generalidade dos restantes produtos farmacêuticos.

A verdade, é que, apesar dos desenvolvimentos científicos, a vacinação ainda não chega a todos e ainda se luta para atingir a cobertura universal. Nos países desenvolvidos surgem questões de hesitação e movimentos anti vacinação, enquanto que nos países em desenvolvimento existem deficiências e desigualdade no acesso (Boven & Lier, 2016). Existe, ainda, um longo caminho para se atingir a cobertura universal de vacinação, sendo necessária a cooperação de todos os intervenientes da indústria, decisores políticos e população em geral para se alcançar este propósito (Kalantari et al., 2020).

### 2.1.2 Oferta de vacinas

Por meio da vacinação é atualmente possível prevenir mais de 25 doenças, como a difteria, o tétano, a coqueluche, a hepatite B, a hepatite A, a gripe, a varicela, o sarampo, a papeira, a rubéola, o papiloma vírus humano, entre outras. Segundo a OMS, em 2019, existiam mundialmente mais de uma centena de organizações, privadas e/ou públicas, que fabricavam vacinas (WHO, 2020a).

O número de doenças que se pode prevenir por meio da vacinação, provavelmente, aumentará durante o século XXI, pelo desenvolvimento de novas vacinas terapêuticas, que apoiem e ajudem no tratamento de doenças (Myers, 2015), pela criação das vacinas para a SIDA e para a malária (Stern & Markel, 2005), pela emergência de vacinas para apoiar o combate à resistência antimicrobiana (Rappuoli et al., 2014), assim como de novas vacinas para doenças “do viajante”, dado o estilo de vida da sociedade atual, a liberdade de circulação e a globalização (Lau & Gherardin, 2007). Ainda assim, novas doenças infecciosas surgirão e outras reaparecerão. A OMS está atenta aos patogênicos que podem criar surtos mundiais, destaca-os e divulga-os para que a comunidade científica os possa investigar (Sweileh, 2017).

Da mesma forma, também irá ocorrer a atualização e modernização das vacinas já existentes. A inovação e investigação irão contribuir para dinamizar este mercado, através da introdução de novos produtos (substituem as vacinas já existentes ou para “novas” doenças) e novas tecnologias de produção e desenvolvimento (Rauch et al., 2018a).

A indústria global de vacinas pode ser dividida em três segmentos: grandes empresas multinacionais, empresas dos países em desenvolvimento e pequenas empresas de biotecnologia e de nicho. O primeiro segmento produz 20% do volume de vacinas globais e possui 80% do valor do mercado, enquanto que os outros segmentos produzem os restantes 80% do volume de vacinas, produzindo em quantidade e a baixos custos (Calnan & Douglass, 2020).

As principais características da oferta neste mercado são a pesada estrutura de custos e o número reduzido de produtores de vacinas.

Se este era considerado um mercado pouco atrativo, nos últimos anos, com o aumento de ameaças de doenças infecciosas, o valor do mercado global aumentou substancialmente (Calnan & Douglass, 2020). Segundo a OMS, o valor do mercado de vacinas era, em 2018,

de 26 mil milhões de dólares (WHO, 2019), subiu para 33 mil milhões em 2019 (WHO, 2020b), sendo de esperar que a tendência de crescimento se mantenha.

### **2.1.2.1 Estrutura de custos**

Os custos fixos têm um peso elevado nos custos totais das empresas produtoras de vacinas, especialmente devido à complexidade e imprevisibilidade de transformação de organismos vivos em componentes de vacinas, os elevados controlos de qualidade, e os elevados custos de produção e de Investigação & Desenvolvimento (I&D) (Bragesjö & Hallberg, 2011). Adicionam-se a estes os custos de regulação, controlo (de qualidade, de eficácia e de pureza), *upgrades* nos processos e materiais produtivos, e ainda, os custos de expansão da produção e instalações (Danzon et al., 2005). A estes podem ainda ser acrescidos custos de responsabilidade, como indemnizações e processos judiciais. Estes custos foram alvo de discussão e contestação pelos produtores de vacinas quando, em 1966, foi adotada a responsabilidade objetiva ou *strict liability*, onde o “causador” do dano é responsabilizado mesmo que não seja culpado e tenha exercido todos os cuidados possíveis na produção e venda do produto (Compton & Compton, 1990).

Por fim, há um elevado custo de oportunidade, que resulta da morosidade e do elevado investimento necessário para o desenvolvimento de uma vacina (entre 10 a 15 anos). Tal deve-se às exigências das diversas fases envolvidas, que requerem identificar a doença e a sua incidência, estudar biológica e geneticamente, realizar testes pré-clínicos, ensaios clínicos, testes de qualidade, entre outros (Speck, 2009).

A estrutura de custos é diversificada e um dos desafios dos *players* da oferta é compreendê-la e aplicar modelos de custos de forma a reduzi-los e otimizá-los (Sinclair & Latham, 2014).

### **2.1.2.2 Poucos produtores de vacinas**

O número de empresas produtoras de vacinas tem vindo a diminuir ao longo do tempo. Por um lado, as fusões e aquisições (M&A) reduziram o número de produtores, criando empresas de grande dimensão, focadas na globalização, no desenvolvimento de novas vacinas e com estratégias agressivas de proteção da propriedade intelectual. Por outro, o setor público, que até ao final do século XX produzia vacinas para consumo interno, deixou de aceder ao

conhecimento, não tendo capacidade de suportar os elevados custos de produção inerentes a pequenos volumes (Blume, 2017).

A entrada neste mercado depende de diversos fatores e barreiras, como o tamanho e retorno de investimentos e custos, a sensibilidade à entrada de concorrentes, a probabilidade de substituição do produto, a eficiência dos produtos instalados no mercado, vantagens e falhas dos participantes anteriores (Carree & Thurik, 1996; Disney et al., 2003). Envolve, ainda considerações estratégicas, tais como a maturidade, viabilidade e aceitabilidade do mercado, a diferenciação e vantagens competitivas, a entrada no mercado público ou privado e capacidade de fabrico e distribuição (Allary & Edwards, 2008).

Por outro lado, a decisão de saída também é explicada por inúmeros fatores, como a canibalização e competição entre empresas, a redução da procura, a idade, o tamanho da empresa, características específicas do setor e dinâmica da procura (Carree & Thurik, 1996; Disney et al., 2003).

Em investigações mais recentes as razões apontadas para a saída gradual das empresas do mercado são, nomeadamente, o pequeno tamanho do mercado das vacinas – reduzido número de utilizações ao longo da vida comparado aos medicamentos –, a concentração da atividade em torno das grandes empresas farmacêuticas que adquirem e fundem-se com produtoras de vacinas, a redução do mercado privado, o crescimento da aquisição centralizada pelos governos e organizações supranacionais com a conseqüente redução do preço de venda, elevados custos de desenvolvimento – I&D, tecnologia, mão-de-obra, matéria prima, investimentos de capital, regulação e controlo –, problemas de responsabilidade (processos judiciais e indemnizações), reembolsos baixos e inconstantes dos seguros (em países com sistemas de saúde baseados em seguros privados), infraestruturas de suporte e armazenagem fracas, a incerteza da procura e, finalmente, a descredibilização e desvalorização das vacinas por parte das populações (Offit, 2005; Pauly, 2005).

Alguns autores consideram essas decisões estão relacionadas, ou seja, a saída influencia novas entradas, e o vice-versa (Carree & Thurik, 1996; Disney et al., 2003).

Danzon et al. (2005) apontam que a dinâmica competitiva do mercado converge para a criação de um monopólio ou oligopólio. Dado que uma vacina é substituída quando surge uma de qualidade superior, essa passa a ser preferida pelos agentes de saúde e domina o mercado. A coexistência de vários produtos idênticos concorrentes levaria à queda dos preços e, conseqüentemente, à saída de empresas do mercado. Coleman et al. (2005) referem

que os preços reduzidos e as pressões para os baixar desincentivam as empresas a produzir, pois não recuperam os investimentos realizados. De forma a compensar os preços baixos, as empresas procuram aumentar o poder de mercado, conduzindo a situações de monopólio/oligopólio. No entanto, esta estrutura de concentração, pode conduzir a uma produção insuficiente, que se reflete em falhas de abastecimento e numa população não imunizada (Danzon & Pereira, 2011).

Mais recentemente, Allary e Edwards (2008) referem que a evolução tecnológica desencadeou uma transformação do modelo de negócio, que torna este setor mais atrativo, com custos em I&D igualmente elevados, com foco comercial nos países desenvolvidos e preços *premium*.

Outros estudos reforçam a ideia de que o mercado sofreu alterações. Hwang e Kesselheim (2016) realçam que pequenas e médias empresas têm sido as responsáveis por grande parte da I&D das novas vacinas. Em 1990, existiam 8 empresas a realizar ensaios clínicos relativos a vacinas, mas, em 2012, esse número subiu para 34. Com a evolução tecnológica e o surgimento de novos surtos, as empresas perceberam que o risco e os custos de I&D são semelhantes aos dos medicamentos e que é possível produzir vacinas que são um sucesso comercial, com preços crescentes e ampla penetração do mercado.

As empresas produtoras de vacinas de países emergentes também têm contrariado a monopolização do mercado, procurando renovar o mercado de vacinação global e aumentar a qualidade, a disponibilidade e a acessibilidade deste produto. Em 2012, a Rede de Fabricantes de Vacinas dos Países em Desenvolvimento tinha 37 membros (Pagliusi et al., 2013), mas atualmente conta já com 43, de 14 países menos desenvolvidos, da Ásia, do Médio Oriente, de África e da América Latina (DCVMN, 2021; Hayman & Pagliusi, 2020). Em 2018-19, estes países produziram cerca de 3,5 mil milhões de doses de vacinas (Pagliusi et al., 2020). Estas são de alta qualidade e representam 50% das vacinas adquiridas pela *United Nations International Children's Emergency Fund* (UNICEF), ou seja, 2,36 mil milhões doses de vacinas (Hayman & Pagliusi, 2020).

O crescimento destas empresas resulta de um espírito altamente cooperativo e sinérgico, e do apoio de importantes instituições de saúde global, como a OMS, a UNICEF e o GAVI (Pagliusi et al., 2013).

Mais recentemente, estes países têm trabalhado ativamente para a descoberta e produção de vacinas contra a COVID-19. Pagliusi et al. (2020) consideram que, com a cooperação global

e dos produtores de vacinas, existe capacidade para produzir e fornecer esta vacina mundialmente e, assim amenizar o impacto desta pandemia.

### 2.1.2.3 Ambiente de fusões e aquisições

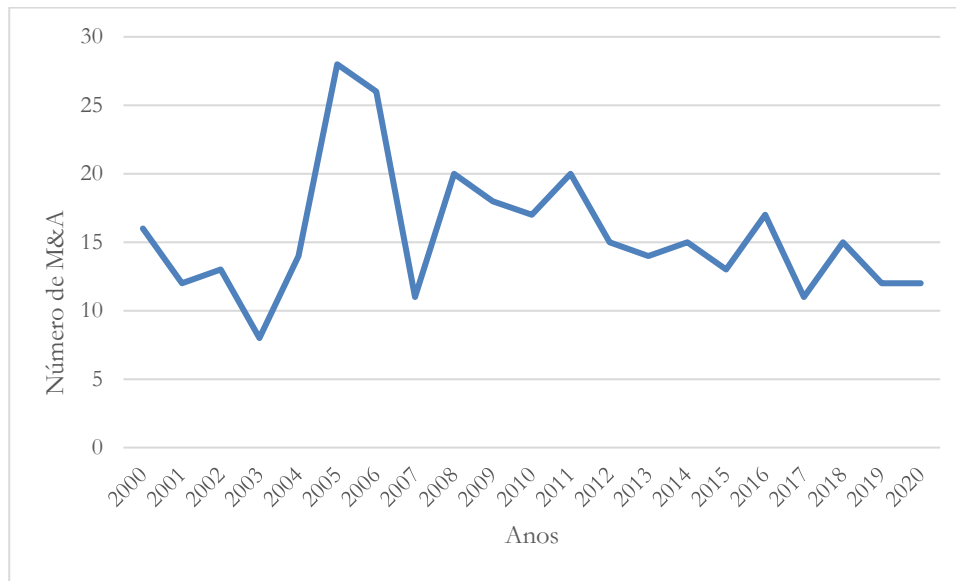
A prática de M&A é frequente na indústria farmacêutica. Os principais objetivos das grandes farmacêuticas nestes processos são potenciar a inovação – aumentando a produtividade de I&D, com custos e risco mais reduzidos –, introduzir diversificação, combater a expiração de patentes, aumentar e preencher falhas de produtos do seu portfólio e penetrar novos mercados (Danzon et al., 2007; Khetan, 2020; Sowlay & Lloyd, 2010). Em suma, procuram alcançar objetivos estratégicos de maior eficiência, usufruto de economias de escala, aquisição de inovação e conhecimento e redução do risco de I&D (Danzon et al., 2007).

Nesta indústria podem ocorrer mega-fusões ou mega-aquisições, quando as grandes farmacêuticas fundem ou adquirem outras de tamanho semelhante, permitindo-lhes o reforço dos seus portefólios, o usufruto de economias de escala e a redução de custos. Já as M&A de menor dimensão ocorrem quando empresas de grande dimensão têm como *targets* empresas mais pequenas, como empresas de biotecnologia (Baillieu, 2021).

Recentemente, os *targets* desta estratégia são essencialmente pequenas empresas de biotecnologia, particularmente as que desenvolvem produtos pouco vulneráveis à competição de genéricos, que ainda existem nos portefólios e *pipelines* de outras empresas, com mercados-alvo bem definidos e com elevadas barreiras técnicas e regulatórias, como é o caso das vacinas (Sowlay & Lloyd, 2010). Caso os testes e ensaios clínicos tenham resultados positivos, realizam parcerias, vendem a propriedade intelectual ou são adquiridas por grandes farmacêuticas (Douglas & Samant, 2018), porque a grande maioria não tem capacidade de produção, distribuição, vendas ou marketing e precisam de suporte externo (Douglas & Samant, 2018; Khetan, 2020; Sowlay & Lloyd, 2010).

Os mecanismos de M&A podem também ser influenciados por fatores macroeconómicos, como valorização da moeda, preço das ações e a evolução do Produto Interno Bruto (Boateng et al., 2014; Ibrahim & Raji, 2018), e por fatores políticos, como a incerteza política (monetária, orçamental e fiscal), a regulamentação (Bonaime et al., 2018) e relações políticas entre países. Por exemplo, a fusão entre a AstraZeneca e a Pfizer não se realizou, em 2014, por confronto político entre EUA e Reino Unido (Baillieu, 2021).

**Gráfico 1** – Volume de fusões e aquisições do mercado global de vacinas



Fonte: ZEPHYR (2021)

Através do Gráfico 1 verificamos que, nos últimos 20 anos, ocorreram, em média, 16 negócios de aquisição no mercado de vacinas de consumo humano por ano. Note-se que, em 2005 e 2008, o número de negócios foi mais elevado, que coincidindo com a pandemia de gripe das aves e com a pandemia de gripe suína, respetivamente.

A pandemia da COVID-19, a incerteza económica global e as recentes tensões comerciais entre a China e os EUA, levam Baillieu (2021) a esperar que o volume de M&A diminua na generalidade das indústrias. Na indústria farmacêutica, no entanto, tal não ocorreu, dado o envolvimento ativo no combate à pandemia, particularmente através desenvolvimento de vacinas e medicamentos.

#### **2.1.2.4 Políticas direcionadas à oferta de vacinas**

As políticas de oferta de vacinas são direcionadas a diversas vertentes, nomeadamente a I&D, garantir a produção, analisar os problemas que os produtores enfrentam e agilizá-los.

A oferta de vacinas pode ser afetada por diversos fatores. Para que este mercado não incorra em falhas de abastecimento, abandono de empresas, produtos obsoletos e consiga responder às necessidades, é fundamental que o Estado esteja atento e tome medidas que podem combater as falhas emergentes.

As empresas privadas podem restringir a produção e I&D, devido à falta de incentivos, ao facto de as doenças envolvidas estarem localizadas em países de baixos rendimentos, à necessidade de elevados investimentos em I&D e ao grande poder de negociação dos grandes países (Kremer, 2000a).

Para contrariar esta tendência, podem ser instituídos incentivos que conduzam ao surgimento de novos produtos e produtores. As estratégias “*push*” procuram incentivar a pesquisa de novas vacinas, através de bolsas e financiamento de I&D, parcerias público-privadas, reembolso de custos para acelerar o desenvolvimento de vacinas, tendo como objetivo a redução dos custos de I&D (Kremer, 2000a, 2000b; Muzumdar & Cline, 2009).

Já os mecanismos “*pull*” estimulam a seleção de vacinas viáveis e em desenvolvimento avançado, recompensam a efetiva criação da vacina, através de compromissos de pré-compra e programas de compra universal, procurando garantir o retorno sobre o investimento e o sucesso comercial (Kremer, 2000a, 2000b; Muzumdar & Cline, 2009). Esta última estratégia foi aplicada ao desenvolvimento da vacina para a COVID-19, através de financiamentos e pré-compra de vacinas, ainda antes destas estarem aprovadas, com o objetivo de acelerar o processo de I&D (Snyder et al., 2020; Torjesen, 2020).

Mas estes mecanismos enfrentam problemas, como a assimetria de informação entre investigadores e investidores, risco moral na seleção de “bons” projetos, dificuldade de monitorização ou alocação ineficiente de recursos (Kremer, 2000a, 2000b; Muzumdar & Cline, 2009).

Grabowski (2005) sugere aliar a utilização dos dois estímulos, à semelhança do que acontece para a I&D de medicamentos para doenças raras, para se obter melhores resultados. Contudo, para qualquer programa de apoio à I&D ter sucesso, a cooperação entre todos os *stakeholders* do mercado é crucial.

Towse e Firth (2020) referem que existem diferenças na aplicabilidade destas políticas entre países de acordo com o seu nível de desenvolvimento. As farmacêuticas dos países ricos procuram desenvolver vacinas direcionadas a doenças que afetam as populações destes países. As estratégias “*push*” mais adequadas serão o apoio de instituições públicas na I&D reduzindo os preços e as falhas. Por outro lado, o poder de compra destes países, já são, em si mesmo, uma estratégia “*pull*”. O mesmo não ocorre nos países menos desenvolvidos, que possuem menos recursos e um mercado privado menos dinâmico. As doenças que neles

tipicamente existem são, por isso mesmo, negligenciadas, como é o caso da tuberculose e a malária.

Para além de incentivar a I&D e a produção, o Estado e as organizações governamentais podem criar estímulos para que as empresas produtoras de vacinas permaneçam no mercado. Offit (2005) refere que uma das razões que conduz as empresas a abandonar a produção de vacinas são os custos de responsabilidade, ou seja, os custos em caso de algum efeito adverso derivado da toma da vacina. Em 1966, a responsabilidade objetiva foi aplicada às vacinas, o que gerou alguma controvérsia entre os produtores. As empresas passaram a ser financeiramente responsabilizadas por esses efeitos adversos (Compton & Compton, 1990). De forma a resolver este problema e a incentivar as empresas a permanecer no mercado foi criado, em 1986, o *National Vaccine Injury Compensation Program* (VICP), para gerir reclamações, processos judiciais e pagar compensações a indivíduos lesados, libertando as empresas desses custos (Cook & Evans, 2011). A criação do VICP reduziu, significativamente, o número de processos judiciais contra produtores de vacinas. As vacinas cobertas por este programa têm vindo a aumentar (Thompson et al., 2020).

Nos EUA, existe um organismo governamental, o *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) que elabora recomendações sobre as vacinas, para profissionais de saúde e indivíduos, e que assume a responsabilidade pela gestão do *stocks* de vacinas, de forma a assegurar que as vacinas recomendadas se encontram disponíveis para toda a população (Lane et al., 2006).

### 2.1.3 A procura

A procura de vacinas pode ser individual ou coletiva. A procura individual ocorre quando cada indivíduo, dado a sua perceção do risco e experiência com a doença, toma uma decisão sobre a sua vacinação. No entanto, por motivos de interesse coletivo, a procura pode ter de ser estimulada pelo Estado (através de obrigatoriedade ou subsídios) (Sloan, 2012). A procura e compra de vacinas realizada pelo Estado permite tirar partido de uma maior escala e poder de negociação de quantidades e preços.

As vacinas conferem benefícios individuais – o indivíduo tem menor probabilidade de adquirir a doença – e benefícios coletivos – quanto mais indivíduos vacinados, maior a proteção da população geral e menor a transmissão da doença. No entanto, estas externalidades positivas podem conduzir a comportamentos de *free-riding*, ou seja, dado que grande parte da população que rodeia o indivíduo foi vacinada, ele usufrui da imunidade de grupo e opta por não se vacinar. Porém, esta imunidade deve ser salvaguardada em prol dos que não se podem vacinar (por exemplo, grávidas) (McElligott & Berndt, 2014; Sloan, 2012).

O comportamento de não vacinar pode dever-se a questões religiosas, de proteção animal, de desconfiança, de insegurança, de crenças anticientíficas (Stern & Markel, 2005). Atualmente, nomeadamente no que respeita à vacina da COVID-19, a comunicação social e as redes sociais têm tido grande impacto sobre a confiança e (des)informação sobre as vacinas (Burki, 2020). Estes movimentos e a “hesitação da vacinação” (atraso na aceitação ou recusa da vacina apesar da sua disponibilidade) refletem-se no aumento dos casos de doenças infecciosas, tornando-se num problema de saúde pública (Petrelli et al., 2018). As avaliações sociais, campanhas de informação e educação são fundamentais para combater este problema (Bragesjö & Hallberg, 2011).

A característica chave da procura de vacinas é a incerteza, muito visível nas vacinas contra a gripe sazonal. A procura de vacinas não é constante ao longo dos anos. São inúmeros os fatores que a influenciam, quer individuais (por exemplo, salário, perceção do risco e a confiança), quer coletivos (orçamento da saúde, preço das vacinas e negociação). Nos EUA, na época sazonal 2010-11, a procura de vacinas aumentou inesperadamente, à semelhança do que aconteceu em 2020-21. O consumo e procura de vacinas foi muito elevado devido ao risco de dupla pandemia (COVID-19 e gripe), sendo que este aumento pontual é bastante difícil de prever pelo Estado e pelas empresas produtoras. Como tal, podem ocorrer falhas de abastecimento (Begen et al., 2016; Lin et al., 2021; Richmond et al., 2020).

### 2.1.3.1 Políticas direcionadas à procura de vacinas

As políticas do lado da procura podem ser divididas em dirigidas à procura individual ou à coletiva.

Os mandatos têm como objetivo quebrar a indecisão individual, entre vacinar e não vacinar, e aumentar a taxa de vacinação. Um exemplo é a obrigatoriedade da vacinação para frequência do ensino, respeitando exceções de contraindicação ou razões religiosas. Esta medida tem desempenhado um papel fundamental no fomento das taxas de vacinação. Mas esta estratégia tem sido controversa, dado que alguns indivíduos consideram que coloca em causa os direitos (de decisão) dos cidadãos (Malone & Hinman, 2007; McElligott & Berndt, 2014) e pode ser considerada como uma violação do direito individual de rejeitar um tratamento, havendo quem argumente que se devem adotar estratégias que deem primazia à liberdade de escolha (Dubov & Phung, 2015). A obrigatoriedade de vacinação é alvo de debate, pois o consentimento é um princípio fundamental dos cuidados de saúde (Drew, 2019). Já os subsídios têm como objetivo reduzir os preços ou isentar o pagamento das vacinas, para incentivar os indivíduos a participar na vacinação, pela via da redução dos custos suportados (McElligott & Berndt, 2014).

Tendo em conta a realidade e o sistema de saúde de cada país, é crucial avaliar a acessibilidade, de forma que este produto fundamental à saúde pública seja equitativamente distribuído. Os EUA, dado o seu sistema de saúde eminentemente privado, enfrenta um problema de acesso por parte das crianças de famílias carenciadas, o que pode conduzir a surtos de doenças. Em 1994, foi implementado o Programa *Vaccines for Children* (VFC) que pretende reduzir as barreiras financeiras à vacinação, isto é, crianças sinalizadas têm acesso a vacinação gratuita. Este programa contribuiu para aumentar a taxa de vacinação de vacinas infantis (Whitney et al., 2014).

As compras públicas são um dos mecanismos de política de procura coletiva. Segundo a OMS, 60% das vacinas são compradas pelos países, 36% compradas pela UNICEF e 4% pelo *Pan American Health Organization* (PAHO) *Resolving Fund* (WHO, 2019). A UNICEF e o PAHO *Resolving Fund* são os grandes compradores de vacinas para os países mais pobres. Os países podem usar métodos de aquisição que premeiam os preços mais baixos, como a licitação, a licitação competitiva, o leilão ou concursos, mas tal pode comprometer o mercado e a sua sustentabilidade (Wilsdon et al., 2020). Na Europa, os custos despendidos em vacinas diminuíram nos últimos anos, como resultado de cortes orçamentais e da crise económica.

Mas tal não deveria acontecer, pois a vacinação é um investimento de longo prazo na saúde da população (Ethgen et al., 2016).

#### 2.1.4 Os preços

Os preços da indústria das vacinas sofreram alterações profundas ao longo das últimas décadas, particularmente com a introdução de novas vacinas a preços superiores aos praticados até à data.

Na literatura distinguem-se três fases da evolução dos preços. No início dos anos 80, foi introduzida uma nova vacina contra a hepatite B (HB VAX® – Merck), com um preço a rondar os 100 dólares. Em 2000, foi introduzida uma vacina pneumocócica (Prevenar7® - Wyeth), com um preço de, aproximadamente, 250 dólares. Passados seis anos, surge uma nova vacina contra o vírus do papiloma humano (Gardasil® - Merck), que custava cerca de 450 dólares por dose. A vacina pneumocócica foi atualizada e sofreu inovações (Prevenar13® - Wyeth) e, em 2007, substitui a versão anterior e com um preço superior (Lee & McGlone, 2010; Ridley et al., 2016).

O preço das vacinas é afetado por diversos fatores e tem consequências diversas, nomeadamente sobre a adoção, o interesse do comprador, a cobertura do terceiro pagador e a lucratividade do produtor (Lee & McGlone, 2010).

Quando as empresas produtoras definem os preços das vacinas devem analisar a população alvo, mapear os potenciais concorrentes e produtos alternativos, construir um perfil de produto alvo e comparar com as vacinas concorrentes, mensurar o valor incremental das novas características, estimar o preço através da curva da procura (analisando a elasticidade), calcular os custos da vacina (I&D, produção e distribuição), considerar fatores legais, de regulação, considerar o portefólio geral de produtos e definir objetivos de preços (Lee & McGlone, 2010).

As empresas também tomam em consideração a carga e gravidade da doença. Forslid (2005) elaborou um modelo que analisa a formação dos preços na perspetiva das empresas, com a função lucro do monopolista (face à existência de patentes) e a função procura, concluindo que os produtores de vacinas têm incentivos para esperar que a doença infecciosa se alastre, a disposição para pagar pelos indivíduos saudáveis aumente (os preços), e só depois colocar a vacina no mercado. Dez anos mais tarde, Forslid e Herzing (2015) analisaram a capacidade de maximização do lucro de um monopolista que enfrenta uma situação incerta de pandemia, de uma doença de rápida propagação e obtêm resultados semelhantes aos anteriores. O produtor de vacinas varia o preço desta ao longo do tempo de acordo com a dinâmica de infeção. Pode ainda delimitar a produção, de forma a aumentar o número de infetados e, por

sua vez, o risco de infecção e propagação, aumentando a disponibilidade para pagar dos indivíduos suscetíveis. O outro lado da moeda é que tal poderá colocar em risco a confiança nos produtores.

O preço também tem de ser analisado do ponto de vista das compras coletivas. Na literatura é muitas vezes referenciado que o poder de compra dos países e organizações afeta o preço das vacinas. Bragesjö e Hallberg (2011) e Danzon e Pereira (2011) destacam que os governos, apoiado nas suas compras públicas de volumes massivos, utilizam o seu poder de negociação para reduzir os preços das vacinas, conduzindo a um equilíbrio com um reduzido número de produtores. No *Global Vaccine Market Report* (2019), a OMS aplicou um modelo de regressão linear múltipla para analisar qual o impacto de três variáveis nos preços: os volumes comprados, o rendimento do país e a duração do contrato. Os resultados obtidos apoiam as ideias dos autores anteriores. Em média, na compra de mais de um milhão de doses, o preço diminui aproximadamente 1,7%. O impacto do Rendimento Nacional Bruto (RNB) *per capita*, nos preços, é superior ao dos volumes comprados. Um aumento de 1 000 dólares do RNB *per capita* aumenta o preço em, aproximadamente, 5,5%. Assim, apenas os países muito populosos podem tirar vantagem da redução do preço devido a compras massivas (WHO, 2019). A cooperação entre organizações internacionais é a forma de reduzir os preços, sem, com isso, conduzir a falhas de produção (Hussain et al., 2020).

A abordagem deste tema é delicada pois envolve diversos grupos de interesse que intercedem e rodeiam este mercado e podem influenciar a dinâmica de vacinação e a produção (Hussain et al., 2020).

### 2.1.5 O valor das vacinas

A avaliação do valor das vacinas recai fundamentalmente em análises do ponto de vista microeconómico, através de análises custo-utilidade, custo-benefício ou análises custo-efetividade. A análise custo-utilidade quantifica os benefícios em termos de utilidade (anos de vida ajustados pela qualidade – QALY's – ou anos de vida ajustados por incapacidade – DALY's) e avalia o custo monetário por acréscimo de utilidade. A análise custo-benefício mensura os benefícios e os custos em unidades monetárias, mas esta quantificação é uma dificuldade na área da saúde (Black, 2013). A análise custo-efetividade considera os benefícios em medidas físicas, como o número de mortes evitadas ou o número de casos detetados (Drummond et al., 2007; Sloan, 2012).

Estas abordagens são muito utilizadas pelos decisores políticos quando equacionam adotar novas vacinas. Para tal, avaliam o seu valor económico relativamente a outras tecnologias ou técnicas, considerando o orçamento da saúde (Chit et al., 2016).

Rodrigues e Plotkin (2020) dividem os benefícios das vacinas em três grupos: os benefícios de saúde, económicos e sociais. Os benefícios de saúde tratam dos impactos que as vacinas têm na saúde dos indivíduos, a redução das morbidades e mortalidade, a erradicação e monitorização de doença infecciosas, a imunidade de grupo, a redução de infeções secundárias, a prevenção do cancro quando associado a algum agente infeccioso e a prevenção da resistência antimicrobiana. Os benefícios económicos materializam-se em custos evitados, ganhos de produtividade de ter uma população saudável, a minimização de impactos na família, a preparação para surtos de doenças e o estabelecimento de programas de financiamento e vacinação. Os benefícios sociais são mais difíceis de avaliar, nomeadamente a equidade social (as vacinas são consideradas um direito), o fortalecimento de infraestruturas de saúde pública, o aumento da esperança de vida e de oportunidades, e o empoderamento das mulheres que passam a ser mais independentes e a fazer melhores escolhas. Estes investigadores consideram que é essencial ter presente a multidisciplinaridade dos efeitos das vacinas na tomada de decisão pelos decisores políticos.

Bonanni et al. (2015), Michel (2020) e Constenla (2015) consideram que existe uma subestimação do verdadeiro valor das vacinas e que o seu valor ultrapassa a prevenção de doenças infecciosas. Afirmam que as avaliações económicas tradicionais ignoram os benefícios intangíveis, aqueles que não são visíveis no imediato e são difíceis de mensurar

(por exemplo, a redução das morbidades, a redução da pressão sobre o sistema de saúde e contribuição para a redução da resistência antimicrobiana).

Segundo Postma e Standaert (2013) deveriam ser realizadas análises incrementais, a quatro níveis – microeconómico, macroeconómico, social e de gestão de cuidados de saúde. Jit e Hutubessy (2016) consideram que é necessário alterar os métodos de avaliação económica das vacinas, tendo em consideração os benefícios indiretos e o orçamento que financia as vacinas e tentar encontrar uma harmonia relativamente às métricas utilizadas nestas avaliações. Constenla (2015) sugere a utilização de um método de avaliação do impacto amplo das vacinas baseado no investimento em saúde ao longo da vida, que avalia o impacto do investimento em vacinas nos rendimentos (impostos e salários).

As vacinas recentemente introduzidas no mercado, e, provavelmente, as futuras apresentam e apresentarão preços mais elevados. Assim, a compreensão do valor das vacinas é cada vez mais importante para a tomada de decisões de saúde pública, políticas e financeiras (Constenla, 2015).

### 2.1.6 Adesão à vacinação

A taxa de cobertura de vacinação tem aumentado substancialmente ao longo do tempo, mas é variável entre países e continentes (Peck et al., 2019; van Boven & van Lier, 2016). Do ponto de vista global, as taxas de vacinação para algumas vacinas são superiores a 80%, conforme visível no Gráfico 2. Porém, tal ainda não é suficiente para a erradicação e controlo da doença (Vanderslott & Dadonaite, 2013).

Os países mais desenvolvidos apresentam taxas de cobertura, em média, acima dos 90%. Todavia, os países menos desenvolvidos apresentam taxas de cobertura mais reduzidas (Vanderslott & Dadonaite, 2013), devido a barreiras económicas, sociais, demográficas (Kalantari et al., 2020) e a falhas de mercado. O que significa que existe uma grande disparidade entre os países do hemisférios norte e sul (Weil, 2016).

A vacina utilizada como referência é a vacina contra a difteria, tétano e coqueluche. Em 2018, a sua taxa de cobertura mundial era de 86%, ou seja, 135 milhões de crianças foram vacinadas, mas mais de 19 milhões não o foram (Vanderslott & Dadonaite, 2013). Weil (2016) refere que, em 2015, apenas 5% das crianças do mundo receberam a totalidade das vacinas recomendadas pela OMS.

Assim, é fundamental compreender os fatores que conduzem à elevada ou reduzida cobertura para que os decisores políticos nacionais ou internacionais e os profissionais de saúde possam atuar no ónus da questão.

Os fatores que influenciam as taxas de cobertura são diferentes entre países mais desenvolvidos e menos desenvolvidos.

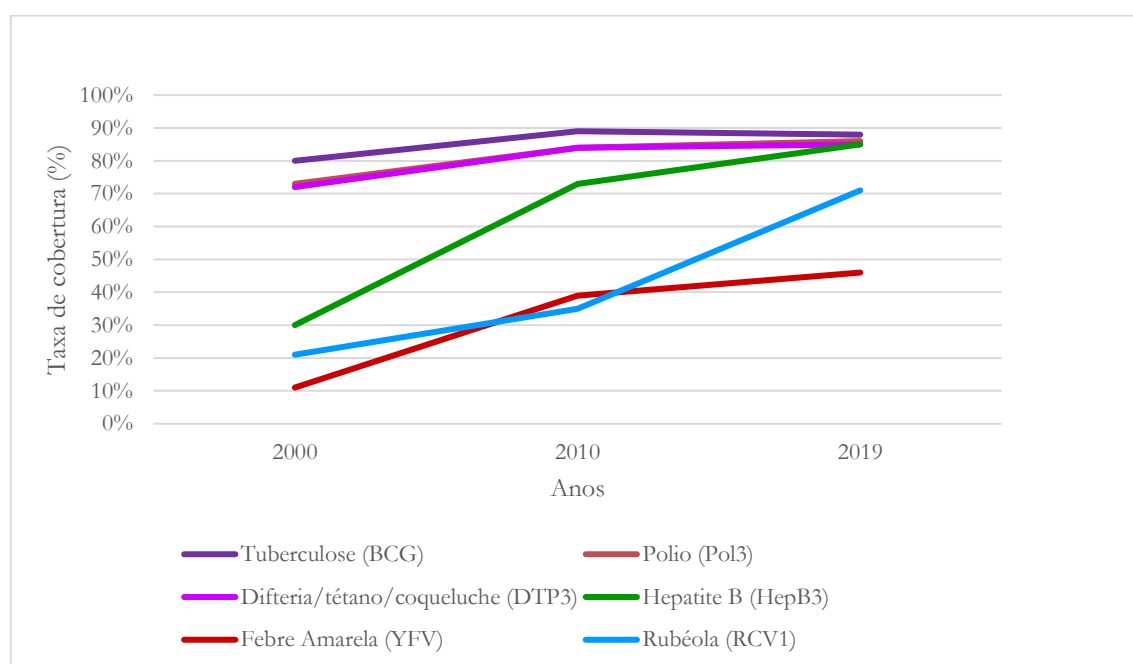
O primeiro conjunto de fatores é de natureza socioeconómica. Tipicamente, em países menos desenvolvidos, a população mais pobre apresenta taxas de vacinação mais reduzidas e maior abandono da vacinação (Barata et al., 2012; Peck et al., 2019). Fatores como o nível de educação, a idade, a situação profissional, o local de trabalho, o rendimento e a distância até às instalações de saúde influenciam as taxas de cobertura (Figueiredo et al., 2016).

A relação do Estado com a saúde também é relevante, nomeadamente os gastos orçamentais em saúde, o crescimento e desenvolvimento do país, o tipo de sistema de saúde, as políticas de vacinação e infraestruturas de saúde (Barata et al., 2012; Figueiredo et al., 2016).

Os fatores sociais também podem ser barreiras à vacinação, como crenças religiosas ou filosóficas, diminuição da confiança, hesitação vacinal, movimentos anti vacinação, conflitos

ou guerras e populações com ideologias extremas. Entre estes é necessário compreender aqueles que estão presentes em países desenvolvidos (diminuição da confiança e hesitação vacinal), nos países em desenvolvimento (conflitos e ideologias extremas) e em ambos (crenças religiosas ou filosóficas) (Bechini et al., 2019; Figueiredo et al., 2016; Kalantari et al., 2020; Peck et al., 2019; van Boven & van Lier, 2016).

**Gráfico 2** - Evolução da taxa de cobertura mundial



Fonte: Vanderslott e Dadonaite (2013)

Os países e as organizações internacionais têm trabalhado para aumentar a vacinação e a cobertura global aumentou (Peck et al., 2019), particularmente para vacinas que estavam subutilizadas e para as novas vacinas, como a da rubéola e hepatite B (Gráfico 2).

Segundo Kalantari et al. (2020), existem três pilares para promover a vacinação: a promoção de saúde – compreender o ambiente social, proporcionar o acesso equitativo, responder com informação simples a falsas notícias e melhorar a literacia em saúde –, a proteção – apoiar os planos de vacinação, supervisionar a oferta e antecipar falhas de abastecimento – e, finalmente, a prevenção da doença – criar objetivos de proteção da saúde, criar parcerias científicas e programas de treino para profissionais de saúde.

Porém, para que se obtenham bons resultados, é necessário existir uma forte governança (incentivar a vacinação, assegurar a transparência e responsabilidade, contra-atacar

movimentos de anti vacinação), informação (registos de vacinação, avaliações dos planos e investigar os motivos da hesitação vacinal), capacidade (proporcionar o conhecimento à comunidade geral, política e profissional com informação factual) e apoios (apoiar os sistemas de saúde e acesso equitativo) (Kalantari et al., 2020).

Reconhece-se que existe uma polarização de comportamentos relativamente à adesão da vacinação. Os países menos desenvolvidos apresentam uma tendência de crescimento das suas taxas de vacinação, apesar das dificuldades de acesso, e têm trabalhado e recebido apoios para proporcionar esse aumento. Por outro lado, os países mais desenvolvidos apresentam algumas oscilações, por vezes diminuição das suas taxas de cobertura, devido à hesitação, movimentos anti vacinação e desinformação (van Boven & van Lier, 2016).

As políticas de incentivos à vacinação e planos devem ser adaptados a cada cultura (Bechini et al., 2019) e, geração, para que se obtenha uma procura ativa, com confiança e com ampla aceitação (Jordan, 2020; Kalantari et al., 2020) .

Só será possível aumentar a taxa de cobertura mundial se o esforço for global e multidisciplinar (Jordan, 2020). A OMS, as organizações supranacionais (por exemplo, a UNICEF) e a indústria devem cooperar para aumentar as taxas de cobertura por diversas vias, nomeadamente estimular a oferta de vacinas em países mais pobres, apoiar a compra de vacinas (Kalantari et al., 2020) e promover o acesso equitativo.

Jordan (2020) refere que a pandemia atual poderá permitir a compreensão e necessidade da vacinação. Contudo, mais de metade das primeiras doses de vacinas contra a COVID-19 serão para os países de elevado rendimento, que representam 14% da população mundial (So & Woo, 2020). Para colmatar este problema de acessibilidade e equidade, desenharam-se planos para que o acesso à vacina seja equitativo, como é o caso da COVAX *Facility*, que foi criada para que os países com menores rendimentos também as consigam adquirir (Torjesen, 2020; Usher, 2020).

### 2.1.7 Stakeholders

O mercado das vacinas implica interações de diferentes grupos de interesse. Depois de abordados os temas da oferta e da procura, segue-se uma visão geral de outros intervenientes que são fundamentais ao pleno funcionamento deste mercado. O sucesso da vacinação depende do envolvimento e cooperação de todos os *stakeholders*.

#### 2.1.7.1 Organizações de regulação

As vacinas têm características muito específicas. Dada a sua natureza biológica, estão mais suscetíveis a contaminação, podendo proporcionar problemas a quem é vacinado. Assim, as vacinas necessitam de uma forte regulação e controlo.

O processo de desenvolvimento de uma vacina até ao seu licenciamento, exige estudos, testes pré-clínicos e ensaios clínicos. Mesmo após o licenciamento, as atividades de monitorização e regulação do produtor e da produção continuam enquanto este possuir a licença para produzir e comercializar o produto, nomeadamente através de inspeções periódicas às instalações (instalações que produzem vacinas contra a gripe são inspecionadas anualmente). Esta avaliação ocorre para garantir que o bem é produzido e testado como regulamentado, e, no caso de não cumprimento, as licenças podem ser revogadas ou suspensas. Há ainda vigilância pós-comercialização, ou seja, supervisionamento e identificação de reações adversas que não foram detetadas nos testes e ensaios clínicos e realização de estudos adicionais (Marshall & Baylor, 2011). A regulação e os seus critérios têm evoluído ao longo dos últimos anos, acompanhando a modernização e evolução tecnológica, mas são sempre processos caros e demorados, sendo considerados como uma grande barreira à entrada no mercado (Offit, 2005).

Todos os países têm a sua entidade de regulação e aprovação de medicamentos e vacinas, podendo também essas atividades serem garantidas por uma organização supranacional.

Uma das organizações mais conhecidas é a *Food and Drug Administration* (FDA), a entidade que regula e aprova as vacinas e medicamentos nos EUA. O seu principal objetivo é garantir que as vacinas aprovadas ou licenciadas respondem positivamente a rigorosos critérios de qualidade, segurança, eficácia, pureza e potência. Tem ainda a finalidade de ajudar o público a obter informações corretas, precisas e baseadas na ciência (FDA, 2018; Marshall & Baylor, 2011).

### **2.1.7.2 Distribuição**

O processo de transporte e distribuição de vacinas até ao consumidor final é igualmente relevante.

As vacinas, dada a sua especificidade, requerem infraestruturas de transporte e distribuição adequadas às suas necessidades. Grande parte das vacinas necessita de uma infraestrutura de cadeia de frio para realizar o transporte dos produtores para os sistemas de distribuição nacional e local, e, finalmente, para os centros ou locais de vacinação. A especificidade de temperatura é fundamental para conservar as propriedades das vacinas, como a pureza e a eficácia (Hessel & Group, 2009; Jacobson et al., 2007).

Este não é um processo simples. As entidades de distribuição estão sob pressão devido à procura das vacinas estar concentrada temporalmente e à necessidade de escoar em tempo útil as elevadas produções das fábricas para o mercado. Este é um processo que envolve uma enorme gestão logística e monitorização (Hessel & Group, 2009; Jacobson et al., 2007).

Em todos os países ocorrem, frequentemente, problemas nos sistemas de cadeias de frio que conservam as vacinas, o que invalida a utilização de diversas doses. Contudo, os países mais pobres, com elevadas temperaturas e com menores recursos energéticos, ainda têm mais dificuldade de distribuição e armazenamento de vacinas (Kartoglu & Milstien, 2014).

Dados os problemas de acessibilidade e logísticos espera-se que as futuras vacinas tenham características de estabilidade em relação à temperatura, o que terá um enorme impacto na distribuição, reduzindo a necessidade de congelamento ou refrigeração das vacinas (Kartoglu & Milstien, 2014).

### **2.1.7.3 Organizações supranacionais**

As organizações mundiais mais relevantes são a GAVI e a UNICEF, que apoiam financeiramente e incentivam a acessibilidade e equidade, e a OMS, que monitoriza, supervisiona e emite recomendações sobre as vacinas e as doenças infecciosas.

A GAVI, *the Vaccine Alliance*, foi idealizada para promover a acessibilidade à vacinação a países menos desenvolvidos, de menores rendimentos. Esta organização trabalha em conjunto com outras, como a OMS e a UNICEF (Zerhouni, 2019).

Esta entidade tem como objetivo apoiar os países menos desenvolvidos a identificar e a priorizar as vacinas necessárias e adequadas aos seus contextos, ou seja, de acordo com as características da população e a carga de doença (GAVI, 2020). Procura ainda ajudar a introduzir vacinas nos planos de vacinação, aumentar as taxas de cobertura e, finalmente, fortalecer a resposta a surtos de doença (GAVI, 2020).

Este é um trabalho bem mais complexo. Os objetivos centrais e de curto prazo são aumentar a acessibilidade, equidade e taxas de cobertura de vacinação; já a longo prazo esperam eliminar e erradicar as doenças (Weil, 2016; Zerhouni, 2019).

De forma a atingir os seus objetivos, a GAVI atua de forma diversificada no mercado. Os países pobres têm menor capacidade e disponibilidade para pagar e comprar vacinas. Com o propósito de comprometer os países com a vacinação, a instituição desenvolve compromissos de compra e cofinancia parte dos custos das vacinas. Este apoio é retirado gradualmente, de acordo com o crescimento económico nacional (Weil, 2016; Zerhouni, 2019).

O mercado de produção de vacinas tem um reduzido número de produtores e estes têm reduzidos incentivos a comercializar vacinas para países com menores rendimentos. A GAVI tem promovido o desenvolvimento de unidades produtivas, nestes países, para responder à procura e necessidades de vacinas. Assim, existindo vários fornecedores, a concorrência aumenta e existem melhorias na acessibilidade e preços (Weil, 2016; Zerhouni, 2019).

Um das premissas fundamentais desta organização é promover o valor da vacinação junto de países e comunidades, e de que esta é um direito, uma responsabilidade e uma prioridade de todos (Weil, 2016).

A UNICEF está presente em mais de 100 países. Adquire e distribui vacinas, envolve a comunidade, apoia-os na organização e gestão de infraestrutura e *stocks*, e ainda garante a acessibilidade, mesmo às populações mais difíceis (UNICEF, 2020). A UNICEF prioriza as populações com barreiras geográficas (acessos muito limitados e remotos), fortes barreiras económicas e crianças em situação de conflito (Guerrera, 2013).

Em 2014, a UNICEF gastou mais de 1,5 mil milhões de dólares em 2,7 milhões de doses de vacinas, com um preço médio de 0,56 dólares por dose (Hill et al., 2016). Esta organização trabalha de forma a que os preços das vacinas sejam acessíveis a países de rendimento médio ou baixo (Guerrera, 2013).

Apesar dos apoios e trabalho, ainda não existe acessibilidade garantida às vacinas, uma vez que uma em cada cinco crianças não recebe a sua vacinação (Guerrera, 2013). Em 2017, estimava-se que 1,5 milhões de crianças morriam devido a doenças evitáveis por via da vacinação (UN-News, 2019). O grande objetivo da UNICEF é alcançar todas as crianças do mundo que ainda não recebam vacinas (UN-News, 2019).

A OMS promove a saúde mundial. O grande objetivo é garantir que toda a população mundial tenha acesso à saúde e aos cuidados de saúde, ou seja, atingir uma cobertura universal de saúde (WHO, 2020d).

Relativamente às vacinas e vacinação, a OMS anseia conseguir alcançar o acesso universal à vacinação. Na verdade, esta organização emite recomendações de políticas de imunização, com base em evidências científicas, de forma a orientar os decisores e formuladores de políticas, bem como monitoriza e vigia taxas de cobertura, a carga de doenças, os surtos e avalia as estratégias de vacinação empregues. Assegurar a qualidade e segurança das vacinas é uma prioridade, cooperando com diversas autoridades nacionais de regulação de forma que estes critérios sejam assegurados. Finalmente, estimula a I&D de vacinas contra microrganismos com elevada carga de doença e económica, que afetam especialmente os países menos desenvolvidos (WHO, 2020c).

### 3. O caso da vacina contra a gripe sazonal

O mercado da vacina da gripe é um dos mais competitivos e que ilustra bem como a dinâmica competitiva, a inovação e a introdução de produtos de qualidade superior podem conduzir a que o mercado fique restrito a um pequeno número de produtores.

A gripe é um vírus respiratório que se transmite através do ar e é altamente contagioso. Os seus sintomas podem ser ligeiros ou graves, dependendo de cada indivíduo, tendo efeitos nos níveis de mortalidade e morbidade. Este vírus tem uma elevada prevalência sazonal, sendo predominante entre o início do outono e o início da primavera (Keilman, 2019).

O método mais eficaz para prevenir o vírus da gripe é a vacinação anual. A imunização é, necessariamente, anual, porque este patogénico está em constante evolução, sofre transformações e mutações. O que significa que a composição da vacina é atualizada anualmente para fazer face aos novos serotipos e mutações (Keilman, 2019).

A gripe representa uma grande preocupação em termos de saúde, mas também em termos económicos, devido aos custos de cuidados de saúde e perdas de produtividade (Putri et al., 2018). Por ano, esta doença afeta mais de 91 milhões de pessoas com mais de 50 anos, apenas no que respeita aos países mais desenvolvidos (Jordan, 2020).

Foi em 1933 que se iniciou a I&D de uma vacina contra gripe, um pouco por todo o mundo, nomeadamente na Rússia, na Austrália e nos EUA. Os cientistas da época produziam as vacinas recorrendo a ovos de galinha embrionados, método que ainda domina, embora com processos cientificamente mais evoluídos. As primeiras vacinas contra a gripe continham apenas um tipo de vírus. Percebendo que o vírus era mais diverso e imprevisível, a primeira vacina bivalente foi criada em 1942. Em plena Segunda Guerra Mundial, em 1944, as tropas americanas começaram a ser vacinadas contra a gripe, mas apenas no ano seguinte se vacinou a população geral (Hannoun, 2013). Na Europa, a primeira vacina contra a gripe só foi autorizada nos anos 60 (Barberis et al., 2016).

Ao longo do tempo verificou-se que um dos grandes desafios da gripe é a sua variabilidade e adaptação. Foram-se descobrindo novos serotipos e que o vírus sofre mutações. Adicionaram-se também novas tecnologias (por exemplo, administração via nasal, vacinas *free-eggs*). Atualmente os cientistas anseiam por descobrir uma vacina universal e uma produção mais sustentável (Barberis et al., 2016).

O mercado das vacinas contra a gripe é um dos mercados mais atrativos, desde logo porque a toma é anual e regular (devido às mutações anuais do vírus), contrariamente à grande maioria das restantes vacinas. A gripe tem-se tornado numa preocupação e tem aumentado a consciência do seu perigo e consequências (Kresse & Rovini, 2009).

Por outro lado, este mercado também enfrenta desafios, pois o tempo de produção e distribuição é curto (entre 6 e 8 meses), o que significa que qualquer falha pode condicionar as vendas e distribuição. A procura de vacinas é imprevisível, sendo influenciada por diversos fatores, como, por exemplo, os casos de gripe desse período, o medo e consciencialização individual (Kresse & Rovini, 2009).

As vacinas contra a gripe sazonal podem ser segmentadas em função de diversas categorias: por grupos de idade – para adultos ou pediátricas –, por valências – número de tipos de vírus da gripe que a vacina incorpora, podendo ser quadrivalente ou trivalente –, por tipo de vírus – atenuado ou inativado –, pela via administração – nasal ou injeção intramuscular – e ainda, por origem – celular ou de ovos (KPMG, 2017), como se pode verificar com alguns exemplos na Tabela 1.

**Tabela 1** - Segmentação das vacinas contra a gripe e exemplos

	Segmento	Exemplos de marcas (Fabricante)
<b>Idade</b>	Pediátricas	FluMist® (AstraZeneca) FluLaval® (GlaxoSmithKline) Fluzone® (Sanofi)
	Adultos	Flucelvax® (Seqirus) Afluria® (Seqirus) Fluzone® (Sanofi)
<b>Valências</b>	Trivalente	Agriflu® (Seqirus) Fluvirin® (Seqirus)
	Quadrivalente	FluMist® (AstraZeneca) Fluzone® (Sanofi) Vaxigrip® (Sanofi)
<b>Tipo de vírus</b>	Atenuado	FluMist® (AstraZeneca)
	Inativado	Fluzone® (Sanofi) FluLaval® (GlaxoSmithKline)
<b>Via de administração</b>	Nasal	FluMist® (AstraZeneca)
	Injeção intramuscular	Afluria® (Seqirus) Fluzone® (Sanofi)
<b>Origem</b>	Ovos	FluMist® (AstraZeneca) Fluzone® (Sanofi)
	Células	Flucelvax® (Seqirus) Flublok® (Sanofi)

Fonte: KPMG (2017)

O mercado de vacinas contra a gripe tem um reduzido número de empresas envolvidas na fabricação. Essa evolução poderá, mesmo, ser a tendência natural dos mercados para as

principais vacinas, consolidando-se, no longo-prazo, em situações de monopólio ou oligopólio (Danzon & Pereira, 2005). Tal como referido anteriormente, a convergência para esta estrutura de mercado pode ser explicada pelo facto de as vacinas não serem um produto facilmente substituído, possuir elevadas barreiras à entrada, elevada sensibilidade aos preços, uma abertura a M&A e incerteza da procura.

Em 2019, das bases de dados da OMS e do estudo de Sparrow et al. (2021) retira-se que existem, no mínimo, 30 empresas que produzem vacinas contra a gripe sazonal (WHO, 2020a) (Tabela 2).

O mercado de vacinas contra a gripe sazonal dos EUA tem historicamente um reduzido número de *players*. Na época sazonal de 1980-81, existiam cinco vacinas no mercado, produzidas pela Medeva (Reino Unido), Merck (EUA), Connaught (Canadá), Parke Davis (EUA) e Wyeth (EUA), e eram distribuídas cerca de 12 milhões de doses de vacinas. Ao longo do tempo, a distribuição de vacinas aumentou, bem como o número de vacinas. Atualmente, existe no mercado o dobro das vacinas: cinco são produzidas pela Seqirus (Austrália), duas pela Sanofi Pasteur (França), duas pela GlaxoSmithKline (Reino Unido) e uma pela AstraZenaca (Reino Unido). Em 40 anos, o número de vacinas dobrou e a distribuição de vacinas cresceu cerca de 15 vezes, ultrapassando 170 milhões de doses (CDC, 2021b). Todavia, o número de empresas é semelhante e todas não sediadas nos EUA, apesar de terem unidades de fabrico neste país (Anexo A).

De 2001 até 2005, o número de vacinas no mercado americano era de apenas três. Na época sazonal de 2005-06 observou-se a entrada de dois novos produtos no mercado e na época de 2010-11 o mercado contava com mais duas novas vacinas. A introdução de novos produtos neste mercado ocorreu após surtos desta doença, nomeadamente a gripe das aves, em 2004-05, e a gripe suína, em 2009-10. Ao longo do tempo, têm entrado novos produtos que conferem maior proteção e novos métodos de produção, destacando-se a vacina Flublok® e Flucelvax® que são *free-eggs*.

As vacinas Fluvirin® e Fluzone® estão presentes no mercado há mais de quatro décadas, foram sofrendo *upgrades* no produto (qualidade e valências) à medida que vacinas inovadoras entravam no mercado e as necessidades de proteção contra a gripe se alteravam. Também, estiveram envolvidas em processos de M&A. Por exemplo, a vacina comercialmente denominada por Fluvirin® já foi produzida pela Medeva (Reino Unido), Porwderject (Reino

Unido), Chiron (EUA), Novartis (Suíça) e, atualmente, pela Seqirus (Austrália), esta empresa produz 5 vacinas, sendo apenas uma delas original da empresa (ZEPHYR, 2021).

No futuro, as vacinas provavelmente irão adaptar-se às necessidades, inovação e concorrência. No entanto, se for descoberta uma vacina universal poderão ocorrer grandes mudanças neste mercado.

**Tabela 2** - Empresas que fabricam vacinas contra a gripe sazonal

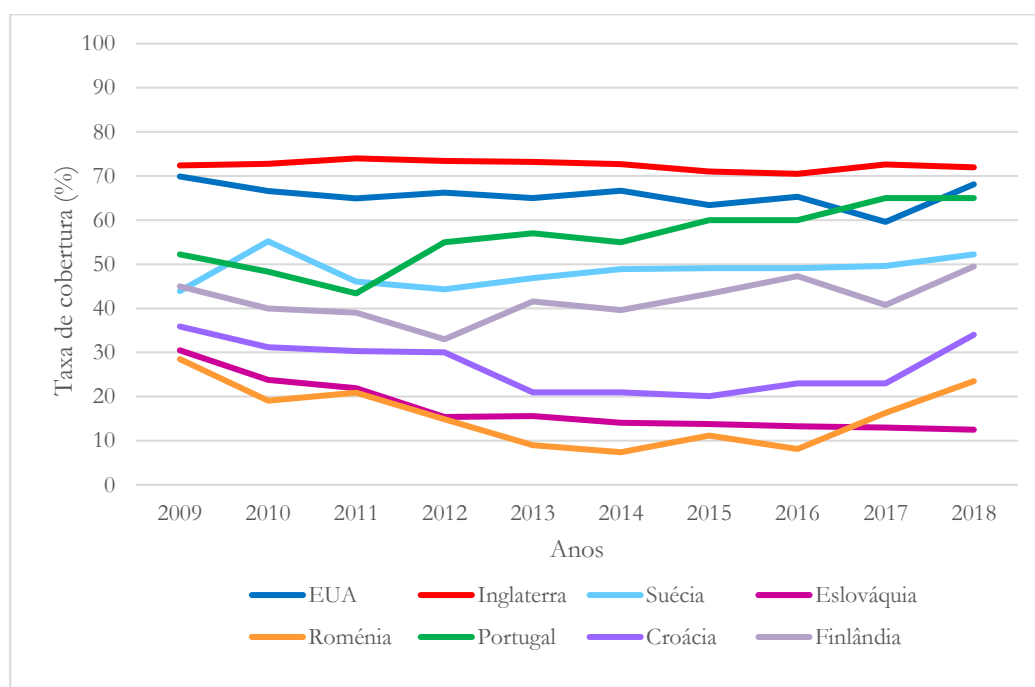
#	Nome da empresa	País de origem	Marca de vacinas
1	Abbott Biologicals (Mylan)	Holanda	Influvac Tetra® Serinflu®
2	Adimmune	China	AdimFlu-S®
3	AstraZeneca	Reino Unido	FluMist®
4	Bayerpaul Group	Irão	FluPak® Quadrivalent-FluPak®
5	Biken	Japão	FLUBIK HA®
6	Boryung	Coreia do Sul	V/VIII Tetra Vaccine® Fluvaccine V/VIII-TF®
7	Changchun Changsheng	China	Quadrivalent vaccine
8	China National Biotec Group (CNBG)	China	呵儿贝®
9	CPL biologicals	Índia	CadiFlu- S® CadiFlu®
10	Daiichi Sankyo	Japão	Adsorbed Cell Culture- derived Influenza Vaccine (H5N1) Influenza HA
11	Fluart Innovative Vaccines	Hungria	Fluart®
12	Fort	Rússia	Ultrix®
13	GlaxoSmithKline	Reino Unido	FluLaval® Fluarix®
14	Green Cross Corporation	Coreia do Sul	GC FLU Multi®
15	Hualan Biological Bacterin	China	Influenza Vaccine
16	Il-Yang Pharmaceutical	Coreia do Sul	IL-YANG FLU Vaccine
17	Instituto Butantan	Brasil	Vacina influenza sazonal trivalente
18	Kmb Biologics	Japão	KMB®
19	Korea Vaccine	Korea	Kovax Influa Tetra®
20	Mechnikov Institute	Nicarágua	VGIR®
21	Microgen	Rússia	Grippol®
22	Petrovax	Rússia	Grippol® Plus Grippol® Quadrivalent
23	Sanofi Pasteur	França	Fluzone® Flubok® Vaxigrip®
24	Seqirus (CSL)	Austrália	Afluria® Flucelvax® Agriflu® Fluad® Fluvirin®
25	Serum Institute of India	Índia	Nasovac-S®
26	Sinergium Biotech	Argentina	Virafllu®

27	Sinovac	China	Anflu®
28	SK Bioscience	Coreia do Sul	SKY Cellflu®
29	SPbNIIVS	Rússia	Flew-M® Tetra-M®
30	Zydus Cadila	India	Vaxiflu-4®

Fonte: WHO (2020a) e Sparrow et al. (2021)

Desde os anos 80 até aos dias de hoje, a distribuição de doses de vacinas nos EUA aumentou bastante (de 20 para 175 milhões) (CDC, 2021b). Ainda assim, a taxa de vacinação contra a gripe não é superior a 70% (Gráfico 3).

**Gráfico 3** - Taxa de cobertura da vacina contra a gripe, em idosos, na Europa e EUA



Fonte: CDC (2020) e EUROSTAT (2021)

A grande maioria dos países europeus apenas recomendada a vacina a grupos de risco, nomeadamente crianças, grávidas, idosos e doentes crónicos (Rizzo et al., 2018). Os EUA recomendam a vacinação contra a gripe sazonal a toda a população com idade superior a seis meses, sem contraindicações (Rizzo et al., 2018). A taxa de cobertura dos EUA, nos idosos, é superior à média dos países da Europa. A OMS definiu a meta de 75% para a cobertura desta vacina, a qual ainda não foi alcançada (Blank et al., 2009; Rizzo et al., 2018).

A reduzida absorção desta vacina pode dever-se a diversos fatores ou barreiras, como fatores demográficos (a idade, o sexo, a educação, a raça, a etnia e viver sozinho), fatores de

promoção de saúde (o estado de saúde, hábitos de saúde e utilização de cuidados de saúde), fatores relativos ao conhecimento e informação sobre a doença e a vacina, fatores comportamentais (a percepção do risco, gravidade, histórico de vacinação e experiência com a doença) e/ou fatores económicos (preço, transporte, tempo de viagem/toma). E ainda, devido às características do sistema de saúde e das políticas de vacinação aplicadas (Ahmed et al., 2018; Blank et al., 2009; Kan & Zhang, 2018; Wang et al., 2018; Webb et al., 2018).

Os preços das vacinas contra a gripe têm vindo a aumentar nos últimos anos. Tal pode ser explicado pela introdução de vacinas com qualidade superior, aos *upgrades*, ao aumento da procura, entre outros. Nos EUA, as vacinas são cobertas pelos seguros de saúde, como a Medicare, estratégia tipicamente utilizada para aumentar a taxa de cobertura (Blank et al., 2009).

Apesar do número de vacinas e concorrentes ter aumentado, os preços das vacinas não diminuíram e, face ao crescimento do número de doses distribuídas, a quantidade aumentou. Verifica-se que este mercado é dinâmico em termos de atualização e I&D, mas, tendo um número reduzido de concorrentes, quando um novo produto entra no mercado, as restantes não saem (CDC, 2021a, 2021b).

Difícilmente a existência de uma única vacina faria face à procura de vacinas contra a gripe. A capacidade mundial de produção destas vacinas tem estado abaixo das necessidades, especialmente em caso de pandemia. A produção destas é dominada por um pequeno grupo de grandes empresas farmacêuticas, que usufruem de economias de escala e com comportamento não competitivo relativamente a este produto (Forsslid & Herzing, 2015). Um aumento da capacidade produtiva destas empresas implica o aumento das vendas, mas também significa o aumento dos custos (produção, I&D, regulação, instalações fabris) e a diminuição da disponibilidade para pagar (preços por dose) dada a diminuição do risco e a redução da transmissão da doença (Forsslid & Herzing, 2015).

O mercado da vacina contra a gripe sazonal existe há 75 anos. Nos EUA, conta com um reduzido número de empresas produtoras de vacinas e número de produtos. Nos últimos anos tem aumentado o seu consumo, o seu preço, incentivos para a vacinação e a sua taxa de cobertura. Apesar do aumento de produtos deste tipo, estes não estão a sair do mercado, pois todos são fundamentais para fazer face à procura e combater eventuais lacunas de falhas de produção dos concorrentes.

O facto desta vacina ser tomada de forma anual e o vírus da gripe perpetuar até aos dias de hoje, cria um mercado muito atrativo. Atualmente, o mercado da vacina contra a COVID-19 poderá ter características bastante semelhantes às do mercado da vacina da gripe, dada a necessidade de vacinação regular e aparecimento de mutações do vírus.

## 4. Metodologia e Dados

O presente trabalho tem como principal objetivo estudar os fatores que influenciam as vacinas a sair do mercado dos EUA.

Dada a complexidade deste mercado e as características específicas do produto existem diversos fatores que podem influenciar a sobrevivência das vacinas, quer do lado da procura, quer do lado da oferta, ou a fatores relacionados com a regulamentação e políticas aplicadas.

A estimação irá ser realizada através de um modelo de risco proporcional com uma regressão *complementary log-log*, à semelhança de Danzon e Pereira (2011) .

### 4.1 Recolha e seleção de dados

A recolha de dados iniciou-se pela análise de vacinas licenciadas pela FDA, nos EUA, desde 1901 até 2020. Foram selecionadas 283 licenças de vacinas, que se destinam a 38 doenças, nomeadamente vacinas contra adenovírus, antraz, pertússis ou coqueluche, tuberculose, cólera, coronavírus, dengue, difteria, ébola, gripe, hepatite A e B, *haemophilus influenzae* B, vírus do papiloma humano, poliomielite, encefalite japonesa, doença de *Lyme*, papeira, sarampo, meningite A, C, B, Y e W, peste, pneumonia, antígenos bacterianos polivalentes "*No U.S. Standard of Potency*", rubéola, raiva, febre maculosa das montanhas rochosas, rotavírus, varíola, *monkeypox*, estafilococos, estreptococos, tétano, febre tifoide, febre amarela, tifo, varicela e herpes zóster.

De seguida as licenças foram analisadas e caracterizadas individualmente, com recurso aos dados da FDA e *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Recolheu-se o ano em que cada vacina foi licenciada, o ano em que esta foi removida, o nome comercial ou a não existência deste e o nome da empresa produtora da vacina.

As vacinas são um bem com características muito específicas. Do ponto de vista científico apenas foi abordado se a composição química da vacina compreendia timerosal<sup>1</sup>, devido à controvérsia que relacionava este conservante com o autismo, chegando a ser desaconselhada

---

<sup>1</sup> O timerosal é um conservante que contém mercúrio utilizado, desde a década de 30, para prevenir a contaminação bacteriana das vacinas. Em 1998, foi publicado um artigo na revista *The Lancet* que relacionava o uma vacinas com timerosal com o autismo, o que criou uma controvérsia, onda de revolta, hesitação vacinal e movimentos anti vacinação. Em 1999, foi desaconselhada a sua utilização pela CDC (Davidson, 2017; Offit, 2007).

a sua utilização (Offit, 2007). Foi recolhido através de dados da FDA e CDC as vacinas que contiveram ou, ainda, incluem este químico.

Por outro lado, optamos por selecionar variáveis que caracterizam a estratégia da vacina e da empresa que a produz. De forma a adicionar valor ao mercado, as empresas podem optar por desenvolver e produzir vacinas combinadas, ou seja, que permitem a proteção contra várias doenças (Allary & Edwards, 2008). Por exemplo, ao longo deste período foram licenciadas 25 vacinas exclusivamente contra o tétano e 60 vacinas contra o tétano combinado outras doenças. As empresas podem optar pela produção de vacinas que entram na produção de outras como *input*. Outra estratégia é inativar a produção da vacina, mantendo a sua licença válida, para que sempre que se verifique necessário possam produzir sem suportar a totalidade dos custos de regulação e licenciamento. A última estratégia é tipicamente aplicada a vacinas contra doenças atualmente controladas, como a peste. Estas variáveis também foram recolhidas através dos dados disponibilizados pela FDA e CDC.

Com a revisão bibliográfica verificou-se a relevância que as políticas aplicadas podem ter sobre a oferta e a procura de vacinas. Com os dados utilizados anteriormente, também foi possível recolher a lista de vacinas recomendadas universalmente pela ACIP, a lista de vacinas financiadas pelo VFC. Já listagem de vacinas cobertas pelo VICP foi completada através de bibliografia (Thompson et al., 2020). E ainda, foi introduzida uma variável para estudar o impacto da implementação da responsabilidade objetiva.

De forma a completar os dados, foram construídas as variáveis que representam a concorrência, particularmente o número de produtos concorrentes diretos e indiretos e o número de novos produtos, de cada tipo de vacina. E ainda, uma variável que sinaliza as vacinas que as únicas do seu tipo.

As empresas produtoras de vacinas foram analisadas individualmente, através da base de dados estatística ZEPHYR, onde se recolheu informação sobre as M&A que foram ocorrendo durante este período e a localização da sede da empresa. Para complementar caracterização da oferta, foi calculado o Índice de *Herfindahl-Hirschman* (IHH), que indica o nível de concentração do mercado.

Foram ainda efetuadas pesquisas em diversos sites noticiosos, *web* e bases de dados bibliográficos, com as palavras-chave “*outbreak*”, “U.S” e o nome da doença a que a vacina se destina, para se identificar surtos de doenças que ocorreram ao longo dos últimos 120 anos por se considerar que seriam fenómenos suscetíveis de aumentar a procura de vacinas.

Esta informação serviu de base à construção da variável “surto”. E ainda, foi introduzida uma variável que relaciona o escândalo da notícia do autismo.

Finalmente, foi construída uma variável que marca o início do reaparecimento de doenças infecciosas, tal como referem Calnan e Douglass (2020) o crescimento das ameaças por organismos infecciosos podem ter alterado a estrutura e funcionamento do mercado.

Em suma, a base de dados é constituída por 283 licenças que foram concedidas pela FDA entre 1901 e 2020, sendo que 77 permanecem e 206 já saíram do mercado americano, contendo 7959 observações e 21 variáveis.

## 4.2 Metodologia e Modelo Econométrico

Como o objetivo deste estudo é analisar a saída das licenças de vacinas do mercado, a abordagem metodológica mais adequada é realizar uma análise de sobrevivência.

A análise de sobrevivência ou de duração foi inicialmente aplicada à bioestatística, onde o evento era a morte ou o surgimento de uma doença (Boršič & Kavkler, 2009). Nos últimos anos, também tem sido aplicada às ciências sociais, por exemplo para investigar acontecimentos como o desemprego ou expectativa de vida de produtos (Danacica & Babucea, 2010).

O que se pretende estudar é a ocorrência de um determinado evento ao longo do tempo, a saída da licença da vacina do mercado. Esta é uma variável “*either-or*” (dois acontecimentos diferentes que não podem acontecer em simultâneo) (George et al., 2014). Os dados de uma análise de sobrevivência necessitam de uma análise estatística díspar, devido às suas especificidades, como os dados incluem intervalos censurados (à direita ou à esquerda) e distribuição não normal (Danacica & Babucea, 2010). Por norma, apresentam censura à direita, pois o objeto/sujeito da análise pode ainda não ter experimentado o evento até ao final do estudo (George et al., 2014).

De forma a realizar esta análise foi utilizado um método paramétrico, um modelo de risco, uma regressão *complementary log-log*, semelhante à utilizada por Danzon e Pereira (2011). Não é aplicado o *Cox hazard model* ou modelo de risco de Cox, porque estamos perante dados com tempo discreto. Assim, aplica-se o *complementary log-log* um modelo equivalente e destinado a este tipo de dados (Hess & Persson, 2012). Este modelo é genericamente escrito da seguinte forma:

$$h_t = h_{0t} + \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)$$

$$\frac{h_t}{h_{0t}} = \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)$$

$$\ln \frac{h_t}{h_{0t}} = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n$$

$$H_t = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n$$

No modelo de risco aplicado, a variável dependente (H) é o risco de a vacina sair do mercado, no período t, se estava licenciada no período anterior.

Esta variável é explicada por um conjunto de variáveis independentes ( $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ ) (Tabela 3), que podemos categorizar por características da vacina, da concorrência, da empresa produtora e outros fatores.

**Tabela 3** - Lista de variáveis independentes

Variável	Definição
<b>Timerosal (thi)</b>	Variável binária que apresenta o valor um se a composição química da vacina contiver timerosal e zero caso contrário.
<b>Única (sin)</b>	Variável binária que apresenta o valor um se é a única vacina do seu tipo, no ano t, e zero, caso contrário.
<b>Idade (age)</b>	Número de anos desde que a licença da vacina foi aprovada pela FDA.
<b>Input (inp)</b>	Variável binária que apresenta o valor um se a vacina integrar a produção de outra mais completa e zero caso contrário.
<b>Conjugada (con)</b>	Variável binária que apresenta o valor um se a vacina protege contra duas ou mais doenças e zero caso contrário.
<b>Inativa (dor)</b>	Variável binária que apresenta o valor um se a vacina tiver a produção inativa e zero, caso contrário.
<b>Ano de entrada (yen)</b>	Variável que indica o ano em que a vacina foi licenciada pela FDA.

<b>Idade do mercado (mag)</b>	Número de anos que o sub-mercado de cada tipo de vacina existe, ou seja, desde a entrada da primeira vacina.
<b>Recomendação universal (ur)</b>	Variável binária que apresenta o valor um se a vacina é recomendada pelo <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> (ACIP) e zero caso contrário.
<b>VICP</b>	Variável binária que apresenta o valor um se a vacina é protegida pelo <i>National Vaccines Injury Compensation Program</i> (VICP) e zero caso contrário.
<b>VFC</b>	Variável binária que apresenta o valor um se a vacina é financiada pelo programa VFC para crianças sem capacidade de pagar, e zero caso contrário.
<b>Strict Liability (sl)</b>	Variável binária que apresenta o valor um de 1966 em diante, data em que segunda <i>Restatement of Torts</i> adotou a responsabilidade objetiva.
<b>Autismo (aut)</b>	Variável binária que apresenta o valor um de 1998 em diante, ano de publicação do artigo que relacionava a vacinação com o autismo, na revista <i>The Lancet</i> .
<b>Surtos (out)</b>	Variável binária que apresenta o valor um se, no ano $t$ , surgiu algum surto da(s) doença(s) que a vacina previne e zero caso contrário.
<b>Mudança de estrutura (str)</b>	Variável binária que apresenta o valor um de 2004 em diante, ano marcado pelo reaparecimento de surto de gripe, nomeadamente gripe aviária.
<b>Novas licenças (np)</b>	Número de licenças aprovadas entre $t$ e $t+1$ , para o mesmo tipo de vacinas.
<b>Concorrentes diretos (cd)</b>	Número de produtos concorrentes, do mesmo tipo de vacina, de todos os produtores.
<b>Concorrentes indiretos (ci)</b>	Número de produtos concorrentes, que não são exatamente do mesmo tipo de vacina, mas que protegem contra o mesmo microrganismo, de todos os produtores.
<b>M&amp;A (ma)</b>	Variável binária que apresenta o valor um quando a empresa produtora e detentora da licença da vacina sofre uma fusão ou aquisição, e zero caso contrário.
<b>Estrangeiro (for)</b>	Variável binária que apresenta o valor um quando a empresa produtora não é sediada nos EUA e zero caso contrário.
<b>IHH</b>	Índice de <i>Herfindahl-Hirschman</i> por tipo de vacina.

Os fatores que caracterizam a vacina são a existência de timerosal na formulação química da vacina, a idade, a sua função como *input* na produção de outras vacinas, a sua valência de combater duas ou mais doenças, a atividade produtiva (ativa ou inativa), ano de entrada no mercado e a idade do sub-mercado.

A variável binária timerosal indica a presença deste conservante na formulação da vacina, o qual foi desaconselhado pelo CDC, em 1999 (Offit, 2007). Por este motivo é expectável que o seu efeito no risco de saída da vacina do mercado seja positivo.

A idade é o número de anos desde que a licença da vacina foi aprovada pela FDA. Espera-se que o seu impacto seja positivo, dado que a evolução científica e tecnológica deverão promover a introdução novas vacinas que substituem as vacinas obsoletas.

A variável binária *input* indica se a vacina é utilizada na produção de outras vacinas. O efeito desta variável possivelmente será negativo dado que se a vacina é utilizada além da toma por indivíduos.

A variável *dummy* conjugada reflete se a vacina protege contra duas ou mais doenças e espera-se que o seu efeito seja negativo, porque estas vacinas são preferidas pelos consumidores (poupança de tempo, dor e deslocações) e pelos prestadores de cuidados de saúde (poupança de tempo e recursos).

A variável binária inativa indica se a vacina não é ativamente produzida, embora a licença permaneça válida. É expectável que o seu efeito seja positivo, pois vacinas cuja produção se encontra inativa podem ser substituídas ou tornarem-se arcaicas.

O ano de entrada indica o ano em que a vacina foi aprovada. Esta variável poderá ter um impacto negativo, uma vez que vacinas que entraram no mercado nos últimos anos têm menos concorrentes e resultaram de grandes inovações científicas.

A idade do sub-mercado é o número de anos desde que a primeira vacina daquele género foi licenciada. Espera-se que o seu efeito seja positivo, uma vez que ao longo do tempo surgem novos produtos, novos concorrentes e a carga de doença diminui.

Por outro lado, os fatores que caracterizam a concorrência são o número de produtos concorrentes diretos, concorrentes indiretos, novos produtos e se a vacina é a única do seu tipo. Os concorrentes diretos são todos os produtos exatamente do mesmo tipo (por exemplo, vacinas contra o tétano), excluindo o que está a ser estudado. Já os concorrentes indiretos são todos os produtos combinados que também agem contra a doença da vacina

estudada (por exemplo, os concorrentes indiretos de uma vacina contra o tétano são todas as vacinas combinadas destinadas a esta bactéria – DT, Td, DTP, DTaP). O efeito dos concorrentes diretos e indiretos esperado é positivo, dado que vão estimular a competitividade do mercado, em termos de preço, quantidade e qualidade. O aumento do número de concorrentes diretos e/ou indiretos provavelmente aumentará a probabilidade de a vacina sair do mercado.

A variável de novos produtos indica o número de licenças aprovadas, entre  $t$  e  $t+1$ , para o mesmo tipo de vacinas. Esta variável traduz o quão dinâmico é o mercado em termos de qualidade e introdução de inovação e é expectável que o seu efeito seja semelhante ao anterior.

A variável *dummy* única destaca as vacinas que são as únicas para o seu tipo (por exemplo, existe apenas uma vacina contra o antraz), espera-se que o seu impacto seja negativo, pois não existem produtos substitutos.

Também foram incluídos fatores de carácter regulamentar que influenciam a sobrevivência da vacina no mercado, tais como a *strict liability*, a proteção pelo VICP, a recomendação universal e a cobertura da vacina pelo programa VFC. A variável *strict liability* apresenta o valor um de 1966 em diante, ano em que foi adotada a responsabilidade objetiva para as vacinas (o “causador” do dano é responsabilizado mesmo que não seja culpado). O efeito desta variável poderá ser positivo, uma vez que as empresas produtoras de vacinas podem incorrer em custos judiciais e de indemnização.

A variável binária que representa se a vacina é coberta pelo VICP, poderá ter um efeito negativo, porque este programa protege os produtores de vacinas e incentiva-os a não sair do mercado.

A recomendação universal é uma variável *dummy* que indica se a vacina é recomendada universalmente pelo ACIP. Espera-se que o seu efeito seja negativo, uma vez que a procura da vacina recomendada aumenta, pois será comprada em grandes volumes, contudo a preços mais reduzidos.

A variável *dummy* VFC indica se a vacina é fornecida gratuitamente a crianças sem capacidade de pagar e especula-se que o seu efeito sobre o risco de saída será negativo, pois aumentará a procura de vacinas por parte de grupo com rendimentos mais baixos.

Os fatores ligados às empresas produtoras de vacinas analisados foram as M&A, a localização da sede da empresa e o IHH. A variável *dummy* M&A indica se ocorreu uma aquisição ou fusão, no ano t. Espera-se que esta variável tenha um impacto negativo no risco de saída de mercado, dado que se o produto foi adquirido pode significar que o seu mercado é próspero e atrativo.

À semelhança da anterior, a variável “estrangeiro” é binária e indica se a empresa produtora de vacina é ou não sediada nos EUA. Espera-se que esta tenha um efeito negativo, pois o mercado americano é muito atrativo e as empresas estrangeiras tentam sedimentar a sua presença.

O IHH, traduz a concentração do mercado por tipo de vacina e seu impacto no risco de saída provavelmente será negativo, uma vez que um mercado mais concentrado, com menos *players*, confere um produto mais competitivo e sem substitutos.

A variável binária surtos indica se, no ano t, ocorreu algum surto da(s) doença(s) que a vacina previne. É expectável que o seu impacto seja negativo, dado que a existência de surtos pode aumentar a consciência para a importância da prevenção e necessidade da vacina em causa.

Para analisar o impacto do artigo que relacionava o autismo com a vacina contra o sarampo, coqueluche e papeira, criou-se uma variável que assume o valor um a partir de 1998, ano de publicação desse artigo, na revista *The Lancet*. A variável provavelmente terá um impacto positivo, uma vez que por causa deste acontecimento cresceu a desconfiança e hesitação vacinal relativamente à vacinação, provavelmente reduziu a procura e incentivou vacinas a abandonar o mercado.

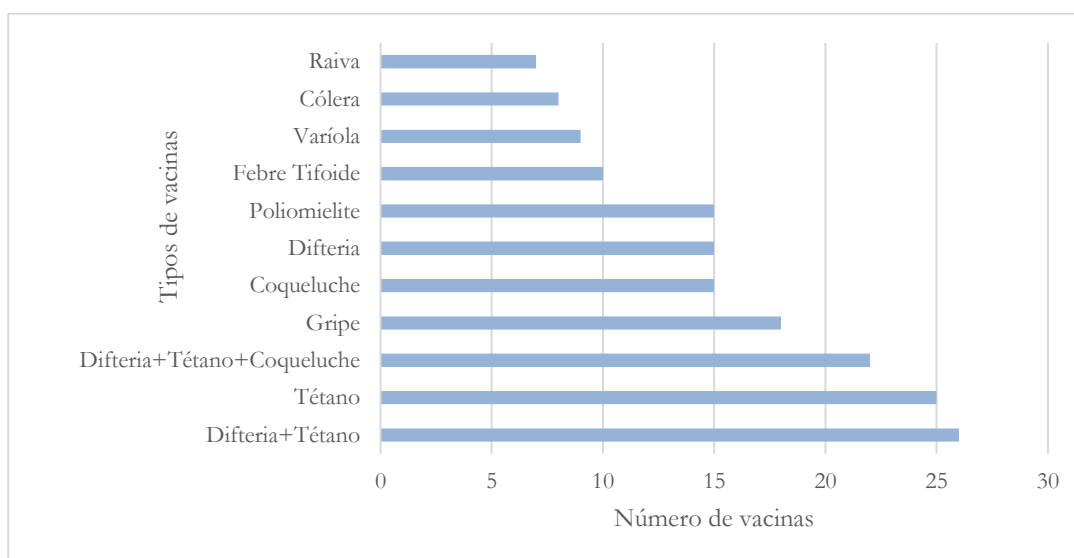
Finalmente, foi criada uma variável que apresenta o valor um de 2004 em diante de forma a estudar se os surtos de gripe aviária, da última década, afetaram a estrutura do mercado. É expectável que o seu impacto seja negativo, uma vez que a existência de surtos pode estimular a produção e atualização de vacinas e a consciencialização da importância da vacinação.

## 5. Apresentação, análise e discussão de resultados

### 5.1 Estatísticas descritivas

De 1901 a 2020, aproximadamente 283 vacinas entraram no mercado americano. Destas apenas 77 permanecem neste mercado. No Gráfico 4 podemos verificar o tipo de vacinas com mais de sete licenças, onde se destaca a vacina combinada contra a difteria e o tétano, com 26 licenças aprovadas nos EUA, nos últimos 120 anos.

**Gráfico 4** - Número de vacinas por tipo de doença que previnem, de 1901 até 2020



Durante este período, um núcleo de 60 empresas, universidades e outras organizações foram responsáveis pela produção de vacinas. No século passado, a Eli Lilly and Company (EUA), a Lederle Laboratories (EUA) e a Parke Davis (EUA) tinham na sua carteira de produtos mais de 17 vacinas, enquanto a Merck & Co (EUA) possuía 31 licenças de vacinas aprovadas. Muitas das empresas passaram por processos de aquisição e fusão, como por exemplo a Connaught Laboratories (Canadá), que atualmente pertence à Sanofi Pasteur (França), outras empresas saíram do mercado como é o caso da Dow Chemical Company (EUA).

Atualmente, na produção das 77 vacinas que ainda permanecem no mercado americano, estão envolvidas 23 empresas. Destas destacam-se a Sanofi Pasteur (França) que produz 20 vacinas, a GlaxoSmithKline Biologicals (Reino Unido) que produz 14 e a Merck & Co (EUA) que produz 12. Estas três empresas produzem um total de 46 vacinas, o que significa que produzem mais de metade das vacinas do mercado atual.

Uma vacina, em média, permanece no mercado durante 21 anos. Já a idade média do mercado é de 38 anos (Tabela 4), o que revela que a maioria das vacinas não se encontra no mercado desde o início até ao fim. Tal pode ser explicado porque são substituídas por outras de qualidade superior ou porque a carga de doença reduz.

O Gráfico 6 permite analisar o número de vacinas que entrou e saiu do mercado ao longo dos últimos anos. Em 1901, entraram no mercado as primeiras quatro vacinas, nomeadamente antígenos bacterianos polivalentes "*No U.S. Standard of Potency*" e, em 1903, a primeira vacina contra a varíola. Ao longo dos anos, a entrada de vacinas foi gradual. Contudo existiu uma entrada súbita de novos produtos, em três anos: em 1952 surgiram 13 novos produtos, 11 em 1963 e 38 em 1970, das quais 36 eram contra o tétano, difteria e coqueluche, individuais e conjugadas. Nos últimos dez anos verifica-se a entrada de 47 vacinas, quer para concorrências às existentes, quer direcionadas a “novas” doenças, como o dengue, a ébola e a COVID-19.

A saída de vacinas do mercado iniciou-se em 1970, um total de 12 produtos, sendo 11 da Bayer Corporation. Adicionalmente, entre 1977 e 1981, 70 vacinas abandonaram o mercado. Este número não foi compensado pelas entradas e assim observou-se uma quebra no número total de vacinas.

A grande parte destas vacinas eram produzidas pelos grandes *players* do mercado: 18 eram produzidas pela Parke Davis (EUA), 14 pela Eli Lilly and Company (EUA) e 11 pela Dow Chemical Company (EUA). Este movimento de saída do mercado pode ser explicado pelas medidas de responsabilização, um maior controlo de doenças (por exemplo a varíola, que foi mundialmente erradicada, em 1979-80) e/ou pela substituição por produtos de maior qualidade.

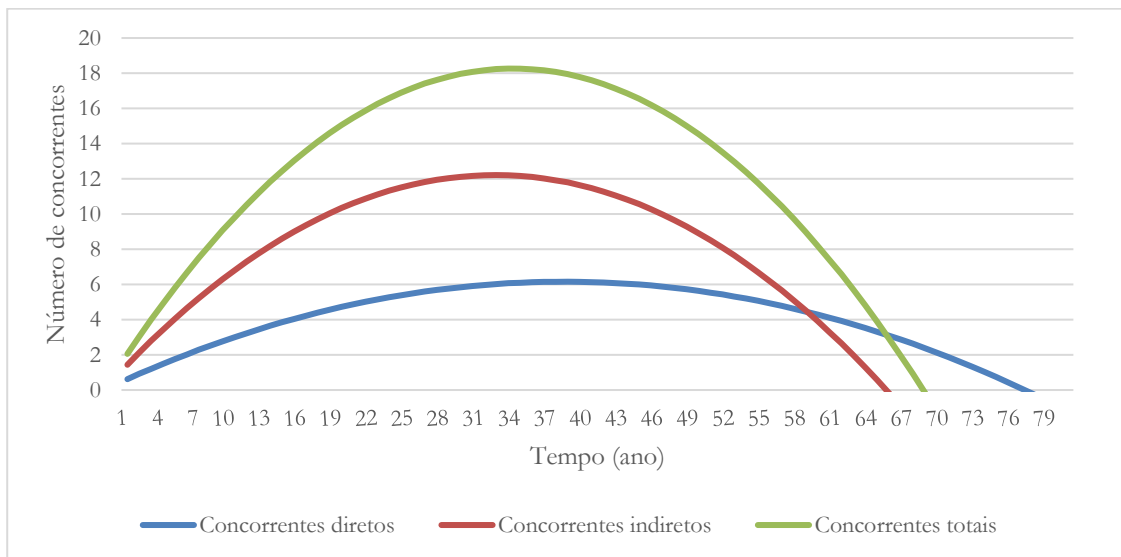
Recentemente, de 2000 a 2002, saíram do mercado 33 vacinas, sendo de destacar que 11 eram produzidas pela Wyeth Laboratories, pois esta empresa focou-se na produção de produtos farmacêuticos.

O número de produtos concorrentes varia ao longo do tempo. De forma a compreender melhor o comportamento do mercado e a sua competitividade foram realizadas três regressões OLS, cada uma com os concorrentes diretos, indiretos e totais como variáveis dependentes em função da variável idade. Através dos dados obtidos foi construído o Gráfico 5. O número de concorrentes diretos aumenta gradualmente atingindo, em média, um máximo aos 39 anos de existência do mercado de, aproximadamente, sete vacinas

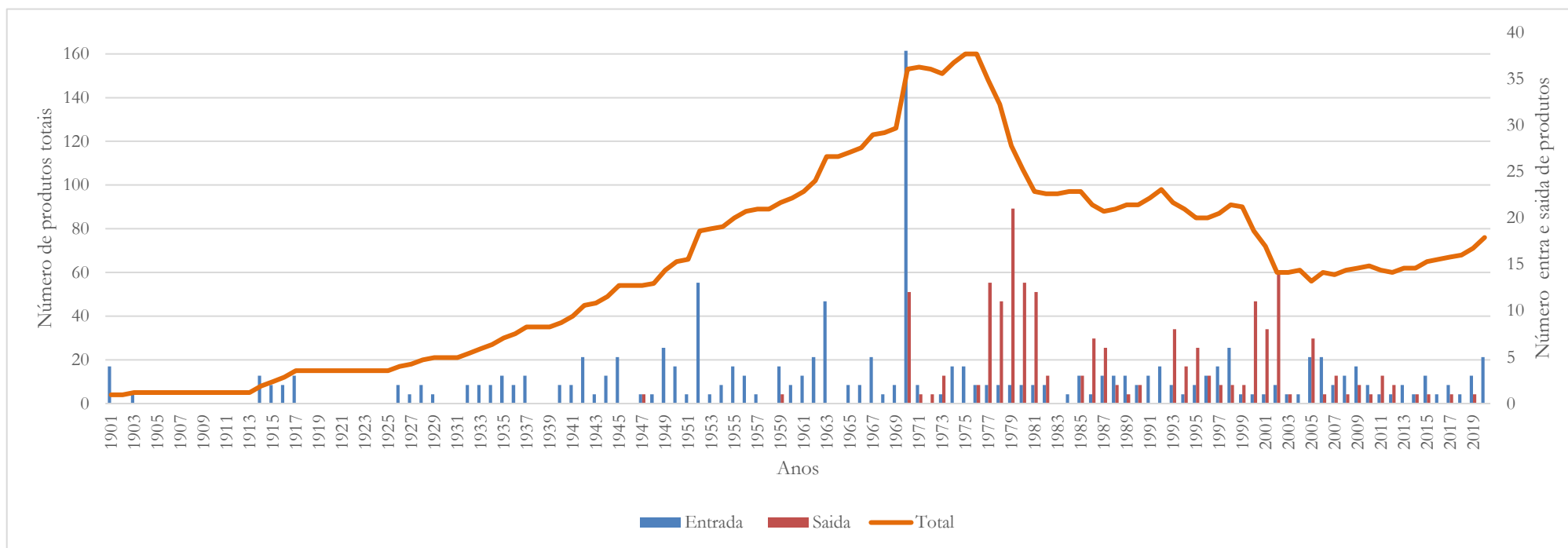
concorrentes do mesmo tipo. A evolução do número de concorrentes indiretos é semelhante, mas o seu crescimento é mais acelerado. O número máximo de concorrentes indiretos é alcançado aos 33 anos de existência do mercado, atingindo um máximo de cerca de 14 vacinas conjugadas.

Todavia não podemos generalizar e concluir que a introdução de produtos concorrentes indiretos é rápida e massiva, pois sensivelmente 40% do total das vacinas estudadas são vacinas individuais contra a difteria, coqueluche e tétano (19,4%) e vacinas conjugadas (20,5%) entre estas três doenças e outras.

**Gráfico 5** - Evolução temporal do número de concorrentes



**Gráfico 6** - Número de produtos que entram e saíram do mercado



**Tabela 4** - Estatísticas descritivas

Variável	Média	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Observações
Timerosal	0,0437241	0	1	0,2044934	7959
Única	0,1569293	0	1	0,3637569	7959
Idade	20,85928	1	87	16,50909	7959
<i>Input</i>	0,2759141	0	1	0,4470018	7959
Conjugada	0,1991456	0	1	0,3993829	7959
Inativa	0,0223646	0	1	0,1478756	7959
Ano de entrada	1955,889	1901	2020	27,04547	7959
Idade do mercado	37,45973	1	118	23,34116	7959
Recomendação universal	0,4055786	0	1	0,4910345	7959
VICP	0,4611132	0	1	0,4985168	7959
VFC	0,1717552	0	1	0,3771913	7959
Strict Liability	0,4877497	0	1	0,4998813	7959
Autismo	0,2055535	0	1	0,4041309	7959
Surtos	0,0691042	0	1	0,2536471	7959
Pós-epidemia	0,1438623	0	1	0,3509721	7959
Novas licenças	0,2041714	0	14	1,046015	7959
Concor. diretos	4,498932	0	23	4,562566	7959
Concor. indiretos	10,04511	0	80	14,95546	7959
M&A	0,0144491	0	1	0,1193401	7959
Estrangeiro	0,197261	0	1	0,397956	7959
IHH	0,409792	0	1	0,3125867	7959

## 5.2 Resultados

As variáveis indicadas na secção anterior foram introduzidas no programa *Stata*, versão 14, e foi realizada uma análise do risco de saída da vacina do mercado, através de um modelo *complementary log-log* ou *clog-log*. Os coeficientes obtidos são rácios de risco ou *hazard ratios*, o que significa que são interpretados da seguinte forma: se o seu valor for superior a 1 significa que existe um aumento da probabilidade de saída do produto do mercado e caso seja menor que 1 essa probabilidade reduz.

As variáveis foram introduzidas por grupos de fatores. Inicialmente variáveis que caracterizam a vacina, de seguida variáveis que caracterizam a concorrência, depois variáveis de regulamentação e finalmente outras variáveis, como a existência de surtos e a controvérsia com o autismo. Na Tabela 5 podemos consultar os resultados obtidos.

Os resultados obtidos para as variáveis que relacionam a vacina com a evolução do tempo desta no mercado e do seu sub-mercado mostram que a cada ano que a vacina envelhece a sua probabilidade de sair do mercado aumenta, aproximadamente, entre 2,3% a 3,0%. A evolução da idade do sub-mercado também tem um efeito positivo, ou seja, o acréscimo de um ano do mercado da vacina aumenta, entre 0,67% a 0,94% o risco de saída. Ambos os resultados são significativos e traduzem que o aumento da idade da vacina e do mercado desta aumenta a probabilidade de sair do mercado. O *hazard ratio* da variável que identifica o ano de entrada vai na mesma direção das anteriores. A probabilidade de saída é reduzida, entre 0,22% a 0,35%, pelo ano de entrada, o que significa que vacinas mais recentes têm um menor risco de saída.

Se a vacina contiver timerosal a sua probabilidade de sair do mercado é 35% superior relativamente a vacinas que não contenham este conservante, considerado por muitos como prejudicial para a saúde. Da mesma forma, as vacinas cuja produção se encontra inativa têm maior probabilidade de sair do mercado.

As vacinas que entram na produção de outras como *inputs* apresentam maior risco de sair do mercado, aproximadamente 10%. Já as vacinas conjugadas também têm maior probabilidade de sair do mercado. Ambos os resultados não coincidem com o que era expectável.

Tabela 5 -Resultados da regressão<sup>2</sup>

	1	2	3	4	5	6	7	8
age	1,025084 (7,26)***	1,029686 (7,98)***	1,024256 (5,52)***	1,024694 (5,58)***	1,025542 (5,72)***	1,023305 (4,98)***	1,023045 (4,68)***	1,02588 (5,19)***
yen	0,9977966 (-35,03)***	0,9976406 (-29,76)***	0,9975416 (-25,73)***	0,9976128 (-23,88)***	0,9976326 (-21,68)***	0,997348 (-20,83)***	0,9966299 (-20,15)***	0,9964868 (-19,97)***
thi	2,029729 (3,02)***	1,653139 (2,07)**	1,472304 (1,55)	1,35324 (1,19)	1,337844 (1,14)	1,765222 (1,98)**	2,199648 (2,66)***	1,118248 (0,37)
inp		1,108142 (0,67)	1,111881 (0,69)	1,153444 (0,77)	1,175939 (0,99)	0,8733515 (-0,65)	1,035399 (-0,16)	1,098087 (0,42)
com		2,125326 (4,39)***	2,130555 (4,40)***	1,247185 (0,86)	1,294787 (0,99)	1,274316 (0,90)	1,534758 (1,59)	1,662022 (1,88)*
dor			1,336327 (0,8)	1,153599 (0,39)	1,225974 (0,52)	2,076662 (1,80)*	1,695098 (1,3)	1,320005 (0,69)
mag			1,007733 (2,03)**	1,00805 (2,14)**	1,007707 (2,00)**	1,007085 (1,66)*	1,009357 (2,16)*	1,006674 (1,52)
cd				0,9390207 (-2,84)***	0,9315408 (-3,04)***	0,9174472 (-3,74)***	1,004744 (0,19)	1,006804 (0,27)
ci				1,020701 (2,91)***	1,017294 (2,33)**	1,000682 (0,08)	0,9963294 (-0,48)	0,9942794 (-0,73)
np					1,126956 (2,99)***	1,168259 (3,68)***	1,156569 (3,53)***	1,148211 (3,15)***
sin					0,8778926 (-0,55)	0,7511455 (-1,20)	0,1798017 (-6,20)***	0,1329056 (-7,22)***
ur						1,488409 (1,70)*	1,745166 (2,34)**	1,755356 (2,35)**
sl						2,295019 (4,25)***	2,017602 (3,44)***	2,644017 (4,23)***
vicf						1,715238 (2,64)***	1,474317 (1,82)*	1,555409 (2,10)**
vfc						0,9121563 (-0,37)	0,7716963 (-0,99)	0,5156607 (-2,43)**
ma							2,000595 (1,78)*	1,648941 (1,27)
for							0,4235028 (-3,89)***	0,3886991 (-4,19)***
ihh							19,51997 (8,23)	18,64206 (8,17)***
aut								6,020191 (6,10)***
out								1,16618 (0,50)
str								0,351788 (-3,60)***
Log-Likelihood	-926,78793	-917,89424	-915,597	-909,98566	-906,61193	-881,61916	-845,52488	-826,2689
Wald chi2	3	5	7	9	11	15	18	21
D.o.f.	2579,31	2535,42	2523,89	2499,89	2486,93	2359,54	2216,33	2126,85

Analisando os resultados dos fatores de regulação, verifica-se que as medidas de responsabilidade objetiva, de 1966, aumentaram fortemente o risco de as vacinas saírem do mercado. Contudo, duas variáveis têm um efeito inesperado: a recomendação universal da vacina e o VICP, que aumentam o risco de saída. O valor esperado para o *hazard ratio* da variável que indica se a vacinas é recomendada universalmente pelo ACIP era menor que 1,

<sup>2</sup> Os resultados obtidos referem-se a estatísticas z e \* significa que o resultado é estatisticamente significativo a 10%, \*\* a 5% e \*\*\* a 1%.

dado que as vacinas recomendadas, provavelmente, serão compradas em grandes volumes de forma a responder às necessidades da população alvo. Curiosamente, o efeito observado foi o contrário, ou seja, o risco de a vacina sair do mercado aumenta, mais de 49%, se a vacina pertencer ao leque de vacinas recomendadas.

O resultado da variável VICP também é curioso. O *hazard ratio* traduz que uma vacina que seja coberta por este programa aumenta a probabilidade de saída entre 47% a 71%. Este impacto não é o esperado dado que este mecanismo foi criado para incentivar as empresas a permanecerem no mercado, libertando-as dos encargos judiciais e de responsabilidade.

O facto de uma vacina ser coberta pelo programa VFC reduz o risco de esta sair do mercado entre 9% a 52%, o que contradiz os resultados obtidos para a variável de recomendação universal. As vacinas que são cobertas por este programa serão alvo de um aumento da procura por parte dos indivíduos que não têm capacidade de as pagar, o que por sua vez aumentará a procura das vacinas por parte da entidade governamental responsável. O aumento das compras da vacina estimula a que esta permaneça no mercado.

Ao analisar os resultados dos coeficientes das variáveis que representam o número de produtos concorrentes observa-se que são voláteis.

O acréscimo de um produto concorrente direto reduz a probabilidade de a vacina sair do mercado. Todavia o acréscimo de um produto concorrente indireto aumenta o risco de saída. À partida seria de esperar que o efeito de ambas as variáveis fosse de aumentar a probabilidade de a vacina abandonar o mercado, mas tal não se verifica, especialmente, no *hazard ratio* dos concorrentes diretos. A explicação para este resultado pode ser que os mercados em que há mais concorrentes são os mais apetecíveis por terem volumes de negócio mais elevados.

Estes resultados são contraditórios aos resultados obtidos da variável de novos produtos, dado que a entrada no mercado de um novo produto, do mesmo tipo, aumenta, aproximadamente, em 15% o risco de a vacina de sair do mercado, tal como inicialmente esperado.

Enquanto a unicidade da vacina, o facto de ser a única do seu tipo no mercado, reduz a possibilidade de a vacina sair do mercado, em aproximadamente 87%, mantendo tudo o resto constante.

Ao analisar o impacto dos fatores relacionados com as empresas produtoras de vacinas, verificamos que se a empresa produtora não for sediada nos EUA, a vacina tem um menor risco de sair do mercado, entre 47% a 61%. Curiosamente, se a empresa esteve envolvida em atividades de M&A, a vacina tem maior probabilidade de sair do mercado do que vacinas que não passaram por tal estratégia.

Os resultados do rácio de risco da variável de IHH indicam que quanto maior a concentração do mercado, maior será a probabilidade de a vacina sair do mercado. Estes resultados vão ao encontro dos obtidos com os concorrentes, indicando que não é preferível para a sobrevivência da vacina um mercado monopolizado.

O resultado da variável de surtos mostra que vacinas destinadas ao combate de doenças com surtos têm um risco de sair do mercado superior em, aproximadamente, 17% relativamente às que não têm surtos.

As vacinas que permaneceram ou foram introduzidas durante e após a controvérsia sobre a relação entre autismo e a vacinação, em 1998, têm uma maior probabilidade de sair do mercado, tal como esperado.

Por outro lado, a variável que estuda se ocorreu uma mudança de estrutura após a nova onda de surtos no século XXI, que marcou toda a população indicia que a realidade desta indústria pode ter sofrido uma inversão. As vacinas no mercado depois de 2004 (surto de gripe das aves) têm um menor risco de sair de cerca 35% relativamente às anteriores a essa data.

### **5.3 Discussão**

Alguns dos resultados obtidos pela análise de risco de sobrevivência, através da regressão *cloglog*, apresentados anteriormente, não eram os esperados e são dispares dos obtidos no estudo que estamos a atualizar, o que pode indicar uma mudança significativa da realidade do mercado das vacinas no presente milénio.

Uma vacina que seja conjugada, protege contra duas ou mais doenças. Logo é natural que estas vacinas envolvam maiores custos de I&D, de produção e de regulação, acabando por ser introduzidas no mercado a preços superiores às não conjugadas para recuperar os elevados investimentos (Plotkin, 2005). Analisado os preços mais atuais disponibilizados pelo CDC (2021a), verificamos que quanto mais doenças a vacina previne maior é o seu preço. Por exemplo, o preço de vacinas conjugadas contra o tétano e difteria varia entre 17 e 22 dólares. Com a introdução da proteção contra a coqueluche o preço aumentou,

aproximadamente 10 dólares, ou seja, mais de 50%. À medida que as vacinas protegem contra mais doenças o seu valor aumenta. O preço de vacinas contra tétano, difteria e coqueluche é de aproximadamente 35 dólares, mas o preço de vacinas contra o tétano, difteria, coqueluche, poliomielite, hepatite B e *haemophilus influenzae* tipo b é de cerca de 92 dólares. A este valor ainda lhe é acrescido uma taxa devido ao facto de pertencerem ao VIFC, sendo que esta é proporcional ao número de doenças que a vacina previne. Podemos concluir que vacinas conjugadas são mais proveitosas para a indústria e permitem poupança para os indivíduos e instituições de saúde, dado que reduz o número de visitas médicas, recursos (materiais e transporte) e o número de injeções (Obaro, 2001).

Do ponto de vista das compras públicas, os preços destas vacinas podem não ser tão atrativos, especialmente quando as análises económicas subvalorizam o seu valor (Drummond et al., 2007). Podem ainda, reduzir a procura individual, uma vez que os consumidores são sensíveis ao seu preço. O que pode justificar que esta característica tenha impacto positivo no risco de saída do mercado.

A variável *input* também aumenta a probabilidade de a vacina sair do mercado. Esse resultado não era esperado dado que outras vacinas dependem desta para a sua produção. Embora a produção de vacinas seja muito complexa dado que se trata de manipulação de organismos vivos ou adormecidos e exige um enorme controlo e regulação (Speck, 2009), tanto na produção como no transporte (Hessel & Group, 2009; Jacobson et al., 2007). A compra de vacinas como *inputs* pode conferir dependência de terceiros e incerteza na produção, assim as empresas produtoras de vacinas podem preferir produzir todas as componentes da vacina, conduzindo estas vacinas a sair do mercado.

O *hazard ratio* da variável que indica se a vacina é recomendada pelo ACIP, mostra que esta recomendação aumenta a probabilidade de a vacina sair do mercado, resultado este que é o oposto ao obtido por Danzon e Pereira (2011). Offit (2005), Klein e Myers (2006) apontam que uma das razões que motiva a saída das vacinas do mercado é a redução do mercado privado e o crescimento das compras realizadas pelo Estado, que permite estabilidade em termos de procura, mas significa que os preços são mais reduzidos, podendo colocar em causa a lucratividade e o retorno de investimento. Da perspetiva da procura individual, Böhm et al. (2017) concluíram que os indivíduos são sensíveis a esta política, incentivando positivamente a vacinação. No entanto, tal como os autores anteriores, consideram que a compra de grandes volumes e a negociação de preços pode conduzir a problemas na oferta.

Segundo estes autores, as compras de elevados volumes de vacinas a preços reduzidos, podem explicar o resultado obtido para a variável “recomendação universal”, mas contradiz os resultados da variável VFC.

Outra variável que caracteriza a regulação e obteve um rácio de risco inesperado foi a variável que indica que se a vacina é coberta pelo VICP, os resultados mostram que a pertença a este fundo aumenta a probabilidade de a vacina sair do mercado. Os resultados obtidos por Danzon e Pereira (2011) foram semelhantes. Porém, o VICP foi desenhado para reduzir os incentivos das empresas saírem do mercado, como é referido por Offit (2005), Pisano (2006), Klein e Myers (2006).

Além do programa proteger as empresas produtoras de vacinas de incorrer em mais custos de responsabilidade e judiciais, também emite avisos a estas empresas sobre reações e problemas que surgem após a vacinação, o que por norma conduz a que a produção sofra alterações ou mesmo que a vacina saia do mercado (Ridgway, 1999). Do ponto de vista do consumidor, as vacinas que pertencem ao VICP têm um preço superior, podendo conduzir este a escolher uma vacina que não seja coberta por este mecanismo, dada a sua sensibilidade ao preço. No entanto, este coeficiente contraria o motivo de criação deste programa.

Os resultados que obtivemos para as variáveis de produtos concorrentes diretos e indiretos são instáveis e opostos aos de Danzon e Pereira (2011), refletindo que o acréscimo de mais um produto concorrente direto reduz a probabilidade de sair do mercado, e o oposto para os produtos concorrentes indiretos. Este resultado é, desde logo, refutado pelos resultados da variável de novos produtos, que mostrou que a introdução de um novo produto aumenta a probabilidade da vacina sair do mercado.

A explicação para este resultado pode ser que os mercados em que há mais concorrentes são os mais apetecíveis por terem volumes de negócio mais elevados. Estes são mercados com recomendação de vacinação massiva, com grandes volumes de compras e baixos preços e tipicamente para o segmento pediátrico (Savopoulos, 2004). Por exemplo, a vacina contra o tétano, difteria e coqueluche é tomada por todas as crianças dos EUA, é obrigatória para a entrada na escola, salvo exceções (McElligott & Berndt, 2014). Este mercado tem uma forte competitividade, ao longo dos anos verifica-se que existiam diversas vacinas, em simultâneo, no mercado e nunca apenas uma, para fazer face à grande procura.

Como já foi abordado anteriormente, o comportamento do mercado das vacinas contra a gripe sazonal é semelhante – o número de vacinas aumentou, introduziram-se inovações, os

preços cresceram, bem como o número de doses distribuídas, nos EUA. A introdução de novos concorrentes estimulou a inovação das vacinas já existentes e não as conduziu à saída do mercado, pois a capacidade produtiva de vacinas é reduzida e um número reduzido de vacinas no mercado não conseguiria fazer face às necessidades de vacinação.

O rácio de risco do IHH indica que o aumento da concentração do mercado, isto é, um menor número de *players*, aumenta a probabilidade de a vacina sair do mercado. Este resultado refuta a ideia de que um mercado concentrado é mais favorável e consolida a presença da empresa no mercado.

As vacinas que sofrem de atividades de M&A estão mais suscetíveis a abandonar o mercado. Tal indica que, mais do que estratégias para expandir os *pipelines* e entrar no mercado das vacinas, M&A podem ser utilizadas como forma de eliminar concorrentes (Douglas & Samant, 2018). E este impacto pode ainda ser explicado devido à competição interna entre vacinas e medicamentos (Kremer & Snyder, 2003) e custos de produção, regulação, atualização, unidades fabris, e outros (Danzon et al., 2005; Speck, 2009).

É importante referir que aproximadamente metade da base de dados é composta por vacinas contra o tétano, difteria e coqueluche individualmente e conjugadas entre si, o que pode colocar algumas limitações, dado que estas vacinas existem e existiram em grande volume, e o mesmo não acontece com as demais.

Através do rácio de risco da variável que avalia se ocorreu uma mudança no mercado, depois de 2004, verificamos que vacinas que entraram no mercado durante e depois do surto de gripe aviária têm uma menor probabilidade de sair do mercado. Os dados recolhidos mostram que todas as vacinas introduzidas no mercado de 2004 permanecem no mercado.

Este resultado apoia a ideia de Calnan e Douglass (2020) que referem que, nos últimos anos, com o aumento de ameaças de doenças infecciosas, o mercado das vacinas mudou, em termos de atratividade e valor global. A pandemia de gripe aviária (2004) e gripe suína (2009) abalaram a indústria das vacinas, estimularam a inovação da produção de vacinas e aumentaram a capacidade de produtiva. E ainda, retiram-se algumas lições como a importância da cooperação internacional e regulatória e da identificação do patógeno (Abelin et al., 2011). O que pode indicar uma mudança significativa da realidade do mercado das vacinas no presente milénio.

Atualmente com o aparecimento de novas doenças infecciosas graves, inicial a gripe das aves e suína, seguiram-se o aparecimento e a disseminação veloz de vírus, por exemplo o vírus da zica, o dengue ou a ébola. Adicionalmente ocorreu o reaparecimento de doenças que se encontravam controladas e soma-se a descobertas de bactérias resistentes a antibióticos (Rauch et al., 2018b; Reperant & Osterhaus, 2017).

Hoje já existem vacinas contra o dengue e a ébola. Os primeiros casos de ébola foram reportados há mais de 40 anos, em países em desenvolvimento. Os casos de infecção por esta doença, mais recentes, proporcionaram e incentivaram a que se desenvolvesse uma resposta, uma vacina (Calnan & Douglass, 2020). Apesar de muitas destas vacinas serem um nicho do mercado, nos EUA, pois estão mais incidentes em países pobres, a sua I&D e produção não foi dispensada.

A capacidade de resposta, através da produção de vacinas, aumentou. A prova é o rápido desenvolvimento e produção da vacina contra a COVID-19.

Apesar de alguns dos resultados não serem os esperados e diferentes dos resultados obtidos no estudo anterior, tal pode dever-se a atualizações realizadas dados os últimos 17 anos, a introdução de novas vacinas com reduzida representatividade no mercado geral e a possibilidade de os dados tenderem a representar o mercado das vacinas contra o tétano, difteria e coqueluche, uma vez que representa metade das vacinas da base de dados.

Ainda assim, os resultados obtidos demonstram que os decisores políticos e de saúde devem estar atentos aos fatores que podem condicionar a sobrevivência da vacina no mercado, de forma que estejam preparados e antecipem a saída de vacinas.

## 6. Conclusão

O principal objetivo desta dissertação era estudar o mercado das vacinas na sua generalidade e os fatores e características que influenciam a saída das vacinas do mercado, em particular do mercado americano, entre 1901 e 2020, através de uma análise de um modelo de sobrevivência, com uma regressão *complementary log-log*.

Através da revisão da bibliografia existente foi possível caracterizar e compreender o mercado, nomeadamente as características da oferta – o reduzido número de produtores, a estrutura de custos enfrentada e as tendências de M&A –, as características da procura – a procura individual e coletiva, os problemas existentes em países desenvolvidos e em desenvolvimento –, o papel que o Estado desempenha, quer na procura, quer na oferta, os preços e o valor das vacinas.

Com a análise de sobrevivência os principais fatores que influenciam a saída das vacinas do mercado são o envelhecimento da licença e do seu sub-mercado, se a vacina contém como conservante timerosal, se previne duas ou mais doenças, se a sua produção está inativa, se a vacina for utilizada como *input* na produção de outras, bem como se a vacina é recomendada universalmente pelo ACIP e protegida pelo VIFC. A introdução de novos produtos, participação da empresa produtora da vacina em M&A e o aumento da concentração do mercado também aumentam o risco de a vacina sair do mercado.

Por outro lado, se for coberta pelo programa VFC, se for única no mercado e se a empresa que a produz não é sediada nos EUA, tem menor probabilidade de sair do mercado. E ainda, se a vacina se encontra ou entrou no mercado depois da pandemia de gripe das aves, em 2004, tem um menor risco de abandonar o mercado. Tal denota uma importante mudança de estrutura de mercado como consequência do surgimento desses surtos.

Vários fatores influenciam a sobrevivência da vacina no mercado, nomeadamente de caráter produtivo, político, regulamentar, de concorrência, de estratégia empresarial e localização. É natural que este mercado sofra alterações ao longo do tempo. Contudo é importante antecipar as suas consequências de forma a salvaguardar a produção e a acessibilidade.

No futuro, existem algumas análises que podem ajudar a compreender melhor a dinâmica da oferta de vacinas, tal como analisar com maior detalhe os produtos concorrentes e analisar a dinâmica do mercado por tipo de vacinas, bem como ampliar a análise geograficamente de forma a comparar com a União Europeia.

## Referências bibliográficas

- Abelin, A., Colegate, T., Gardner, S., Hehme, N., & Palache, A. (2011). Lessons from pandemic influenza A(H1N1): The research-based vaccine industry's perspective. *Vaccine*, 29(6), 1135-1138. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.11.042>
- Ahmed, N., Quinn, S. C., Hancock, G. R., Freimuth, V. S., & Jamison, A. (2018). Social media use and influenza vaccine uptake among White and African American adults. *Vaccine*, 36(49), 7556-7561. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.049>
- Allary, C. R., Maxime, & Edwards, M. (2008). Global Vaccine Commercialization. *BioProcess International* 4-11. [https://bionest.com/wp-content/uploads/2015/10/BioProcess\\_Int\\_Vaccine\\_Part1\\_Oct2008.pdf](https://bionest.com/wp-content/uploads/2015/10/BioProcess_Int_Vaccine_Part1_Oct2008.pdf)
- Baillieu, J. (2021). *Boom times for pharma M&A*. Disponível a 14 de abril de 2021 em [www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/143187/boom-times-for-pharma-ma/](http://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/143187/boom-times-for-pharma-ma/)
- Barata, R. B., Ribeiro, M. C., de Moraes, J. C., & Flannery, B. (2012). Socioeconomic inequalities and vaccination coverage: results of an immunisation coverage survey in 27 Brazilian capitals, 2007-2008. *J Epidemiol Community Health*, 66(10), 934-941. <https://doi.org/10.1136/jech-2011-200341>
- Bechini, A., Boccalini, S., Ninci, A., Zanobini, P., Sartor, G., Bonaccorsi, G., Grazzini, M., & Bonanni, P. (2019). Childhood vaccination coverage in Europe: impact of different public health policies. *Expert Review of Vaccines*, 18(7), 693-701. <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1639502>
- Begen, M. A., Pun, H., & Yan, X. (2016). Supply and demand uncertainty reduction efforts and cost comparison. *International Journal of Production Economics*, 180, 125-134. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpe.2016.07.013>

- Black, S. (2013). The role of health economic analyses in vaccine decision making. *Vaccine*, 31(51), 6046-6049. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.008>
- Blank, P. R., Schwenkglenks, M., & Szucs, T. D. (2009). Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. *Journal of Infection*, 58(6), 446-458. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.04.001>
- Blume, S. (2017). The erosion of public sector vaccine production: The case of the Netherlands. In *The Politics of Vaccination* (pp. 148-173). Manchester University Press. <https://doi.org/10.7765/9781526110916.00014>
- Boateng, A., Hua, X., Uddin, M., & Du, M. (2014). Home country macroeconomic factors on outward cross-border mergers and acquisitions: Evidence from the UK. *Research in International Business and Finance*, 30, 202-216. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ribaf.2013.08.001>
- Böhm, R., Meier, N. W., Korn, L., & Betsch, C. (2017). Behavioural consequences of vaccination recommendations: An experimental analysis. *Health Econ*, 26 Suppl 3, 66-75. <https://doi.org/10.1002/hec.3584>
- Bonaime, A., Gulen, H., & Ion, M. (2018). Does policy uncertainty affect mergers and acquisitions? *Journal of Financial Economics*, 129(3), 531-558. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jfneco.2018.05.007>
- Bonanni, P., Picazo, J. J., & Rémy, V. (2015). The intangible benefits of vaccination - what is the true economic value of vaccination? *Journal of Market Access & Health Policy*, 3. <https://doi.org/10.3402/jmahp.v3.26964>
- Boršič, D., & Kavkler, A. (2009). Modeling Unemployment Duration in Slovenia using Cox Regression Models. *Transition Studies Review*, 16, 145-156. <https://doi.org/10.1007/s11300-009-0053-6>

- Boven, M. v., & Lier, A. v. (2016). Global trends in vaccination coverage. *The Lancet Global Health*, 4(10), e670-e671. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30185-1)
- Bragesjö, F., & Hallberg, M. (2011). Dilemmas of a vitalizing vaccine market: lessons from the MMR vaccine/autism debate. *Sci Context*, 24(1), 107-125. <https://doi.org/10.1017/s0269889710000281>
- Burki, T. (2020). The online anti-vaccine movement in the age of COVID-19. *The Lancet Digital Health*, 2(10), e504-e505. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30227-2](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30227-2)
- Calnan, M., & Douglass, T. (2020). Hopes, hesitancy and the risky business of vaccine development. *Health, Risk & Society*, 22(5-6), 291-304. <https://doi.org/10.1080/13698575.2020.1846687>
- Carree, M., & Thurik, R. (1996). Entry and exit in retailing: Incentives, barriers, displacement and replacement. *Review of Industrial Organization*, 11(2), 155-172. <https://doi.org/10.1007/BF00157664>
- CDC. (2020). *Flu Vaccination Coverage, United States*. Centers of Disease Control and Prevention. Disponível a 13 de maio de 2021 em <https://www.cdc.gov/flu/fluview/coverage-1920estimates.htm>
- CDC. (2021a). *CDC Vaccine Price List*. Disponível a 3 de maio de 2021 em <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/index.html#f6>
- CDC. (2021b). *Seasonal Influenza Vaccine Supply & Distribution*. Disponível a 4 de maio de 2021 em <https://www.cdc.gov/flu/prevent/vaccine-supply-distribution.htm#>
- Chit, A., Lee, J. K., Shim, M., Nguyen, V. H., Grootendorst, P., Wu, J., Van Exan, R., & Langley, J. M. (2016). Economic evaluation of vaccines in Canada: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother*, 12(5), 1257-1264. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1137405>

- Coleman, M. S., Sangruee, N., Zhou, F., & Chu, S. (2005). Factors Affecting U.S. Manufacturers' Decisions To Produce Vaccines. *Health Affairs*, 24(3), 635-642. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.24.3.635>
- Compton, N., & Compton, J. D. (1990). DPT Vaccine Manufacturer Liability: Chipping Away at Strict Liability to Save the Product. In *New Mexico Law Review* (Vol. 20, pp. 531-553). <https://digitalrepository.unm.edu/nmlr/vol20/iss3/3>
- Constenla, D. (2015). Assessing the economic benefits of vaccines based on the health investment life course framework: a review of a broader approach to evaluate malaria vaccination. *Vaccine*, 33(13), 1527-1540. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.01.059>
- Cook, K. M., & Evans, G. (2011). The National Vaccine Injury Compensation Program. *Pediatrics*, 127(Supplement 1), S74-S77. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1722K>
- Danacica, D.-E., & Babucea, A. G. (2010). Using survival analysis economics. *Scientific Annals of the Alexandru Ioan Cuza University of Iasi : Economic Sciences Series*.
- Danzon, P., & Pereira, N. S. (2005). Why sole-supplier vaccine markets may be here to stay. *Health Aff (Millwood)*, 24(3), 694-696. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.24.3.694>
- Danzon, P., & Pereira, N. S. (2011). Vaccine Supply: Effects of Regulation and Competition. *International Journal of the Economics of Business*, 18(2), 239-271. <https://doi.org/10.1080/13571516.2011.584429>
- Danzon, P., Pereira, N. S., & Tejwani, S. (2005). Vaccine Supply: A Cross-National Perspective. *Health Affairs*, 24(3), 706-717. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.24.3.706>
- Danzon, P. M., Epstein, A., & Nicholson, S. (2007). Mergers and acquisitions in the pharmaceutical and biotech industries. *Managerial and Decision Economics*, 28(4-5), 307-328. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/mde.1343>

- DCVMN, D. C. V. M. N. (2021). *Members*. Disponível a 14 de abril de 2021 em [www.dcvmn.org/](http://www.dcvmn.org/)
- Disney, R., Haskel, J., & Heden, Y. (2003). Entry, Exit and Establishment Survival in UK Manufacturing. *The Journal of Industrial Economics*, 51(1), 91-112. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1467-6451.00193>
- Douglas, R. G., & Samant, V. B. (2018). The Vaccine Industry. *Plotkin's Vaccines*, 41-50. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35761-6.00004-3>
- Drew, L. (2019). The case for mandatory vaccination. *Nature*, 575(7784), S58-s60. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-03642-w>
- Drummond, M., Chevat, C., & Lothgren, M. (2007). Do we fully understand the economic value of vaccines? *Vaccine*, 25(32), 5945-5957. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.070>
- Dubov, A., & Phung, C. (2015). Nudges or mandates? The ethics of mandatory flu vaccination. *Vaccine*, 33(22), 2530-2535. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.048>
- Ethgen, O., Baron-Papillon, F., & Cornier, M. (2016). How much money is spent on vaccines across Western European countries? *Hum Vaccin Immunother*, 12(8), 2038-2045. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1155013>
- EUROSTAT. (2021). *Vaccination against influenza of population aged 65 and over*. EUROSTAT. Disponível a 15 de maio de 2021 em [https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-datasets/-/hlth\\_ps\\_immu](https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-datasets/-/hlth_ps_immu)
- FDA. (2018). *What we do*. Disponível a 14 de abril de 2021 em [www.fda.gov/about-fda/what-we-do](http://www.fda.gov/about-fda/what-we-do)

- Figueiredo, A. d., Johnston, I. G., Smith, D. M. D., Agarwal, S., Larson, H. J., & Jones, N. S. (2016). Forecasted trends in vaccination coverage and correlations with socioeconomic factors: a global time-series analysis over 30 years. *The Lancet Global Health*, 4(10), e726-e735. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30167-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30167-X)
- Forslid, R. (2005). Can we Trust Private Firms as Suppliers of Vaccines for the Avian Influenza? *C.E.P.R. Discussion Papers, CEPR Discussion Papers*.
- Forslid, R., & Herzing, M. (2015). On the optimal production capacity for influenza vaccine. *Health Econ*, 24(6), 726-741. <https://doi.org/10.1002/hec.3057>
- GAVI, T. V. A. (2020). *The vaccine goal*. Disponível a 16 de abril de 2021 em [www.gavi.org/our-alliance/strategy/phase-5-2021-2025/vaccine-goal](http://www.gavi.org/our-alliance/strategy/phase-5-2021-2025/vaccine-goal)
- George, B., Seals, S., & Aban, I. (2014). Survival analysis and regression models. *J Nucl Cardiol*, 21(4), 686-694. <https://doi.org/10.1007/s12350-014-9908-2>
- Grabowski, H. (2005). Encouraging the development of new vaccines. *Health Aff (Millwood)*, 24(3), 697-700. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.24.3.697>
- Guerrera, G. (2013). UNICEF: immunization saves lives. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 26 Suppl 2, 4. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.829696>
- Hayman, B., & Pagliusi, S. (2020). Emerging vaccine manufacturers are innovating for the next decade. *Vaccine*, X, 5, 100066. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2020.100066>
- Hess, W., & Persson, M. (2012). The duration of trade revisited. *Empirical Economics*, 43(3), 1083-1107. <https://doi.org/10.1007/s00181-011-0518-4>
- Hessel, L., & Group, T. E. V. M. I. W. (2009). Pandemic influenza vaccines: meeting the supply, distribution and deployment challenges. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 3(4), 165-170. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2009.00085.x>

- Hill, A. B., Kilgore, C., McGlynn, M., & Jones, C. H. (2016). Improving global vaccine accessibility. *Current Opinion in Biotechnology*, 42, 67-73. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.03.002>
- Hussain, R., Bukhari, N. I., ur Rehman, A., Hassali, M. A., & Babar, Z.-U.-D. (2020). Vaccine Prices: A Systematic Review of Literature. *Vaccines*, 8(4), 629. <https://www.mdpi.com/2076-393X/8/4/629>
- Hwang, T. J., & Kesselheim, A. S. (2016). Vaccine Pipeline Has Grown During The Past Two Decades With More Early-Stage Trials From Small And Medium-Size Companies. *Health Aff (Millwood)*, 35(2), 219-226. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2015.1073>
- Ibrahim, Y., & Raji, J. O. (2018). Cross-border merger and acquisition activities in Asia: the role of macroeconomic factors. *Studies in Economics and Finance*, 35(2), 307-329. <https://doi.org/10.1108/SEF-06-2017-0146>
- Jacobson, S. H., Sewell, E. C., & Jokela, J. A. (2007). Survey of vaccine distribution and delivery issues in the USA: from pediatrics to pandemics. *Expert Review of Vaccines*, 6(6), 981-990. <https://doi.org/10.1586/14760584.6.6.981>
- Jit, M., & Hutubessy, R. (2016). Methodological Challenges to Economic Evaluations of Vaccines: Is a Common Approach Still Possible? *Appl Health Econ Health Policy*, 14(3), 245-252. <https://doi.org/10.1007/s40258-016-0224-7>
- Jordan, D. (2020). Improving Vaccination Coverage in All Age Groups is a Global imperative: Our Profession Must Be Prepared. *Sr Care Pharm*, 35(9), 370-371. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2020.370>
- Kalantari, N., Borisch, B., & Lomazzi, M. (2020). Vaccination—A Step Closer to Universal Health Coverage. *Journal of Public Health*. <https://doi.org/10.1007/s10389-020-01322-y>

- Kan, T., & Zhang, J. (2018). Factors influencing seasonal influenza vaccination behaviour among elderly people: a systematic review. *Public Health*, 156, 67-78. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.12.007>
- Kartoglu, U., & Milstien, J. (2014). Tools and approaches to ensure quality of vaccines throughout the cold chain. *Expert Review of Vaccines*, 13(7), 843-854. <https://doi.org/10.1586/14760584.2014.923761>
- Khetan, R. (2020). Biopharma licensing and M&A trends in the 21st-century landscape [Article]. *Journal of Commercial Biotechnology*, 25(3), 37-51. <https://doi.org/10.5912/jcb943>
- Klein, J. O., & Myers, M. G. (2006). Strengthening the supply of routinely administered vaccines in the United States: problems and proposed solutions. *Clin Infect Dis*, 42 Suppl 3, S97-103. <https://doi.org/10.1086/499585>
- KPMG. (2017). *Succeeding in a commoditised market - Lessons from the US influenza vaccine market*. Disponível a 4 de maio de 2021 em <https://assets.kpmg/content/dam/kpmg/uk/pdf/2017/05/influenza-vaccines-rethinking-life-sciences.pdf>
- Kremer, M. (2000a). Creating Markets for New Vaccines Part I: Rationale. *Innovation Policy and the Economy*. <https://doi.org/10.1086/ipe.1.25056141>
- Kremer, M. (2000b). Creating Markets for New Vaccines. Part II: Design Issues. *Innovation Policy and the Economy*, 1, 73-118. <https://doi.org/10.1086/ipe.1.25056142>
- Kremer, M., & Snyder, C. (2003). *Why Are Drugs More Profitable Than Vaccines?* (Publication Number 9833) National Bureau of Economic Research Working Paper Series. <http://www.nber.org/papers/w9833>

- Kresse, H., & Rovini, H. (2009). Influenza vaccine market dynamics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(11), 841-842. <https://doi.org/10.1038/nrd3026>
- Lane, K. S., Chu, S. Y., & Santoli, J. M. (2006). The United States pediatric vaccine stockpile program. *Clin Infect Dis*, 42 Suppl 3, S125-129. <https://doi.org/10.1086/499591>
- Lau, S., & Gherardin, T. (2007). Travel vaccination. *Aust Fam Physician*, 36(5), 304-311.
- Lee, B. Y., & McGlone, S. M. (2010). Pricing of new vaccines. *Human Vaccines*, 6(8), 619-626. <https://doi.org/10.4161/hv.6.8.11563>
- Lin, Q., Zhao, Q., & Lev, B. (2021). Influenza vaccine supply chain coordination under uncertain supply and demand. *European Journal of Operational Research*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejor.2021.05.025>
- Malone, K. M., & Hinman, A. R. (2007). Vaccination mandates - The public health imperative and individual rights. In A. C. Goodman, R. E. Hoffman, W. Lopez, G. W. Matthews, M. A. Rothstein, & K. L. Foster (Eds.), *Law in Public Health Practice* (2nd ed.). Oxford University Press.
- Marshall, V., & Baylor, N. W. (2011). Food and Drug Administration Regulation and Evaluation of Vaccines. *Pediatrics*, 127(Supplement 1), S23-S30. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1722E>
- McElligott, S., & Berndt, E. R. (2014). Vaccine Economics. In A. J. Culyer (Ed.), *Encyclopedia of Health Economics* (1<sup>a</sup> ed., Vol. 3, pp. 425-431). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375678-7.01207-4>
- McKinlay, J. B., & McKinlay, S. M. (1977). The questionable contribution of medical measures to the decline of mortality in the United States in the Twentieth Century. *The Milbank Memorial Fund Quarterly. Health and Society*, 55(3), 405-428. <https://doi.org/10.2307/3349539>

- Michel, J. P. (2020). The well-known and less well-known benefits of vaccines. *Aging Clin Exp Res*, 32(8), 1401-1404. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01638-5>
- Muzumdar, J. M., & Cline, R. R. (2009). Vaccine supply, demand, and policy: A primer. *Journal of the American Pharmacists Association*, 49(4), E87-E97. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2009.09007>
- Myers, M. G. (2015). The History of Vaccine Development and the Diseases Vaccines Prevent. In G. N. B. Milligan, A. D.T. (Ed.), *Vaccinology: An Essential Guide* (pp. 1-32). John Wiley & Sons, Ltd.
- Obaro, S. K. (2001). Protein conjugate vaccines--how much is enough? *Trends Microbiol*, 9(8), 364-365. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(01\)02076-5](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(01)02076-5)
- Offit, P. A. (2005). Why are pharmaceutical companies gradually abandoning vaccines? *Health Aff (Millwood)*, 24(3), 622-630. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.24.3.622>
- Offit, P. A. (2007). Thimerosal and Vaccines — A Cautionary Tale. *New England Journal of Medicine*, 357(13), 1278-1279. <https://doi.org/10.1056/NEJMp078187>
- Pagliusi, S., Jarrett, S., Hayman, B., Kreysa, U., Prasad, S. D., Reers, M., Hong Thai, P., Wu, K., Zhang, Y. T., Baek, Y. O., Kumar, A., Evtushenko, A., Jadhav, S., Meng, W., Dat, D. T., Huang, W., & Desai, S. (2020). Emerging manufacturers engagements in the COVID -19 vaccine research, development and supply. *Vaccine*, 38(34), 5418-5423. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.022>
- Pagliusi, S., Makhoana, M., Datla, M., Leite, L., Hendriks, J., Gholami, A., Huang, W., Gao, Y., Jadhav, S., Harshavardhan, G. V. J. A., Wu, Y., Suhardono, M., & Homma, A. (2013). Developing Countries Vaccine Manufacturers Network (DCVMN): Engaging to step up for vaccine discovery and access. Meeting Report 2012. *Vaccine*, 31(31), 3111-3115. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.04.082>

- Pauly, M. V. (2005). Improving Vaccine Supply And Development: Who Needs What? *Health Affairs*, 24(3), 680-689. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.24.3.680>
- Peck, M., Gacic-Dobo, M., Diallo, M. S., Nedelec, Y., Sodha, S. V., & Wallace, A. S. (2019). Global Routine Vaccination Coverage, 2018. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 68(42), 937-942. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6842a1>
- Petrelli, F., Contratti, C. M., Tanzi, E., & Grappasonni, I. (2018). Vaccine hesitancy, a public health problem. *Annali di igiene : medicina preventiva e di comunita*, 30(2), 86-103. <https://doi.org/10.7416/ai.2018.2200>
- Pisano, W. (2006). Keys to strengthening the supply of routinely recommended vaccines: view from industry. *Clin Infect Dis*, 42 Suppl 3, S111-117. <https://doi.org/10.1086/499588>
- Plotkin, S. A. (2005). Vaccines: past, present and future. *Nature Medicine*, 11(4), S5-S11. <https://doi.org/10.1038/nm1209>
- Postma, M. J., & Standaert, B. A. (2013). Economics of vaccines revisited. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 9(5), 1139-1141. <https://doi.org/10.4161/hv.23447>
- Rappuoli, R., Pizza, M., Del Giudice, G., & De Gregorio, E. (2014). Vaccines, new opportunities for a new society. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(34), 12288-12293. <https://doi.org/10.1073/pnas.1402981111>
- Rauch, S., Jasny, E., Schmidt, K. E., & Petsch, B. (2018a). New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol*, 9, 1963. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01963>
- Rauch, S., Jasny, E., Schmidt, K. E., & Petsch, B. (2018b). New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *FRONTIERS IN IMMUNOLOGY*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01963>

- Reperant, L. A., & Osterhaus, A. D. M. E. (2017). AIDS, Avian flu, SARS, MERS, Ebola, Zika... what next? *Vaccine*, 35(35, Part A), 4470-4474. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.082>
- Richmond, H., Rees, N., McHale, S., Rak, A., & Anderson, J. (2020). Seasonal influenza vaccination during a pandemic. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 16(9), 2219-2221. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1793713>
- Ridgway, D. (1999). No-Fault Vaccine Insurance: Lessons from the National Vaccine Injury Compensation Program. *Journal of Health Politics, Policy and Law*, 24(1), 59-90. <https://doi.org/10.1215/03616878-24-1-59>
- Ridley, D. B., Bei, X., & Liebman, E. B. (2016). No Shot: US Vaccine Prices And Shortages. *Health Aff (Millwood)*, 35(2), 235-241. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2015.0420>
- Rizzo, C., Rezza, G., & Ricciardi, W. (2018). Strategies in recommending influenza vaccination in Europe and US. *Hum Vaccin Immunother*, 14(3), 693-698. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1367463>
- Rodrigues, C. M. C., & Plotkin, S. A. (2020). Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives. *Front Microbiol*, 11, 1526. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01526>
- Savopoulos, J. (2004). Strategic Directions in Vaccines. *Journal of Medical Marketing*, 4(2), 105-109. <https://doi.org/10.1057/palgrave.jmm.5040151>
- Sinclair, A., & Latham, P. (2014). Vaccine Production Economics. In *Vaccine Development and Manufacturing* (pp. 413-435). <https://doi.org/10.1002/9781118870914.ch15>
- Sloan, F. A. (2012). The economics of vaccines. In P. M. Danzon & S. Nicholson (Eds.), *The Oxford Handbook of the Economics of the Biopharmaceutical Industry* (pp. 1-31). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199742998.013.0017>

- Snyder, C. M., Hoyt, K., Gouglas, D., Johnston, T., & Robinson, J. (2020). Designing Pull Funding For A COVID-19 Vaccine. *Health Aff (Millwood)*, 39(9), 1633-1642. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2020.00646>
- So, A. D., & Woo, J. (2020). Reserving coronavirus disease 2019 vaccines for global access: cross sectional analysis. *BMJ*, 371, m4750. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4750>
- Sowlay, M., & Lloyd, S. (2010). The current M&A environment and its strategic implications for emerging biotherapeutics companies. *Journal of Commercial Biotechnology*, 16(2), 109-119. <https://doi.org/10.1057/jcb.2009.35>
- Sparrow, E., Wood, J. G., Chadwick, C., Newall, A. T., Torvaldsen, S., Moen, A., & Torelli, G. (2021). Global production capacity of seasonal and pandemic influenza vaccines in 2019. *Vaccine*, 39(3), 512-520. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.018>
- Speck, D. (2009). Specific aspects of vaccine manufacturing. *Ann Pharm Fr*, 67(3), 213-218. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2009.02.008> (Aspects spécifiques de la production dans le domaine des vaccins.)
- Stern, A. M., & Markel, H. (2005). The history of vaccines and immunization: Familiar patterns, new challenges. *Health Affairs*, 24(3), 611-621. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.24.3.611>
- Sweileh, P. W. (2017). Global research trends of World Health Organization's top eight emerging pathogens. *Globalization and Health*, 13. <https://doi.org/10.1186/s12992-017-0233-9>
- Thompson, K. M., Orenstein, W. A., & Hinman, A. R. (2020). Performance of the United States Vaccine Injury Compensation Program (VICP): 1988-2019. *Vaccine*, 38(9), 2136-2143. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.01.042>
- Torjesen, I. (2020). Covid-19: Pre-purchasing vaccine—sensible or selfish? *BMJ*, 370, m3226. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3226>

- Towse, A., & Firth, I. (2020). *How Should the World Pay for a COVID-19 Vaccine? - Monographs*. Disponível a 10 de julho de 2021 em <https://ideas.repec.org/b/ohe/monogr/002287.html>
- UN-News. (2019). 'Vaccines are safe' and save lives, UNICEF declares, launching new #VaccinesWork campaign. Disponível a 25 de maio de 2021 em [www.news.un.org/en/story/2019/04/1036891](http://www.news.un.org/en/story/2019/04/1036891)
- UNICEF. (2020). *Immunization*. Disponível a 25 de maio de 2021 em [www.unicef.org/immunization](http://www.unicef.org/immunization)
- Usher, A. D. (2020). COVID-19 vaccines for all? *The Lancet*, 395(10240), 1822-1823. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31354-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31354-4)
- van Boven, M., & van Lier, A. (2016). Global trends in vaccination coverage. *Lancet Glob Health*, 4(10), e670-671. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(16\)30185-1](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(16)30185-1)
- Vanderslott, S., & Dadonaite, B. (2013, 2020). *Vaccination*. Our World in Data. Disponível a 17 de janeiro de 2021 em <https://ourworldindata.org/vaccination>
- Wang, Q., Yue, N., Zheng, M., Wang, D., Duan, C., Yu, X., Zhang, X., Bao, C., & Jin, H. (2018). Influenza vaccination coverage of population and the factors influencing influenza vaccination in mainland China: A meta-analysis. *Vaccine*, 36(48), 7262-7269. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.045>
- Waye, A., Jacobs, P., & Schryvers, A. B. (2013). Vaccine development costs: a review. *Expert Rev Vaccines*, 12(12), 1495-1501. <https://doi.org/10.1586/14760584.2013.850035>
- Webb, N. S., Dowd-Arrow, B., Taylor, M. G., & Burdette, A. M. (2018). Racial/Ethnic Disparities in Influenza Vaccination Coverage Among US Adolescents, 2010-2016. *Public Health Rep*, 133(6), 667-676. <https://doi.org/10.1177/0033354918805720>

- Weil, A. R. (2016). Eliminating Vaccine- Preventable Diseases Around The World. *Health Aff (Millwood)*, 35(2), 190-194. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2015.1435>
- Whitney, C. G., Zhou, F., Singleton, J., Schuchat, A., Centers for Disease, C., & Prevention. (2014). Benefits from immunization during the vaccines for children program era - United States, 1994-2013. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 63(16), 352-355. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584777/>
- WHO. (2019). *Global Vaccine Market Report*. World Health Organization. Disponível a 10 de outubro de 2020 em <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311278>
- WHO. (2020a). *Full vaccine product list*. World Health Organization. Disponível a 3 de abril de 2021 em [www.who.int/immunization/programmes\\_systems/procurement/mi4a/platform/module1/en/](http://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/module1/en/)
- WHO. (2020b). *Global Vaccine Market Report* World Health Organization. Disponível a 17 de janeiro de 2021 em [https://www.who.int/immunization/programmes\\_systems/procurement/mi4a/platform/module2/2020\\_Global\\_Vaccine\\_Market\\_Report.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/module2/2020_Global_Vaccine_Market_Report.pdf?ua=1)
- WHO. (2020c). *Immunization, Vaccines and Biologicals*. Disponível a 14 de abril de 2021 em [www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals](http://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals)
- WHO. (2020d). *What we do*. Disponível a 14 de abril de 2021 em [www.who.int/about/what-we-do](http://www.who.int/about/what-we-do)
- Wilsdon, T., Lawlor, R., Li, L., Rafila, A., & García Rojas, A. (2020). The impact of vaccine procurement methods on public health in selected European countries. *Expert Review of Vaccines*, 19(2), 123-132. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1717952>
- ZEPHYR. (2021). *Human Vaccines - M&A*. Disponível a 20 de abril de 2021 em <https://zephyr.bvdinfo.com/version->

[2021423/Search.EndUser.serv? CID=19&context=1APWJC1XG29711H&UIMode=StreamLined](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.026)

Zerhouni, E. (2019). GAVI, the Vaccine Alliance. *Cell*, 179(1), 13-17.  
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.026](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.026)

## Anexos

Anexo A – Lista de vacinas contra a gripe por época sazonal e número de doses distribuídas

Época de gripe	Número de doses distribuídas (milhões)	Nome comercial	Fornecedor
1980-81	12,4	Fluvirin	Medeva
		Fluax	Merck
		Fluzone	Connaught
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1981-82	19,8	Fluvirin	Medeva
		Fluax	Merck
		Fluzone	Connaught
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1982-83	17	Fluvirin	Medeva
		Fluax	Merck
		Fluzone	Connaught
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1983-84	17,9	Fluvirin	Medeva
		Fluax	Merck
		Fluzone	Connaught
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1984-85	14,2	Fluvirin	Medeva
		Fluax	Merck
		Fluzone	Connaught
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1985-86	20,1	Fluvirin	Medeva
		Fluax	Merck
		Fluzone	Connaught
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1986-87	19,3	Fluvirin	Medeva
		Fluax	Merck
		Fluzone	Connaught
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1987-88	22,6	Fluvirin	Medeva
		Fluax	Merck

		Fluzone	Connaught
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1988-89	19,9	Fluvirin	Medeva
		Fluax	Merck
		Fluzone	Connaught
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1989-90	26,1	Fluvirin	Medeva
		Fluax	Merck
		Fluzone	Aventis Pasteur
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1990-91	28,3	Fluvirin	Medeva
		Fluax	Merck
		Fluzone	Aventis Pasteur
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1991-92	28,5	Fluvirin	Medeva
		Fluax	Merck
		Fluzone	Aventis Pasteur
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1992-93	38,3	Fluvirin	Medeva
		Fluax	Merck
		Fluzone	Aventis Pasteur
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1993-94	47,1	Fluvirin	Medeva
		Fluax	Merck
		Fluzone	Aventis Pasteur
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1994-95	52,1	Fluvirin	Medeva
		Fluzone	Aventis Pasteur
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1995-96	54,9	Fluvirin	Medeva
		Fluzone	Aventis Pasteur
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1996-97	58,2	Fluvirin	Medeva
		Fluzone	Aventis Pasteur
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth

1997-98	75,3	Fluvirin	Medeva
		Fluzone	Aventis Pasteur
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1998-99	62,6	Fluvirin	Medeva
		Fluzone	Aventis Pasteur
		Fluogen	Parke Davis
		FluShield	Wyeth
1999-00	76,8	Fluvirin	Medeva
		Fluzone	Aventis Pasteur
		Fluogen	Parkedale
		FluShield	Wyeth
2000-01	70,4	Fluvirin	Medeva
		Fluzone	Aventis Pasteur
		Fluogen	Parkedale
		FluShield	Wyeth
2001-02	77,7	Fluvirin	Powderject <sup>3</sup>
		Fluzone	Aventis Pasteur
		FluShield	Wyeth
2002-03	83	Fluvirin	Powderject
		Fluzone	Aventis Pasteur
		FluShield	Wyeth
2003-04	83,1	Fluvirin	Chiron <sup>4</sup>
		Fluzone	Aventis Pasteur
		FluMist	MedImmune
2004-05	57	Fluvirin	Chiron
		Fluzone	Aventis Pasteur
		FluMist	MedImmune
2005-06	81,2	Fluvirin	Chiron
		Fluzone	Sanofi Pasteur <sup>5</sup>
		FluMist	MedImmune
		FluLaval	GlaxoSmithKline
		Fluarix	GlaxoSmithKline
2006-07	103,4	Fluvirin	Novartis <sup>6</sup>
		Fluzone	Sanofi Pasteur

<sup>3</sup> Em 2000, a Medeva (Reino Unido) foi adquirida pela empresa Celltech Chiroscience (Reino Unido), que por sua vez vendeu a unidade de negócio relativo às vacinas à Powderject Pharmaceuticals (Reino Unido). Fonte: ZEPHYR

<sup>4</sup> Em 2003, a Powderject Pharmaceuticals (Reino Unido) foi adquirida pela Chiron (EUA), como estratégia de aumentar a sua capacidade produtiva e entrar rapidamente no mercado de vacinas dos EUA. Fonte: ZEPHYR

<sup>5</sup> Em 2004, a Aventis Pasteur (França) fundiu-se com a Sanofi-Synthelabo (França), passando-se a denominar-se como Sanofi Pasteur (França). Fonte: ZEPHYR

<sup>6</sup> Em 2006, a Chiron (EUA) foi adquirida pela empresa Novartis (Suíça). Fonte: ZEPHYR

		FluMist	MedImmune
		FluLaval	GlaxoSmithKline
		Fluarix	GlaxoSmithKline
2007-08	112,4	Fluvirin	Novartis
		Fluzone	Sanofi Pasteur
		FluMist	MedImmune
		Fluarix	GlaxoSmithKline
		Afluria	Seqirus <sup>7</sup>
		FluLaval	GlaxoSmithKline
2008-09	110,9	Fluvirin	Novartis
		Fluzone	Sanofi Pasteur
		FluMist	AstraZeneca <sup>8</sup>
		Fluarix	GlaxoSmithKline
		Afluria	Seqirus
		FluLaval	GlaxoSmithKline
2009-10	114	Fluvirin	Novartis
		Fluzone	Sanofi Pasteur
		FluMist	AstraZeneca
		Fluarix	GlaxoSmithKline
		Afluria	Seqirus
		FluLaval	GlaxoSmithKline
2010-11	155,1	Fluvirin	Novartis
		Fluzone	Sanofi Pasteur
		FluMist	AstraZeneca
		Fluarix	GlaxoSmithKline
		Afluria	Seqirus
		FluLaval	GlaxoSmithKline
		Agriflu	Novartis
2011-12	132	Fluvirin	Novartis
		Fluzone	Sanofi Pasteur
		FluMist	AstraZeneca
		Fluarix	GlaxoSmithKline
		Afluria	Seqirus
		FluLaval	GlaxoSmithKline
		Agriflu	Novartis
2012-13	134,9	Fluvirin	Novartis
		Fluzone	Sanofi Pasteur
		FluMist	AstraZeneca
		Fluarix	GlaxoSmithKline
		Afluria	Seqirus

<sup>7</sup> A Seqirus (Austrália) é especializada na produção de vacinas contra a gripe sazonal e pertence à CSL (Austrália).

<sup>8</sup> Em 2007, a AstraZeneca (Reino Unido) adquiriu a MedImmune (EUA), como estratégia de aumentar o seu *pipeline* de produtos e entrar no mercado das vacinas contra a gripe. Fonte: ZEPHYR

		FluLaval	GlaxoSmithKline
		Agriflu	Novartis
2013-14	134,5	Fluvirin	Novartis
		Fluzone	Sanofi Pasteur
		FluMist	AstraZeneca
		Fluarix	GlaxoSmithKline
		Afluria	Seqirus
		FluLaval	GlaxoSmithKline
		Agriflu	Novartis
		Flucelvax	Novartis
		2014-15	147,8
Fluzone	Sanofi Pasteur		
FluMist	AstraZeneca		
Fluarix	GlaxoSmithKline		
Afluria	Seqirus		
FluLaval	GlaxoSmithKline		
Agriflu	Novartis		
Flucelvax	Novartis		
Flublok	Protein Sciences		
2015-16	146,4	Fluvirin	Seqirus <sup>9</sup>
		Fluzone	Sanofi Pasteur
		FluMist	AstraZeneca
		Fluarix	GlaxoSmithKline
		Afluria	Seqirus
		FluLaval	GlaxoSmithKline
		Agriflu	Seqirus
		Flucelvax	Seqirus
		Flublok	Protein Sciences
2016-17	145,9	Fluvirin	Seqirus
		Fluzone	Sanofi Pasteur
		FluMist	AstraZeneca
		Fluarix	GlaxoSmithKline
		Afluria	Seqirus
		FluLaval	GlaxoSmithKline
		Agriflu	Seqirus
		Flucelvax	Seqirus
		Flublok	Protein Sciences
		Fluad	Seqirus
2017-18	155,3	Fluvirin	Seqirus
		Fluzone	Sanofi Pasteur
		FluMist	AstraZeneca
		Fluarix	GlaxoSmithKline

<sup>9</sup> Em 2015, a Seqirus (Austrália) adquiriu o negócio de vacinas contra a gripe sazonal da Novartis (Suíça), com o objetivo de aumentar a capacidade produtiva, diversificar o produto e geograficamente. Fonte: ZEPHYR

		Afluria	Seqirus
		FluLaval	GlaxoSmithKline
		Agriflu	Seqirus
		Flucelvax	Seqirus
		Flublok	Protein Sciences <sup>10</sup>
		Fluad	Seqirus
2018-19	169,1	Fluvirin	Seqirus
		Fluzone	Sanofi Pasteur
		FluMist	AstraZeneca
		Fluarix	GlaxoSmithKline
		Afluria	Seqirus
		FluLaval	GlaxoSmithKline
		Agriflu	Seqirus
		Flucelvax	Seqirus
		Flublok	Sanofi Pasteur <sup>11</sup>
		Fluad	Seqirus
2019-20	174,5	Fluvirin	Seqirus
		Fluzone	Sanofi Pasteur
		FluMist	AstraZeneca
		Fluarix	GlaxoSmithKline
		Afluria	Seqirus
		FluLaval	GlaxoSmithKline
		Agriflu	Seqirus
		Flucelvax	Seqirus
		Flublok	Sanofi Pasteur
		Fluad	Seqirus

Fonte: CDC (2021b)

<sup>10</sup> A Protein Sciences (EUA) é uma pequena empresa de biotecnologia.

<sup>11</sup> Em 2017, a Sanofi Pasteur (França) adquire a Protein Sciences (EUA). Fonte: ZEPHYR

