



PROSUR

DIAGNÓSTICO RÁPIDO SOBRE SUMINISTRO DE VACUNAS PARA LA REGIÓN DE AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE

Proyecto de Escalamiento de Capacidades de Inmunización
en los países de PROSUR



Diagnóstico rápido sobre suministro de vacunas para la región de América Latina y el Caribe – Informe Final

Proyecto de Escalamiento de Capacidades de
Inmunización en los países de PROSUR

Subgrupo de Inmunización

Grupo de Salud

Febrero de 2022

Contents

Siglas y acrónimos	3
Resumen ejecutivo	4
Contexto e introducción	8
Demanda de vacunas	10
Demanda regional de vacunas contra el COVID-19	12
Demanda regional de vacunas de rutina	13
Resumen de los principales hallazgos	20
Análisis del suministro regional de vacunas	21
Desarrollo y fabricación regional de vacunas contra el COVID-19	22
Iniciativas mundiales y regionales para apoyar el desarrollo y la fabricación de vacunas ..	27
Desarrollo y fabricación a nivel regional de vacunas de rutina	31
Resumen de los principales hallazgos	37
Equilibrio entre la oferta y la demanda	38
Atractivo de los países para ser receptores de transferencias de tecnología	42
Metodología	44
Resultados	47
Conclusiones y recomendaciones para una evaluación de prefactibilidad	49
Plataformas tecnológicas de vacunas	49
Enfoques para garantizar el acceso a un suministro regional de vacunas	50
Enfoque y táctica recomendados para el mercado de cada vacuna	55
Recomendaciones adicionales para el ecosistema regional de vacunas	61
Anexo 1	64
Anexo 2	65
Bibliografía	72

Siglas y acrónimos

ARN	Autoridades Regulatoras Nacionales
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ASC	Oferta disponible para la comercialización
BCG	Vacuna del bacilo Calmette-Guérin contra la tuberculosis
BID	Banco Interamericano de Desarrollo
CELAC	Comunidad de Estados Latinoamericanos y Caribeños
CEPAL	Comisión Económica para América Latina y el Caribe de las Naciones Unidas
CEPI	Coalición para la Promoción de Innovaciones en pro de la Preparación ante Epidemias
CMO	Organización de fabricación por contrato
COVID-19	Enfermedad del Coronavirus 2019
DTP	Vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina
DTP1	Vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina primera dosis
DTP3	Vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina tercera dosis
EPI	Programa ampliado de inmunización
HepB	Vacuna contra la hepatitis B
Hib	Vacuna contra la Haemophilus influenzae tipo b
VPH	Vacuna contra el virus del papiloma humano
IFPMA	Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones Farmacéuticas
LAC	América Latina y el Caribe
MCV1	Vacuna contra el sarampión primera dosis
MCV2	Vacuna contra el sarampión segunda dosis
MI4A	Iniciativa de información sobre el mercado para el acceso a las vacunas
MMGH	MMGH Consulting
MMR	Vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubeola
MMR-V	Vacuna contra el sarampión, las paperas, la rubeola y la varicela
MR	Vacuna contra el sarampión y la rubeola
OIC	Organización de Investigación por Contrato
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PCV	Vacuna neumocócica conjugada
PCV1	Vacuna neumocócica conjugada primera dosis
PNI	Programa Nacional de Inmunizaciones
PNUD	Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo
PROSUR	Foro para el Progreso y la Integración de América del Sur
SARS-CoV-2	Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2
UNICEF	Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia
USD	Dólar estadounidense
YFV	Vacuna contra la fiebre amarilla

Resumen ejecutivo

La pandemia de COVID-19 ha puesto de relieve el papel central que desempeña el acceso oportuno e ininterrumpido a las vacunas para minimizar el impacto de las enfermedades infecciosas en la mortalidad y la morbilidad. Ese papel central no se limita a los eventos pandémicos y epidémicos, sino que también abarca muchas enfermedades endémicas para las cuales existen vacunas. Si bien a nivel global el suministro de vacunas por lo general es suficiente para satisfacer la demanda continua de los países, son varios los factores que pueden afectar el acceso a nivel regional y de país. Incluso en circunstancias normales, diferentes necesidades epidemiológicas, decisiones específicas en materia de políticas, las preferencias de los países por determinados productos, limitaciones al registro y obstáculos en materia de adquisiciones pueden llevar a que países e incluso regiones enfrenten barreras al acceso independientemente de la salud global del mercado. Durante períodos de crisis entran en escena factores adicionales que hacen más difícil el acceso a las vacunas: el nacionalismo de las vacunas, la interrupción de las cadenas de suministro, la competencia por el acceso a los insumos, la competencia en materia de precios y el acaparamiento de productos son algunos de tales factores. Para asegurar el acceso oportuno e ininterrumpido a las vacunas hace falta una estrategia efectiva de preparación ante un brote pandémico, así como una estrategia de inmunización de rutina resiliente.

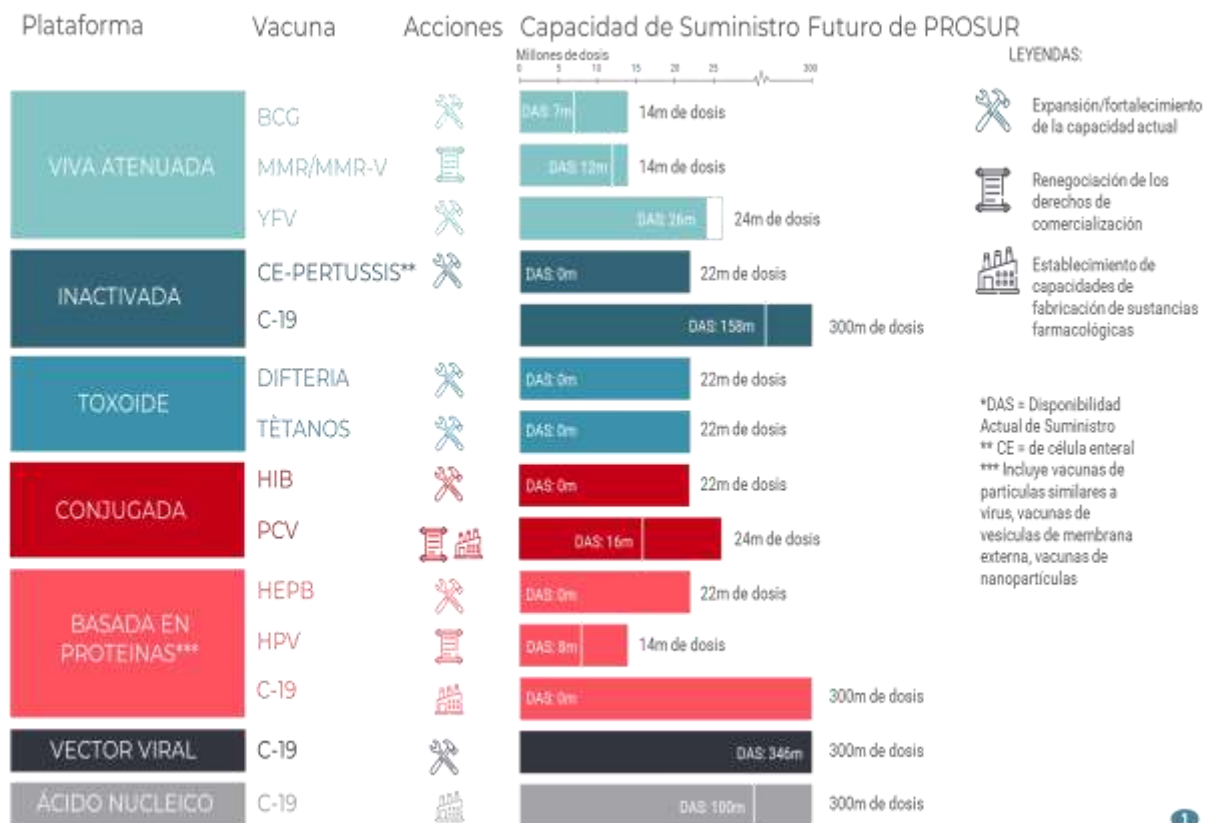
Tradicionalmente, la elaboración de vacunas ha estado muy concentrada en unos pocos grandes actores, en su mayoría ubicados en el hemisferio norte o en India y China. Esto es consecuencia de las significativas economías de escala y de las barreras de *know-how* al ingreso en la producción de vacunas. Esta situación puede empeorar aún más el impacto de los factores antes mencionados, especialmente en condiciones de tensión. Para superar esos problemas, la necesidad de un sistema de producción de vacunas mejor distribuido aparece como el camino a seguir más apropiado. En este sentido, los estados miembros de PROSUR están explorando opciones para ampliar la fabricación de vacunas en la región de América Latina.

A excepción de la vacuna contra el VPH, todas las vacunas más importantes para la inmunización de rutina están bien afianzadas en los programas de inmunización de rutina de la región, cuya amplia cobertura se traduce en una demanda estable de vacunas. La situación es estructuralmente distinta en el caso de las enfermedades que tienden a provocar brotes, como el sarampión y la fiebre amarilla, brotes que pueden ocasionar cambios repentinos en la demanda debido a las campañas de vacunación implementadas como parte de las actividades de respuesta. Tras la aplicación del esquema primario, la vacunación contra el COVID-19 se centrará en una población conocida específica, como sucede con otras vacunas de rutina, y se espera que la dinámica de la demanda se estabilice. La demanda de todas esas vacunas por parte de los países latinoamericanos y los estados miembros del PROSUR representa una pequeña proporción de la demanda mundial de vacunas. Es por ello que la región tiene escaso peso para negociar con los proveedores, y las grandes variaciones en la demanda de otras regiones pueden repercutir sobre el acceso al suministro.

Desde el punto de vista de la disponibilidad, son pocas las vacunas contra el COVID-19 que han sido o están siendo desarrolladas en ALC, en comparación con otras regiones, y el desarrollo clínico integrado y la elaboración de vacunas contra el COVID-19 han sido muy limitados. La producción de vacunas contra el COVID-19 en la región está en gran medida en manos de organizaciones de fabricación por contrato (CMO, por su sigla en inglés) que prestan servicio a proveedores de vacunas ajenos a la región, y dicha producción se encuentra muy inclinada a la

elaboración de vacunas que emplean la tecnología de la plataforma de vector viral no replicativo. En el caso de otras vacunas clave para los programas nacionales de inmunizaciones (PNI), son pocos los fabricantes de los países del PROSUR con capacidad para desarrollar y producir esas vacunas, lo que hace que la región dependa de transferencias de tecnología de fabricantes instalados fuera de la región. Los fabricantes del PROSUR se concentran en la Argentina y Brasil, y la mayor parte de sus actividades de producción son el resultado de transferencias de tecnología que implican, en la mayoría de los casos, limitaciones en materia de derechos de comercialización, lo que impide que los productores locales atiendan las necesidades de otros países de la región. En consecuencia, actualmente la región no se encuentra en condiciones de adquirir vacunas de productores locales y depende por completo de la importación de productos desde países ajenos a la región para todas las vacunas clave, con excepción de la vacuna contra la fiebre amarilla. En líneas generales, el equilibrio regional oferta-demanda de vacunas en los países del PROSUR es negativo, ya que las vacunas disponibles producidas en la región son insuficientes para satisfacer la demanda regional o subregional, salvo en el caso de las vacunas contra el COVID-19.

Sobre la base de estos hallazgos y de una meta propuesta de lograr la autosuficiencia regional con respecto al acceso al suministro de ciertas vacunas, se desarrollaron recomendaciones de acciones específicas para cada una de tales vacunas. Las recomendaciones apuntan a definir el camino más sencillo y rápido para permitir que los fabricantes de los países miembros del PROSUR alcancen una producción suficiente para satisfacer la demanda de cada vacuna en la subregión.



En su conjunto, las acciones recomendadas para cada vacuna forman parte de una estrategia regional para abordar las limitaciones fundamentales en el acceso a las vacunas. La estrategia tiene en cuenta las características técnicas y de mercado de cada vacuna, así como la

evolución de las tendencias en la fabricación de vacunas, y puede articularse en torno a tres áreas de acción:

1. El **establecimiento de centros específicos de producción a gran escala** mediante la negociación de transferencias de tecnología para las plataformas de ARNm (algo que ya está en desarrollo con la OPS) y de subunidades proteicas. Con esto se pueden atender las necesidades de suministro de la vacuna neumocócica conjugada y de vacunas contra el COVID-19 y sentar los cimientos para otras futuras vacunas (como la vacuna contra la influenza).
2. La **renegociación de los derechos de comercialización** vinculados con las transferencias de tecnología, con el fin de que los fabricantes presentes en la región puedan satisfacer plenamente la demanda regional de la base de proveedores locales existente. Esto puede satisfacer las necesidades de suministro de las vacunas contra el sarampión y el VPH y la vacuna neumocócica conjugada.
3. La **expansión y/o el fortalecimiento de la capacidad disponible actualmente** para garantizar el suministro de vacunas de rutina y de vacunas de respuesta a brotes de enfermedades. Este pilar puede atender las necesidades de la vacuna BCG contra la tuberculosis, de la vacuna contra la fiebre amarilla, y de la vacuna quintuple o pentavalente.

Además, resulta necesario establecer un ecosistema favorable y mecanismos de coordinación apropiados para asegurar el éxito de la estrategia. Son cinco las áreas que van a requerir acciones:

- **Licenciamiento:** Se recomienda que una tercera entidad se encargue de apoyar los acuerdos de licencia con innovadores clave en materia de vacunas (por ejemplo, la academia, empresas biotecnológicas) en representación de los países y fabricantes de PROSUR.
- **Aspecto regulatorio:** Se necesitarán inversiones en materia de creación de capacidad normativa para garantizar que las autoridades reguladoras nacionales (ARN) de la región puedan alcanzar los mayores niveles de madurez requeridos para supervisar de manera más rigurosa los procesos de fabricación de vacunas.
- **Desarrollo clínico:** La creación de capacidades más robustas de desarrollo clínico, en la forma de organizaciones de investigación por contrato (OIC) independientes e instituciones académicas, será esencial para asegurar la ejecución efectiva de las actividades de desarrollo clínico necesarias a fin de lograr la autorización para la comercialización.
- **Fabricación:** el fortalecimiento de la red regional de organizaciones de fabricación por contrato capaces de llevar adelante todos los procesos de fabricación de distintos tipos de vacunas será crítico para para acelerar la implementación de la estrategia aprovechando los recursos existentes en la región.
- **Insumos para la fabricación:** El éxito de cualquier iniciativa para asegurar la disponibilidad de vacunas depende del acceso a los ingredientes clave para el proceso de fabricación de vacunas (por ejemplo, biorreactores, filtros, viales, etc.). Actualmente este aspecto presenta deficiencias en la región de ALC. Resulta fundamental zanjar esa brecha. La creación de capacidad regional para producir

insumos fundamentales para la fabricación de vacunas puede brindar otras oportunidades potenciales de desarrollo económico a los países de la región que tal vez no sean los indicados para recibir inversiones para el desarrollo y la fabricación de vacunas.

Por último, la disponibilidad de un Comité Asesor Técnico será esencial para proporcionar orientación técnica independiente para las muchas decisiones que deberán tomarse en múltiples dominios. Los órganos de asesoramiento técnico de la OPS pueden desempeñar un papel importante en esta dirección.

Este conjunto de recomendaciones constituye una orientación general de alto nivel y señala los factores críticos que deberán considerarse en los pasos posteriores destinados a perfeccionar una estrategia de autosuficiencia en materia de vacunas para los estados miembros de PROSUR.

Contexto e introducción

Desde enero de 2020, una pandemia mundial causada por un nuevo patógeno viral, el SARS-CoV-2, ha causado un grave impacto en la economía y la salud de una población mundial inmunológicamente ingenua. Ante la falta de medidas preventivas o curativas para el COVID-19, la mortalidad y la morbilidad aumentaron rápidamente. En los últimos seis meses de 2020, como resultado de esfuerzos e inversiones sin precedentes en investigación y desarrollo en muchos países, los reguladores¹ aprobaron y administraron las primeras vacunas para prevenir el COVID-19. Desde entonces, más de 30 vacunas han obtenido la autorización para su comercialización o tienen autorización de emergencia, y se han distribuido más de 9.700 millones de dosis de vacunas contra el COVID-19 en todo el mundo. Lamentablemente, la distribución de estas vacunas ha sido desigual en las diferentes regiones y países: solo el 9,6% de las personas que viven en países de bajos ingresos han recibido al menos una dosis, lo que refleja no solo una diferencia significativa en el poder adquisitivo de los distintos países, sino también una distribución desigual de las capacidades de investigación, desarrollo y fabricación de vacunas. La mayoría de estas capacidades se concentran en algunos países ubicados en Europa y América del Norte, así como en Japón, China e India, y son pocos los actores en el resto del mundo. La concentración de estas capacidades es aún más marcada si hacemos foco específicamente en la pequeña cantidad de empresas que cuentan con los conocimientos internos en materia de desarrollo y fabricación necesarios para llevar una vacuna desde la fase de descubrimiento hasta su comercialización a escala global (es decir, sin tener en cuenta todas las entidades que pueden realizar solo un subconjunto de los procesos de desarrollo o fabricación).

Debido a la posibilidad de una limitación prolongada en el acceso a las vacunas contra el COVID-19 —que son las herramientas de salud más importantes para controlar la pandemia—, la necesidad de un acceso más rápido a las vacunas se ha vuelto crítico desde el punto de vista político y de la salud pública. Como resultado, muchos países han comenzado a buscar con renovado interés estrategias para establecer o fortalecer la capacidad de fabricación de vacunas a nivel nacional y regional.[4] Si bien una estrategia de este tipo puede ser difícil de implementar y aún más difícil de sostener, el apetito por controlar las fuentes de productos críticos para la salud está creciendo, sobre todo para aquellos productos necesarios en caso de una pandemia.

En este contexto, el gobierno de Colombia, en su calidad de Presidencia Pro Témpore en 2021 del Foro para el Progreso y la Integración de América del Sur (PROSUR), aportó fondos para la implementación del proyecto “Escalamiento de Capacidades de Inmunización en los países de PROSUR” a través de la Agencia Presidencial de Cooperación Internacional (APC-Colombia). El proyecto fue desarrollado en el marco del Subgrupo de Inmunización² del Grupo de Salud de PROSUR con el objetivo de identificar enfoques para la producción sostenible de vacunas en la región a fin de generar un acceso equitativo y oportuno para los países de PROSUR, tanto en el caso de las vacunas utilizadas en la inmunización de rutina como en el de la preparación para

¹ En agosto de 2020, la vacuna Sputnik V fue la primera vacuna contra el COVID-19 que recibió autorización de una autoridad reguladora nacional. En el mismo mes, Comirnaty (Pfizer-BioNTech) fue la primera vacuna contra el COVID-19 en recibir autorización por parte de una autoridad reguladora nacional con capacidad de participar en el proceso de precalificación de la ONU.

² Los países que participan en el Subgrupo de Inmunización son Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Guyana, Paraguay y Perú.

futuras pandemias. El Banco Interamericano de Desarrollo (BID) apoyó el proyecto administrando y ejecutando los presupuestos.

El proyecto consta de dos fases. La primera fase (julio-diciembre de 2021) se centró en un estudio de diagnóstico de las capacidades e instalaciones de producción existentes en la región y de la demanda de vacunas de rutina y contra enfermedades pandémicas. Esta fase también incluyó un análisis de posibles mecanismos de gobernanza regional para garantizar el acceso equitativo a las vacunas producidas por los países de PROSUR. En la segunda fase (enero-julio de 2022) se espera realizar un análisis de prefactibilidad que dará como resultado una hoja de ruta estratégica con los pasos necesarios para incrementar las capacidades de producción de vacunas en la región.

Con el objetivo de proporcionar un cuerpo de evidencia en el que puedan basarse la discusión y las decisiones preliminares de PROSUR, se ha encargado a MMGH Consulting un análisis situacional que incluye lo siguiente:

- Un análisis de la demanda regional de vacunas contra el COVID-19 y de las principales vacunas pediátricas incluidas en los planes de inmunización nacionales.
- Un análisis de las fuentes de suministro regionales —incluidos los fabricantes por contrato que solo realizan una parte del proceso de producción en nombre de terceros— de vacunas contra el COVID-19 y de vacunas pediátricas clave.
- Un análisis del equilibrio entre la oferta y la demanda.
- Un análisis del nivel de preparación de los países de la región para recibir transferencias de tecnologías vinculadas a las vacunas.

El trabajo de diagnóstico se llevó a cabo en el último semestre de 2021 e incluyó a 23 países de América del Sur y América Latina, independientemente de si eran miembros de PROSUR, para permitir desarrollar una visión regional integral de la oferta y la demanda de vacunas.³

Además de las vacunas contra el COVID-19, en el trabajo de diagnóstico se incluyeron otras vacunas para abarcar todos los momentos clave en los que los programas nacionales de inmunización administran vacunas en forma regular para una población definida:

- Dosis administradas a recién nacidos: vacuna BCG (vacuna Bacillus Calmette-Guérin contra la tuberculosis).
- Dosis administradas en los primeros 9 meses de vida: vacuna quintuple o pentavalente (vacuna combinada contra la difteria, el tétanos, la tos convulsa, la hepatitis B y la influenza tipo b) y vacuna neumocócica conjugada.
- Dosis administradas entre los 9 y 24 meses de vida: vacuna combinada contra el sarampión, las paperas y la rubeola; vacuna contra el sarampión, las paperas, la rubeola y la varicela, y vacuna contra la fiebre amarilla.
- Dosis administrada entre los 9 y los 14 años de edad: vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH).

³ Las islas pequeñas del Caribe han sido excluidas considerando su impacto muy limitado en la demanda regional total y su escasa incidencia en las decisiones de dimensionamiento de la capacidad de fabricación de vacunas.

- Las vacunas contra el sarampión y la fiebre amarilla también ofrecieron una visión de la demanda de vacunas destinadas a la prevención y respuesta ante enfermedades con potencial de brote.

En función del resultado de los análisis y las discusiones con los países de PROSUR, el equipo de expertos de MMGH formuló un conjunto de recomendaciones preliminares que detallan un posible camino a seguir. Este informe proporciona una descripción detallada de los análisis, las metodologías empleadas y las recomendaciones resultantes. Leído en combinación con la evaluación de la gobernanza, sienta las bases para el posterior análisis de prefactibilidad programado para 2022.

Demanda de vacunas

Existen diferentes estimaciones de la demanda de vacunas según las preguntas específicas que debe responder el trabajo de previsión. Las decisiones de adquisición generalmente se basan en pronósticos operativos a corto plazo que captan una visión detallada de las necesidades de cada país en el futuro cercano (por ejemplo, unidades de mantenimiento de stock entre 12 y 36 meses). Los pronósticos operativos consideran los patrones de consumo y de pedidos, el nivel de existencias de productos y cualquier otro factor operativo que pueda influir en el consumo de los programas de inmunización. Las decisiones de los desarrolladores y los fabricantes de vacunas en las que se basan el desarrollo clínico y las inversiones en capacidad de fabricación, así como las decisiones del sector público sobre el presupuesto y la capacidad de los programas de inmunización a largo plazo dependen, en cambio, de pronósticos de la demanda estratégica de alto nivel a largo plazo (por ejemplo, un horizonte temporal de 10 o 20 años). Este segundo tipo de pronósticos se basa en estimaciones de población y cobertura de la vacunación de alto nivel, así como en parámetros estandarizados (es decir, tasas de desperdicio, niveles de existencias, etc.) para pronosticar la dinámica de la demanda de los programas.

Este análisis de diagnóstico se centra en identificar las necesidades de fabricación de vacunas de alto nivel para la región de América Latina y el Caribe (ALC); por ello, adopta un enfoque estratégico de pronóstico de la demanda. Como resultado, la demanda de un país para cada vacuna se estima mediante la definición de un conjunto de supuestos sobre algunos aspectos programáticos clave:

- a) El **tamaño de la población objetivo**: consecuencia de la epidemiología de la enfermedad y de la decisión adoptada por un país, lo que determina la población vacunada y el momento de inicio del programa de inmunización.
- b) Las **características de una vacuna específica**: su calendario de administración, sus indicaciones y su presentación, lo que determina el número de dosis requeridas y su desperdicio promedio en cantidad de viales abiertos, así como influye en la población objetivo que puede ser atendida.
- c) El **desempeño del programa de inmunización**: que determina la cobertura y el desperdicio de viales cerrados, así como el nivel requerido de existencias de reserva que debe mantenerse en el sistema.

En el momento de la introducción de una nueva vacuna en un programa nacional de inmunización, la demanda de la vacuna puede variar sustancialmente según su escalamiento y el momento de la implementación. Una vez completada la fase de introducción, si los sistemas de salud son lo suficientemente fuertes para alcanzar una alta cobertura, la demanda se

estabiliza a menos que se presenten limitaciones de la oferta que restrinjan la capacidad del programa para llegar a la población objetivo. Una excepción es la que representan las vacunas para enfermedades con potencial de desatar un brote, cuando las actividades de inmunización suplementarias destinadas a reducir el número de individuos susceptibles y a dar respuesta inmediata al brote pueden causar una variabilidad significativa en la demanda general.

Históricamente, los países miembros de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), entre los que se incluyen los países de PROSUR, han tenido éxito en la introducción de nuevas vacunas, en particular las vacunas que son pilares del programa ampliado de inmunización. Actualmente, todas las vacunas clave en los calendarios de vacunación infantil pertinentes a la región de ALC están incluidas y han alcanzado un alto nivel de cobertura; por lo tanto, la demanda de estas vacunas es estable. Por las razones mencionadas en la introducción, la implementación de las vacunas contra el COVID-19 aún se está desarrollando y se espera que la demanda anual se estabilice recién en 2023.

Metodología de estimación de la demanda

Se han desarrollado estimaciones de la demanda a nivel individual para los 23 países de América Central, América del Sur y el Caribe de seis de las siete vacunas consideradas en este trabajo (el pronóstico de la demanda de la vacuna contra el VPH se realizó de manera diferente, como se describe más adelante). Para cada vacuna, el pronóstico tiene como objetivo definir la demanda constante (es decir, la demanda normal que debe satisfacerse una vez que se escala un programa de vacunas y se logra la cobertura deseada) y no incluye ningún evento o dinámica específicos que puedan ser sucesos que ocurren de una sola vez. Se utilizó la siguiente fórmula básica para estimar los requisitos constantes de dosis de vacunas:

$$(Población\ objetivo \times cobertura\ durante\ 2019\ (por\ dosis)) \times (1 + tasa\ de\ desperdicio)$$

Donde:

- La población objetivo fue obtenida de la División de Población del Departamento de Asuntos Económicos y Sociales de las Naciones Unidas [5] para recién nacidos (BCG, vacuna combinada contra la difteria, el tétanos y la tos convulsa, y vacuna neumocócica conjugada), niños de 1 año (vacunas contra el sarampión y contra la fiebre amarilla), personas mayores de 65 años (dosis para ancianos de la vacuna neumocócica conjugada) y para toda la población (vacuna contra el COVID-19). En vista de que la tasa de crecimiento en la región es moderada, para este diagnóstico rápido se tomaron como referencia los valores de 2020 y no se aplicó ninguna tasa de crecimiento.
- Las estimaciones de la cobertura fueron obtenidas de las evaluaciones de la OMS y UNICEF (WUENIC, por su sigla en inglés);[6] se utilizaron las estimaciones de cobertura de 2019 en lugar de las más recientes de 2020 para evitar posibles sesgos causados por el impacto de la pandemia de SARS-CoV-2.
- La cobertura de la segunda dosis se interpoló linealmente a partir de la cobertura de las estimaciones disponibles de la primera y la tercera dosis (en el caso de la vacuna quintuple y la vacuna neumocócica conjugada).
- La cobertura de la primera dosis de la vacuna combinada contra la difteria, el tétanos y la tos convulsa se utilizó como una estimación de la cobertura de la primera dosis de la vacuna neumocócica conjugada (ya que solo la cobertura de la tercera dosis está disponible en WUENIC).

- No se asumió una tasa de crecimiento de la cobertura en los años futuros, puesto que la región de ALC ya ha alcanzado altos niveles de cobertura en el caso de todas las vacunas.
- Se utilizaron las tasas estándares de desperdicio según la guía de la OMS.
- No se incluyó el cálculo de las reservas para aquellos programas que se encuentran en condiciones estables.

Para la vacuna contra el VPH, se utilizaron las últimas estimaciones de la demanda para el año 2030 de la iniciativa de información sobre el mercado para el acceso a las vacunas (MI4A) de la OMS.[8] Se emplearon estas estimaciones en lugar del enfoque utilizado para las otras vacunas porque el programa VPH aún no ha alcanzado un estado estable. Hasta diciembre de 2021, solo 112 países han introducido la vacuna contra el VPH en sus programas nacionales de inmunización. Las limitaciones en materia de suministro han demorado su inclusión y han afectado la penetración de la cobertura, y el consumo de dosis actual es, en promedio, más bajo que el estado estable futuro. Al proyectar la demanda hasta el año 2030 en función de un conjunto de supuestos sobre las fechas de introducción en los países y el aumento de la cobertura, el pronóstico de la MI4A proporciona una estimación razonable de los requisitos de dosis constantes una vez que el programa haya alcanzado condiciones estables en los países de ALC.

Cinco de los ocho países de PROSUR (Brasil, Colombia, Chile, Perú y Paraguay) proporcionaron los requerimientos históricos de dosis para cada vacuna incluida en su plan nacional de inmunización para 2020-2021, así como estimaciones para los siguientes dos años. Brasil también proporcionó estimaciones de la demanda de las vacunas contra el COVID-19. Luego de la discusión con los países y la aclaración de los supuestos subyacentes, se incorporaron dichas estimaciones (el último año proyectado o el promedio de los últimos tres si la demanda no era estable), con lo que se reemplazaron las estimaciones genéricas. No se registraron discrepancias importantes.

Las estimaciones totales para PROSUR y para toda la región de ALC se definieron mediante la consolidación de los datos provistos por cada país con los pronósticos para los demás países. El resultado del análisis se describe a continuación.

Demanda regional de vacunas contra el COVID-19

Las estimaciones de la demanda de vacunas contra el COVID-19 se basaron en el supuesto clave de que se completará la aplicación del esquema primario a fines de 2022, cuando se superen las limitaciones de suministro existentes en todos los países de la región, lo que permitirá la vacunación de toda la población mayor de 1 año. La demanda futura de vacunas contra el COVID-19 se limitará a dosis de refuerzo.

Se adoptó el supuesto de la aplicación de un refuerzo anual para desarrollar las estimaciones de la demanda. También se tomaron como supuestos una cobertura promedio del 80% para todos los países, una presentación de dosis única para el futuro y un desperdicio del 5%. Dado que ya se supuso la implementación de las vacunas (es decir, del esquema primario) y se logró un estado estable, no se supusieron existencias de reserva. Tal supuesto también se mantendrá en el caso de que se implementen versiones actualizadas de vacunas contra el COVID-19 para brindar una mejor protección contra las variantes emergentes. Dado que el escalamiento de las nuevas versiones nunca será instantáneo, lo que conduciría al descarte inmediato de las dosis anteriores, se puede suponer que se producirá paralelamente una

sustitución progresiva de las dosis de las versiones anteriores de la vacuna, lo que conducirá al uso de diferentes tipos de vacunas durante un período determinado.

Se estimó una **demanda regional total en ALC de 545 millones de dosis de vacunas contra el COVID-19** (Figura 1); esto representa aproximadamente el 8% de la futura demanda global de refuerzos, de aproximadamente 6.500 millones de dosis. Cabe destacar que, a fines de enero de 2022, los países de PROSUR han estado accediendo en gran medida a las dosis de vacunas contra el COVID-19 a través de acuerdos bilaterales o del suministro interno, solo con contribuciones marginales de COVAX.[4] De la demanda total de ALC, **334 millones de dosis fueron requeridas por los 8 países de PROSUR**. Impulsado solo por el tamaño de la población, y considerando que la cobertura es igual en todos los países, Brasil representa la mayor parte de la demanda, ya que abarca más del 50% de la demanda de PROSUR. Las demandas de Colombia, la Argentina y Perú son las que siguen en importancia entre los países de PROSUR.

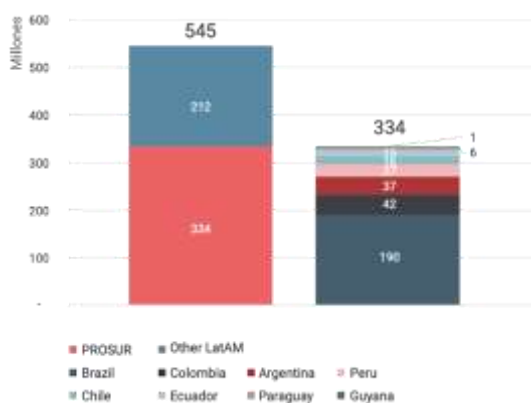


Figura 2: Demanda de vacunas contra el COVID-19 en los países de PROSUR y de ALC

Demanda regional de vacunas de rutina

Aplicando la metodología antes descrita, también se generaron estimaciones de la demanda de las vacunas de rutina clave incluidas en los programas nacionales de inmunización.

Vacuna BCG

La vacuna BCG contra la tuberculosis es una vacuna antigua que se utiliza desde hace casi cien años; está completamente implementada en la región de ALC y ha logrado un estado estable en su aplicación. La vacuna se administra al nacer [10] con una sola dosis y, según datos de 2019, tiene un rango de cobertura que oscila entre el 79% y el 99% en los países de PROSUR y entre el 73% y el 99% en el resto de la región de ALC. Todas las presentaciones en uso son multidosas altas (10 o 20 dosis) con una consecuente tasa de desperdicio elevada, del 50%.

La **demanda regional total de ALC se estimó en 15,5 millones de dosis** (Figura 2); esto representa aproximadamente el 5% de la demanda mundial, que es de 325 millones de dosis. De la demanda regional, 9,8 millones de dosis son consumidas por los países de PROSUR. Entre estos, Brasil da cuenta de aproximadamente el 40%, seguido por Perú y Colombia. Es importante observar que la parte de la demanda de un país no solo depende de la población, sino que puede variar según el comportamiento epidemiológico de la enfermedad, las diferencias en las políticas y las prácticas de adquisición.

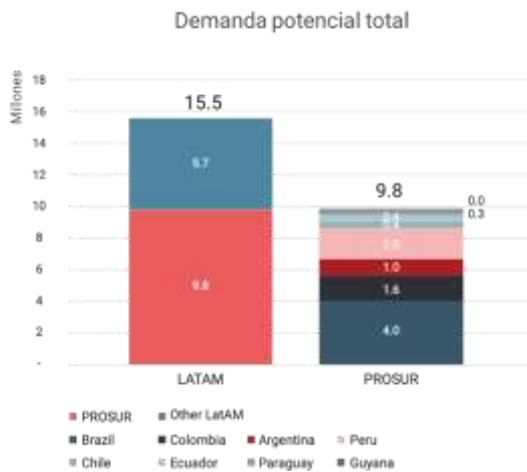


Figura 3: Demanda de la vacuna BCG en los países de PROSUR y de ALC

Vacuna quintuple o pentavalente

La vacuna quintuple es una combinación de cinco vacunas para la prevención de las siguientes enfermedades: difteria, tos ferina, tétanos, hepatitis B y Haemophilus influenzae tipo b. Existen diferentes versiones de la vacuna según el tipo de vacuna contra la tos ferina utilizada (es decir, a-celular o celular). Además, algunos países⁴ también pueden utilizar una combinación ampliada que incluye también la vacuna antipoliomielítica inactivada. La vacuna ha estado en uso en diferentes formas combinadas durante varias décadas, se aplica en la totalidad de la región de ALC y ha logrado un estado constante en su implementación. No se espera que cambios futuros en la presentación o formulación (por ejemplo, cambio de pentavalente a hexavalente) provoquen cambios significativos en la demanda. La vacuna se administra con un esquema de 3 dosis durante el primer año de vida a las 6, 10 y 14 semanas del nacimiento.⁵ Se ha logrado una cobertura de vacunación muy alta en los países de PROSUR (por ejemplo, en 2019 la cobertura de la primera dosis de la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina osciló entre el 81% y el 99%, con una tasa de abandono promedio —la diferencia de cobertura entre la primera y la última dosis de vacuna— del 3,4 %) y en los demás países de América Latina (por ejemplo, en 2019 la cobertura de la primera dosis de la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina osciló entre el 75% y el 99%, con una tasa de abandono promedio del 6,3%). Se utilizan vacunas con presentaciones multidosis bajas (1 a 5 dosis) y se estima una tasa de desperdicio promedio del 10%.

La **demanda regional total de ALC se estimó en 29,5 millones de dosis** (Figura 3); esto representa aproximadamente el 8% de la demanda mundial, que es de 390 millones de dosis.[13] De las primeras, 17,7 millones de dosis se consumen en los países de PROSUR, entre los cuales Brasil representa aproximadamente el 50% de la demanda subregional, seguido por Colombia y la Argentina.

⁴ Chile utiliza la vacuna hexavalente, y Brasil se encuentra adquiriendo algunas dosis de esa vacuna.

⁵ Se puede obtener información sobre la vacuna quintuple a partir de cada una de las cinco vacunas individuales combinadas.[12]

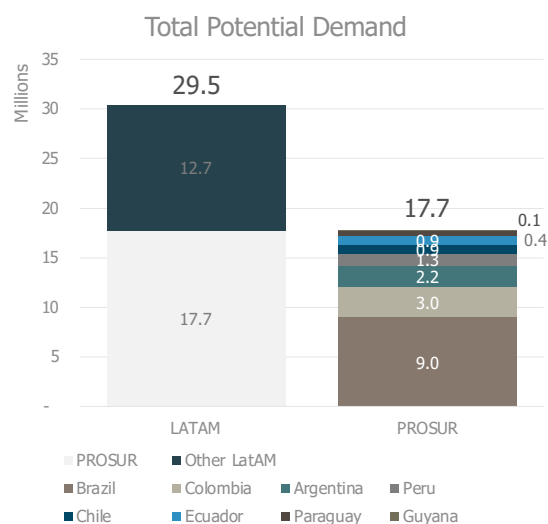


Figura 4: Demanda de la vacuna quintuple o pentavalente en los países de PROSUR y de ALC

Vacuna neumocócica

La vacuna neumocócica para la prevención de la neumonía neumocócica tiene dos versiones diferentes: la antigua vacuna de polisacáridos, no apta para lactantes y con protección de corta duración, y la vacuna conjugada, de protección prolongada y apta para el programa ampliado de inmunización. Hay diferentes versiones de la vacuna neumocócica conjugada disponibles con distintos niveles de cobertura de serotipos o valencia (hay distintas vacunas autorizadas que pueden cubrir de 10 a 20 serotipos diferentes). Con la extensión de la indicación de la vacuna neumocócica conjugada a los ancianos, la vacuna de polisacáridos está siendo sustituida progresivamente también en el grupo de mayor edad. La vacuna neumocócica conjugada se ha implementado casi por completo en los programas ampliados de inmunización en toda la región de ALC en los últimos 15 años. Todos los países de PROSUR han implementado esta vacuna, mientras que unos pocos países del resto de ALC aún deben introducirla y escalarla en sus programas ampliados de inmunización (Cuba, Belice, Venezuela y Surinam). Las estimaciones de la demanda constante incluyen completar la implementación de la vacuna en los países mencionados y la demanda generada para la población de edad avanzada (es decir, mayores de 65 años).

La vacuna neumocócica conjugada se administra con un esquema de 3 dosis durante el primer año de vida a las 6, 10 y 14 semanas del nacimiento.[14] Al igual que sucede con la vacuna quintuple, que se administra conjuntamente con la vacuna neumocócica conjugada, se ha logrado un nivel de cobertura muy alto en los países de PROSUR (en 2019, la cobertura de la primera dosis osciló entre el 84% y el 99%, y la cobertura de la tercera dosis, entre el 84% y el 98%) y en los demás países de América Latina (en 2019, la cobertura de la primera dosis osciló entre el 75% y el 99%, mientras que la cobertura de tercera dosis osciló entre el 42% y el 99%). Se ha supuesto una demanda nominal correspondiente al 5% de la población mayor de 65 años con la administración de una sola dosis para captar la demanda de la población adulta mayor independientemente de la existencia de una recomendación nacional (ningún país de la región cuenta con una recomendación formal para ancianos). Se utilizan vacunas con presentaciones multidosis bajas (1 a 4 dosis), con una tasa de desperdicio promedio estimada en 10%.

La **demanda total de la región de ALC se estimó en 33,3 millones de dosis** (Figura 4); esto representa aproximadamente el 14 % de la demanda global, que asciende a 245 millones de

dosis,[15] por lo que se trata de una demanda más alta en comparación con la vacuna quintuple debido a que la implementación global de la vacuna neumocócica conjugada aún está en marcha. De los 33,3 millones de dosis, 19,4 millones se consumen en los países de PROSUR, entre los cuales Brasil representa aproximadamente el 50% de la demanda subregional, seguido de Colombia y la Argentina. No se supone una demanda de polisacáridos a largo plazo.

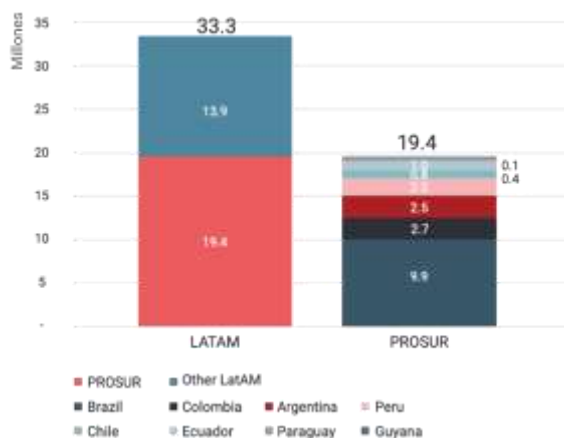


Figura 5: Demanda de la vacuna neumocócica conjugada en los países de PROSUR y de ALC

TRADUCCIÓN FIG. 5	
Other LaTAM	Otros Am. Lat.
Brazil	Brasil
Peru	Perú

Vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubeola y contra el sarampión, las paperas, la rubeola y la varicela

Existen múltiples vacunas combinadas contra el sarampión en el mercado, de las cuales las cuatro de uso más común son la vacuna monovalente contra el sarampión, la vacuna combinada contra el sarampión y la rubeola, la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubeola, y la vacuna combinada contra el sarampión, las paperas, la rubeola y la varicela. Las dos últimas son las vacunas que se utilizan principalmente en los países de PROSUR y en la región de ALC. Las combinaciones más simples han estado en uso durante varias décadas, mientras que las vacunas contra el sarampión más complejas se han introducido más recientemente en los calendarios de inmunización de rutina. Todos los países de la región de ALC han completado la introducción de vacunas contra el sarampión en sus programas nacionales de inmunización y han logrado una implementación constante.

La vacuna se administra con un esquema de 2 dosis a los 9 y a los 18 meses de edad. Se ha logrado un nivel de cobertura muy alto en los países de PROSUR (en 2019, la cobertura de la primera dosis fue de entre el 83% y el 98%, y la cobertura de la segunda dosis osciló entre el 66% y el 92%) y en los demás países de América Latina (en 2019, la cobertura de la primera dosis fue de entre el 65% y el 99%, y la cobertura de la segunda dosis osciló entre el 41% y el 99% en 2019). Las vacunas se utilizan en una presentación de 5 o 10 dosis, con un desperdicio promedio estimado en 25%. Es posible que aún se logren algunos aumentos de la cobertura en el futuro, lo que podría resultar en incrementos de la demanda general de la vacuna contra el sarampión en la región.

La **demanda regional total de ALC se estimó en 19 millones de dosis** (Figura 5); esto representa aproximadamente el 16% de la demanda mundial de vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubéola y contra el sarampión, las paperas, la rubeola y la varicela, que es 115 millones de dosis;[17] la mayor proporción de la demanda regional sobre la global se debe a que en el mundo aún predomina el uso de la vacuna combinada contra el sarampión y la rubeola. Se estimó que los países de PROSUR consumían 10,5 millones de dosis, entre los cuales Brasil representa aproximadamente el 50% de la demanda subregional, seguido por la Argentina y Colombia. La demanda por brotes no se prevé en vista de su tamaño limitado y la dificultad de pronosticarla con precisión.

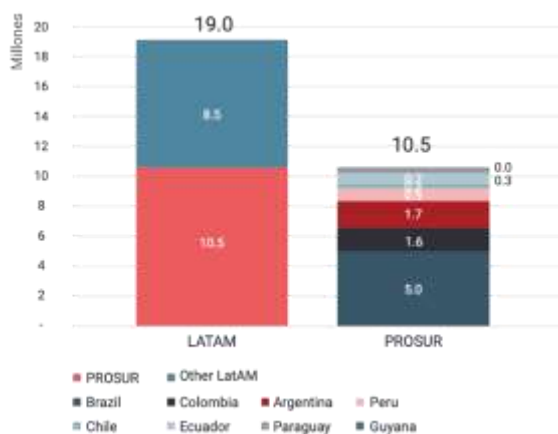


Figura 6: Demanda de la vacuna contra el sarampión en los países de PROSUR y de ALC

TRADUCCIÓN FIG. 6	
Other LaTAM	Otros Am. Lat.
Brazil	Brasil
Peru	Perú

Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH)

La vacuna del virus del papiloma humano contra el cáncer de cuello uterino se está extendiendo a nivel global.⁶ La implementación de esta vacuna se ha visto retrasada debido a importantes restricciones en el suministro que hicieron que muchos países pospusieran su introducción tal como la tenían planificada. En la actualidad, todos los países de PROSUR han introducido la vacuna contra el VPH para las poblaciones femeninas elegibles, mientras que solo la Argentina, Brasil y Guyana también la han introducido para los varones. En la región más amplia de ALC, Venezuela aún no ha introducido esta vacuna y la mayoría de los demás países solo la administra a mujeres elegibles y aún no han comenzado a vacunar a los varones del mismo grupo etario.

La vacuna contra el VPH se administra con un esquema de 2 dosis a niñas y niños, principalmente en países de altos ingresos y en países con ingresos medios-altos, entre los 9 y los 14 años de edad a través de programas escolares o de vacunación en centros de salud. La cobertura de vacunación contra el VPH es más baja que la cobertura de las vacunas de rutina dirigidas a los bebés debido a una estrategia de administración con mayores obstáculos, al nivel reducido de conciencia de la comunidad y al aumento de la reticencia a vacunarse. La

⁶ A diciembre de 2021, 112 países habían introducido la vacuna contra el VPH en sus programas nacionales de inmunización.

vacuna contra el VPH está disponible en presentaciones de bajas dosis múltiples (1-2 dosis) y se ha supuesto una tasa de desperdicio promedio del 10%.

En cuanto al calendario de vacunación contra el HPV, es importante señalar que se están realizando estudios clínicos utilizando algunas de las vacunas contra el HPV actualmente autorizadas para evaluar la protección conferida por un esquema de dosis única.⁷ Si se determina que la protección que ofrece una sola dosis de esta vacuna no es inferior a un esquema de 2 dosis, se anticipa que la demanda total de la vacuna contra el HPV se reducirá en un 50 % una vez que los países adopten el calendario revisado de vacunación contra el HPV.

Dado que la introducción y la implementación de la vacuna contra el VPH se encuentran en una etapa muy temprana en comparación con otras vacunas infantiles, se ha estimado que su demanda en el año 2030 representará mejor el futuro estado estable del programa de vacunación contra el VPH. Se supone que el suministro y otras limitaciones se habrán superado totalmente para entonces y la vacuna se implementará por completo en todos los países de la región. El pronóstico de la demanda para 2030 se obtuvo del análisis de mercado más reciente realizado por la iniciativa de información sobre el mercado para el acceso a las vacunas (MI4A) de la OMS,⁸ que incorpora la información actualizada sobre la oferta de vacunas contra el VPH y proporciona proyecciones para el año 2030 para la demanda de niños y niñas utilizando un esquema de 2 dosis.

La **demanda regional total de ALC se estimó en 17,9 millones de dosis** (Figura 7); esto representa aproximadamente el 12% de la demanda mundial, que es de 150 millones de dosis. De la demanda total de ALC, se estima que 11,3 millones de dosis serán utilizadas por los países de PROSUR. Entre estos, Brasil representa aproximadamente el 55% de la demanda subregional, seguido de la Argentina y Colombia. La demanda de los países que están vacunando tanto a niñas como a niños representa el 76% de la demanda total de la región de ALC y se prevé que se agreguen 4,3 millones de dosis adicionales de vacunas contra el VPH al total regional una vez que otros países comiencen a administrarla a los varones como parte del calendario de rutina.

⁷ En 2018 se conformó un consorcio de evaluación de vacunas contra el VPH de dosis única que incluye ocho instituciones de investigación independientes para recopilar y sintetizar la evidencia existente y evaluar nuevos datos sobre el potencial de la vacunación contra el VPH de dosis única.[19]

⁸ Datos no publicados.

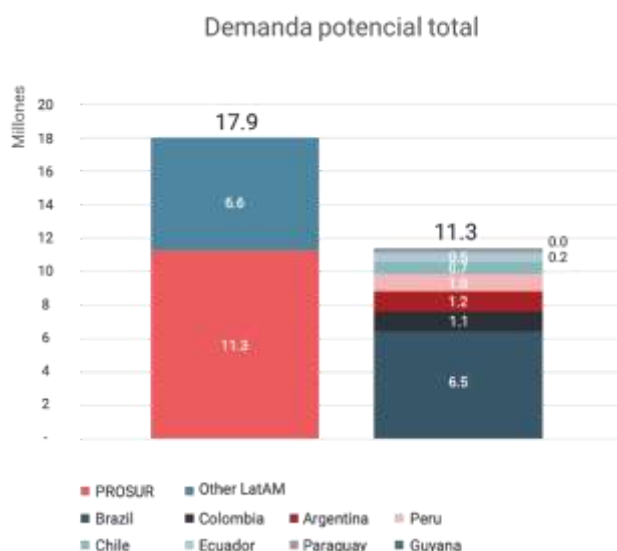


Figura 7: Demanda de la vacuna contra el VPH en los países de PROSUR y de ALC

TRADUCCIÓN FIG. 7	
Other LaTAM	Otros Am. Lat.
Brazil	Brasil
Peru	Perú

Vacuna contra la fiebre amarilla

La vacuna para la prevención de la fiebre amarilla ha estado en uso durante ~100 años y se ha implementado en todos los países donde la fiebre amarilla sigue siendo una enfermedad endémica. La vacuna se administra a los lactantes a los 9 meses de edad con una dosis única que no requiere refuerzos posteriores.[21] Las presentaciones de vacunas disponibles son multidosas altas (10-20 dosis) y se supone una tasa de desperdicio del 50%.

Se ha logrado una alta cobertura de vacunación contra la fiebre amarilla en las zonas objetivo, ya sea a nivel nacional o subnacional, según la epidemiología local de la enfermedad. Los países que usan la vacuna a nivel subnacional informan una cobertura de vacunación nacional más baja⁹ porque la vacuna se usa en un subconjunto de la población del país. En el ámbito de PROSUR, la cobertura de la vacunación contra la fiebre amarilla oscila entre el 8% y el 94%, mientras que en los otros pocos países endémicos de ALC, dicha cobertura oscila entre el 7% y el 80 %.

La **demanda total de ALC se estimó en 20,4 millones de dosis** (Figura 8), de las cuales 19,5 millones se aplican en los países de PROSUR. Entre estos, Brasil da cuenta de aproximadamente el 75% de la demanda subregional, seguido de Colombia y Perú. Existe cierta incertidumbre sobre la magnitud a largo plazo de la demanda de vacunas contra la fiebre amarilla en vista de (a) el estancamiento del programa de la OPS para combatir la fiebre amarilla, y (b) el impacto del calentamiento global, que puede alterar el área de reproducción del vector (el mosquito *Aedes aegypti*) expandiéndolo potencialmente a zonas donde actualmente la enfermedad no es endémica. No se incluye una estimación de la demanda específica para la respuesta a brotes debido a la alta imprevisibilidad de los brotes y la gran

⁹ Datos de 2019.

cobertura lograda en las áreas endémicas, lo que reduce la probabilidad de brotes. Existe una reserva mundial que proporciona dosis de emergencia en caso de grandes brotes.

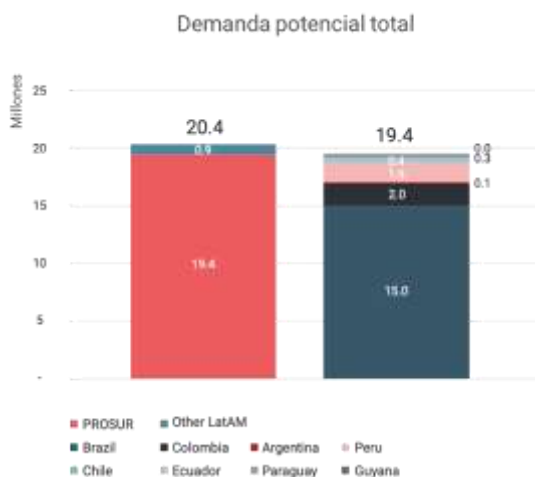


Figura 8: Demanda de la vacuna contra la fiebre amarilla en los países de PROSUR y de ALC

TRADUCCIÓN FIG. 8	
Other LaTAM	Otros Am. Lat.
Brazil	Brasil
Peru	Perú

Resumen de los principales hallazgos

En función de la demanda de cada una de las vacunas evaluadas tanto en los países de PROSUR como en la región de ALC en general, se pueden sacar algunas conclusiones generales, las cuales se resumen a continuación:

- A excepción de las vacunas contra el COVID-19 y el VPH, todas las vacunas más importantes para la inmunización de rutina están bien afianzadas en los programas nacionales de inmunización, lo que se traduce en una demanda estable de vacunas.** La incertidumbre en torno a la demanda de vacunas contra el COVID-19 se relaciona principalmente con el tipo de vacuna requerido debido a la posible aparición de variantes y, en particular, a la necesidad de diferentes versiones de las vacunas actualmente disponibles. Por su parte, la incertidumbre en cuanto a la demanda de la vacuna contra el VPH se vincula principalmente a (a) la medida en que se implementarán políticas neutrales desde el punto de vista del género, más allá de los países que actualmente las aplican, y (b) los resultados de los estudios de dosis única que, en caso de ser satisfactorios, pueden dar lugar a una reducción de la demanda.
- La cobertura de inmunización en la región ya es razonablemente alta y no se esperan aumentos importantes en la demanda con el crecimiento de la cobertura a lo largo del tiempo.**
- Las enfermedades que tienden a provocar brotes pueden ocasionar cambios repentinos en la demanda debido a las campañas de vacunación implementadas como parte de las actividades de respuesta.** El sarampión y la fiebre amarilla pueden ocasionar fluctuaciones repentinas en la demanda que son difíciles de pronosticar. Por esta razón, periódicamente se ha experimentado escasez de vacunas contra esas dos enfermedades. Las reservas globales o regionales pueden ayudar a satisfacer las

necesidades de los programas de inmunización nacionales en tiempos de volatilidad de la demanda. Tras la aplicación del esquema primario, la vacunación contra la COVID-19 está dirigida a una población específica conocida, comparable a otras vacunas de rutina, y se espera que la dinámica de la demanda se estabilice.

- **La demanda total de ALC representa una pequeña proporción de la demanda mundial de vacunas.** Es por ello que la región tiene escaso peso para negociar con los proveedores, y las grandes variaciones en la demanda (sobre todo por enfermedades que tienden a ocasionar brotes) en otras regiones pueden repercutir sobre el acceso al suministro.
- **Los países de PROSUR representan la mayor parte de la demanda de ALC.** La demanda consolidada de estos países es crítica para alcanzar volúmenes suficientes con el fin de sustentar cualquier plan regional de producción de vacunas con las economías de escala requeridas.
- **Brasil da cuenta de más de la mitad de la demanda de vacunas de PROSUR, seguido por Colombia y la Argentina.** De manera similar a la posición de PROSUR en relación con la región de ALC, Brasil es fundamental para la viabilidad de cualquier estrategia de fabricación de vacunas impulsada por la demanda.

Repaso: Principales conclusiones sobre demanda de vacunas en la región ALC



• Salvo las vacunas contra la COVID-19 y el VPH, **las principales vacunas de PNI están bien establecidas en los programas de inmunización de rutina**, lo que genera una demanda estable y predecible



• **La cobertura de inmunización en la región ya es razonablemente alta**; no se esperan aumentos importantes de la demanda por el aumento de la cobertura con el tiempo



• **Las enfermedades que tienden a ser epidémicas** (p. ej., el sarampión y la fiebre amarilla) podrían presentar cambios repentinos en la demanda debido a campañas de vacunación en respuesta a brotes



• **Los países PROSUR representan la mayor parte de la demanda de América Latina** y el suministro para estos países es clave para alcanzar volúmenes suficientes para apoyar la producción regional

• Brasil representa más de la mitad de la demanda de vacunas de PROSUR, seguido por Colombia y Argentina

21

Análisis del suministro regional de vacunas

El desarrollo y la fabricación de vacunas es una empresa desafiante, de alto riesgo e intensiva en capital que requiere conocimientos especializados sobre desarrollo clínico, vacunología, regulación y fabricación de productos biológicos a gran escala. Como resultado de esos factores, existe un número limitado de entidades públicas y privadas a nivel mundial con la capacidad para desarrollar una vacuna desde la fase de descubrimiento hasta la de comercialización global. Las vacunas contra el COVID-19 representan una excepción a la concentración general de los mercados de vacunas. A enero de 2022, existen no menos de 30 vacunas que han recibido, como mínimo, autorización de uso de emergencia. Otra diferencia relacionada con las vacunas para prevenir el COVID-19 es que se recurre muchísimo a

organizaciones de fabricación por contrato para permitir el aumento sin precedentes de la capacidad de fabricación de vacunas necesaria para responder a la pandemia de SARS-CoV-2. Por último, la velocidad a la que se desarrollan las vacunas contra el COVID-19 representa un cambio de paradigma en la forma en que la comunidad mundial abocada a los planes de inmunización puede abordar el desarrollo y la aprobación de futuras vacunas. El suministro futuro de vacunas se verá afectado por esos cambios.

Para comprender la situación regional de la demanda de vacunas, tanto con respecto a las del COVID-19 como a las vacunas preexistentes utilizadas en los programas de inmunización de rutina, se realizó una evaluación del ecosistema actual de desarrollo y fabricación de vacunas en la región de ALC, lo que incluyó la identificación de los fabricantes locales existentes, sus carteras de productos asociados y las plataformas tecnológicas de las vacunas, así como la cuantificación de sus capacidades de producción.

Sobre la base de los hallazgos del análisis de tal ecosistema, se determinaron las fortalezas y debilidades en función de las actuales capacidades regionales de fabricación de vacunas con el objeto de identificar aquellas áreas en las que podría concentrarse una iniciativa de PROSUR para fabricar vacunas. Con el fin de identificar sinergias, áreas de colaboración y consenso emergente con respecto a las mejores prácticas con miras a la fabricación de vacunas para la preparación para futuras pandemias, también se realizó una revisión de otras iniciativas regionales de fabricación de vacunas. En conjunto, estas fuentes de datos y análisis permitieron una evaluación tanto cuantitativa como cualitativa del ecosistema de fabricación de vacunas en la región de ALC y las brechas potenciales para que una iniciativa de PROSUR aborde la mejora de la sustentabilidad de la oferta regional de vacunas.

Desarrollo y fabricación regional de vacunas contra el COVID-19

Metodología para la estimación de suministro

En primer lugar, se realizó una revisión de las fuentes de información pública para identificar a los desarrolladores y fabricantes de vacunas contra el COVID-19 con sede en la región de ALC. Las fuentes de información incluyeron, entre otras, el rastreador y panorama de vacunas COVID-19 de la OMS[22] y publicaciones de COVAX,[23] de la Coalición para la Promoción de Innovaciones en pro de la Preparación ante Epidemias (CEPI),[24] y del Centro de Innovación en Salud Global de la Universidad de Duke,[25] así como comunicados de prensa de empresas farmacéuticas pertinentes. Se consolidó la información sobre cada fabricante de vacunas, su papel en la elaboración de vacunas contra el COVID-19 (es decir, desarrollo, fabricación o fabricación por contrato), el estado de las vacunas para prevenir el COVID-19 en proceso de desarrollo, los contratos o acuerdos de licencia con otras compañías farmacéuticas con propiedad intelectual sobre vacunas para prevenir el COVID-19, la capacidad de fabricación y la capacidad de elaboración de productos específicos. Los estados miembros de PROSUR también fueron encuestados para obtener información sobre el ecosistema nacional de vacunas, e identificaron a los desarrolladores y a las entidades de fabricación locales.

Principalmente, para el análisis se ha recopilado información sobre la capacidad potencial que los fabricantes pueden poner a disposición o haber contratado en función de su conocimiento actual de los nuevos procesos y de los requisitos de sus recursos, una perspectiva diferente de la adoptada para las vacunas de rutina, conforme a la cual el foco ha estado, en vista de los procesos establecidos y conocidos y la dinámica del mercado, en la oferta efectivamente disponible.

Posteriormente, esa información se utilizó para llevar a cabo un análisis de la situación regional de los desarrolladores y fabricantes de vacunas en la región de ALC. También sirvió como base para generar estimaciones de alto nivel de la capacidad de producción de vacunas contra el COVID-19 de cada fabricante de la región, las cuales se agregaron para estimar la capacidad total de fabricación de vacunas contra el COVID-19 en ALC, así como la plataforma tecnológica de cada vacuna (por ejemplo, ARN mensajero, vector viral no replicativo, subunidad proteica, vacunas inactivadas).

Resultados

A enero de 2022, se está implementando una cantidad sin precedentes de programas de desarrollo clínico de vacunas contra el COVID-19, con más de 120 candidatas[26] en proceso de desarrollo y evaluación a nivel mundial. La gran mayoría de los programas activos de desarrollo clínico de esas vacunas se encuentran en los Estados Unidos, China, la Unión Europea, el Reino Unido, India, Corea del Sur y Japón. El desarrollo clínico de las vacunas contra el COVID-19 fuera de estas áreas es mucho más limitado, como se ilustra en la Figura 9. Esta distribución desigual ha desempeñado un papel importante en los problemas de acceso a dichas vacunas que han experimentado muchas regiones del mundo. Las vacunas contra el COVID-19 que han recibido aprobación regulatoria, diferenciadas por la plataforma tecnológica que emplean, se detallan en el Anexo 1.

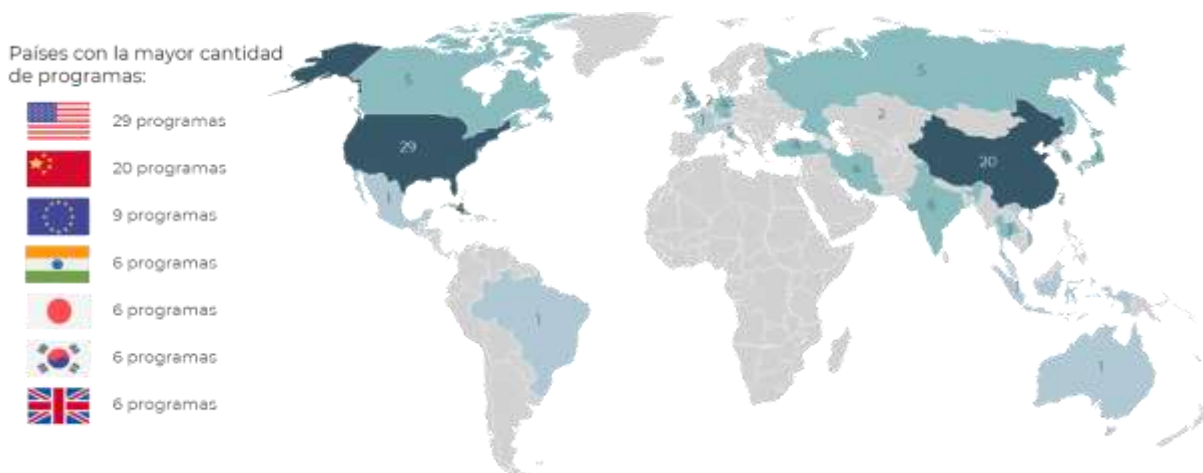


Figura 9: Programas activos de desarrollo de vacunas contra el COVID-19

En la región de ALC, actualmente hay seis programas activos de desarrollo clínico de vacunas contra el COVID-19, que están liderados por cinco desarrolladores y fabricantes de vacunas diferentes, lo que representa el 5% de los programas activos de desarrollo clínico a nivel mundial. Estos programas de desarrollo clínico están siendo implementados por fabricantes con sede en Brasil, Cuba y México, utilizando plataformas tecnológicas de vacunas inactivadas, subunidades proteicas y ARN. De los cinco desarrolladores de vacunas contra el COVID-19 de la región de ALC, tres tienen experiencia previa en el desarrollo y la fabricación de vacunas, y cada uno de ellos posee vacunas con licencias dentro de sus respectivas carteras de productos. Entre las vacunas desarrolladas en la región de ALC, solo dos —las desarrolladas por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) y el Instituto Finlay, ambos con

sede en Cuba— han obtenido autorización regulatoria.¹⁰ Bio-Manguinhos/Fiocruz, con sede en Brasil, también recibió recientemente la aprobación regulatoria para todos los procesos de fabricación de la vacuna AstraZeneca/Oxford contra el COVID-19, en base a una transferencia de tecnología iniciada en 2021.[27]

Hasta la fecha, los reguladores nacionales no han aprobado el uso de las vacunas contra el COVID-19 que están a cargo de desarrolladores con sede en los estados miembros de PROSUR. La Figura 10 muestra detalladamente el panorama de desarrollo de vacunas para prevenir el COVID-19 en ALC.



Figura 10: Desarrollo de vacunas contra el COVID-19 en la región de ALC

Si bien el desarrollo y la comercialización de vacunas contra la COVID-19 por parte de desarrolladores en ALC han sido limitados, otros fabricantes de vacunas y empresas farmacéuticas con sede en la región han desempeñado un papel importante como organizaciones de fabricación por contrato al producir vacunas desarrolladas fuera de la región para contribuir al acceso de ALC a las vacunas contra el COVID-19. Estas organizaciones de fabricación por contrato están ejecutando varias partes del proceso de fabricación de vacunas en función de 1) sus capacidades existentes y 2) los acuerdos contractuales negociados con las empresas farmacéuticas que poseen la propiedad intelectual de las vacunas para prevenir el COVID-19 desarrolladas fuera de la región de ALC. Específicamente, los fabricantes están realizando procesos de producción de principios activos mediante los cuales se produce el antígeno de la vacuna, o procesos de formulación, envasado y terminación, en los que el antígeno de la vacuna se combina con estabilizadores y conservantes para crear un producto farmacéutico que se coloca en viales para su envasado y distribución.

En la región de ALC, hay tres organizaciones de fabricación por contrato diferentes que producen los antígenos de la vacuna: mAbxience y BioManguinhos/Fiocruz, que realizan esa función para la vacuna de AstraZeneca/Oxford, y União Química, que produce la vacuna Sputnik V desarrollada por el Instituto Gamaleya. Según la información disponible

¹⁰ La vacuna contra el COVID-19 fabricada por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología actualmente tiene licencia en cuatro países diferentes, mientras que la vacuna producida por Instituto Finlay tiene licencia para su uso en tres países.

públicamente, se estima que la capacidad de producción combinada de esas organizaciones es de ~306 millones de dosis de vacunas por año. Por lo tanto, estos fabricantes por contrato brindan a ALC y a los estados miembros de PROSUR una sólida base de fabricación para vacunas de vectores virales no replicativos. Además, hay siete organizaciones de fabricación por contrato diferentes que realizan los procesos de llenado y terminación de tres vacunas contra el COVID-19 de vector viral no replicativo, dos vacunas inactivadas y una vacuna de ARNm. Juntas, estas empresas tienen una capacidad estimada de envasado y terminación de ~333 millones de dosis de vacunas al año. La Tabla 1 muestra un resumen detallado de las entidades que realizan funciones de fabricación por contrato en la región de ALC.

Creador	 Llenado y terminación	 Antígenos	 Antígenos + llenado y terminación
Astra Zeneca	<ul style="list-style-type: none"> • Amri • Catalent • CP Pharma • Daichi-Sankyo • Insud Pharma • KMB 	<ul style="list-style-type: none"> • Catalent • Halix • JCR • mAbxience (Argentina) • ThermoFisher 	<ul style="list-style-type: none"> • BioKantai • CSL • Fiocruz (Brasil) • IDT
Cansino Bio	<ul style="list-style-type: none"> • AJ Pharma • DrugMex (México) 		
Gamaleya	<ul style="list-style-type: none"> • R-Pharm • Panacea Biotec • Vabiotech • Houns Global 	<ul style="list-style-type: none"> • Virchow 	<ul style="list-style-type: none"> • Alium • GL Rapha • Gland Pharma
Janssen	<ul style="list-style-type: none"> • Aspen • Catalent 	<ul style="list-style-type: none"> • Emergent • Merck 	<ul style="list-style-type: none"> • Reig Jofre • Sanofi
Moderna	<ul style="list-style-type: none"> • Baxter • Catalent • Recipharm 	<ul style="list-style-type: none"> • Cordenpharma • Lonza 	<ul style="list-style-type: none"> • Takeda
Novavax	<ul style="list-style-type: none"> • Baxter • Endo • GSK 	<ul style="list-style-type: none"> • ACG Biologics • Fujifilm 	<ul style="list-style-type: none"> • Fujifilm • SII • Takeda
Pfizer BioNTech	<ul style="list-style-type: none"> • Novartis • Sanofi • Siegfried • Allergopharma • Belpharm 	<ul style="list-style-type: none"> • CRODA • Dermapharm • Evonik • Merck 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermapharm
Sinopharm	<ul style="list-style-type: none"> • Incepta • Vacsera 		<ul style="list-style-type: none"> • Group 42

Sinovac	<ul style="list-style-type: none"> • Instituto Butantan (Brasil) • Lekhim 		<ul style="list-style-type: none"> • Biofarma
---------	--	--	--

Tabla 1: Organizaciones de fabricación por contrato que producen vacunas contra el COVID-19 en ALC, por creador de la vacuna¹¹

Al considerar la contribución a la fabricación de vacunas contra el COVID-19 de los desarrolladores de vacunas y las organizaciones de fabricación por contrato con sede en ALC, la capacidad de producción regional total de vacunas con licencia es de ~683 millones de dosis por año. La Figura 11 muestra un desglose detallado de la capacidad de producción de vacunas contra el COVID-19 en función de la capacidad de cada fabricante y la capacidad de producción disponible para cada plataforma de vacunas contra el COVID-19 que se fabrica en la región.

- La plataforma de vacunas de vectores virales no replicativos es la más grande de la región y representa el 56% (~381 millones de dosis) de la capacidad total de producción de vacunas contra el COVID-19. Estudios recientes parecen contradecir la idea de que este tipo de vacunas no se pueden utilizar en dosis de refuerzo.[28] No obstante, quedan dudas sobre la idoneidad y el atractivo de esta plataforma a largo plazo, como dosis primaria y como dosis de refuerzo.
- La plataforma de vacunas de subunidades de proteínas es la utilizada por los dos desarrolladores con sede en ALC; su capacidad de producción es limitada en comparación con otras plataformas de vacunas y aporta solo ~44 millones de dosis o el 6% de la capacidad regional estimada de producción de vacunas contra el COVID-19.
- En ALC hay solo una organización de fabricación por contrato que realiza el proceso de llenado y terminación de una vacuna de ARNm contra el COVID-19, y ningún fabricante produce actualmente el ARNm como principio activo para vacunas contra el COVID-19, lo que hace que la región dependa del principio activo importado para esas vacunas. La capacidad de producción de vacunas basadas en ARNm es de ~100 millones de dosis o el 15% de la capacidad regional estimada de producción de vacunas contra el COVID-19. Bio-Manguinhos/Fiocruz y Sinergium Biotech, en colaboración con mAbxience, han sido seleccionados para actuar como centros de fabricación de vacunas de ARNm en ALC, y su objetivo es negociar transferencias de tecnología para apoyar el desarrollo y la producción de vacunas de ARNm contra el COVID-19 (esto se detalla en la siguiente sección).
- En el caso de la vacuna de plataforma inactivada contra el COVID-19, en la región también se realizan solo los procesos de llenado y terminación, que están a cargo de organizaciones de fabricación por contrato. Esta plataforma representa el 23% de la capacidad total (~158 millones de dosis).

¹¹ Los fabricantes cuyos nombres se encuentran en negritas son aquellos que tienen sede en ALC.

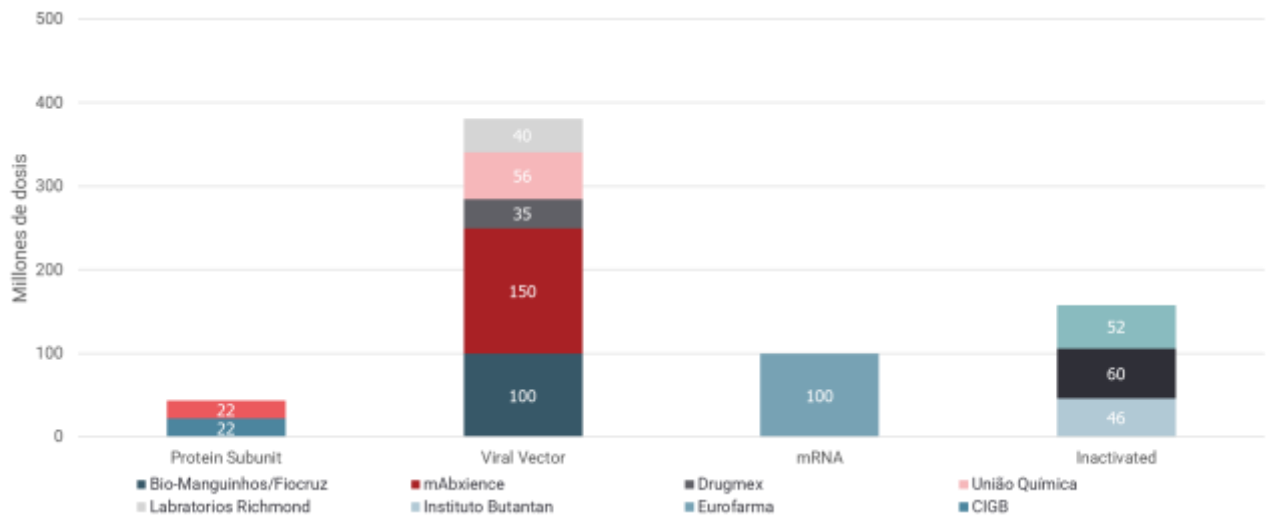


Figura 11: Oferta total de ALC de vacunas contra el COVID-19, por fabricante y plataforma tecnológica

Si bien en la región de ALC existe una producción de vacunas contra el COVID-19 que funciona bien, sobre todo de aquellas que utilizan la plataforma de vectores virales no replicativos, hay varias deficiencias de capacidad clave que aún pueden afectar la preparación y respuesta regional ante una pandemia. Entre esas deficiencias se encuentran:

1. Un conjunto limitado de fabricantes con la capacidad para realizar un desarrollo y comercialización de vacunas rápidas e integrales en un contexto de emergencia, como lo demuestran la presencia de tan solo dos desarrolladores de vacunas en la región que producen con éxito vacunas contra el COVID-19 en sus propias plantas.
2. Una cantidad muy limitada de fabricantes en la región con capacidad para producir el principio activo de las vacunas contra el COVID-19. Actualmente, solo hay tres fabricantes con sede en los estados miembros de PROSUR que están produciendo los antígenos de la vacuna contra el COVID-19 y todos ellos se basan en la plataforma tecnológica de vector viral no replicativo. La utilidad de esta capacidad de fabricación puede verse limitada si las vacunas basadas en vectores virales no se pueden usar de manera efectiva en los programas de refuerzo de vacunas contra el COVID-19 o si las instalaciones no se pueden readaptar para producir otras vacunas nuevas usando la misma plataforma tecnológica.
3. No hay fabricantes de vacunas en la región con capacidad para producir el principio activo de vacunas de ARNm, una plataforma tecnológica crítica que ha surgido para respaldar el diseño rápido de vacunas en un entorno pandémico. El éxito de los centros de fabricación de vacunas de ARNm establecidos en la región es fundamental para abordar esta deficiencia en la capacidad de fabricación.

Iniciativas mundiales y regionales para apoyar el desarrollo y la fabricación de vacunas

Hay varias iniciativas regionales activas en ALC y en otros lugares que tienen como objetivo apoyar un mejor desarrollo regional de vacunas y la autosuficiencia en la fabricación. Esta evaluación detalla varias de estas iniciativas clave e identifica posibles complementariedades y divergencias para su consideración como parte de los esfuerzos de PROSUR tendientes a

mejorar la preparación para futuras pandemias y las capacidades regionales de fabricación de vacunas entre los estados miembros.

CEPAL-CELAC

La Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) de las Naciones Unidas y la Comunidad de Estados Latinoamericanos y Caribeños (CELAC) han realizado conjuntamente una evaluación de la oferta regional de vacunas en la región de ALC y, de manera acorde, han desarrollado un plan para garantizar la autosuficiencia en el suministro regional de vacunas en el futuro. Este plan ha identificado varias áreas críticas para la acción (detalladas a continuación) que pueden estar alineadas con las metas de PROSUR y las posibles actividades para mejorar la autosuficiencia en materia de vacunas en la región:

1. Fortalecer los mecanismos regionales para la compra conjunta de vacunas.
2. Crear un mercado regional mediante estrategias de compra conjunta.
3. Formar consorcios para el desarrollo y la fabricación de vacunas.
4. Desarrollar infraestructura regional para ensayos clínicos.
5. Asegurar el acceso a la propiedad intelectual de vacunas clave.
6. Fortalecer y desarrollar las capacidades de las agencias reguladoras médicas nacionales.

La CELAC y la CEPAL han planificado una serie de talleres a finales de 2021 y principios de 2022 centrados en tres áreas iniciales: fortalecimiento regulatorio, establecimiento de plataformas regionales de ensayos clínicos y adquisición de vacunas. Todas estas áreas son relevantes para PROSUR y son muy complementarias a sus objetivos de autosuficiencia de vacunas. Por lo tanto, existe una importante oportunidad para que PROSUR colabore con la CEPAL, la CELAC y otras instituciones y foros regionales con el fin de lograr los objetivos deseados colectivamente en cuanto a la producción regional de vacunas.

Centros de fabricación de vacunas de la OPS

En el segundo semestre de 2021, la OPS anunció que apoyaría el establecimiento de centros regionales de fabricación de vacunas con el foco en el desarrollo de vacunas de ARNm. Luego de la revisión de las ofertas de las empresas farmacéuticas interesadas con sede en la región de ALC, la OPS anunció que dos fabricantes ubicados en estados miembros de PROSUR fueron seleccionados como centros regionales: Bio-Manguinhos/Fiocruz, con sede en Brasil, y Sinergium Biotech en colaboración con mAbxience, ambos con sede en la Argentina. Juntos, estos dos fabricantes de vacunas poseen algunas de las capacidades de fabricación más avanzadas en ALC, como lo demuestran sus amplias carteras de productos (detalladas en la siguiente sección). La OPS ahora está centrada en convocar un consorcio regional para apoyar la transferencia de tecnología de vacunas de ARNm a cada uno de los fabricantes con el fin de respaldar el desarrollo y la producción de nuevas vacunas de ARNm contra el COVID-19.

La falta de capacidades regionales para fabricar principios activos para las vacunas contra el COVID-19 basadas en la plataforma de ARNm, como se destacó en la sección anterior de esta evaluación, es una deficiencia importante en la preparación para la pandemia del COVID-19 en la región. Al apoyar a los principales fabricantes de vacunas de la región para que adquieran las capacidades para desarrollar y fabricar vacunas de ARNm, la iniciativa beneficia directamente a los países de PROSUR que albergan a los dos fabricantes seleccionados. Para garantizar que se desarrollen centros regionales de una manera que asegure el apoyo a todos los países de PROSUR y de ALC en general, será fundamental colaborar estrechamente con la OPS en la definición de las metas de la iniciativa y su modo de operación. Específicamente, existe una

oportunidad para que PROSUR ayude a la OPS a obtener el financiamiento necesario para apoyar el desarrollo de ambos centros de fabricación y negociar el acceso a las tecnologías necesarias para facilitar el desarrollo de vacunas de ARNm que se puedan suministrar a la región.

Nuevas áreas de interés

Tras casi dos años, han surgido áreas de importancia crítica tanto para responder ante la pandemia de COVID-19 así como para estar preparados para futuras pandemias.

Para lograr la autosuficiencia, será esencial garantizar el **acceso al know-how crítico y a la propiedad intelectual** pertinentes a las vacunas y las plataformas de vacunas contra el COVID-19. El acceso a conocimientos especializados y a la propiedad intelectual puede permitir a los fabricantes locales internalizar diferentes componentes del proceso de fabricación de vacunas y facilitar el desarrollo de vacunas nuevas o mejoradas, incluso mediante el uso de plataformas tecnológicas que permitan el diseño rápido de vacunas (por ejemplo, ARNm).¹²

El esfuerzo mundial de vacunación contra el COVID-19 también ha puesto de relieve la importancia de un acceso confiable a los insumos para la fabricación de vacunas, incluidos ingredientes, componentes, equipos, contenedores y envases. La producción de estos insumos está dominada por un pequeño número de fabricantes con sede en América del Norte y Europa, y **establecer capacidades para fabricar insumos de producción clave** puede ayudar a garantizar mejor el suministro de vacunas en el futuro.

También se están realizando esfuerzos en diferentes regiones para apoyar la **mejora de las redes de ensayos clínicos**. Estas redes se pueden aprovechar para respaldar esfuerzos de desarrollo clínico localizados que pueden facilitar el diseño de productos específicos para necesidades epidemiológicas regionales específicas, así como un registro más fluido en los países de la región como resultado de la generación de datos específicos de la región. Además, una mejor capacidad local de ensayos clínicos tiene el potencial de ayudar a los fabricantes regionales a evaluar sus vacunas candidatas más rápidamente a través de un acceso más fácil a los participantes de los ensayos y una gestión de datos optimizada.

Los **mecanismos de compras conjuntas** también se consideran cada vez más como herramientas clave para responder al COVID-19 y prepararse para futuras pandemias. Después de los desafíos iniciales, la Unión Europea ha contratado con éxito 4.200 millones de dosis de vacunas contra el COVID-19 hasta 2023,[29] para acceso exclusivo de sus países miembros, con lo que garantiza a la región un suministro seguro de vacunas contra el COVID-19. Como ya se demostró con éxito para las vacunas de rutina por parte de la División de Suministros de UNICEF, el Fondo Rotatorio de la OPS y los países bálticos en Europa, cuando se aprovechan grupos de demanda más grandes se obtiene una ventaja adicional en la negociación con los principales fabricantes de vacunas globales o locales. En el futuro, estos mecanismos deben utilizarse también para asegurar contratos más efectivos que los acuerdos bilaterales entre gobiernos y fabricantes de vacunas. Asimismo, estos mecanismos de adquisición también pueden ayudar a eliminar el riesgo de las actividades de desarrollo de los fabricantes relacionadas con las vacunas contra enfermedades pandémicas a través de acuerdos de compra anticipada o financiamiento para actividades específicas vinculadas al acceso a productos desarrollados. Para fomentar un mejor ecosistema de fabricación de vacunas

¹² Hay al menos cinco plataformas de vacunas diferentes que se utilizan para las vacunas COVID-19 actualmente autorizadas: vector viral no replicativo, ARNm, subunidades proteicas, virus inactivado y ADN.

regional o subregional, es posible que se requieran este tipo de inversiones anticipadas mediante mecanismos de compra conjunta.

Por último, surgieron muchos desafíos con respecto a las revisiones y procesos **regulatorios** para las vacunas contra el COVID-19 en países sin capacidad nacional de desarrollo clínico y/o con autoridades reguladoras nacionales con poder limitado. Muchos de esos países no contaban con procesos de autorización de uso de emergencia y, si bien se recurrió a la armonización y a la dependencia regulatorias, lo que dio como resultado algunas autorizaciones eficientes en los países de uso, persistieron deficiencias que ocasionaron demoras y acceso reducido. Los esfuerzos de armonización regulatoria pueden ayudar a simplificar las revisiones que deben realizar los fabricantes para obtener la autorización de comercialización; a menudo estos son diferentes para cada regulador, algo que puede volverse crítico durante una emergencia sanitaria para facilitar el desarrollo de vacunas y un acceso más ágil al suministro. Además, la supervisión de las autoridades reguladoras nacionales es fundamental para el éxito de los esfuerzos de fabricación. El número limitado general de autoridades reguladoras con el nivel adecuado de madurez, conforme a la herramienta de evaluación de la OMS, representa un reto en todas partes, incluida la región de ALC.

Desarrollo y fabricación a nivel regional de vacunas de rutina

Metodología

Se realizó una revisión de las fuentes de información pública para identificar a los desarrolladores y fabricantes de vacunas existentes en la región de ALC. Dichas fuentes de información incluyeron, entre otras, la iniciativa de información sobre el mercado para el acceso a las vacunas (MI4A) de la OMS, informes de mercado de la División de Suministros de la OPS y UNICEF y publicaciones periódicas seleccionadas. Se consolidó la información de cada fabricante de vacunas para todas las vacunas actualmente comercializadas y las vacunas que se encuentran en la última fase de desarrollo clínico (fase III). Se analizaron los contratos o acuerdos de licencia con otras empresas farmacéuticas, así como la información específica disponible sobre la capacidad de fabricación de vacunas autorizadas. Los estados miembros de PROSUR también fueron encuestados y proporcionaron información sobre el ecosistema nacional de vacunas, al identificar a los desarrolladores locales y las entidades de fabricación.

A diferencia de las vacunas para prevenir el COVID-19, las vacunas de rutina tienen procesos bien establecidos y existe una buena comprensión de estos y de la dinámica del mercado. Por lo tanto, el foco ha estado más dirigido a la estimación de la oferta disponible para la comercialización¹³ de cada fabricante, una métrica diferente y más relevante que la capacidad máxima de producción del fabricante, algo que, por diversas razones, puede no llegar a materializarse, por lo que desorientará los análisis y las decisiones que de ella se deriven. Esta información se utilizó para desarrollar una estimación del suministro regional disponible dentro de cada uno de los mercados de vacunas.

Resultados

Hay más de 19 entidades públicas y privadas que actualmente fabrican vacunas o que lo han hecho históricamente. La base regional de fabricación de vacunas se concentra principalmente en la Argentina, Brasil y Cuba. Cada país tiene múltiples fabricantes capaces de producir varias vacunas diferentes utilizando una variedad de plataformas tecnológicas, incluidas las plataformas de virus inactivados, subunidades proteicas, de virus atenuados y de partículas similares a virus. La Figura 12 proporciona más detalles sobre los fabricantes de vacunas con sede en la región de ALC, mientras que el Anexo 1 contiene más detalles sobre los procesos de fabricación requeridos para diferentes tipos de vacunas.

¹³ Según el enfoque metodológico de la iniciativa MI4A de la OMS, la oferta disponible para la comercialización se define como la cantidad de dosis disponibles para la venta a nivel mundial en un año típico con una utilización normal de las instalaciones de producción entre las diversas vacunas (sin tener en cuenta eventos especiales de mercado, normativos o técnicos). Esto difiere de la capacidad de fabricación o de la producción anual de las plantas.



Figura 12: Desarrolladores y fabricantes de vacunas identificados en ALC

Vacuna BCG

Entre los 22 fabricantes que producen la vacuna BCG a nivel mundial, cinco se encuentran en la región de ALC. Tres de ellos están en la Argentina, mientras que Brasil y Colombia tienen un fabricante cada uno (Figura 13). Según la información disponible públicamente, cada uno de los fabricantes puede realizar la producción a granel del principio activo, además de los procesos de formulación, llenado y terminación. Juntos, los cinco fabricantes tienen una oferta promedio estimada para la comercialización de ~7 millones de dosis por año.



Figura 13: Fabricantes de vacunas BCG en ALC y estimación de la oferta disponible agregada para la comercialización

Vacuna quintuple o pentavalente (con antígenos contra la difteria, el tétanos y la tos ferina)

Entre los 45 fabricantes que producen las muchas combinaciones diferentes de esta vacuna a nivel mundial, siete se encuentran en la región de ALC. Hay dos fabricantes ubicados en Brasil y Cuba, respectivamente, mientras que en la Argentina, México y Venezuela hay uno en cada país (Figura 14). Actualmente, ANLIS y el Instituto Finlay producen vacunas con antígenos contra la difteria, el tétanos y la tos ferina de célula entera; Bio-Manguinhos, el Instituto Butantan (estos dos últimos también están colaborando para desarrollar y producir un producto pentavalente) y el Instituto Rafael Rangel de Caracas producen vacunas con antígenos contra la difteria, el tétanos, la tos ferina de célula entera y el Haemophilus influenzae tipo b, mientras que CIGB es el único fabricante que en la actualidad produce una vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina de célula entera, el Haemophilus influenzae tipo b y la hepatitis B (pentavalente) con licencia. Bio-Manguinhos está desarrollando vacunas tanto pentavalentes como hexavalentes (pentavalente + inactivada contra la poliomielitis). Las vacunas que contienen antígenos contra la difteria, el tétanos y la tos ferina producidas en la región no dependen de transferencias de tecnología de fabricantes externos y los fabricantes regionales pueden realizar procesos de producción de los principios activos. Combinados, los siete fabricantes tienen una oferta promedio estimada para la comercialización de ~83 millones de dosis por año en todas las diferentes combinaciones. La producción y el suministro local de vacunas pentavalentes son problemáticos en ALC, ya que solo CIGB elabora un producto autorizado que se utiliza para el programa de inmunización de rutina nacional.



Figura 14: Fabricantes de vacunas quintuples en ALC y estimación de la oferta disponible agregada para la comercialización

Vacuna neumocócica conjugada

Hay tres fabricantes diferentes en ALC que producen la vacuna neumocócica conjugada, y se encuentran en la Argentina, Brasil y Cuba (Figura 15). Cada uno de los fabricantes produce un tipo diferente de vacuna neumocócica conjugada. El Instituto Finlay produce una vacuna neumocócica conjugada 7-valente de desarrollo local, mientras que Bio-Manguinhos y Sinergium Biotech tienen transferencias de tecnología con GSK y Pfizer para realizar procesos de llenado y terminación de las vacunas neumocócicas conjugadas 10-valente y 13-valente, respectivamente. Por lo tanto, el Instituto Finlay es actualmente el único fabricante en la región de ALC que realiza todos los procesos de fabricación de la vacuna en sus propias instalaciones, y es uno de los cinco fabricantes a nivel mundial con esta capacidad. Juntos, los tres fabricantes tienen una oferta promedio estimada para la comercialización de ~17 millones de dosis por año.



Figura 15: Fabricantes de vacunas neumocócicas conjugadas en ALC y estimación de la oferta disponible agregada para la comercialización

Vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubeola y contra el sarampión, las paperas, la rubeola y la varicela

Hay un fabricante en la región de ALC, además de un distribuidor local, que produce vacunas contra el sarampión y se encuentra entre los 15 fabricantes a nivel mundial. Ese fabricante, Bio-Manguinhos, está ubicado en Brasil (Figura 16) y depende de la transferencia de tecnología para producir diferentes vacunas contra el sarampión, contra el sarampión y la rubeola, contra el sarampión, la rubeola y las paperas y contra el sarampión, las paperas, la rubeola y la varicela. La empresa también tiene en desarrollo una vacuna contra el sarampión y la rubeola que reducirá la dependencia de Brasil de las transferencias de tecnología en el futuro. Los dos proveedores tienen una oferta promedio estimada para la comercialización de ~20 millones de dosis por año entre los diferentes tipos de vacunas contra el sarampión. El acceso a esta

capacidad por parte de otros países de la región está restringido por limitaciones en el alcance comercial acordadas como parte de la transferencia de tecnología.



Figura 16: Fabricantes de vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubeola y contra el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela en ALC y estimación de la oferta disponible agregada para la comercialización

Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH)

Hay dos fabricantes diferentes en ALC que producen la vacuna contra el VPH, ubicados en la Argentina y Brasil, respectivamente (Figura 17). Tanto el Instituto Butantan como Sinergium Biotech cuentan con transferencias de tecnología para realizar los procesos de llenado y terminación del principio activo VPH4, producido fuera de la región por dos de los tres fabricantes a nivel mundial que tienen una capacidad integral de fabricación de vacunas contra el VPH. El Instituto Butantan está trabajando actualmente para que la producción total de estas vacunas sea local. En conjunto, los dos proveedores de vacunas contra el VPH poseen una oferta promedio estimada para la comercialización de ~8 millones de dosis por año.



Figura 17: Fabricantes de vacunas contra el VPH en ALC y estimación de la oferta disponible agregada para la comercialización

Vacuna contra la fiebre amarilla

Hay tres fabricantes en la región de ALC que producen la vacuna contra la fiebre amarilla. Bio-Manguinhos de Brasil y el Instituto Nacional de Salud de Colombia realizan procesos de fabricación del principio activo y formulación, llenado y terminación para vacunas autorizadas, mientras que ElieMechnikov, de Nicaragua, tiene una vacuna contra la fiebre amarilla que se encuentra en desarrollo (Figura 18). Los fabricantes con sede en Brasil y Colombia producen una oferta promedio estimada para la comercialización de ~26 millones de dosis al año.



Figura 18: Fabricantes de vacunas contra la fiebre amarilla en ALC y estimación de la oferta disponible agregada para la comercialización

Vacuna contra la influenza estacional

En la región de ALC, hay cinco fabricantes que cuentan con capacidades existentes o planificadas para realizar la fabricación de antígenos y la formulación, el llenado y la terminación, así como dos fabricantes que tienen productos en desarrollo y un distribuidor nacional (Figura 19). Actualmente, los fabricantes de la región fabrican vacunas contra la influenza trivalentes y no existen programas locales de desarrollo clínico para vacunas contra la influenza tetravalentes. Los fabricantes de la región tienen una oferta promedio agregada para la comercialización estimada en ~26 millones de dosis por año. La base de fabricación de vacunas contra la influenza estacional existente brinda a la región los elementos necesarios para diseñar y producir rápidamente una vacuna contra una pandemia en caso de que surja una cepa pandémica.



Figura 19: Fabricantes de vacunas contra la influenza estacional en ALC y estimación de la oferta disponible agregada para la comercialización

Resumen de los principales hallazgos

Tras pasar revista del ecosistema de desarrollo y fabricación de vacunas en la región de ALC, surgieron varios hallazgos clave con respecto a las capacidades de la región para desarrollar y producir vacunas, tanto contra el COVID-19 como vacunas de rutina. Dichos hallazgos se resumen a continuación:

- **Son pocas las vacunas contra el COVID-19 que se han desarrollado o están en desarrollo** en ALC, en comparación con otras regiones, y el desarrollo clínico integrado y la fabricación de vacunas contra el COVID-19 han sido muy limitados.
- Las vacunas para prevenir el COVID-19 disponibles en ALC **están siendo suministradas en gran medida por organizaciones de fabricación por contrato** para proveedores de

vacunas ajenos a la región. Las organizaciones de fabricación por contrato regionales están realizando procesos de fabricación de antígenos y/o formulación, llenado y terminación para vacunas contra el COVID-19, y tienen una capacidad para producir hasta ~683 millones de dosis por año. Por lo tanto, ALC depende en gran medida del acceso a la tecnología desarrollada en otros lugares para garantizar el suministro de vacunas contra el COVID-19.

- El suministro de vacunas contra el COVID-19 disponible está muy concentrado en las vacunas que emplean la **plataforma tecnológica de vectores virales no replicativos**, con múltiples organizaciones de fabricación por contrato que elaboran estas vacunas y tienen capacidad tanto de producir los antígenos como de realizar los procesos de llenado y terminación, estos últimos potencialmente utilizados para otras plataformas y otras vacunas. En cambio, las capacidades regionales son más limitadas para las vacunas contra el COVID-19 de ARNm, ya que restringen a los procesos de llenado y terminación.
- Hay una **base de fabricación regional relativamente robusta para producir vacunas para los programas nacionales de inmunización**, particularmente en la Argentina y Brasil.
- En el caso de otras vacunas que son fundamentales para los programas nacionales de inmunización —entre ellas, la vacuna neumocócica conjugada, la vacuna contra el sarampión y la vacuna contra el VPH—, hay pocos fabricantes en ALC capaces de desarrollarlas y producirlas, lo que hace que la región dependa de las transferencias de tecnología de los fabricantes de la Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones Farmacéuticas (IFPMA) con sede fuera de la región.



- Extenso desarrollo de vacunas contra la COVID-19 en todas las plataformas en curso, pero pocas candidatas en desarrollo en la región ALC
- Dentro de la región ALC, la integración de desarrollo y fabricación de la vacuna mayormente ausente para las vacunas contra la COVID-19



- La capacidad regional de fabricación de vacunas contra la COVID-19 está muy inclinada hacia las vacunas que usan la plataforma de vector viral
- El suministro en la región ALC viene de las CMO que se encargan de la fórmula y el acabado y en menor medida de producción del principio activo de la vacuna



- Hay capacidad para producir vacunas EPI en varios países de la región ALC, donde el mayor número de fabricantes produce la vacuna contra la gripe (8) y la DTP (7)
- Pocos fabricantes en la región con capacidad para producir vacunas PCV, contra el sarampión y el VPH, y los que lo hacen dependen de transferencias tecnológicas de fabricantes de la IFPMA

Equilibrio entre la oferta y la demanda

El equilibrio entre la oferta y la demanda identifica las áreas de autosuficiencia y de dependencia que existen desde una perspectiva de la oferta únicamente regional. El análisis del equilibrio también cuantifica las brechas entre la oferta y la demanda de vacunas que deben zanjarse mediante nuevas capacidades de fabricación si se persigue el objetivo de la autosuficiencia.

Luego de estimar la oferta y la demanda de vacunas contra el COVID-19 y otras vacunas de rutina en la región de ALC y en los estados miembros de PROSUR, se evaluó el equilibrio entre la oferta y la demanda en ALC y PROSUR en cada uno de los mercados de vacunas con el fin de determinar si hay un superávit o déficit de oferta en ALC y PROSUR. Cabe señalar que el equilibrio entre la oferta y la demanda brinda solo una visión preliminar de la robustez de la

oferta en ALC. Son varios los factores que inciden en el pleno acceso a la oferta producida en la región:

- La oferta disponible, si bien se produce en ALC, puede contratarse total o parcialmente junto con otras regiones. Esto es probable sobre todo en el caso de la fabricación por contrato en la que la organización de fabricación local no posee los derechos de comercialización del producto final que está procesando en nombre del creador de la vacuna.
- La oferta disponible, cuando es el resultado de la transferencia de tecnología, puede tener una limitación contractual para su distribución fuera del país del receptor.
- Es posible que las vacunas no estén registradas en todos los países, por lo que algunos países pueden no tener acceso a ellas.
- Los países pueden tener una fuerte preferencia por vacunas específicas y no considerarán totalmente intercambiable la cartera completa.

En el caso de las vacunas contra el COVID-19, la capacidad total de oferta regional de ALC o la oferta contratada es superior a la demanda total, con un exceso de oferta de 167 millones de dosis (Figura 20). El exceso de PROSUR es significativamente mayor, 300 millones de dosis, dada la concentración de la capacidad productiva en los países miembros. No hay una plataforma única que pueda satisfacer la demanda de toda la región de ALC, pero todos los países de PROSUR pueden ser atendidos por vacunas de vectores virales no replicativos producidas en la subregión. La viabilidad del suministro de vacunas de vectores virales no replicativos para satisfacer las necesidades de refuerzos en la región depende de la evolución de las recomendaciones científicas y políticas. En caso de que las vacunas de vectores virales no se puedan usar como dosis de refuerzo, la capacidad regional actual no será suficiente para atender la demanda de PROSUR y de la región de ALC en general. En todo caso, cabe reiterar que esta capacidad no es accesible en las circunstancias actuales, principalmente a causa de las organizaciones de fabricación por contrato que brindan su capacidad a terceros ubicados fuera de la región.



Figura 20: Oferta y demanda estimadas de vacunas contra el COVID-19 en ALC y PROSUR (la demanda incluye solamente necesidades de refuerzos futuros)

Los otros mercados regionales de vacunas donde se estima que PROSUR tiene una oferta excedente son los de la vacuna contra el sarampión y la vacuna contra la fiebre amarilla (Figura 21). En ambos casos, PROSUR como subregión tiene un superávit teórico, mientras que el resto de los países de la región de ALC carecen de acceso a la vacuna contra el sarampión (y contra las paperas y la rubeola y contra las paperas, la rubeola y la varicela) de producción local. El excedente de esa vacuna en PROSUR depende de la renegociación y ampliación de los derechos de comercialización de las vacunas que actualmente se producen en Brasil. La relevancia del acceso a la vacuna contra la fiebre amarilla es limitada para los países no pertenecientes a PROSUR que no experimentan fiebre amarilla endémica.



Figura 21: Oferta y demanda estimadas de vacunas contra el sarampión y la fiebre amarilla en ALC y PROSUR

En el caso de los mercados de las demás vacunas —entre ellas, la BCG, la vacuna contra el VPH, la vacuna neumocócica conjugada y la vacuna pentavalente/hexavalente—, existe un déficit estimado en la oferta debido a una combinación de falta de capacidad para la fabricación, de derechos de comercialización o de capacidad de producción (Figura 22). El déficit en la demanda de vacunas es mayor en los mercados de la vacuna neumocócica conjugada y de la pentavalente, ya que los proveedores de vacunas neumocócicas conjugadas en la región se concentran en los mercados nacionales en función de los acuerdos de transferencia de tecnología, y actualmente no hay productores de vacunas pentavalentes en la región de ALC a excepción de Cuba.



Figura 22: Oferta y demanda estimadas de vacunas BCG, pentavalente/hexavalente, neumocócica conjugada y contra el VPH en ALC y PROSUR

En general, el equilibrio regional entre la oferta y la demanda de vacunas en ALC es negativo, ya que las vacunas disponibles producidas en la región, incluso en condiciones menos restrictivas, no son suficientes para satisfacer la demanda regional o subregional, excepto las vacunas contra el COVID-19. Esto contrasta con el equilibrio entre la oferta y la demanda globales estimado para las mismas vacunas, ya que la mayoría de los mercados se encuentran en condiciones favorables, excepto en el caso de la vacuna contra el VPH (Tabla 2).

Vaccine	Global balance (mid-term)	LAC regional balance	PROSUR balance
COVID-19		?	?
BCG			
Pentavalent/Hexavalent			
PCV			
Measles			?
HPV			
Yellow Fever			

Legend: green = supply > demand + 10%; yellow = demand + 10% > supply > demand; red = supply < demand

Tabla 26: Equilibrio entre la oferta y la demanda a nivel global, de la región de ALC y de PROSUR

TRADUCCIÓN DE LA TABLA ANTERIOR			
Vacuna	Equilibrio global (mediano plazo)	Equilibrio regional en ALC	Equilibrio en PROSUR
COVID-19		?	?
BCG			
Pentavalente/hexavalente			
Neumocócica conjugada			
Sarampión			?
VPH			
Fiebre amarilla			

Leyendas: verde = oferta > demanda + 10%, amarillo = demanda +10% > oferta > demanda; rojo = oferta < demanda

Si se depende únicamente de la oferta de los desarrolladores y fabricantes locales, ninguno de los mercados de vacunas en ALC o PROSUR podría considerarse robusto en este momento, excepto el de la fiebre amarilla. El mercado de vacunas contra el sarampión se equilibra solo cuando se considera la total flexibilidad de la oferta; como esta oferta es inflexible en la actualidad, el equilibrio estimado es hipotético. Los países de la región de ALC dependen de proveedores de otras regiones para satisfacer su demanda. Si se hace foco exclusivamente en los países de PROSUR, estos están un poco mejor posicionados para satisfacer sus necesidades de suministro debido a las sólidas bases de fabricación de vacunas que tienen la Argentina y Brasil, aunque el acceso subregional a vacunas como aquellas contra el VPH y contra el sarampión y la vacuna neumocócica conjugada está condicionado a acuerdos comerciales vinculados a las transferencias de tecnología existentes.

Atractivo de los países para ser receptores de transferencias de tecnología

En función del resultado del análisis del equilibrio entre la oferta y la demanda, el acceso a la tecnología es esencial para el establecimiento de la capacidad de fabricación de vacunas necesaria para abordar las deficiencias de la oferta en PROSUR y la región de ALC. Este acceso puede lograrse a través de dos posibles enfoques estratégicos: (a) el desarrollo orgánico de la fabricación local a través de la contratación de personal técnico experimentado y grandes inversiones en el desarrollo de *know-how* y habilidades locales, lo que conlleva costos muy altos y un alto riesgo de fracaso, o (b) la transferencia de tecnología de un creador de vacunas que está dispuesto a asociarse para permitir la localización de su tecnología. El último enfoque está completamente condicionado a la voluntad del creador de la tecnología y, bajo ciertas

condiciones (principalmente el *know-how* del receptor de la tecnología), puede ser significativamente menos riesgoso. Sin embargo, el licenciataria puede limitar el impacto de las transferencias de tecnología en el acceso a las vacunas mediante la restricción de los derechos de comercialización a ciertos países o el alcance del llenado y la terminación, lo que impide el avance hacia la producción de principios activos.

Un estudio realizado por IFPMA[33] identificó ocho factores que son evaluados por los creadores y propietarios de tecnología a la hora de orientar sus decisiones sobre la concesión de licencias de tecnología patentada a empresas externas. El marco proporciona una forma sencilla de evaluar la preparación de un país para acceder a la tecnología de un creador: cuantas más condiciones se cumplan, más probable es que, siempre que exista un receptor potencial adecuado de la tecnología, un país pueda ser considerado por los creadores como un entorno favorable para las transferencias de tecnología.

Los ocho factores, resumidos en la Figura 23, son los que se describen a continuación:

- Un mercado nacional y regional para la tecnología en cuestión que sea viable en tamaño (suficientemente grande), niveles de precios (suficientemente altos y estables) y confiabilidad de los pagadores.
- Una situación política considerada lo suficientemente estable como para no representar un riesgo significativo de que los cambios en el gobierno alteren las normas y leyes que regulan el negocio de las vacunas.
- Un marco de gobernanza económica y jurídica que sea transparente y estable y proporcione un entorno empresarial predecible en el cual operar.
- Un mercado de capitales eficiente que ofrezca múltiples y sólidas oportunidades para financiar operaciones y nuevas inversiones sin tener que depender exclusivamente del sector bancario o de subvenciones públicas.
- Un contexto normativo y legislativo que proteja e incentive las innovaciones. Independientemente del impacto real en el área específica de fabricación de vacunas, las empresas farmacéuticas consideran que la protección de la propiedad intelectual es un factor fundamental para proteger sus inversiones.
- El acceso adecuado a la demanda y la información del mercado en la que pueden basarse las decisiones de los creadores y destinatarios.
- Un sistema regulatorio que adhiera a los estándares internacionales (por ejemplo, que haya alcanzado al menos un nivel 3 de madurez según la herramienta de evaluación de la OMS)[34] y que pueda garantizar la supervisión de las actividades de fabricación y procesos confiables y oportunos para lograr la autorización de comercialización de nuevos productos o cambios posteriores a la comercialización para los productos existentes.
- La disponibilidad de profesionales técnicos y ejecutivos capacitados que aseguren que las empresas receptoras puedan obtener localmente su fuerza laboral. Este aspecto es especialmente importante debido a los complejos procesos necesarios para producir vacunas a gran escala, y la integridad de los procesos de fabricación repetibles son un componente central de la autorización de comercialización de vacunas. Los profesionales capacitados en la fabricación de vacunas son un recurso muy escaso.
- Claridad de las prioridades de desarrollo económico con foco en los sectores de la salud y la biotecnología que brindan a los productores locales un ecosistema favorable

al financiamiento y la adquisición, así como una base de proveedores diversa y eficaz para equipos, insumos de producción y otros materiales necesarios en los procesos de producción de vacunas.



23

Figura 23: Factores de IFMPA considerados para las transferencias de tecnología

Metodología

Sobre la base del marco de IFPMA, se identificaron indicadores significativos para medir los diferentes factores influyentes y para los cuales existían fuentes de datos confiables y completas. Para algunos de esos factores, se hizo referencia a múltiples indicadores con el fin de captar de manera más completa las diferentes dimensiones cubiertas por cada indicador. La Tabla 3 muestra un resumen de los indicadores seleccionados y las fuentes de los datos.

Factor influyente	Indicador	Fuente
Mercado local...	<i>Cohorte de nacimiento x precio promedio de Penta, PCV y RV</i>	OWD, MMGH
... y regional accesible y viable	<i>Inclusión en acuerdos regionales de cooperación</i>	OMC
Estabilidad política...	<i>Efectividad gubernamental</i>	Banco Mundial
... y gobernanza económica transparente	<i>Calidad regulatoria</i>	Banco Mundial
Mercado de capitales adecuado	<i>Capitalización del mercado</i>	FEM
Entorno favorable a la innovación...	<i>Ecosistema de innovación</i>	FEM
... con derechos de PI sólidos	<i>Protección de la propiedad intelectual</i>	FEM
Acceso adecuado a la información	<i>Transparencia</i>	FEM
Adhesión a altos estándares regulatorios, incluido un nivel de buenas prácticas de fabricación en las instalaciones objetivo	<i>Nivel de madurez de la autoridad reguladora nacional</i>	OMS
Fuerza laboral —técnica y ejecutiva— calificada	<i>Habilidades de la futura fuerza de trabajo</i>	FEM
Prioridades de desarrollo económico claras	<i>Visión de largo plazo del gobierno</i>	FEM

Tabla 3: Indicadores para medir el atractivo de los países para las transferencias de tecnología

- El atractivo del mercado local se midió calculando el valor de mercado total en USD mediante el examen de los diferentes niveles de precios (Gavi, países de ingresos bajos

y medios, países de ingresos altos y medios y países de ingresos altos que efectúan sus propias adquisiciones) de tres vacunas clave de los programas nacionales de inmunización (pentavalente, neumocócica conjugada y contra el rotavirus) monitoreadas por la OMS[35] y el análisis de la población objetivo relevante, medida por el PNUD (a través de One World in Data).[36] [37]

- El acceso a los mercados regionales se midió en función de la cantidad de acuerdos de cooperación regional en los que participa cada país, según lo supervisado por la Organización Mundial del Comercio (OMC). [38]
- La estabilidad política se midió utilizando el indicador de efectividad gubernamental de los indicadores mundiales de buen gobierno del Banco Mundial, que refleja las percepciones de la calidad de los servicios públicos, la calidad del servicio civil y su grado de independencia de las presiones políticas, la calidad de formulación e implementación de políticas, y la credibilidad del compromiso del gobierno con tales políticas.[39]
- La gobernanza económica transparente se midió utilizando el indicador de calidad regulatoria de los indicadores mundiales de buen gobierno del Banco Mundial, que reflejan las percepciones de la capacidad del gobierno para formular e implementar políticas y regulaciones sólidas que posibilitan y promueven el desarrollo del sector privado.
- El grado de adecuación del mercado de capitales se midió utilizando la capitalización del mercado total (en USD) del Informe de Competitividad Mundial producido por el Foro Económico Mundial, que indica el nivel de desarrollo del mercado de capitales local.[40]
- El entorno económico favorable a la innovación se midió utilizando el indicador del ecosistema de innovación del Informe de Competitividad Mundial producido por el Foro Económico Mundial, que capta el dinamismo empresarial (requisitos administrativos y cultura empresarial) y las capacidades de innovación (diversidad y colaboración, investigación y desarrollo y comercialización).
- La protección de la propiedad intelectual se midió utilizando el indicador de propiedad intelectual del Informe de Competitividad Mundial producido por el Foro Económico Mundial.
- El acceso adecuado a la información se midió utilizando el subpilar de transparencia del Informe de Competitividad Mundial producido por el Foro Económico Mundial.
- La adhesión a los altos estándares regulatorios se midió utilizando la herramienta de evaluación de la OMS, que produce una evaluación compuesta de las autoridades reguladoras nacionales analizando nueve funciones esenciales diferentes. Adicionalmente, se consideró la capacidad de las autoridades reguladoras nacionales para actuar como autoridades regionales de referencia para la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Vale la pena destacar que el logro de al menos el nivel de madurez 3 en la herramienta de evaluación de la OMS es generalmente una condición previa para ser considerado como un objetivo adecuado para la transferencia de tecnología por parte de cualquier creador de tecnología establecido. Véase en la Figura 24 el estado de las autoridades regulatorias nacionales en los países de PROSUR.



Figura 24: Capacidad de las autoridades reguladoras nacionales de PROSUR

Se considera que una autoridad reguladora nacional está en condiciones de reglamentar la precalificación de productos de la OMS cuando ha alcanzado el nivel de madurez 3 en la escala de evaluación de la OMS. Las autoridades reguladoras nacionales son designadas por la OPS como autoridades de referencia cuando han sido evaluadas según el procedimiento de evaluación estandarizado de la OPS y la herramienta de recopilación de datos de la OPS.

- La disponibilidad de una fuerza laboral —técnica y ejecutiva— calificada se midió utilizando el sub-subpilar de habilidades de la fuerza laboral futura del Informe de Competitividad Mundial producido por el Foro Económico Mundial, que brinda un panorama sobre el probable desarrollo de la fuerza de trabajo en función de dos factores: el pensamiento crítico en la enseñanza y la razón alumno-maestro en la educación primaria.
- La claridad en las prioridades de desarrollo económico se midió utilizando el indicador de visión de largo plazo del gobierno del Informe de Competitividad Mundial producido por el Foro Económico Mundial sobre la base del resultado de una encuesta.

En el caso de cada uno de los 11 indicadores, los países fueron ordenados en función de los valores registrados en las distintas fuentes. Para todos los indicadores, excepto para la fortaleza regulatoria, a los 8 primeros países de los 23 se les asignó una puntuación de 3, a los países de la posición 9 a la 16 se les otorgó una puntuación de 2 y a los últimos 7 países se les dio una puntuación de 1. Para la fortaleza regulatoria, los países que regulan la precalificación de la OMS recibieron una puntuación de 3, los países que actúan como autoridades reguladoras nacionales de referencia regional recibieron una puntuación de 2, y todos los demás países recibieron una puntuación de 1. Se utilizó la puntuación consolidada (máximo 33, mínimo 11) para evaluar el atractivo del país.

Resultados

En líneas generales, los países se agruparon en un desempeño alto, medio y bajo en los diversos indicadores. Chile y Colombia obtuvieron los puntajes más altos, con puntuaciones máximas en todos los indicadores (excepto autoridades regulatorias nacionales). Detrás de ellos, Panamá, México, la Argentina y Costa Rica obtuvieron los puntajes más altos, seguidos por Uruguay, Brasil y Perú. Los países de PROSUR estuvieron en general entre los que obtuvieron las puntuaciones más altas, con una representación de 5 sobre los 9 países con la puntuación más alta (Tabla 4).

Entre los países con la puntuación más alta, Panamá, Costa Rica, Uruguay y Perú no tienen autoridades reguladoras con un nivel de madurez suficiente. Independientemente de su puntaje en otras categorías, estos países deberán garantizar el logro de un nivel de madurez 3 en la escala de evaluación de la OMS antes de ser considerados como lugares viables para la transferencia de tecnología por parte de los creadores. La necesidad de fortalecer la capacidad de las autoridades reguladoras nacionales es común a todos los países de la región excepto Brasil.

Los países cuyos fabricantes han recibido históricamente transferencias de tecnología, entre los que se encuentran la Argentina y Brasil, se ubican entre los de más alta puntuación. El tamaño del mercado brasileño ha desempeñado un papel esencial en decisiones anteriores en materia de transferencia de tecnología.

COUNTRY	Market Value	Inclusion in Regional Trade Agreements	Government Effectiveness	Regulatory Quality	Market Capitalisation	Innovation ecosystem	Intellectual Property Protection	Transparency	NRA maturity level	Skills of Future Workforce	Government longterm vision	Total performance
Chile	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	32
Colombia	3	3	3	3	3	3	2	3	2	3	3	31
Panama	2	3	3	3	3	3	3	3	1	2	3	29
Mexico	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	29
Argentina	3	2	3	1	2	3	3	3	2	3	3	28
Costa Rica	1	3	3	3	2	3	3	3	1	3	3	28
Uruguay	2	2	3	3	1	3	3	3	1	3	3	27
Brazil	3	2	2	2	3	3	2	2	3	2	2	26
Peru	3	3	2	2	3	2	2	2	2	3	2	26
Dominican Republic	1	1	2	3	3	2	3	2	1	3	3	24
Honduras	1	3	1	2	1	2	3	2	1	2	3	21
Ecuador	2	2	2	1	2	2	2	2	1	2	2	20
Paraguay	3	2	2	2	2	1	2	2	1	1	2	20
El Salvador	1	3	2	2	3	2	1	2	1	1	1	19
Bolivia	3	1	1	1	2	1	1	2	1	2	2	17
Guatemala	2	2	1	2	1	2	2	1	1	2	1	17
Nicaragua	1	2	1	1	2	2	2	1	1	1	2	16
Venezuela	2	1	1	1	2	1	1	1	1	3	1	15
Cuba	2	1	3	1	1	1	1	1	2	1	1	15
Guyana	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	13
Belize	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	12
Haiti	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Suriname	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11

Tabla 4: Resumen de la puntuación para todos los indicadores

TRADUCCIÓN DE LA TABLA ANTERIOR	
Market Value	Valor del mercado
Inclusion in Regional Trade Agreements	Inclusión en acuerdos de comercio regionales
Government Effectiveness	Efectividad gubernamental
Regulatory Quality	Calidad regulatoria
Market Capitalization	Capitalización del mercado
Innovation Ecosystem	Ecosistema de innovación
Intellectual Property Protection	Protección de la propiedad intelectual
Transparency	Transparencia
NRA Maturity Level	Nivel de madurez de la ARN
Skills of Future Workforce	Habilidades de la fuerza laboral futura
Government Long-term Vision	Visión de largo plazo del gobierno

Total Performance	Desempeño total
Mexico	México
Brazil	Brasil
Peru	Perú
Haiti	Haití

Conclusiones y recomendaciones para una evaluación de prefactibilidad

Plataformas tecnológicas de vacunas

Las vacunas utilizadas en los programas nacionales de inmunización de rutina y las vacunas contra el COVID-19 tienen distintas características y utilizan diferentes tecnologías. Las tecnologías empleadas inciden en el diseño de una vacuna, en los insumos necesarios y en los métodos de fabricación a fin de obtener un producto terminado para su uso.

Como se describe en la Figura 25, son siete las principales plataformas utilizadas en la producción de vacunas, cada una de ellas con cierto grado de variación y superposición:

- Vacunas toxoides (por ejemplo, las de la difteria y el tétanos), las cuales utilizan una toxina (producto nocivo) producida por el patógeno que causa la enfermedad.
- Vacunas inactivadas (por ejemplo, contra el COVID-19, contra la tos ferina, contra el dengue, la fiebre chikunguña y la influenza y la vacuna inactivada contra la poliomielitis), para las cuales se emplea una versión muerta del patógeno que causa la enfermedad.
- Vacunas vivas atenuadas (por ejemplo, las vacunas contra el sarampión y la fiebre amarilla, la BCG, la vacuna contra el rotavirus y la vacuna oral contra la poliomielitis), para las que se utiliza una forma atenuada (o debilitada) del patógeno que causa la enfermedad.
- Vacunas de partículas similares a virus (por ejemplo, contra el VPH), las cuales utilizan moléculas muy similares a los virus pero que no son infecciosas porque no contienen material genético viral.
- Vacunas de subunidades que utilizan las partes antigénicas del patógeno (por ejemplo, su proteína, azúcar o cápside).
 - Vacunas de subunidades proteicas, que contienen proteínas aisladas del patógeno (virus o bacteria) (por ejemplo, contra el COVID-19, acelular contra la tos ferina, contra la hepatitis B, contra la rubeola y contra el VIH).
 - Vacunas conjugadas, que contienen cadenas de polisacáridos ligadas a proteínas transportadoras, como las vacunas contra la difteria y toxoide contra el tétanos, que estimulan la respuesta inmune (por ejemplo, la vacuna neumocócica, la vacuna contra el Haemophilus influenzae tipo b, la vacuna contra la meningitis meningocócica y la vacuna contra la fiebre tifoidea).
 - Vacunas polisacáridas, que contienen cadenas de polisacáridos presentes en la cápsula del patógeno, como las paredes de las células de algunas bacterias (por ejemplo, las vacunas contra la meningitis neumocócica y meningocócica).
- Vacunas de vectores virales replicativos y no replicativos (por ejemplo, contra el COVID-19, contra el Ébola, contra el virus sincitial respiratorio y contra el VIH), que utilizan una versión modificada de un virus diferente (no el patógeno del que se trata) para presentar una proteína del patógeno al sistema inmune.
- Vacunas de ácidos nucleicos, incluidos el ARNm y el ADN (por ejemplo, algunas vacunas contra el COVID-19), que utilizan el mecanismo celular para que produzca proteínas que desencadenen una respuesta inmune.



Figura 25: Plataformas de vacunas de rutina y contra enfermedades epidémicas¹⁴

Entre las plataformas tecnológicas existentes utilizadas en la fabricación de vacunas, aquellas que emplean toxoides y virus vivos atenuados, así como las polisacáridas y las de subunidades conjugadas, han sido principalmente usadas en programas nacionales de inmunización de rutina. Por su parte, históricamente las plataformas inactivadas y de subunidades proteicas se han utilizado tanto para vacunas de rutina como en contextos de epidemias (por ejemplo, vacunas contra el COVID-19 y la influenza y vacunas en desarrollo de importancia regional, como aquellas contra el dengue y la fiebre chikunguña). Hasta la fecha, las plataformas de ARNm y de vectores virales solo se han empleado para vacunas contra enfermedades epidémicas, aunque con estas tecnologías se están desarrollando vacunas contra otras enfermedades que se encuentran en fase de prueba y que podrían ser utilizadas en programas de inmunización de rutina en el futuro.

Mediante el desarrollo de las capacidades para elaborar una vacuna utilizando una plataforma tecnológica específica, los fabricantes tendrán menos dificultades para desarrollar y producir otras vacunas diseñadas con la misma plataforma, ya que aprovecharán los conocimientos y la infraestructura existentes. Por consiguiente, las plataformas tecnológicas de vacunas deberían desempeñar un papel fundamental a la hora de determinar la estrategia de PROSUR para asegurar el suministro de distintas vacunas sobre la base de las capacidades de fabricación que existen o que se desea que existan en la región.

Las características de las plataformas de vacunas, las condiciones de mercado y las metas de PROSUR en materia de suministro de vacunas en la subregión (es decir, autosuficiencia en el caso de vacunas de rutina específicas y preparación para enfrentar pandemias en el futuro) tendrán una influencia considerable sobre la elección de las plataformas tecnológicas y las vacunas que los fabricantes de la región pretenderán desarrollar o producir a nivel local.

Enfoques para garantizar el acceso a un suministro regional de vacunas

Es posible concebir una serie de enfoques potenciales para hacer realidad la ambición de PROSUR de crear un ecosistema de vacunas autosuficiente con el objetivo de asegurar el acceso a vacunas para el COVID-19, vacunas contra pandemias futuras y vacunas para los

¹⁴ En la región de América Latina y el Caribe, los productos subrayados son vacunas en desarrollo y las plataformas con un contorno blanco son las más novedosas.

programas de inmunización de rutina. Como se puso de relieve en secciones anteriores de este análisis, el desarrollo y la fabricación de vacunas es un esfuerzo de largo aliento y alto riesgo que requiere inversiones de capital sustanciales y profundos conocimientos técnicos; además, se deben cumplir varias condiciones previas tanto a nivel nacional como a nivel de fabricantes individuales. Estos requisitos pueden variar mucho en función de las características de la vacuna (o vacunas) objetivo. En consecuencia, es importante evaluar los enfoques alternativos para alcanzar la autosuficiencia en el suministro y hallar un equilibrio entre, por un lado, el tiempo y los recursos necesarios para lograr una capacidad de fabricación local de las vacunas objetivo y, por el otro, la economía y la dinámica del mercado mundial de esas vacunas.

Este análisis pasa revista a los aspectos técnicos y de mercado, y las estrategias alternativas se describen considerando que los países de PROSUR operan de manera concertada e integrada, como si actuaran como una única entidad. Los aspectos legislativos y relativos a la gobernanza que puede requerir tal conformación están contemplados en el análisis paralelo de la gobernanza.

Como se muestra en la Figura 26, pueden adoptarse cuatro enfoques, todos con necesidades específicas en materia de tiempo y recursos. Cada uno de los enfoques se puede aplicar de manera independiente para una vacuna en particular, aunque se abre la posibilidad de adoptar un enfoque modular para una cartera mayor de productos.

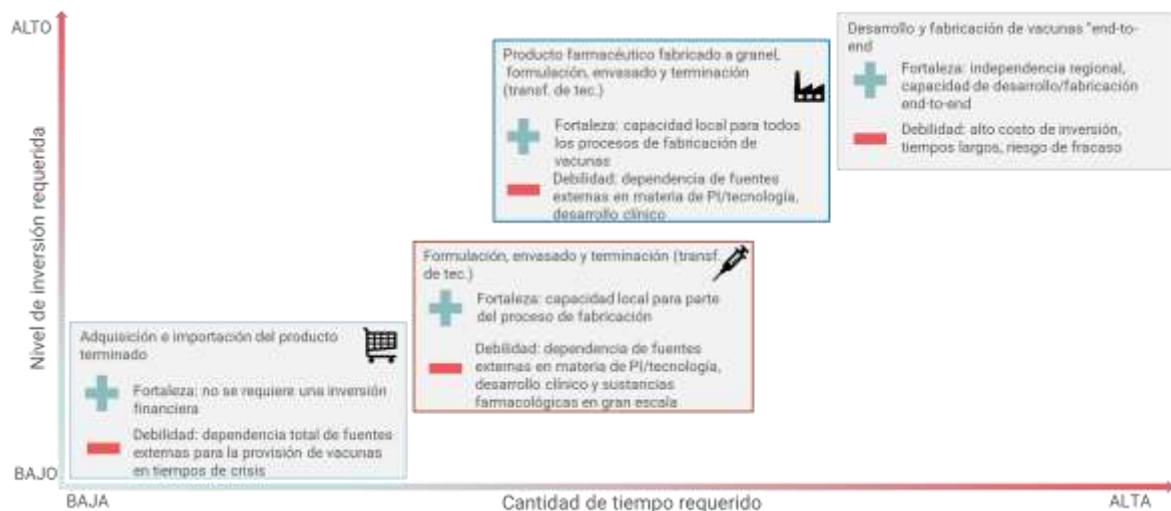


Figura 26: Enfoques en materia de fabricación y adquisición para el acceso a las vacunas

En una secuencia de complejidad y requisitos de inversión crecientes, los mencionados enfoques son los siguientes:

1. La estrategia de acceso más simple no incluye el desarrollo de capacidad de fabricación local. En función de la solidez del mercado de cada vacuna, PROSUR puede decidir depender de la base de fabricación de vacunas existente a nivel global y **realizar compras conjuntas para importar las vacunas terminadas necesarias de fabricantes que ya se encuentran produciéndolas**. Este es el enfoque que rige actualmente en muchos países a través del Fondo Rotatorio de la OPS. En el caso de las vacunas de rutina, cuanto mayor es el volumen que se adquiere, más positivo es el impacto que puede lograrse en términos de precios y seguridad en el suministro. Es importante que se negocien los términos contractuales apropiados para garantizar el acceso ilimitado a las cantidades necesarias en todas las circunstancias. Las

implicaciones financieras generales de este enfoque son las más limitadas, porque para las vacunas que se necesitan en contextos de pandemias se deberán contabilizar precios más altos como resultado de las garantías de adquisición que será necesario pagar para asegurar el acceso prioritario también en caso de una emergencia sanitaria. En ambos casos, si bien los arreglos contractuales pueden mejorar la seguridad en el acceso, no reducirán la dependencia ya que no conducirán al fortalecimiento de la capacidad local para fabricar vacunas. Este enfoque requerirá centrarse en fortalecer aún más los mecanismos de adquisición regionales/subregionales para asegurar que cuenten con el financiamiento adecuado para negociar con los fabricantes de vacunas durante emergencias de salud y evitar, al mismo tiempo, que haya competencia entre distintos esfuerzos de adquisición subregionales. Los principales riesgos son los siguientes: (a) en situaciones de crisis (pandemias, brotes) el nacionalismo de las vacunas puede limitar el acceso o el mercado puede verse limitado por la oferta; (b) es posible que no se desarrollen vacunas que aborden específicamente las necesidades regionales, y (c) la dinámica del mercado puede cambiar y los mercados que alguna vez fueron prósperos pueden verse restringidos como resultado de salidas del mercado o cambios en la producción de los fabricantes.

Esta estrategia puede ser apropiada para mercados de vacunas que gozan de buena salud, con bases de fabricantes diferenciadas y con productos comparables (por ejemplo, el caso de la BCG y la vacuna quinta o pentavalente). Además, la estrategia se puede considerar para vacunas cuya plataforma esté menos representada en la cartera de vacunas relevantes para la región y cuya situación comercial sea menos sostenible para una transferencia de tecnología. Por otro lado, la estrategia conlleva un riesgo inherente para las vacunas necesarias para la prevención de una pandemia/epidemia y la respuesta a brotes (por ejemplo, de influenza, sarampión y fiebre amarilla) debido a la manera en que los brotes y los eventos pandémicos distorsionan la dinámica normal del mercado de vacunas como resultado de la escasez de la oferta, el nacionalismo de las vacunas y las restricciones en la cadena de suministro.

2. La estrategia base de acceso que implica el establecimiento de capacidad de fabricación puede tener un alcance limitado, ya que los fabricantes locales realizan solo **la parte de formulación, envasado y terminación del proceso de fabricación** con productos farmacéuticos importados de fabricantes ajenos a la región. **Estos acuerdos deben ir acompañados de la negociación de los derechos plenos de comercialización de las vacunas, como mínimo en los países de PROSUR.** Este es el enfoque adoptado por algunos fabricantes de la región para la vacuna contra el virus del papiloma humano y la vacuna neumocócica conjugada, aunque con un alcance geográfico limitado (Brasil). Esta estrategia permitiría a PROSUR establecer o fortalecer algunos elementos del proceso de fabricación de vacunas, al reducir parcialmente el nivel de dependencia de entidades externas a la región. Se requerirán múltiples transferencias de tecnología a través de varias plataformas tecnológicas para las diferentes vacunas en el ámbito de la región. También el receptor de la tecnología necesitará tener capacidades regulatorias adecuadas para garantizar que las nuevas vacunas, incluidos el producto y el proceso, puedan obtener la autorización de comercialización nacional y regional. Las autoridades reguladoras de los países en los que estén ubicados los

receptores también deberán demostrar una madurez suficiente (es decir, al menos de nivel 3 de la escala de la herramienta mundial de la OMS para la evaluación de los sistemas regulatorios nacionales de productos médicos). Esto requerirá importantes esfuerzos de fortalecimiento de las autoridades reguladoras nacionales. De manera similar a la primera estrategia, el volumen total es un factor muy importante tanto para la economía de las operaciones como para el atractivo de la propuesta de valor para los creadores de tecnología. La estrategia requerirá la disponibilidad de capacidades regulatorias y de desarrollo clínico, ya que las nuevas vacunas y los procesos bajo los cuales se producen deberán recibir una nueva autorización de comercialización de la autoridad reguladora nacional. Para este enfoque se necesita un nivel de inversiones más bajo en comparación con el que tiene por objetivo establecer capacidades para la realización de la totalidad del proceso de fabricación o para la integración del componente de investigación y desarrollo. La estrategia también puede aprovechar la gran base existente de organizaciones de fabricación por contrato existentes en la región. El historial y la experiencia del originador de productos farmacéuticos a granel son de vital importancia debido a que esta estrategia depende por completo de la disponibilidad de tales productos. Los principales riesgos vinculados a este enfoque son similares a aquellos indicados para la estrategia de adquisición en el mercado abierto, aunque parcialmente atenuados por la existencia de una relación contractual que regula el acceso de productos en proceso.

Esta estrategia puede ser apropiada para vacunas en las que la formulación, el envasado y la terminación son en general un cuello de botella, en los casos en que los inventores pueden estar más interesados en tener socios de fabricación por contrato o cuando la competencia está creciendo y los jugadores apuntan a cerrar los mercados a los recién llegados (por ejemplo, en el caso de vacunas contra el VPH o el COVID-19 después de la fase inicial). Las transferencias de tecnología para plataformas existentes o plataformas que pueden compartir los procesos *downstream* (desde esta perspectiva, las vacunas vivas o vivas atenuadas y los productos de alto nivel de bioseguridad requieren instalaciones y procesos separados) son las más apropiadas. Esta estrategia, como se indicó para el enfoque de mercado abierto, conlleva un riesgo inherente para las vacunas necesarias prevenir pandemias/epidemias o brotes, considerando su potencial de limitar el acceso a los productos farmacéuticos a granel si esto se convirtiera en una limitación.

3. Una estrategia más integral dirigida a dotar a la región de la capacidad de fabricación completa implica la negociación de transferencias de tecnología que involucren la totalidad del proceso de fabricación, desde la **fabricación a granel hasta la formulación, el envasado y la terminación**, con plenos derechos de comercialización de las vacunas producidas, como mínimo en los países PROSUR. Este enfoque permitiría a los fabricantes locales desarrollar capacidades para realizar todas las partes del proceso de fabricación y requeriría niveles importantes de inversión para las instalaciones y el tiempo necesario para transferir tecnología y desarrollar conocimientos locales. Esta estrategia permitirá el control total del proceso de fabricación al eliminar toda dependencia de las actividades externas a la región, excepto el acceso a los insumos y consumibles necesarios para producir vacunas, componentes que han demostrado ser problemáticos en las primeras fases de

producción de las vacunas contra el COVID-19. De manera similar a la estrategia anterior, pero en mayor medida, la disponibilidad de regulaciones rigurosas y **p**. Como se indicó para la estrategia de envasado y terminación, las autoridades reguladoras del país receptor de la tecnología deberán demostrar un nivel de madurez adecuado. La falta de capacidades de investigación hará que el receptor de la tecnología, y por ende la región, dependan de los creadores de la tecnología para realizar la priorización de las vacunas y sus características para el desarrollo. Los fabricantes locales deberán demostrar que tienen un historial en la producción de vacunas para ser creíbles ante los creadores de tecnología (es decir, empresas farmacéuticas o biotecnológicas) y poder acceder a la tecnología para uso local.

Esta estrategia puede ser adecuada para vacunas o plataformas tecnológicas que impulsan de manera clave las estrategias comerciales de creadores de tecnología, empresas que podrían ser reacias a compartir en forma completa su experiencia y conocimientos tecnológicos (por ejemplo, la vacuna 13-valente antineumocócica conjugada (PCV 13) o la vacuna de ARNm contra el COVID-19 en el caso de Pfizer; la vacuna 9-valente contra el VPH en el caso de Merck, o bien la vacuna tetravalente contra la influenza o la acelular hexavalente contra la tos ferina en el caso de Sanofi-Pasteur). Las plataformas de vacunas con un amplio alcance en cuanto a la cantidad de productos que pueden soportar serían particularmente adecuadas, al permitir un mayor retorno de la inversión inicial y una explotación más completa de los conocimientos desarrollados. Desde un punto de vista económico, las vacunas de mayor precio (como las mencionadas anteriormente) serán más adecuadas para la transferencia de tecnología y para los fabricantes locales, ya que respaldarán un modelo comercial más sostenible. Es probable que este enfoque redunde en precios más altos para esas vacunas, ya que las economías de escala y la eficiencia del proceso normalmente tardan mucho en materializarse.

4. El establecimiento de capacidades de **desarrollo y fabricación end-to-end** para una vacuna o un grupo de vacunas específicos es el enfoque más abarcador para lograr los objetivos de abastecimiento regional. En términos realistas, esta estrategia deberá centrarse en pocas plataformas de vacunas seleccionadas que sean relevantes para satisfacer la demanda regional de vacunas (solo unos pocos fabricantes —GSK, Sanofi y el Serum Institute de India— han desarrollado durante un período muy largo la capacidad de gestionar con éxito múltiples plataformas). Con esta estrategia, los países de PROSUR podrían lograr una autosuficiencia regional plena y reducir la dependencia de entidades ajenas a la región. Una vez implementada por completo, la estrategia permitirá a los países de PROSUR seleccionar vacunas prioritarias, diseñarlas y desarrollarlas de acuerdo con las necesidades epidemiológicas específicas de la región, fabricarlas en las cantidades necesarias para satisfacer las necesidades regionales y distribuir las a todos los países de la región. Si bien es la estrategia más efectiva desde el punto de vista del acceso a las vacunas, este enfoque es el que requiere mayor capital y tiempo. Los riesgos más importantes son los siguientes: (a) es posible que no queden suficientes recursos financieros disponibles a largo plazo, y (b) existe el riesgo inherente al desarrollo clínico de que las vacunas que se quieren desarrollar fracasen durante sus ensayos clínicos y nunca alcancen la aprobación reglamentaria ni la comercialización. Dado el tiempo prolongado que se requiere para implementar y desarrollar capacidad entre los fabricantes locales, lo más probable es que se necesite

un enfoque gradual que comience con estrategias menos integradas y desarrolle paulatinamente la capacidad para integrar los procesos de desarrollo y fabricación *upstream*. Esto también requerirá la renegociación de los acuerdos de transferencia de tecnología existentes que utilizan propiedad intelectual con licencia externa para abastecer a determinados países de la región a fin de que el suministro esté disponible para todos los países de PROSUR.

En el corto plazo, se puede aplicar esta estrategia para plataformas de vacunas más simples (por ejemplo, de ARNm o de virus inactivado), en cuyo caso los conocimientos y las tecnologías se pueden adquirir y desarrollar más rápido. Paralelamente, se pueden buscar alianzas con asociaciones para el desarrollo de productos con el objeto de avanzar en tecnologías más complejas y contribuir a los esfuerzos de creación de capacidad. El enfoque es relevante tanto en el caso de vacunas nuevas para las que se establecerá el desarrollo local y la fabricación end-to-end (por ejemplo, también para vacunas de ácidos nucleicos) como en el caso de versiones nuevas y mejoradas de vacunas que en la actualidad se producen localmente y para las que se debe buscar una integración *upstream*. La existencia de fabricantes de vacunas bien establecidos que operen bajo una rigurosa supervisión regulatoria será fundamental para la viabilidad de esta estrategia.

Enfoque y táctica recomendados para el mercado de cada vacuna

Después de evaluar el equilibrio regional y global de la oferta y la demanda de todas las vacunas analizadas, se desarrollaron recomendaciones preliminares específicas para cada una de esas vacunas a fin de realizar un examen más a fondo durante la evaluación de prefactibilidad planificada para el año 2022. Tales recomendaciones incluyen el enfoque más apropiado y la capacidad de producción que se pretende alcanzar.



Figura 27: Estado actual del ecosistema de fabricación de PROSUR.

Estas recomendaciones preliminares deben atenderse con miras a una cartera que considere el papel de las diferentes plataformas tecnológicas, la capacidad de fabricación existente — tanto de desarrolladores de vacunas como de organizaciones de fabricación por contrato— y la aptitud del país para ser receptor de transferencias de tecnología. Es así que cada recomendación individual se deberá considerar parte de una estrategia concertada más amplia que tiene como objetivo apoyar el acceso continuo o mejorado de los estados miembros de PROSUR a las vacunas contra el COVID-19, la preparación para futuras pandemias y una estrategia sostenible para la autosuficiencia en cuanto al suministro regional.

Vacuna contra el COVID-19 y preparación para futuras pandemias

PLATAFORMAS ACTUALES: Inactivada, subunidades proteicas, ácidos nucleicos, vector viral

CAPACIDAD OBJETIVO DE PROSUR (refuerzo universal anual): 300 millones de dosis

Según la información disponible públicamente, en el suministro anual de vacunas contra el COVID-19 existe un potencial excedente regional estimado en ~300 millones de dosis. Esto es

así bajo el supuesto de que las vacunas de vectores virales pueden usarse como dosis de refuerzo. El excedente en el suministro se puede atribuir a la cantidad de organizaciones de fabricación por contrato de la región que están realizando procesos de producción a granel, formulación, envasado y terminación de vacunas contra el COVID-19 desarrolladas fuera de la región. Sin embargo, no existe garantía de que la producción de las organizaciones de fabricación por contrato esté disponible para la región. Entre las diversas plataformas, actualmente no hay fabricantes en la región que produzcan a granel una vacuna contra el COVID-19 utilizando la plataforma tecnológica de ARNm. Los esfuerzos recientes de la OPS para establecer centros o centros de fabricación de vacunas de ARNm en Brasil y la Argentina están sentando las bases para abordar esa deficiencia.

Debido al riesgo continuo de pandemias o epidemias regionales disruptivas, se recomienda que se establezcan dentro de la región capacidades para llevar a cabo el ciclo completo de fabricación de vacunas en base a, al menos, una plataforma tecnológica flexible (“plug and play”) (por ejemplo, de ácido nucleico o vector viral) además de una plataforma más tradicional. Una estrategia de plataforma dual será valiosa para (a) garantizar una mayor preparación para dar respuesta a una pandemia y poder aprovecharla para otros patógenos, y (b) habilitar la capacidad de optar entre las vacunas contra el COVID-19 que se puedan producir dentro de la región para mitigar los riesgos potenciales de reducción de la eficacia de una vacuna debido a la aparición y propagación de nuevas variantes del SARS-CoV-2. Además, la inclusión de una plataforma tradicional puede aprovechar las capacidades de los fabricantes existentes en la región.

Se recomienda que se negocien transferencias de tecnología para la producción a granel de vacunas que utilicen la plataforma ARNm (ya en desarrollo con la OMS) y plataformas de subunidades proteicas. La plataforma de subunidades proteicas puede ser un área en la cual hacer hincapié para un mayor desarrollo y fabricación de vacunas para la iniciativa.

Vacuna BCG

PLATAFORMAS ACTUALES: Viva-atenuada

CAPACIDAD OBJETIVO DE PROSUR (dosis para niños solamente): 14 millones de dosis

En el ámbito de PROSUR, existe una demanda de ~10 millones de dosis de vacuna BCG por año y se estima que los fabricantes existentes son capaces de producir ~7 millones de dosis de dicha vacuna anualmente, lo que implica un déficit de 3 millones de dosis para el autoabastecimiento regional. La BCG es una vacuna de bajo costo, y la economía de su fabricación es un reto si no se produce en grandes volúmenes; por lo tanto, es probable que no sea viable establecer nuevos fabricantes de la BCG. Asimismo, la tecnología de la vacuna BCG es antigua y no está bien caracterizada, además de necesitar elevadas medidas de bioseguridad; todos estos factores hacen que los procesos de intercambio sean extremadamente complicados.

Se recomienda que PROSUR explore la posibilidad de un aumento en la producción de BCG por parte de uno o varios de los fabricantes de esa vacuna existentes en la región establecidos en Argentina, Brasil y Colombia para cubrir el actual déficit de suministro subregional. Como alternativa, dado el bajo costo de la vacuna, PROSUR podría continuar abordando la brecha entre la demanda y la capacidad de producción local a través de adquisiciones bilaterales o regionales de la vacuna producida por fabricantes ajenos a la región.

Vacuna quintuple o pentavalente

PLATAFORMAS ACTUALES: Toxoide, inactivada, subunidades proteicas (las tres, ya que se trata de una vacuna combinada)

CAPACIDAD OBJETIVO DE PROSUR: 22 millones de dosis

Actualmente solo hay un fabricante de vacunas en la región de ALC capaz de elaborar la vacuna pentavalente, con una producción ASC estimada de ~4 millones de dosis por año, dosis que están reservadas para el mercado interno en Cuba. La demanda de la vacuna pentavalente en el ámbito de PROSUR se estima en ~17,7 millones de dosis por año, y se satisface mediante la compra a fabricantes externos a la región. Bio-Manguinhos, con sede en Brasil, tiene una vacuna candidata en desarrollo que, si tiene éxito, podría ayudar a abordar parte del desequilibrio entre la oferta y la demanda dentro de la subregión, aunque es probable que la capacidad de producción se oriente al mercado interno de Brasil.

Las vacunas pentavalente y hexavalente son vacunas combinadas que requieren múltiples plataformas y, por lo tanto, un mayor esfuerzo para poder producirlas en su totalidad. Cabe señalar que las vacunas que contienen antígenos de tétanos y difteria también se administran como refuerzos después de la serie primaria de tres dosis.

Se recomienda que PROSUR negocie con el Instituto Butantan y Bio-Manguinhos para mejorar la capacidad de producción de su vacuna pentavalente en desarrollo con el objetivo de satisfacer la demanda subregional, lo que probablemente requiera duplicar la capacidad de ~9 millones de dosis para satisfacer la demanda nacional y producir ~18 millones de dosis para satisfacer la demanda subregional.

Si no es posible alcanzar esta mayor capacidad de producción, se recomienda negociar una transferencia de tecnología para la producción a granel, formulación, envasado y terminación, ya sea del CIGB de Cuba u otro productor de vacunas pentavalentes, para producirlas en la región de ALC por parte de fabricantes que ya sean capaces de producir la vacuna DTP, entre los que podrían mencionarse a ANLIS, con sede en Argentina, o BIRMEX, con sede en México.

Vacuna neumocócica conjugada (PCV)

PLATAFORMAS ACTUALES: Subunidades proteicas (conjugadas)

CAPACIDAD OBJETIVO DE PROSUR: 24 millones de dosis

Existe un déficit de suministro anual de ~4 millones de dosis de vacuna PCV en el ámbito de PROSUR, bajo el supuesto de que la vacuna PCV producida en la región es accesible para todos los países. Los procesos de fabricación de las vacunas PCV son complejos y solo cinco fabricantes de vacunas en todo el mundo tienen licencia para producirlas. Dentro de PROSUR, dos fabricantes han negociado transferencias tecnológicas para realizar los procesos de formulación, envasado y terminación de las vacunas PCV10 y PCV13 con comercialización restringida a su territorio. Dadas las complejidades para su fabricación y el número limitado de otras vacunas que utilizan procesos de producción similares, no se recomienda que un nuevo fabricante de PROSUR adquiera capacidades para fabricar vacunas PCV.

Se recomienda que Bio-Manguinhos y Sinergium Biotech renegocien los acuerdos de transferencia de tecnología existentes para permitir la comercialización en todos los países

de PROSUR y potencialmente en toda la región de ALC. Como segundo paso, se debe buscar una extensión de la transferencia de tecnología para la producción farmacéutica a granel para las vacunas PCV y comercializar el producto terminado en todos los países de PROSUR. Dicha transferencia de tecnología debe dirigirse hacia una nueva entidad manufacturera ubicada en la región, idealmente en una de las geografías más atractivas para las transferencias de tecnología (por ejemplo, Colombia o Chile). Esto permitiría la ampliación de la base de fabricación en la región y, potencialmente, la configuración de un modelo de producción distribuida. Juntas, estas estrategias permitirán el establecimiento de una sólida plataforma de vacunas conjugadas y de subunidades proteicas dentro de la región, lo que puede respaldar la producción de varias vacunas de rutina y contra pandemias.

Vacuna contra el sarampión

PLATAFORMAS ACTUALES: Viva-atenuada

CAPACIDAD OBJETIVO DE PROSUR: 14 millones de dosis

El equilibrio entre la oferta y la demanda de vacunas contra el sarampión en PROSUR indica un excedente de ~1 millón de dosis, aunque esto puede ser engañoso ya que solo hay un fabricante en PROSUR que produce estas vacunas y el suministro disponible para la comercialización se limita al mercado interno brasileño. El mercado mundial de vacunas contra el sarampión está dominado por unos pocos fabricantes con sede en la India (en el caso de las vacunas contra el sarampión y contra el sarampión y la rubeola) y en los Estados Unidos y Europa (en el caso de la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubeola y la vacuna contra el sarampión, las paperas, la rubeola y la varicela). La oferta mundial está en equilibrio con la demanda. Sin embargo, la vacuna contra el sarampión se produce utilizando la plataforma viva atenuada, que también se emplea para muchas otras vacunas de rutina que requieren instalaciones dedicadas por razones de bioseguridad.

Debido a la especificidad del proceso de fabricación, el uso de productos combinados con la vacuna contra el sarampión en la región y la poca escalabilidad en toda la plataforma, se recomienda negociar una extensión de los derechos de comercialización para el fabricante existente en la región de modo de satisfacer la demanda regional de la base de proveedores locales existentes.

Vacuna contra la fiebre amarilla

PLATAFORMAS ACTUALES: Viva-atenuada

CAPACIDAD OBJETIVO DE PROSUR: Ya disponible

En los países de PROSUR, hay un superávit estimado anual entre la oferta y la demanda de dosis de vacunas contra la fiebre amarilla de ~7 millones. Los dos fabricantes de la región pueden producir ~26 millones de dosis por año, de modo que se satisface la demanda de los países PROSUR con exceso de oferta que se vende fuera de la región. Bio-Manguinhos tiene planes adicionales para expandir la capacidad de producción de la vacuna contra la fiebre amarilla con el fin de contribuir a estabilizar el suministro mundial.

Debido al excedente en la oferta regional, no se recomiendan acciones para desarrollar más capacidades de fabricación de vacunas contra la fiebre amarilla.

Vacuna contra el VPH

PLATAFORMAS ACTUALES: Partículas similares a virus**CAPACIDAD OBJETIVO DE PROSUR: 14 millones de dosis**

En el ámbito de PROSUR, existe un déficit en el suministro anual de vacunas contra el VPH de ~2 millones de dosis. Dos fabricantes con sede en países de PROSUR han negociado transferencias de tecnología para realizar procesos de formulación, envasado y terminación de tales vacunas. Dado el número limitado de otras vacunas que utilizan procesos de producción similares (solo la vacuna contra la hepatitis B), no se recomienda que un nuevo fabricante de PROSUR establezca capacidades para fabricar vacunas contra el VPH.

Se recomienda que PROSUR negocie con Merck y el Instituto Butantan para que este último produzca cantidades adecuadas de la vacuna contra el VPH que tiene en desarrollo para abastecer a otros países de la región. Esto permitiría que todos los componentes de la producción de la vacuna contra el VPH se lleven a cabo dentro de la región y que los países de PROSUR la adquieran de un proveedor regional.

Vacuna contra la influenza**PLATAFORMAS ACTUALES: Inactivada, viva-atenuada**

El mercado estacional de la vacuna contra la influenza se encuentra en una condición muy dinámica, ya que hay diferentes versiones de la vacuna disponibles —cuadrivalente, trivalente— y otras actualmente en desarrollo: versiones mejoradas que brindan una protección más prolongada y versiones universales. En la actualidad, las vacunas contra la influenza se fabrican sobre la base de dos plataformas diferentes: inactivada y viva atenuada. Se utilizan otras plataformas para vacunas actualmente en desarrollo clínico (por ejemplo, ácido nucleico, subunidades proteicas, vectores virales y partículas similares a virus). Las políticas de vacunación contra la influenza también están evolucionando con un impacto en la población objetivo y en la demanda, por lo que en un diagnóstico rápido es imposible vislumbrar un equilibrio completo entre la oferta y la demanda. No obstante, se pueden formular algunas recomendaciones básicas.

Se recomienda que PROSUR realice un análisis profundo del futuro del mercado/las políticas de las vacunas contra la influenza con el objetivo de seleccionar una plataforma adecuada (una entre la de partículas similares a virus, la de subunidades proteicas, la inactivada y la de ácido nucleico) para producir vacunas contra la influenza estacional y pandémica de manera consistente con la estrategia definida para las vacunas del Programa Ampliado de Inmunización y las vacunas contra el COVID-19.

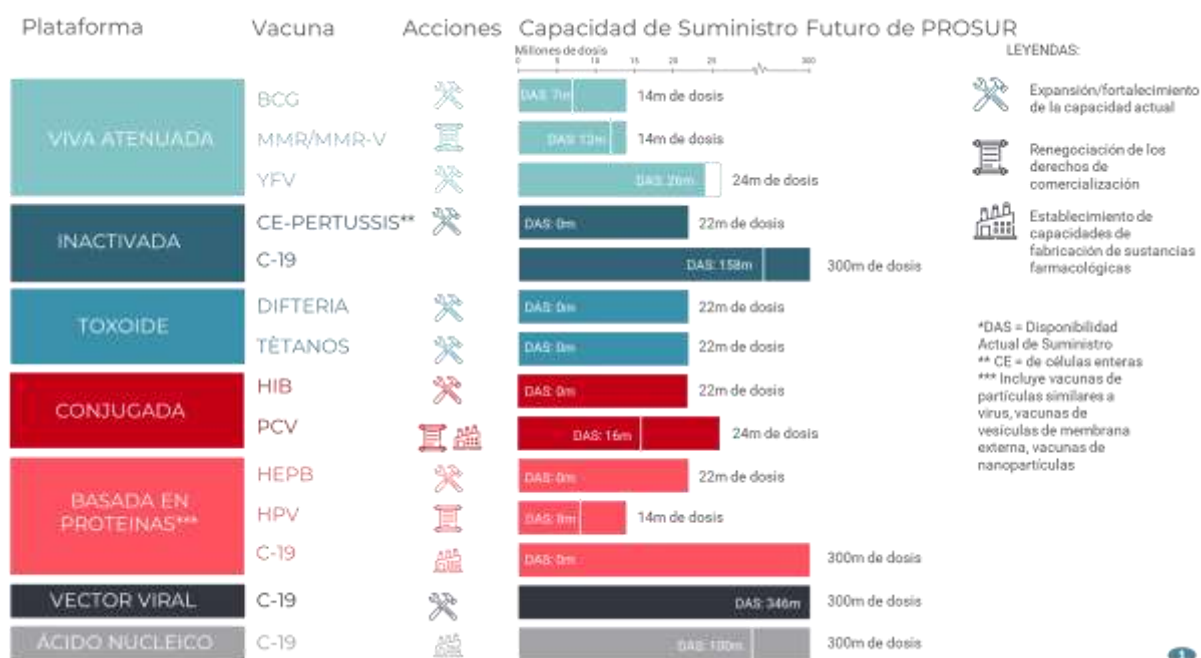


Figura 1: Resumen de las recomendaciones para PROSUR

En síntesis, se recomienda una estrategia regional adaptada a la dinámica del mercado de cada vacuna para abordar los desequilibrios regionales existentes en el suministro de vacunas. La estrategia y las acciones recomendadas consideran las características técnicas y de mercado de cada vacuna, así como la evolución de las tendencias en la fabricación de vacunas, y se basan en el objetivo regional de fabricación y acceso autosuficientes. Hay tres áreas principales de enfoque y acción estratégicas, y cada área es pertinente para un grupo específico de vacunas:

- El **establecimiento de centros específicos de producción a gran escala** mediante la negociación de transferencias de tecnología para las plataformas de ARNm (algo que ya está en desarrollo con la OPS) y de subunidades proteicas. Con esto se pueden atender las necesidades de suministro de la vacuna neumocócica conjugada y de vacunas contra el COVID-19 y sentar los cimientos para otras futuras vacunas (como la vacuna contra la influenza).
- La **renegociación de los derechos de comercialización** vinculados con las transferencias de tecnología, con el fin de que los fabricantes presentes en la región puedan satisfacer plenamente la demanda regional de la base de proveedores locales existente. Esto puede satisfacer las necesidades de suministro de las vacunas contra el sarampión y el VPH y la vacuna neumocócica conjugada.
- La **expansión y/o el fortalecimiento de la capacidad disponible actualmente** para garantizar el suministro de vacunas de rutina y de vacunas de respuesta a brotes de enfermedades. Este pilar puede atender las necesidades de la vacuna BCG contra la tuberculosis, de la vacuna contra la fiebre amarilla, y de la vacuna quintuple o pentavalente.

Recomendaciones adicionales para el ecosistema regional de vacunas

Las recomendaciones consolidadas para vacunas específicas se basan en un conjunto de factores facilitadores del ecosistema más amplio de vacunas que se necesitan para el éxito de

las acciones e intervenciones recomendadas. Específicamente, son cinco las áreas que van a requerir acciones:

- **Licenciamiento:** Más allá de que las transferencias de tecnología y el licenciamiento se dirijan a una entidad jurídica específica, estas negociaciones deben llevarse a cabo con un enfoque regional. Por consiguiente, se recomienda que una tercera entidad se encargue de apoyar la negociación de los acuerdos de licencia con innovadores clave en materia de vacunas (por ejemplo, la academia, empresas biotecnológicas) en representación de los países y fabricantes de PROSUR. Esta entidad también podría servir para apoyar a los países de PROSUR en el establecimiento y contratación de servicios de manera centralizada y coordinada dentro y fuera de la región, según lo requieran los procesos de fabricación de vacunas específicas.
- **Aspecto regulatorio:** El fortalecimiento de las autoridades reguladoras nacionales de los países de PROSUR es una condición previa para que cualquier transferencia de tecnología resulte exitosa. Se necesitarán inversiones, sobre todo en materia de creación de capacidad normativa, para garantizar que las autoridades reguladoras nacionales de la región puedan alcanzar los mayores niveles de madurez requeridos para supervisar de manera más rigurosa los procesos de fabricación de vacunas.
- **Desarrollo clínico:** La creación de capacidades más robustas de desarrollo clínico, en la forma de organizaciones de investigación por contrato independientes e instituciones académicas de la región, será esencial para asegurar la ejecución efectiva de las actividades de desarrollo clínico necesarias a fin de lograr la autorización para la comercialización, la implementación del monitoreo y el diseño de nuevas investigaciones y evaluaciones sobre vacunas. Al fortalecer la capacidad local de desarrollo clínico, se pueden diseñar y evaluar nuevas vacunas considerando los requisitos específicos de la región.
- **Fabricación:** El esfuerzo ininterrumpido para fortalecer la red regional existente de organizaciones de fabricación por contrato capaces de llevar adelante todos los procesos de fabricación de distintos tipos de vacunas puede contribuir a apoyar las iniciativas regionales de fabricación de vacunas con proveedores locales que hayan desarrollado u obtenido bajo licencia tecnologías clave, así como a asistir en la producción de vacunas a fabricantes externos a la región.
- **Insumos para la fabricación:** El éxito de las inversiones estratégicas en tecnologías de vacunas y en capacidades de fabricación depende del acceso a los ingredientes clave para el proceso de fabricación de vacunas (por ejemplo, biorreactores, filtros, viales, etc.). La imposibilidad de acceder a insumos de calidad puede comprometer las actividades de producción de los fabricantes de vacunas, incluso de los más confiables, como lo demuestran ciertos obstáculos recientes enfrentados durante la pandemia de SARS-CoV-2. Actualmente, los fabricantes locales tienen una capacidad muy limitada para obtener estos insumos clave de proveedores locales de la región de ALC. Se debe realizar una evaluación detallada de los productores locales de insumos para el proceso de fabricación de vacunas. Una vez que se identifiquen las deficiencias, será necesario reducir los riesgos de las inversiones para facilitar el establecimiento de una base de proveedores confiable. La creación de capacidad regional para producir insumos fundamentales para la fabricación de vacunas puede brindar otras

oportunidades potenciales de desarrollo económico a los países de la región que tal vez no sean los indicados para recibir inversiones para el desarrollo y la fabricación de vacunas.

Además, se recomienda la disponibilidad de un comité asesor o un comité directivo técnico multinacional independiente para proporcionar orientación técnica para las numerosas decisiones que deberán tomarse en múltiples dominios. En ese sentido, el Grupo Técnico Asesor Regional sobre Inmunizaciones de la OPS y otros órganos regionales de asesoramiento técnico de la misma organización pueden desempeñar un papel importante.

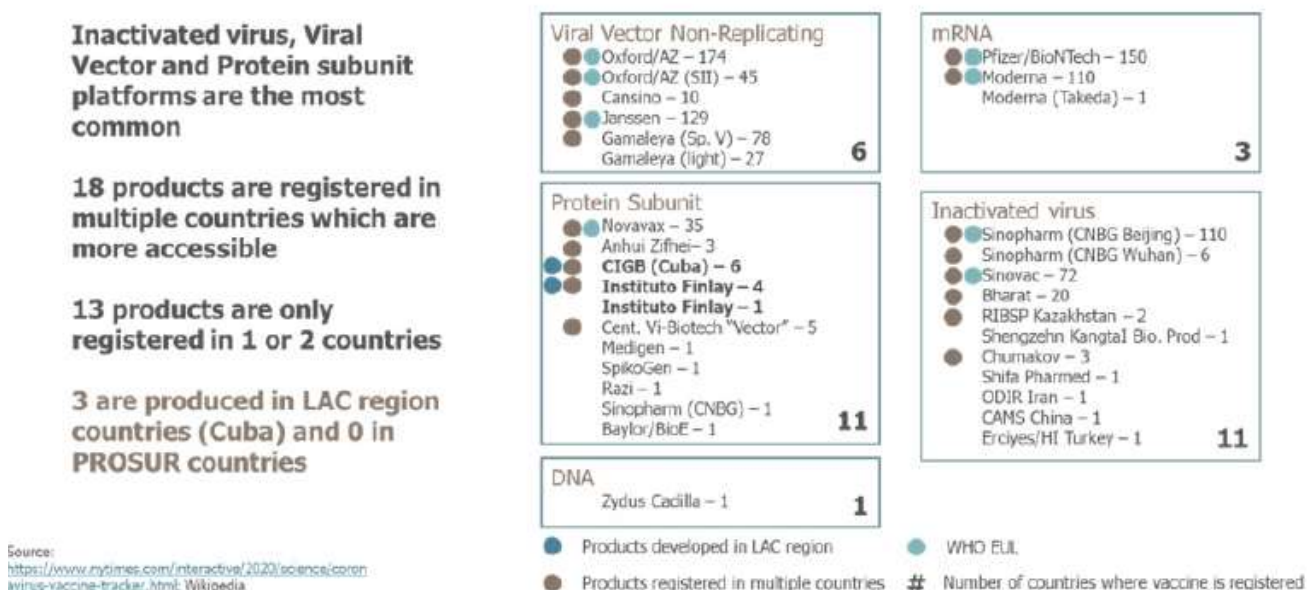


Figura 28: Panorama del entorno propicio

En forma conjunta, esas recomendaciones pueden respaldar el desarrollo de una estrategia integrada que reúna a partes interesadas clave de una amplia variedad de sectores en múltiples países para formar la base de un ecosistema interconectado y de apoyo que brinde a los países de PROSUR las habilidades y capacidades necesarias para mejorar el acceso de la región a un suministro confiable de vacunas que salven vidas.

Anexo 1

Vacunas contra el COVID-19 que recibieron aprobación regulatoria a enero de 2022



Inactivated virus, viral vector and protein subunit platforms are the most common	Las plataformas de virus inactivados, de vectores virales y de subunidades proteicas son las más comunes.
18 products are registered in multiple countries which are more accessible	Hay 18 productos registrados en múltiples países que son más accesibles.
13 products are only registered in 1 or 2 countries	Hay 13 productos solo registrados en 1 o 2 países.
3 are produced in LAC region countries (Cuba) and 0 in PROSUR countries	3 son producidos en países de ALC (Cuba) y 0 en países de PROSUR.
Viral vector non-replicating	Vector viral no replicativo
Protein subunit	Subunidades proteicas
DNA	ADN
mRNA	ARNm
Inactivated virus	Virus inactivado
Products developed in LAC region	Productos desarrollados en ALC
Products registered in multiple countries	Productos registrados en múltiples países
WHO EUL	Procedimiento de inclusión en la lista de uso en emergencias de la OMS (EUL)
Number of countries where vaccine is registered	Número de países donde la vacuna está registrada
Source	Fuente

Anexo 2

Pasos para la fabricación de vacunas utilizadas en los programas nacionales de inmunización.

BCG

INGREDIENTES PRINCIPALES

Bacilos de tuberculosis bovina, medio de bilis-patata, patata estéril, medio líquido Sauton, auxina, biotina, agua

Sustancia farmacológica	Producto farmacológico
<p>Pasos en la producción:</p> <ul style="list-style-type: none">• Las materias primas se mezclan y filtran mediante un filtro prensa.• Se cultivan bacilos como películas superficiales en medio Sauton en matraces durante un máximo de 21 días• Los medios se filtran y transfieren al fermentador para el cultivo principal• Se cultivan bacilos colectados por filtración, y se centrifugan mezclados con excipientes• La masa bacilar se dispersa por molienda con bolas de acero inoxidable y se suspende nuevamente en Hemaccel para obtener el fármaco cultivado	<p>Pasos en la producción:</p> <ul style="list-style-type: none">• La sustancia farmacológica se coloca en ampollas, se encapsula, se recubre y se liofiliza <p>Control de calidad</p> <ul style="list-style-type: none">• Se toman muestras para pruebas de esterilidad después de llenar las ampollas con la sustancia farmacológica• También se toman muestras para pruebas de control de calidad después de encapsularlas

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD Y CONTROL DE CALIDAD

A lo largo del proceso de fabricación de las sustancias y productos farmacológicos se llevan a cabo diversos tests, que incluyen pruebas de pureza, toxicidad, seguridad, potencia, pH, nivel de conservantes, estabilidad del adyuvante, retención de vacío y humedad, etc.

PRODUCTO FINAL

Vacuna BCG

PLATAFORMA: Virus vivo-atenuado

Pentavalente

INGREDIENTES PRINCIPALES

Los ingredientes activos (DTP, antígeno de superficie de hepatitis B, conjugado de polisacárido capsular Hib y toxoide tetánico), aluminio, hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, 2-fenoxietanol, cloruro de sodio, medium 199, lactosa, pertactina, hemaglutinina filamentosa (FHA)

Sustancia farmacológica	Producto farmacológico
<p>Pasos en la producción:</p> <ul style="list-style-type: none">• Los toxoides diftéricos y tetánicos se obtienen por tratamiento con formaldehído de las toxinas diftéricas <i>Corynebacterium</i> y las toxinas tetánicas <i>Clostridium</i> purificadas• Los componentes acelulares de la vacuna contra la tos ferina se obtienen por extracción/purificación de cultivos de fase I de <i>Bordetella pertussis</i>, seguidos de la detoxificación irreversible de la toxina de la tos ferina mediante tratamiento con glutaraldehído/formaldehído y mediante tratamiento con formaldehído de hemaglutinina filamentosa (FHA) y pertactina (PRN)• El antígeno de superficie de la vacuna de la hepatitis B se produce cultivando células de levadura genéticamente modificadas (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>), que portan el gen que codifica el principal antígeno de la vacuna de la hepatitis B; el HBsAg se expresa en las células de levadura y se purifica a través de varios pasos físico-químicos• Se fermenta el <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b en base al principio lote de semillas; se procede a la extracción y	<p>Pasos en la producción:</p> <ul style="list-style-type: none">• DTPa-HBV: se mezclan concentrados estériles adsorbidos de DT, PT, FHA, PRN y HBsAg con una solución de cloruro de sodio y agua para inyección; se añade una solución estéril de 2-fenoxietanol; la vacuna DTPa-HBV adsorbida se distribuye asépticamente en jeringas de vidrio• Hib: El ingrediente activo usado para la preparación del producto final es la PRP-T conjugada adsorbida. Para la preparación del producto final, se agrega la PRP-T conjugada adsorbida estéril a una solución de lactosa concentrada estéril y la suspensión resultante se agita; se verifica el pH. El producto final se almacena en un tanque de almacenamiento estéril entre +2°C y +8°C y luego se vuelca a viales de vidrio de 3 ml de capacidad; se liofilizan los viales, se los sella con tapas de aluminio o bioset y se almacenan a una temperatura de entre +2°C y +8°C

purificación del plasma rico en plaquetas (PRP); se activa el PRP con bromuro de cianógeno y dihidrazida de ácido adípico; se sigue con el acoplamiento al toxoide tetánico purificado, la purificación del conjugado por cromatografía de exclusión estérica (por tamaño) y la diafiltración	

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD Y CONTROL DE CALIDAD

A lo largo del proceso de fabricación de las sustancias y productos farmacológicos se llevan a cabo diversos tests, que incluyen pruebas de pureza, toxicidad, seguridad, potencia, pH, nivel de conservantes, estabilidad del adyuvante, retención de vacío y humedad, etc.

PRODUCTO FINAL

Vacuna pentavalente

Vacuna neumocócica conjugada (PCV)

INGREDIENTES PRINCIPALES

Polisacárido para cada serotipo neumocócico, proteína CRM197, adyuvante de fosfato de aluminio, cloruro de sodio, ácido succínico, polisorbato 80

Sustancia farmacológica	Producto farmacológico
<p>Pasos en la producción:</p> <ul style="list-style-type: none">• La semilla de trabajo se descongela y se expande en un medio de soja con dextrosa/sulfato de magnesio; el cultivo se termina mediante el lisado de células con el agregado de una solución de desoxicolato de sodio• De manera similar, se emplea un proceso separado para los polisacáridos de los 13 serotipos• Los polisacáridos luego se purifican por precipitado, se pasan por diafiltración y cromatografía. Los polisacáridos purificados se filtran y almacenan en tambores de acero inoxidable a -20°C• Los polisacáridos se activan por oxidación parcial de los grupos hidroxilo adyacentes en unidades repetidas de carbohidratos usando peryodato de sodio• Se realiza la reacción de conjugación en dimetilsulfóxido (DMSO) en un medio no acuoso y en un medio acuoso que se inicia por la adición de solución de cianoborohidruro de sodio; conjugado diluido a la concentración objetivo antes de volcarlo a recipientes flexibles	<p>Pasos en la producción:</p> <ul style="list-style-type: none">• Se agregan 13 conjugados a la mezcla de buffer succinato/cloruro de sodio y polisorbato 80 y se hace un filtrado estéril• Luego se mezcla la solución con una suspensión de fosfato de aluminio y se agita• La vacuna adsorbida se coloca en jeringas pre-llenadas

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD Y CONTROL DE CALIDAD

A lo largo del proceso de fabricación de las sustancias y productos farmacológicos se llevan a cabo diversos tests, que incluyen pruebas de pureza, toxicidad, seguridad, potencia, pH, nivel de conservantes, estabilidad del adyuvante, retención de vacío y humedad, etc.

PRODUCTO FINAL

Serotipos de la vacuna neumocócica conjugada (PCV 13)

PLATAFORMA: Subunidad de proteínas

Sarampión-Rubeola

INGREDIENTES PRINCIPALES

Virus de sarampión virus de rubeola, fosfato de sodio y potasio (mono/diabásico), bicarbonato de sodio, medium 199, medio esencial mínimo (Eagle), neomicina, rojo de fenol, sorbitol, gelatina, sacarosa, L-gutamato monosódico

Sustancia farmacológica	Producto farmacológico
<p>Pasos en la producción:</p> <ul style="list-style-type: none">• Se preparan semillas madre del virus del sarampión y se utilizan células de embrión de pollo como sustrato celular para su propagación; las células se infectan con la semilla, se agregan al medio, se agitan y se incuban• Se agrega semilla madre de rubeola al sustrato celular; las células infectadas se incuban después de la adsorción; se retira el medio utilizado y las láminas de células se enjuagan, se vuelven a alimentar y se incuban; se colectan los primeros fluidos de virus humano (HVF) y luego se mezclan con estabilizador y se almacenan congelados• Las láminas de células del HVF de sarampión se enjuagan y se vuelven a alimentar y se colectan los propagadores del virus > las recolecciones se usan para producir un lote único de vacunas de sarampión; el producto terminado se fracciona en contenedores (producto final dispensado) y se almacena	<p>Pasos en la producción:</p> <ul style="list-style-type: none">• La dilución del producto del virus dispensado con diluyente se produce en una cabina estéril en condiciones de flujo laminar clase-100• Cada lote de la vacuna bivalente terminada se prepara combinando asépticamente alícuotas de los componentes finales de los dos virus monovalentes y sus respectivos diluyentes para formar el Producto Final Formulado, que debe mantenerse a 2°C -8°C durante todo el proceso de llenado del vial• Se agrega un volumen de diluyente dependiendo de la potencia del virus que compone el lote• Se lavan los viales de vidrio y tapones usando un ciclo de lavado validado, luego se esterilizan en esterilizador de calor seco y se llenan con el Producto Final Formulado, se tapan parcialmente y se congelan al pasar por un túnel de enfriamiento calificado

<p>congelado como sustancia farmacológica</p> <ul style="list-style-type: none"> La recolección del HVF de rubeola es usada para producir un único lote de producto dispensado que luego se vuelve a fraccionar en alícuotas apropiadas; los contenedores constituyen un lote de sustancia farmacológica que se almacena congelado 	<ul style="list-style-type: none"> El producto farmacológico congelado luego se coloca en los estantes del equipo de liofilizado y se mantiene a -20°C

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD Y CONTROL DE CALIDAD

A lo largo del proceso de fabricación de las sustancias y productos farmacológicos se llevan a cabo diversos tests, que incluyen pruebas de pureza, toxicidad, seguridad, potencia, pH, nivel de conservantes, estabilidad del adyuvante, retención de vacío y humedad, etc.

PRODUCTO FINAL

Vacuna contra el sarampión y la rubeola (MR)

Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH)

INGREDIENTES PRINCIPALES

Proteína L1 para cada tipo de VPH, adyuvante de sulfato hidrofosfato de aluminio amorfo, cloruro de sodio

Sustancia farmacológica	Producto farmacológico
<p>Pasos en la producción:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se inoculan y fermentan semillas para producir proteína L1 para cada tipo de VPH Se utiliza inhibidor de proteasa para los tipos 31, 33, 45, 52, 58 Se recolectan células para producir una suspensión celular que luego se congela 	<p>Pasos en la producción:</p> <ul style="list-style-type: none"> Los 11 ingredientes se agregan uno a uno al tanque Se realiza el asentamiento, decantación y mezcla para obtener las concentraciones y potencias correctas El Producto Final Formulado en forma líquida se mezcla para asegurar su homogeneidad

<ul style="list-style-type: none"> • Se purifica mediante filtración de flujo cruzado, intercambio catiónico y cromatografía • Intercambio de buffer / filtración estéril para producir el producto acuoso final • El producto acuoso final se adsorbe en el adyuvante del sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo para producir la sustancia farmacológica, que se almacena a 2°C -8°C 	<ul style="list-style-type: none"> • El Producto Final Formulado se agita y se mezcla continuamente para asegurar su homogeneidad • Equipada con un sistema de aislación de barrera, una máquina de llenado automático con componentes estériles llena los viales/jeringas

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD Y CONTROL DE CALIDAD

A lo largo del proceso de fabricación de las sustancias y productos farmacológicos se llevan a cabo diversos tests, que incluyen pruebas de pureza, toxicidad, seguridad, potencia, pH, nivel de conservantes, estabilidad del adyuvante, retención de vacío y humedad, etc.

PRODUCTO FINAL

Vacuna 9-valente contra los virus del papiloma humano

PLATAFORMA: Partículas tipo virus

Bibliografía

- [1] https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_COVID-19_vaccine_authorizations, visitado el 18 de enero de 2022.
- [2] Mathieu, E., Ritchie, H., Ortiz-Ospina, E. et al. A global database of COVID-19 vaccinations. Nat Hum Behav (2021) - Our World in Data - <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>, visitado el 18 de enero de 2022.
- [3] Mathieu, E. et al. – op. cit.
- [4] <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/africa-needs-make-own-vaccines-hurdles-are-high-experts-say-2021-12-07/>, visitado el 16 de enero de 2022.
- [5] <https://population.un.org/wpp/>, visitado el 10 de diciembre de 2021.
- [6] <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/immunization-analysis-and-insights/global-monitoring/immunization-coverage/who-unicef-estimates-of-national-immunization-coverage>, visitado el 10 diciembre de 2021.
- [7] https://www.who.int/immunization/programmes.systems/supply_chain/resources/Guide_GlobalWHO_Vaccine_Wastage_tool.pdf, visitado el 10 de diciembre de 2021.
- [8] <https://www.who.int/publications/rn/item/who-vph-vaccine-global-market-study-november-2020>, visitado el 10 de diciembre de 2021.
- [9] IMF-WHO COVID-19 Vaccine Tracker - <https://www.imf.org/en/Topics/imf-and-covid19/IMF-WHO-COVID-19-Vaccine-Tracker>, visitado en enero de 2022.
- [10] Tuberculosis (BCG) vaccines: WHO position paper - February 2018 - Weekly epidemiológica! record; No 8, 2018, 93,73-96.
- [11] 2018 global demand estimates from WHO's BCG vaccine Market Study - <https://www.who.int/publications/m/item/who-bcg-vaccine-global-market-study-may-2019>, visitado en diciembre de 2021.
- [12] Diphtheria vaccines: WHO position paper - August 2017, Weekly epidemiológica! record; No 31, 2017, 92,417-436.
- [13] 2018 global demand estimates from WHO's DTP-containing vaccines Market Study - <https://www.who.int/publications/m/item/who-d-t-containing-vaccines-global-market-study-may-2019>, visitado en diciembre de 2021.
- [14] Pneumococcal conjugate vaccines: WHO position paper 2019 - Weekly epidemiológica! record, No 8, 2019, 94, 85-104; Considerations for pneumococcal vaccination in older adults - Weekly epidemiológica! record, No 23,11, junio de 2021.
- [15] 2019 global demand estimates from WHO's Pneumococcal Vaccines Market Study - <https://www.who.int/publications/m/item/who-pneumococcal-vaccines-global-market-study-june-2020>, visitado en diciembre de 2021.
- [16] WHO position papers on Measles, Weekly Epidemiológica! Record, 2017, vol. 92,17.

- [17] 2020 global demand estimates from WHO's Measles-containing vaccines market study - <https://www.who.int/publications/m/item/july-2020>, visitado en diciembre de 2021.
- [18] WHO position papers on Human papillomavirus (VPH), Weekly Epidemiological Record, 2017, vol. 92,19.
- [19] <https://www.path.org/resources/working-together-evaluate-evidence-single-dose-VPH-vaccination/>, visitado en enero de 2022.
- [20] 2030 global demand estimates from WHO's VPH vaccine market study - <https://www.who.int/publications/m/item/who-VPH-vaccine-global-market-study-november-2020>, visitado en diciembre de 2021.
- [21] Vaccines and vaccination against yellow fever: WHO Position Paper - June 2013 - Weekly Epidemiological Record, 88 (27): 269 – 283.
- [22] WHO COVID-19 vaccine tracker and landscape (<https://www.who.int/publications/rn/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>).
- [23] <https://www.gavi.org/covax-facility>.
- [24] <https://cepi.net/covax/>.
- [25] <https://launchandscalefaster.org/covid-19/vaccinemanufacturing>.
- [26] WHO COVID-19 vaccine tracker and landscape, visitado el 24 de septiembre de 2021.
- [27] <https://portal.fiocruz.br/en/news/fiocruz-receives-register-100-brazilian-covid-19-vaccine>, visitado en enero de 2022.
- [28] R.L. Atmar et al. "Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations", N Engl J Med, publicado el 26 de enero de 2022, en [NEJM.org](https://www.nejm.org), DOI: 10.1056/NEJMoa2116414.
- A.P.S. Munro et al., "Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial", Lancet 2021; 398:2258-76, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02717-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02717-3).
- [29] https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_en, visitado en enero de 2022.
- [30] <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/vaccine-access/mi4a/mi4a-market-studies>.
- [31] <https://www.paho.org/en/revolvingfund>.
- [32] <https://www.unicef.org/supply/vaccines>.
- [33] IFPMA, Technology transfer: a collaborative approach to improve global health – Publicado el 25 de enero de 2015 - <https://www.ifpma.org/resource-centre/ifpma-technology-transfer-a-collaborative-approach-to-improve-global-health/>, visitado en enero de 2022.
- [34] WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory systems - <https://www.who.int/tools/global-benchmarking-tools>, visitado en enero de 2022.

[35] WHO-Listed Authority (WLA) - <https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities>.

[36] 2019 Revision of World Population Prospects - via One World in Data - <https://ourworldindata.org/grapher/annual-number-of-births-by-world-region>.

[37] Investigación bibliográfica.

[38] WTO: country participation in Regional Trade Agreements - https://www.wto.org/english/tratop_e/region_e/rta_participation_map_e.htm.

[39] The Worldwide Governance Indicators (WGI) - <http://info.worldbank.org/governance/wgi/>.

[40] The Global Competitiveness Report 2019 - <http://reports.weforum.org/global-competitiveness-report-2019/>.