

La mejor inyección para los países en vías de desarrollo.

Panorama del acceso y la I+D de vacunas



Autor: Paul Wilson

Este informe está basado en estudios realizados por:

Andrew Jones para Médicos Sin Fronteras y Paul Wilson para Oxfam

Fotografías de portada: Nico Heijenberg/MSF, Oliver Asselin

Fotografías de contraportada: Guillaume Ratel, Oliver Asselin

Diseño de portada y maquetación: Daniel Jaquet

Diciembre de 2010. Informe original en inglés publicado en abril de 2010.

Sumario

Resumen ejecutivo	2
Introducción	5
Panorama de vacunas e inmunización	
El mercado de las vacunas	
Proveedores de vacunas y modelos de negocio	
Acceso a las vacunas	7
Situación actual	
Financiación internacional de la compra de vacunas	
GAVI	
Situación de los países de rentas medias	
Compromiso de mercado avanzado para la vacuna neumocócica	
Precios de las vacunas	
Precios diferenciales y el conflicto con la OPS	
Costes de fabricación	
Barreras a nuevos productores	
Resumen de las dificultades de acceso	
I+D de vacunas	15
Panorama del desarrollo de vacunas	
Autorización de las vacunas	
El coste de la I+D	
Modelos alternativos de I+D	
Financiación <i>push</i>	
Iniciativa para la Vacuna de la Malaria (IVM)	
Proyecto de la Vacuna de la Meningitis (PVM)	
Financiación <i>pull</i>	
Compromisos de mercado avanzado	
Vales de revisión prioritaria de la FDA	
Premios a la innovación	
Acceso a la tecnología	
Resumen de las dificultades de I+D	
Conclusiones y objetivos de políticas de salud	23
Acrónimos y abreviaturas	25
Glosario	26
Notas	28

Resumen ejecutivo

Las vacunas son responsables de algunos de los mayores hitos de la salud pública del siglo pasado. Se calcula que la inmunización ayuda a prevenir la muerte de cerca de 2,5 millones de niños cada año, además de millones de casos de enfermedad y discapacidad.¹ De ello se han beneficiado tanto los países pobres como los ricos, aunque los que están en vías de desarrollo siempre lo han hecho tras largas esperas. La vacunación infantil básica es una de las pocas intervenciones en salud a la que tienen acceso la mayoría de los pobres del mundo, de forma gratuita y a través del sector público. De hecho, la vacunación es una de las intervenciones en salud más equitativas: protege por igual a niños y niñas y, comparada con la atención recibida por los ricos, llega a los más pobres en mayor proporción que otros servicios.²

Pese a su impacto, las vacunas han recibido en general menor atención que los medicamentos. Pero el panorama está cambiando, y nuevas oportunidades, retos y debates han puesto las vacunas en el centro de los debates globales sobre salud. Los temas son complejos y la experiencia adquirida en la lucha por el acceso a medicamentos contra el VIH no basta como guía. Los principios básicos –un acceso equitativo y una I+D basada en las necesidades– son los mismos, pero las vacunas difieren enormemente de los medicamentos.

Son muchos los factores que dificultan el acceso de los niños a las vacunas en los países en vías de desarrollo. Entre otros, los precios elevados de las vacunas nuevas, la falta de investigación y desarrollo (I+D) de vacunas necesarias y mejor adaptadas, así como unos débiles sistemas de salud, con la consiguiente escasez de profesionales sanitarios. Este informe, centrado en los dos primeros puntos, destaca algunos de sus aspectos más importantes y aporta posibles soluciones.

Hay dos grandes retos en torno al acceso y la I+D de vacunas. En primer lugar, las vacunas nuevas suelen tener precios prohibitivos, debido en parte a la falta de competencia en el mercado, lo que dificulta su uso en los países en vías de desarrollo. En segundo lugar, como apenas existen incentivos para que las compañías farmacéuticas inviertan en I+D para dolencias que afectan a poblaciones con escaso poder adquisitivo, no hay vacunas para ciertas enfermedades, mientras que muchas otras no están correctamente adaptadas a los países en vías de desarrollo.

Dificultades de la ampliación del acceso a las vacunas más recientes

En las últimas décadas, la cobertura de inmunización básica ha mejorado sustancialmente. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de Unicef, la cobertura de la tercera dosis de la vacuna combinada DTP (difteria, tétanos y tos ferina) –utilizada como medida estándar de cobertura vacunal– alcanzó alrededor del 80% en 2007, un aumento notable comparado con el 20% de 1980.³ Sin embargo, 26 millones de niños –aproximadamente uno de cada cinco nacidos al año– quedaron sin vacunar en el mundo.⁴ Un uso más amplio de las vacunas disponibles podría evitar otros dos millones de muertes anuales de niños menores de cinco años.⁵

La Alianza Global para las Vacunas y la Inmunización (GAVI, en sus siglas en inglés) fue creada en 2000 para ampliar el alcance y el acceso a las vacunas nuevas de los niños de los países más pobres. Inicialmente, GAVI centró sus esfuerzos en añadir dos vacunas al paquete básico: la del Hib (*Haemophilus influenzae* tipo b) y la de la hepatitis B, ambas ya utilizadas regularmente en los países ricos a principios y mediados de los noventa.⁶ A finales de 2008, la cobertura mundial de la vacuna Hib era del 28% y la de la hepatitis B, del 69%.⁷ Si bien estas cifras indican avances importantes, también muestran la diferencia de plazos en la disponibilidad de las vacunas entre los países en vías de desarrollo y los desarrollados.

Actualmente, GAVI trabaja para incluir dos vacunas introducidas en los últimos años en los países ricos: las que previenen las diarreas graves provocadas por rotavirus y la enfermedad neumocócica, dos dolencias que, en conjunto, causan la muerte de 1,3 millones de niños cada año.⁸ La alianza también quiere añadir una nueva vacuna contra la meningitis, la del virus del papiloma humano (VPH) para prevenir el cáncer cervical y otras. El objetivo es reducir radicalmente la diferencia en los plazos de disponibilidad de las vacunas entre los países ricos y los pobres.

Sin embargo, los precios relativamente elevados de las vacunas nuevas y la grave insuficiencia financiera de GAVI ponen en peligro sus planes. Su capacidad para dar un amplio acceso a las vacunas nuevas dependerá de una reducción sustancial de los precios, así como de la resolución de los problemas de financiación de la alianza. De los 7.000 millones de dólares que necesitará GAVI hasta 2015 tan sólo ha conseguido un 40%, lo que significa que le faltan 4.300 millones de dólares.¹⁰

Pese a la entrada en el mercado global de vacunas de un número cada vez mayor de fabricantes emergentes de los países en vías de desarrollo (proporcionan un

53% de las vacunas financiadas por GAVI)¹⁰, las vacunas nuevas y más caras las siguen fabricando unas pocas farmacéuticas, cuya situación de oligopolio les permite fijar precios elevados.

La concentración de la producción de vacunas ha sido considerable. Hoy en día, los ingresos mundiales de la venta de vacunas están prácticamente en manos de cinco empresas: GSK, Merck, Novartis, Sanofi-Pasteur y Wyeth/Pfizer. El escaso número de empresas innovadoras, junto con la protección de las patentes y las grandes economías de escala de las vacunas, hace que los mercados de nuevas vacunas suelen estar controlados por una o dos compañías durante largos periodos de tiempo.

Aun así, estas compañías aplican precios diferenciales a sus productos y han acordado suministrar las nuevas vacunas a GAVI a precios reducidos para su utilización en los países más pobres. Pero los precios diferenciales siguen siendo, con casi total seguridad, más elevados que los que se conseguirían si hubiera una mayor competencia en el mercado. Y en el caso de los países de rentas medias la situación es aún más grave, puesto que no cumplen los requisitos para acceder a los precios negociados por GAVI. Aunque los precios que pueden conseguir son más bajos que los aplicados en los mercados ricos, suelen superar con creces los ofrecidos a los países en vías de desarrollo. Por tanto, los países de rentas medias se enfrentan a la difícil decisión de introducir estas nuevas vacunas en detrimento de otras prioridades de salud, limitándolas a los grupos de mayor riesgo, o abstenerse de introducirlas.

La clave para reducir los precios de forma sustancial –y permitir así una mayor cobertura con las vacunas más recientes– será la competencia generada por la entrada de proveedores emergentes en el mercado. Pero estos nuevos proveedores se enfrentan a múltiples obstáculos que impiden que entren más rápidamente en el mercado: la creciente complejidad de las nuevas vacunas, unas normativas cada vez más estrictas, la falta de capacidad tecnológica y barreras de propiedad intelectual. A diferencia de lo que ocurre con los medicamentos, el aumento de la capacidad de los proveedores emergentes de vacunas exige una transferencia intensiva de tecnología o de *know-how*, ya que no es posible producir una vacuna por ingeniería inversa. En esencia, no existen vacunas genéricas, pues resulta imposible certificar la equivalencia de vacunas producidas por distintos fabricantes. Por tanto, al igual que con los medicamentos biológicos, las vacunas no pueden ser autorizadas sobre la base de su bioequivalencia con productos ya autorizados.

Una manera de abordar las dificultades de *know-how* es aplicar un modelo centralizado, por el cual una institución pública o sin ánimo de lucro actúa como plataforma de formación para los proveedores emergentes, de forma que no tengan que depender de relaciones bilaterales para la transferencia de tecnología entre fabricantes individuales.

La existencia de unos organismos de regulación débiles en los países de los proveedores emergentes también puede obstaculizar el acceso de estos últimos al mercado, puesto que la aprobación de un organismo nacional regulador es requisito previo para solicitar el certificado de calidad o precalificación de la OMS. Esta precalificación es, a su vez, indispensable para que la Alianza GAVI o Unicef suministren las vacunas.

Dificultades de la I+D de vacunas

Al igual que con los medicamentos, la I+D de vacunas está dominada por el paradigma de las grandes multinacionales farmacéuticas o de vacunas, que cobran altos precios por unos productos diseñados para los mercados ricos. Las compañías alegan que estos precios son necesarios para recuperar la inversión realizada en I+D. Este modelo distorsiona las prioridades de I+D, de modo que las farmacéuticas no desarrollan productos para hacer frente a las mayores necesidades médicas mundiales ni los adaptan a las necesidades específicas de los países en vías de desarrollo. Tampoco fabrican sus productos pensando en un coste mínimo, sino en la máxima rapidez de lanzamiento al mercado, ya que un adelanto de unos pocos meses frente a la competencia representa enormes ganancias.

Las universidades y laboratorios públicos realizan la mayor parte de la investigación básica necesaria para el desarrollo de vacunas, mientras que las multinacionales asumen las últimas etapas de desarrollo y comercialización. Con sus grandes ingresos, experiencia y especialización, las multinacionales han sido capaces de asumir el lento y costoso proceso de desarrollo de nuevas vacunas. Históricamente, sin embargo, el sector público ha desempeñado un papel importante en la I+D de vacunas en EE UU y Europa. Tras la Segunda Guerra Mundial, por ejemplo, el Ejército estadounidense lideró el desarrollo de varias vacunas. El restablecimiento del compromiso del sector público con la I+D de vacunas podría ayudar a cubrir el vacío existente.

Como en general la industria farmacéutica no invierte en las necesidades de salud de los países en vías de desarrollo, se ha de recurrir a mecanismos alternativos para impulsar una I+D centrada en esas necesidades. Existen varios mecanismos *push* o de empuje, basa-

dos en la financiación inicial (como las alianzas para el desarrollo de productos o ADP), y los *pull* o de atracción, basados en incentivos para que la industria farmacéutica invierta en el desarrollo de los productos necesarios (como los compromisos de mercado avanzados, los premios o la propia GAVI).

Un ejemplo de mecanismo de financiación *push* de éxito es el Proyecto de la Vacuna de la Meningitis, una ADP formada en 2001 por el Programa para una Tecnología Adecuada en Salud (PATH, en sus siglas en inglés) y la OMS, que ha logrado desarrollar una vacuna para combatir la cepa de meningitis más común en el cinturón de la meningitis africano, una extensa franja de territorio que cruza el continente de este a oeste. Los Institutos Nacionales de Salud de EE UU transfirieron la tecnología bajo licencia a la compañía Serum Institute of India, que se comprometió a proveer la vacuna a precios asequibles a cambio de la transferencia de *know-how* para la realización de ensayos clínicos en África e India y la perspectiva de un mercado apoyado por GAVI. El coste total del proyecto ascendió a unos 60 millones de dólares, sin contar los costes de fabricación, y se espera que la vacuna esté disponible para su utilización en África hacia finales de 2010. Aunque el proyecto fue un éxito y demuestra que los proveedores emergentes pueden desempeñar un papel cada vez más importante en la I+D de vacunas, este modelo sirve para la adaptación de vacunas existentes mediante tecnologías conocidas, pero no tanto para el desarrollo de vacunas nuevas y más complejas, como las de la tuberculosis, la malaria y el sida.

Un ejemplo de mecanismo de financiación *pull* de éxito es la propia GAVI, cuyos compromisos de compra a largo plazo garantizan a la industria que los países en vías de desarrollo constituyen un mercado viable a largo plazo. Sin embargo, el incentivo de GAVI no ha tenido la fuerza suficiente para impulsar el desarrollo de vacunas nuevas y sofisticadas.

El modelo de compromiso de mercado avanzado (CMA) es un mecanismo *pull* que fomenta la I+D de vacunas al garantizar un mercado subvencionado para el producto final, siempre y cuando cumpla determinados criterios y sea adquirido por estados o donantes. Pero el CMA lanzado por donantes en 2009 para acelerar la disponibilidad de las vacunas neumocócicas iba enfocado a dos vacunas que se encontraban ya en las fases finales de desarrollo y próximas a su autorización comercial, por lo cual fue más un mecanismo de compra que un incentivo para la I+D. Es posible que estas vacunas hubieran podido ser adquiridas, utilizando los procedimientos de licitación habituales de Unicef, a un precio similar o menor que con un CMA. Independientemente de que el CMA para la vacuna

neumocócica logre o no sus objetivos, persistirá la duda de si es un mecanismo adecuado para impulsar el desarrollo de nuevas vacunas, tal y como se creía al principio. Si bien los CMA bien diseñados podrían jugar un papel importante en las fases intermedias de desarrollo o para vacunas menos complejas –como complemento de la financiación de la investigación del sector público, las ADP y otros mecanismos *push*–, es poco probable que sean una forma práctica de impulsar la I+D de vacunas complejas en las primeras etapas de desarrollo, ya que éstas plantean considerables obstáculos científicos.

Los premios son otro mecanismo *pull* novedoso para fomentar una I+D basada en las necesidades de salud al tiempo que garantizan de entrada el acceso a un determinado producto a un precio asequible. Los premios al desarrollo de productos podrían ir ligados al impacto de dicho producto en la salud pública y se podría pedir a los fabricantes que se comprometieran a venderlos a un precio asequible. Existen ya varias propuestas de premios, pero hasta la fecha no se ha creado ninguno para el desarrollo de vacunas.

Como recientemente han llegado al mercado varias vacunas nuevas de importancia vital para los países en vías de desarrollo, debe hacerse todo lo posible para garantizar que los niños de estos países tengan acceso a las vacunas. Será necesario conseguir fondos adicionales y reducir el precio de las vacunas más recientes, acelerando la entrada de proveedores emergentes a esos mercados. La transferencia de tecnología y de *know-how* será crucial, y ayudará a que los proveedores emergentes adopten un papel más importante en la I+D de vacunas. Para cubrir las necesidades de inmunización que todavía no han sido atendidas, será imprescindible además contar con mecanismos innovadores para fomentar la I+D.

Introducción

Panorama de vacunas e inmunización

En todos los países, el paquete básico de inmunización incorpora al menos las seis vacunas incluidas inicialmente en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS: BCG (contra la tuberculosis), polio, sarampión, difteria, tétanos y tos ferina (estas tres últimas, en la vacuna combinada DTP). Gracias a las subvenciones de GAVI, la mayoría de los países también disponen o están a punto de disponer de vacunas contra la hepatitis B (Hep B) y la bacteria *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). En los países en vías de desarrollo se han generalizado además las vacunas contra la rubéola, las paperas y la fiebre amarilla.

En los últimos diez años se han logrado desarrollar tres nuevas vacunas de gran importancia para los países en vías de desarrollo: la vacuna conjugada neumocócica y las vacunas del rotavirus y el virus del papiloma humano (VPH). La enfermedad neumocócica causa más de 800.000 muertes de niños menores de cinco años en los países en vías de desarrollo, y entre uno y cuatro millones de episodios de neumonía neumocócica tan sólo en África.¹¹ El rotavirus causa más de 500.000 muertes cada año.¹² Por tanto, las nuevas vacunas del neumococo y el rotavirus podrían tener un impacto enorme en las tasas de mortalidad infantil. El VPH es la causa del cáncer cervical, que mata a más de 260.000 mujeres cada año, más del 90% en los países en vías de desarrollo. Las nuevas vacunas del VPH podrían evitar, en teoría, hasta un 70% de esas muertes. Estas vacunas tienen un amplio mercado en los países industrializados, pero son mucho más caras que las vacunas más antiguas y aún no están plenamente disponibles en los países de rentas bajas y medias. Gran parte del debate de los últimos años sobre políticas de vacunación se ha centrado en cómo hacer accesibles estas vacunas para los países pobres.

Además, hay otras vacunas importantes en proceso de desarrollo, entre las que destacan las primeras de la malaria o paludismo y la fiebre del dengue, así como versiones mejoradas o más baratas de la enfermedad meningocócica, la encefalitis japonesa, el cólera, la fiebre tifoidea y la tuberculosis. Se está estudiando la posibilidad de desarrollar vacunas de otras enfermedades infecciosas e incluso algunas no transmisibles como el cáncer. La vacuna del VIH podría tener un enorme impacto, pero aún está muy lejos de conseguirse.

Por último, la amenaza de la gripe A en 2009 —y la controversia surgida en torno a la asignación de las cantidades limitadas de vacunas disponibles— supuso el reconocimiento tardío de que los países en vías de desarrollo tienen cuando menos el mismo grado de

vulnerabilidad ante una pandemia de gripe u otras epidemias globales no predecibles y necesitan un acceso justo a vacunas protectoras.

El mercado de las vacunas

Las vacunas representan un segmento reducido (aproximadamente un 3%) pero de rápido crecimiento del mercado farmacéutico global. Se espera que las ventas totales del sector aumenten de unos 20.500 millones de dólares en 2008¹³ a unos 34.000 millones en 2012.¹⁴ Se calcula que las ventas en países de rentas bajas y medias fueron de unos 1.600 millones de dólares en 2008,¹⁵ cifra inferior al 10% del total. Unicef, la agencia de la ONU que compra la mayoría de las vacunas utilizadas en los países de rentas bajas y una gran parte de las utilizadas en los de rentas medias, adquiere el 40% de las dosis de vacunas vendidas a nivel mundial. Esta cantidad sólo representa el 5% del valor del mercado mundial.¹⁶ Sin embargo, se espera que los países de rentas bajas y medias contribuyan sustancialmente al crecimiento futuro del mercado.

Es un giro extraordinario para una industria que hace tan sólo unos años parecía ir en declive.¹⁷ Los informes sobre compañías que abandonaban las vacunas¹⁸ han sido sustituidos por otros que hablan de grandes éxitos de ventas. Gran parte del nuevo entusiasmo de la industria y los inversores deriva del éxito comercial sin precedentes de dos productos: Prevnar, la vacuna neumocócica de Wyeth, y Gardasil, la vacuna del VPH de Merck. Cada una de ellas registró unas ventas de más de 2.800 millones de dólares en 2008. Estos pingües beneficios fueron posibles gracias a los altísimos precios (más de 300 dólares por un tratamiento de tres dosis de Gardasil), lo que acabó con el tópico de que las vacunas son productos de bajo margen.¹⁹

Proveedores de vacunas y modelos de negocio

Los fabricantes de vacunas se pueden dividir en dos segmentos: las multinacionales ya establecidas, con sede en EE UU y Europa, y los proveedores emergentes, con sede en los países en vías de desarrollo. Las fusiones empresariales y el abandono del negocio de las vacunas por parte de numerosas compañías en las últimas décadas han servido para concentrar enormemente este primer segmento de la industria de vacunas.²⁰ Las cinco mayores multinacionales (GSK, Merck, Sanofi-Pasteur, Wyeth —ahora parte de Pfizer— y Novartis) acapararon cerca de un 85% de las ventas globales en 2008.²¹ Sin embargo, su cuota de mercado es mucho menor en cuanto a volumen, ya que los proveedores emergentes fabrican grandes cantidades de vacunas más baratas.

Tradicionalmente, aprovechando la investigación básica financiada con fondos públicos, las multinacionales han sido responsables de la mayor parte de la innovación en vacunas, valiéndose de sus mayores ingresos, su experiencia y su especialización para asumir el costoso y lento proceso de desarrollo de nuevas vacunas. Su modelo de negocio se basa en el cobro de altos precios por las vacunas nuevas a fin de recuperar el coste de la I+D y reportar grandes beneficios a sus inversores. Para estas compañías, colocar las vacunas en el mercado lo antes posible suele ser más importante que alcanzar una producción más eficiente.

Las multinacionales se centran principalmente en comercializar sus productos a un precio elevado en los mercados de los países ricos, de volumen relativamente bajo, ya que les proporcionan el grueso de sus ganancias. Pero existen importantes diferencias entre estas compañías. GSK y Sanofi tienen una larga experiencia en los mercados de los países en vías de desarrollo, tanto públicos como privados, y ambas venden grandes cantidades a Unicef. Las dos empresas en conjunto representaron un 52% de las compras de Unicef en 2006. Estos fabricantes obtienen beneficios reales, aunque modestos, de las ventas en los países en vías de desarrollo, que por tanto constituyen una parte integral de sus modelos de negocio. Merck²² y Wyeth, en cambio, han entrado en estos mercados recientemente y aún están refinando su estrategia en muchos aspectos. Por lo menos al principio, ambas compañías parecían más motivadas por un sentimiento de responsabilidad social corporativa (o por miedo a la publicidad negativa) que por la creencia de que los mercados de países de rentas bajas pudieran ofrecer una oportunidad comercial significativa. Estas empresas han estudiado la posibilidad de poner en marcha estrategias de donación, pero las donaciones no constituyen un modelo de negocio sostenible y los programas son vulnerables a cambios en la dirección o en las estrategias corporativas.

Los proveedores emergentes son un grupo más diverso, formado tanto por empresas públicas tradicionales, dedicadas a suministrar vacunas básicas a los programas nacionales, como por fabricantes privados. Varias de estas compañías privadas han crecido rápidamente, sobre todo en India, y actualmente aportan una parte importante de las vacunas básicas adquiridas por Unicef. Algunos de los fabricantes públicos en los países en vías de desarrollo han empezado también a exportar sus productos, vendiendo a otros países en vías de desarrollo y a compradores del sector público como la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y Unicef. Entre las empresas públicas principales y más avanzadas se encuentran las brasileñas BioManguinhos y Butantan, la china Chengdu y la indonesia Biofarma. Entre las empresas privadas con vacunas precalificadas

por la OMS destacan Serum Institute of India, Panacea, Shanta y Biological E, todas ellas indias. Los fabricantes emergentes, tanto del sector público como del privado, están representados por la Red de Fabricantes de Vacunas de los Países en Vías de Desarrollo (DCVMN, en sus siglas en inglés).²³

Los proveedores emergentes se han dedicado a vender vacunas más antiguas y menos complejas en mercados de gran volumen pero escaso margen (estos proveedores aportan el 86% de las vacunas tradicionales utilizadas a nivel global²⁴). Para prosperar en estos mercados, se han centrado más en sacar ventajas de los costes que en la innovación. Pero este modelo está cambiando y los productores más ambiciosos aumentan sus inversiones en I+D para desarrollar vacunas más complejas y, a la larga, acceder a los mercados de rentas altas. Los fabricantes emergentes ya producen vacunas de la hepatitis B y el Hib, incluidas las pentavalentes, y son varias las compañías que desarrollan la del rotavirus, la conjugada neumocócica y la de la encefalitis japonesa, entre otras. La comercialización de la nueva vacuna conjugada de la meningitis A de Serum Institute of India acaba de ser autorizada.

No obstante, los proveedores emergentes siguen estando muy a la zaga de las multinacionales en cuanto a tecnología, *know-how* y experiencia normativa. Muchos ya están capacitados para ampliar los procesos de fabricación a un producción masiva, pero siguen siendo débiles en las fases iniciales de I+D.

Si se potencia la capacidad innovadora de los productores emergentes se podría aumentar la competitividad de los mercados y reducir, aunque no eliminar, la actual dependencia de las multinacionales para el desarrollo de nuevas vacunas. Para las vacunas que se venden tanto en países en vías de desarrollo como de rentas altas, los precios diferenciales son una manera de facilitar el acceso a estas vacunas para los países de rentas bajas y medias, en tanto que la competencia consigue reducir los precios para todos y crear versiones de vacunas para las necesidades de los países en vías de desarrollo. Sin embargo, muchos de estos últimos que no cumplen los criterios establecidos para que se les puedan aplicar los precios más bajos están descontentos con el sistema actual de precios diferenciales y se han opuesto a su utilización para nuevas vacunas. Para aquellas vacunas con pocas perspectivas de venta en el mundo industrializado, puede que la financiación *push* o unos premios de mayor cuantía, que desvinculen el precio del producto del coste de la I+D, sean la mejor manera de cubrir el coste de la misma y mantener precios asequibles. Estos aspectos serán tratados en mayor detalle en los siguientes apartados.

Acceso a las vacunas

La gran mayoría de niños del mundo recibe una serie de vacunas básicas, pero muchos millones siguen sin ser inmunizados y algunas de las vacunas recientes más importantes aún no están al alcance de los niños de la mayoría de los países en vías de desarrollo. Las principales barreras al acceso son los elevados precios de las vacunas, una financiación inadecuada para la inmunización y unos sistemas nacionales de vacunación deficientes. Este documento no aborda la problemática de los sistemas de salud, pero sí analiza los aspectos de precios y financiación. Como el aumento del número de proveedores es una manera eficaz de reducir los precios de las vacunas, este apartado también incluye las barreras que actualmente dificultan el acceso de nuevos fabricantes al mercado.

Situación actual

La lucha por llevar vacunas a los pobres del mundo ha cambiado radicalmente en los últimos años. La situación de los niños en los países con menos recursos ha mejorado considerablemente gracias a algunos avances importantes.

En primer lugar, la cobertura vacunal básica ha mejorado sustancialmente. Según estimaciones de la OMS y Unicef, aproximadamente un 80% de los niños de todo el mundo reciben al menos las seis vacunas del Programa Ampliado de Inmunización (PAI). Estas vacunas son muy baratas, por lo que el principal obstáculo para la ampliación y el mantenimiento de esa cobertura son los sistemas de salud deficientes.

En segundo lugar, la creación de GAVI en el año 2000 ha aportado nuevos recursos para la compra de vacunas más caras para los países de rentas bajas y para algunos de rentas medias-bajas. Cuando se creó GAVI, se decidió que el criterio de inclusión sería una renta per cápita inferior a los 1.000 dólares; en 2011 este techo aumentará hasta los 1.500 dólares.²⁵ Estos fondos han permitido a la mayoría de países beneficiarios introducir las vacunas de la hepatitis B y el Hib, y pronto la del rotavirus y la conjugada neumocócica, siempre y cuando GAVI logre superar sus actuales dificultades financieras.

En tercer lugar, las principales multinacionales productoras de vacunas han aceptado en general el principio de suministrar sus productos a los países más pobres a precios reducidos a través de Unicef. A esto hay que añadir el hecho de que los productores emergentes han accedido ya al mercado de Unicef/GAVI para todas las vacunas, salvo las más recientes, aumentando así la competencia y contribuyendo a una disminución considerable del precio de algunas, sobre todo la de la hepatitis B. Los precios de otras vacunas, entre las que destacan las combinadas pentavalentes (GAVI financia la pentavalente que combina DTP, Hib y Hep B en una única vacuna), no han disminuido tan rápidamente como se esperaba.

Estos avances han mejorado el acceso a las vacunas en los países beneficiarios de los fondos de GAVI. Pero la situación financiera actual de GAVI es precaria. La organización tendrá dificultades para cumplir los compromisos adquiridos y es poco probable que pueda financiar en el futuro próximo la compra a gran escala de otras vacunas. Por su parte, la Fundación Bill y Melinda Gates anunció en enero de 2010 que aportará 10.000 millones de dólares a la investigación, desarrollo y suministro de vacunas en los próximos diez años.²⁶ Pero hasta la fecha no está claro si GAVI recibirá cantidad alguna de estos fondos.

Por otra parte, la situación en los países de rentas medias, que reciben escaso apoyo de los donantes para programas de inmunización, es cada vez más controvertida. La industria farmacéutica considera que los mercados de estos países, y en especial las economías emergentes de rápido crecimiento, como Brasil, China e India, tienen gran potencial como mercados lucrativos y, por tanto, es reacia a suministrar nuevas vacunas a estos países a los mismos precios reducidos que ofrece a Unicef/GAVI. Existe una preocupación cada vez mayor de que estos países, en especial aquellos cuya renta supera por muy poco el límite establecido por GAVI, no puedan adquirir vacunas nuevas o se vean obligados a desviar fondos de otros programas de salud para hacerlo. Como consecuencia, los países de rentas medias, especialmente aquellos que adquieren vacunas a través de la OPS, se han convertido en el nuevo campo de batalla de los precios de las vacunas.

Financiación internacional de la compra de vacunas

GAVI

Incluso los países más pobres suelen ser capaces de adquirir las seis vacunas básicas del PAI con cargo a sus presupuestos nacionales de salud, pero muchos no podrían adquirir las vacunas más recientes sin ayuda externa. GAVI fue creada en el año 2000 para acelerar la introducción de vacunas nuevas e infrautilizadas en los países pobres. En 2008 destinó unos 600 millones de dólares a la compra de vacunas a través de Unicef para 72 países de rentas bajas y medias-bajas. GAVI ha ayudado a la mayoría de estos países a introducir las vacunas de la hepatitis B y el Hib, y en breve financiará la introducción de la neumocócica y la del rotavirus.

No hay duda de que GAVI ha hecho mucho por facilitar el acceso a las vacunas de los países más pobres, pero en la actualidad atraviesa una grave crisis financiera. Se calcula que los fondos dedicados a la vacuna pentavalente del rotavirus y la neumocócica incrementarán su presupuesto total de gastos hasta una cifra de 1.600 millones de dólares en 2013, mientras que los recursos previstos quedarán por debajo de la cota máxima de los 1.000 millones de dólares alcanzada en 2010 (ver la Figura 1). Esta disminución de los recursos previstos se debe en gran medida a la enorme reducción de fondos de la Facilidad Financiera Internacional para la Inmunización (IFFIm) después de 2010. La IFFIm fue concebida para adelantar recursos para la inmunización mediante la emisión de bonos en los mercados de capitales, bonos que posteriormente se amortizan a través de compromisos de futuros apoyos por parte de los países donantes. Salvo que los compromisos de los donantes aumenten de manera radical o se encuentre una nueva

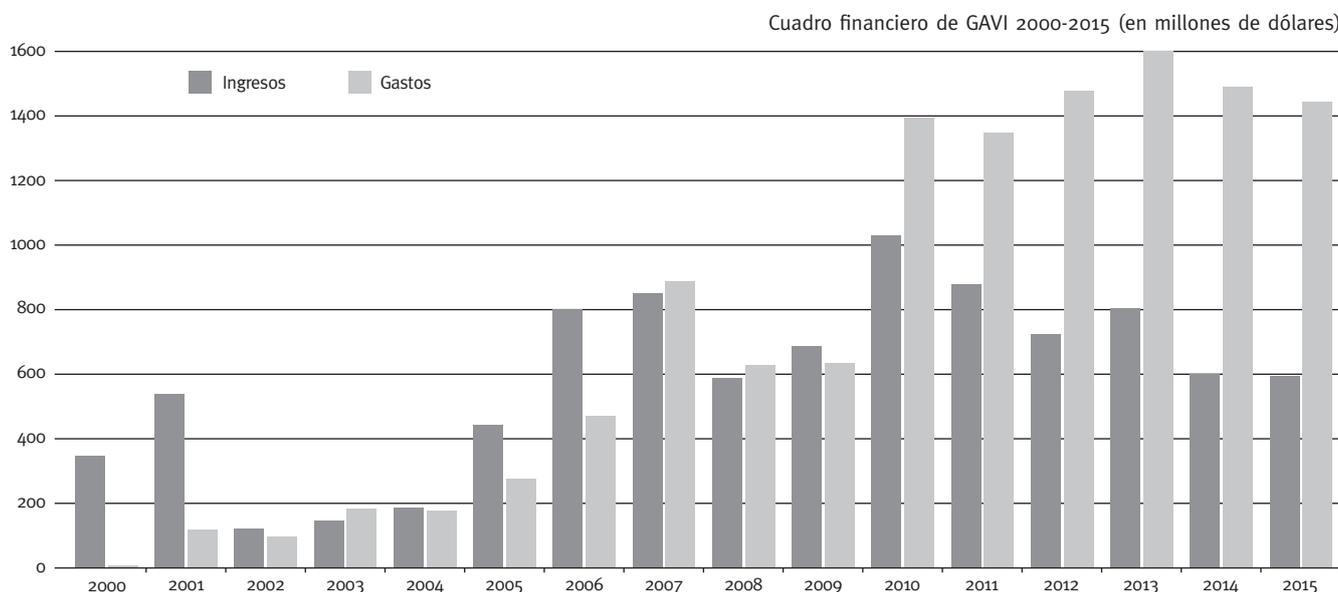
f fuente de financiación, GAVI tendrá que tomar decisiones difíciles en los próximos años. Es posible que tenga que retrasar su apoyo a determinadas vacunas, priorizar las solicitudes ya aprobadas de los países beneficiarios o aumentar sustancialmente la proporción del coste de las vacunas (tasa de cofinanciación) que han de pagar esos países.

Ante este complicado entorno económico, el objetivo de GAVI de hacer llegar cuanto antes las nuevas vacunas a los países en vías de desarrollo dependerá de que sea posible acelerar una reducción de precios, facilitar el acceso a nuevos proveedores y poner mayor énfasis en el precio de compra. No obstante, en la adquisición de vacunas hay que equilibrar el precio, de manera que se pueda asegurar el suministro y que el mercado de GAVI/Unicef siga siendo atractivo para una serie de compañías.

Situación de los países de rentas medias

Aunque GAVI pueda mantener su modelo actual, no podrá ampliar su apoyo a la mayoría de países de rentas medias en un futuro próximo. En 2011, cuando entre en vigor una reciente decisión del Consejo de GAVI, sólo podrán beneficiarse de su ayuda los países con una renta per cápita inferior a 1.500 dólares (si se tiene en cuenta la inflación, esta cifra equivaldría a unos 1.000 dólares del año 2000).²⁸ Este cambio reducirá el número de países beneficiarios de la ayuda de GAVI de los 72 actuales hasta unos 58, aunque el apoyo que ya reciben los países que quedarán fuera continuará al menos hasta el año 2015. Otra decisión del consejo también fue aumentar el umbral de cobertura mínima de inmunización que deben alcanzar los países antes de que puedan introducir nuevas vacunas con ayuda de GAVI, cláusula que afectará a varios países grandes, entre ellos, India.²⁹

Figura 1: Previsión de ingresos y gastos de GAVI²⁷



Los países de rentas medias se enfrentan a un doble obstáculo en la adquisición de vacunas: por un lado, casi no tienen acceso a ayuda internacional para comprarlas y, por otro, tienen que pagar precios notablemente superiores a los que pagan los países GAVI para muchas de las vacunas que necesitan, debido a la aplicación de precios diferenciales por parte de la industria farmacéutica. Por todo ello, muchos de estos países tendrán dificultades para introducir las nuevas vacunas neumocócica y del VPH. Los posibles modelos para garantizar el acceso a las nuevas vacunas en países de rentas medias son tratados en el apartado sobre precios diferenciales.

Compromiso de mercado avanzado para la vacuna neumocócica

El CMA es un modelo de financiación innovador que subvenciona a las farmacéuticas para el desarrollo y la producción de vacunas nuevas. La subvención tiene por finalidad limitar los riesgos de las empresas al invertir en productos para los mercados de los países en vías de desarrollo con una capacidad de compra limitada. Se hace efectiva una vez que la vacuna del laboratorio cumple una serie de especificaciones y es adquirida por uno o varios países en vías de desarrollo (o donantes en su nombre) a un precio fijado de antemano. La subvención cubre una cantidad de vacunas fija, después de lo cual se ofrece a los países a un precio a largo plazo y prefijado, pero inferior (conocido como *tail price*), a fin de garantizar el uso sostenido de la vacuna una vez terminado el periodo de subvención.

GAVI y Unicef adquirirán las nuevas vacunas conjugadas neumocócicas mediante un CMA. Aunque los CMA fueron concebidos inicialmente como mecanismos para incentivar el desarrollo de nuevas vacunas para las enfermedades olvidadas, las dos vacunas neumocócicas más importantes ya se encontraban en las etapas avanzadas de desarrollo para los mercados de rentas altas cuando se lanzó este CMA (la vacuna conjugada decavalente de GSK, comercializada con la marca Synflorix, y la conjugada 13-valente de Wyeth/Pfizer, comercializada como Prevenar 13). El CMA puede acelerar el desarrollo de una vacuna neumocócica por parte de uno o más proveedores emergentes, pero en la actualidad funciona más como mecanismo de compra que como incentivo para la I+D. El CMA para la vacuna neumocócica ha recibido críticas porque resulta excesivamente caro y complejo, y por favorecer a las compañías multinacionales más que a los proveedores emergentes.³⁰ Es posible que estas vacunas se hubieran adquirido a precios similares, o incluso más reducidos, a través de los procedimientos de licitación habituales de Unicef. Por otro lado, la utilización de este mecanismo novedoso y complicado para adquirir vacunas que ya estaban prácticamente autorizadas ha venido a hacer más confuso el debate. Además, el acuerdo no incluye cláusulas para fomentar la transferencia de

tecnología a los fabricantes de los países en vías de desarrollo. Pero si el CMA para la vacuna neumocócica funciona como es debido, hará llegar una nueva generación de vacunas de esta enfermedad a muchos de los países más pobres del mundo y casi al mismo tiempo que su introducción en los países industrializados.

Wyeth/Pfizer y GSK firmaron el CMA en marzo de 2010, comprometiéndose cada una a suministrar 30 millones de dosis de sus respectivas vacunas durante diez años,³¹ pero aún está por ver si los fabricantes en los países en vías de desarrollo podrán cumplir con los requisitos del CMA y aprovechar los fondos asignados antes de que se agoten. Además, deberán resolverse las implicaciones de las nuevas políticas de elegibilidad de GAVI, sobre todo el requisito de una mayor cobertura de inmunización y la probable exclusión de algunos países en 2011. Independientemente de si el CMA para la vacuna neumocócica cumple con los objetivos previstos, sigue pendiente la duda de si es un mecanismo adecuado para incentivar el desarrollo de vacunas nuevas, tal y como se creía en un principio. Este aspecto se analiza en el apartado sobre la I+D.

Precios de las vacunas

Los precios de las vacunas, como los de cualquier otro producto, los determinan la oferta y la demanda. Pero en los países en vías de desarrollo se ven además fuertemente afectados por unas características poco habituales de los mercados de vacunas. En primer lugar, los mercados de nuevos tipos de vacunas suelen estar controlados por una o a lo sumo dos compañías durante largos periodos debido al reducido número de multinacionales innovadoras, las grandes economías de escala en la producción de vacunas y el sistema de protección de patentes. Esta falta de competencia permite que las primeras compañías en desarrollar una vacuna tengan casi total libertad para fijar precios durante la primera fase del ciclo de vida de la misma, antes de que accedan al mercado otros proveedores. En segundo lugar, el poder de mercado de estos proveedores se ve compensado en parte por la influencia de los compradores del sector público en el mercado, concretamente los mecanismos de adquisición conjunta aplicados por Unicef y la OPS. En tercer lugar, la aplicación de precios diferenciales, o segmentación del mercado en función de la renta nacional, está cada vez más generalizada. En cuarto lugar, los elevados costes fijos y los largos plazos necesarios para la construcción de nuevas fábricas hacen que la previsibilidad de la demanda sea un factor de gran importancia para los fabricantes, quienes ofrecerán precios más bajos a cambio de compromisos a largo plazo.

Los costes de producción no suelen ser un factor de peso en el precio de las nuevas vacunas en los países industrializados, donde las compañías pueden cobrar precios muy por encima del coste. Y aunque hace falta

un cierto margen para recuperar el coste de la I+D, los precios no se fijan ni pueden justificarse por dicho coste. Sin embargo, el coste marginal de producción sí determina un nivel mínimo para el precio diferencial de base de una nueva vacuna (el precio para los países GAVI) y se convierte en un factor determinante importante en mercados maduros y competitivos. Por su parte, los costes de producción varían enormemente para los distintos tipos de vacunas en función del volumen de producción y del lugar de producción: los proveedores emergentes tienen notables ventajas en algunos casos, pero no en todos.

Por tanto, los precios de las vacunas nuevas en países de rentas bajas y medias suelen venir determinados inicialmente por las políticas de precios de las compañías multinacionales que las producen. El coste marginal de producción apunta un precio mínimo teórico para los países más pobres. El ritmo de entrada de nuevas compañías en el mercado es un factor clave a más largo plazo, puesto que cabe esperar que los precios disminuyan en todos los mercados por el aumento de la competencia y, en muchos casos, por los costes de producción más bajos de los proveedores emergentes. Pero la tecnología necesaria puede limitar el descenso de los precios aun cuando se optimicen la producción y la competencia.

Precios diferenciales y el conflicto con la OPS

Todas las multinacionales de vacunas apoyan y aplican, en la medida en que tienen libertad para hacerlo, el sistema de precios diferenciales, es decir, cobran precios más altos en los países ricos, precios bajos en los países GAVI y precios intermedios en los países de rentas medias. Los precios diferenciales tienen menos importancia para los modelos de negocio de los fabricantes emergentes, que suelen vender vacunas más antiguas en mercados más competitivos.

Para las empresas, los precios diferenciales suponen una estrategia con que obtener la mayor ganancia posible: aplicando distintos precios a tipos de clientes con voluntades y capacidades de pago también distintas pueden obtener el máximo beneficio posible en los países de rentas altas y, a la vez, obtener algún beneficio en mercados que no pueden pagar el precio de los países ricos. Los precios diferenciales también ayudan a las farmacéuticas a eludir o minimizar las críticas por aplicar precios elevados. Para los países en vías de desarrollo en su conjunto, los precios diferenciales son preferibles a una situación en la que todos los países pagaran el mismo precio al alza. Por lo que a las vacunas respecta, los países de rentas bajas son los que más se benefician de los precios diferenciales, pues se les aplican los precios más bajos, aunque no son tan baratos como podrían ser en mercados totalmente competitivos. Pero la práctica de cobrar en los países

de rentas medias precios más elevados que en los más pobres ha sido controvertida. Las multinacionales sostienen que los países de rentas medias, sobre todos los que están en mejor posición, con rentas entre medias y altas, como Brasil, tienen una capacidad de pago por vacunas mucho mayor que los países GAVI. Los países de rentas medias afirman que entre su población hay muchas personas pobres y que los precios que se les piden son excesivos y muy altos en comparación con lo que pagan los menos desarrollados.

La controversia sobre los precios diferenciales alcanzó un punto crítico en 2009, cuando estalló una disputa entre las empresas multinacionales y el Fondo Rotatorio de la OPS, un mecanismo de adquisición conjunto utilizado por la mayoría de países de Latinoamérica. Hasta hace poco el Fondo Rotatorio, que ha ayudado a los países miembros a impulsar los sistemas de inmunización y a introducir nuevas vacunas, ha podido comprar la mayoría de las vacunas a precios muy similares a los pagados por Unicef en nombre de GAVI (ver la Tabla 1). Pero los proveedores de la nueva vacuna conjugada neumocócica y de la del VPH insistieron en que la OPS debía pagar más que GAVI. La OPS, por su parte, insistió en incluir la cláusula de Nación Más Favorecida (NMF) en sus contratos con proveedores, por la que se exige que la OPS reciba el precio más bajo aplicado a cualquier comprador, incluida Unicef.

La decisión de la OPS de no comprar las nuevas vacunas de GSK y Wyeth, al menos a corto plazo, eliminó las barreras que la disputa por la cláusula de NMF suponía para el lanzamiento del CMA para la vacuna neumocócica. No obstante, el conflicto puede surgir de nuevo a lo largo de 2010, cuando Unicef comience a adquirir vacunas del rotavirus en nombre de GAVI.

Como la situación financiera actual de GAVI implicará un retraso en la adquisición de vacunas del VPH, la amenaza más inmediata que plantea el conflicto con la OPS afectará a la adquisición de vacunas neumocócicas por parte de GAVI. En la actualidad, la OPS paga 65 dólares para vacunar a un niño (21,75 dólares por dosis) con las tres dosis de la vacuna heptavalente de Wyeth, mientras que el CMA pagará 21 dólares por niño (7 dólares por dosis) y, al final, 10,50 dólares por niño (3,50 por dosis) por las tres dosis de las vacunas decavalente y 13-valente mejoradas, que son más caras de producir.

Es difícil saber cuánto pagan por las vacunas los países de rentas medias que quedan fuera de la región cubierta por la OPS, puesto que en general estos precios no suelen hacerse públicos. Ciertos datos anecdóticos apuntan la existencia de una gran fluctuación en los precios: algunos países de rentas medias-bajas pagan precios cercanos a los aplicados a GAVI para las vacunas que adquiere a través de Unicef, mientras que otros pagan mucho más.

Tabla 1: Precios de Unicef, OPS y el sector público estadounidense en 2010³²
(en dólares; viales de 10 dosis, salvo que se indique lo contrario)

Vacuna	UNICEF/ GAVI*	OPS*	Sector público EE UU	N ^o de dosis según reco- mendaciones de la OMS	Coste de vacunación Unicef/GAVI/ por niño	Coste de vacunación OPS/ por niño	Coste de vacunación EE UU/ por niño
BCG (vial de 20 dosis de la OPS)	0,11	0,10	--	1	0,11	0,10	--
DTP	0,18	0,15	--	3+1	0,72	0,60	--
MMR (cepa Zagreb para Unicef y la OPS)	0,93	0,92	18,64	2	1,86	1,84	37,28
Fiebre amarilla	0,90	0,65 origen Brasil 1,15 origen Francia	--	1	0,90	0,65-1,15	--
Hep B (vial de 1 dosis)	0,27****	0,28	10,25	3+1**	1,08	1,12	41,00
Hib (lío-filizada)	3,40 (vial 1 dosis)	2,25 (vial 1 dosis)	8,66 (vial 10 dosis)	3+1**	13,60	9,00	34,64
DTP-HepB-Hib (pentavalente; vial de 1 dosis, líquida)	2,94	3,20	--	3+1	11,76	12,80	--
Rotavirus	***	5,15 Rotateq 7,50 Rotarix	59,18 Rotateq 83,75 Rotarix	3 Rotateq 2 Rotarix	***	15,45 Rotateq 15,00 Rotarix	177,54 Rotateq 167,50 Rotarix
Pneumococcal (valente para GAVI)	7,00 (via AMC)	20,00	91,75	3	21	60,00	275,25

*Precios medios ponderados por dosis.

Calendario mínimo (más dosis de recuerdo) para niños menores de cinco años.

Paquete completo de vacunación (con dosis de recuerdo) incluido en el coste de la inmunización.

**Las dosis de recuerdo de Hep B y Hib no están recomendadas oficialmente por la OMS, pero se incluyen como opción en caso de administrarse como vacuna combinada. Los precios incluyen la cuarta dosis (dosis de recuerdo).

GAVI no subvenciona la dosis de recuerdo (únicamente para niños de entre uno y once meses de edad).

*** Aún no adquirida por Unicef/GAVI.

**** Precios medios ponderados por dosis a partir de 2009.

Los precios diferenciales pueden ayudar a los países en vías de desarrollo (y a GAVI) a adquirir las nuevas vacunas durante el periodo inicial, antes de que la entrada de nuevos proveedores aumente la competencia en los mercados. Pero estos precios deben responder a las necesidades de todos los países en vías de desarrollo. Mientras que muchos países de rentas medias tienen más capacidad de pago de vacunas que los países más pobres, la aplicación de precios más elevados hará que dediquen menos recursos a otras prioridades de salud. La OPS debe seguir utilizando su poder de negociación colectiva para garantizar que el margen cobrado por las farmacéuticas sea moderado. Otras regiones probablemente se beneficiarían de la creación de mecanismos de compra conjuntos parecidos, que pueden servir para fortalecer el poder de negociación de los países frente a las compañías multinacionales.

El problema del acceso a las vacunas es especialmente grave para los países de rentas medias-bajas, puesto que algunos de ellos pronto dejarán de ser beneficiarios de GAVI. Una medida que podría paliar esto sería permitir a esos países que sigan comprando a través de Unicef a los precios de GAVI. Al mismo tiempo, OPS y GAVI deben evitar que las multinacionales instiguen enfrentamientos entre ellas, así como desarrollar estrategias conjuntas para impulsar sus intereses comunes.

A más largo plazo, deben estudiarse soluciones más eficaces para cubrir el coste del desarrollo de nuevas vacunas adaptadas a la población de los países en vías de desarrollo, y que permitan también que los precios bajen hasta acercarse al coste marginal (ver el apartado sobre la I+D). Los países de rentas medias pueden y deben contribuir a estas soluciones. En ausencia de nuevos modelos de financiación de la I+D, las medi-

das para acelerar la entrada de nuevos proveedores ayudarían a reducir más rápidamente los precios de las nuevas vacunas (ver la Tabla 1).

Costes de fabricación

Por lo general, los costes de fabricación no determinan directamente los precios de las vacunas, que son fijados por compañías con ánimo de lucro en mercados más o menos competitivos. Pero sí indican un precio mínimo que no es susceptible de reducción, ni siquiera aplicando precios diferenciales o en situaciones de mucha competencia. Los costes de producción de las vacunas incluyen costes variables asociados a cada dosis de vacuna (coste de insumos), como los de los componentes de la vacuna, los viales, etc.; costes semifijos asociados a cada lote de producción, incluidas las pruebas de calidad, y costes fijos de las instalaciones y equipamiento. Los costes fijos y semifijos representan el grueso del coste total y suelen contribuir en un 60% y un 25%, respectivamente. Esto hace que en la fabricación de vacunas se den grandes economías de escala, puesto que el coste medio disminuye cuando aumenta el volumen producido.³³

Los principales factores que determinan el coste de la fabricación son la tecnología de vacunas y producción, la presentación y la escala de la producción. La localización de la producción también influye, ya que algunos costes son menores en los países en vías de desarrollo. Las opciones de diseño también son importantes, y los incentivos de mercado en los países ricos pueden fomentar el desarrollo de vacunas más complejas –y por tanto más caras– de lo realmente necesario para tener impacto en la salud pública.

Tecnología. Las vacunas pueden tener unos costes de producción radicalmente distintos según su tipo (ver

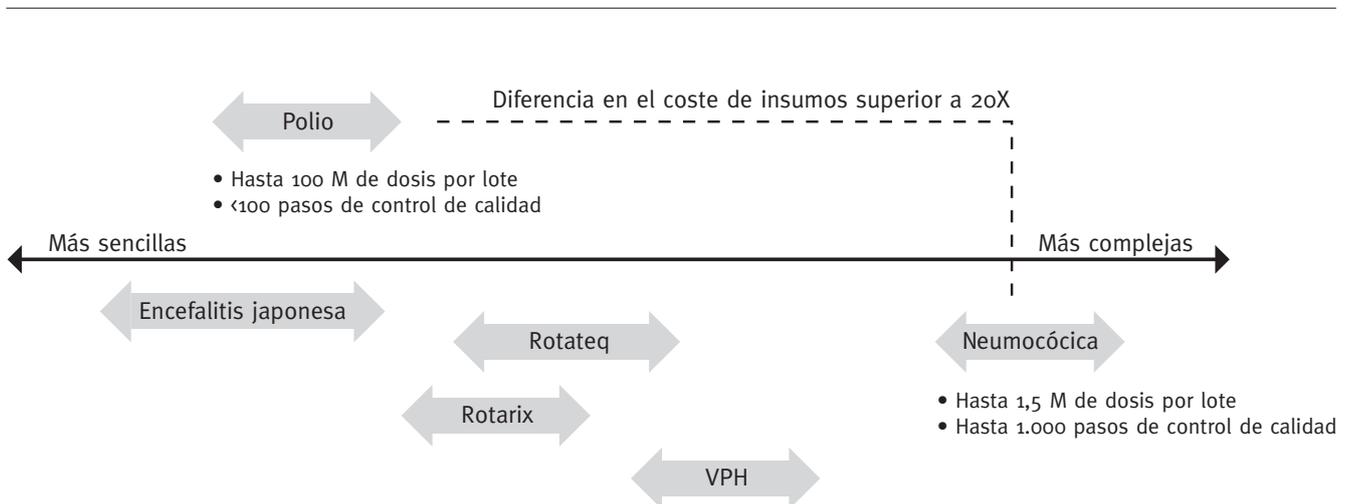
la Figura 2). En un extremo se encuentran las vacunas vivas atenuadas monovalentes, como la oral de la polio y la del sarampión, que pueden fabricarse en grandes lotes a partir de materiales baratos y cuyo coste es de sólo unos cuantos céntimos de dólar por dosis. En el otro extremo se encuentran las nuevas vacunas conjugadas neumocócicas, que requieren la fabricación o compra de polisacáridos bacterianos purificados, la conjugación de esos polisacáridos con una proteína transportadora, la mezcla y el delicado equilibrio de los componentes de las vacunas hasta en 13 cepas o serotipos bacterianos, así como un gran número de etapas de control de calidad. La fabricación de estas vacunas cuesta entre uno y tres dólares por dosis, sin contar el coste de la propia fábrica.

La tecnología de la producción influye también en el tamaño de los lotes. Se trata de un factor determinante del coste ya que algunos gastos se aplican por lote.

En algunos casos, el acceso a la tecnología y a un *know-how* superior puede dar ventajas a las compañías multinacionales en cuanto a costes. Por otra parte, los proveedores emergentes, para quienes es aún más importante reducir costes, pueden tener una mayor motivación para optimizar sus recursos.

El coste de la fabricación de vacunas de alta tecnología debería reducirse con el tiempo, a medida que las compañías acumulen experiencia y se vayan desarrollando tecnologías de producción más eficaces. Pero la naturaleza de algunas vacunas las hace más caras de fabricar que otras. Por este motivo, las decisiones tomadas en las primeras etapas de desarrollo de una vacuna tienen repercusiones críticas en su coste de fabricación posterior. Una vez elegida una tecnología, los productores tienen en su mayor parte las manos

Figura 2: Complejidad relativa de los distintos tipos de vacunas



atadas. Por ejemplo, lo más seguro es que haya que cambiar a un concepto de vacuna totalmente distinto para lograr producir una vacuna neumocócica de bajo coste y con una cobertura de serotipos amplia.

Presentación. La forma del envasado y el número de dosis por unidad pueden también influir notablemente en el coste: las jeringas prellenadas son más caras que los viales de una dosis (y menos adecuadas para los países en vías de desarrollo); los viales de diez dosis resultan más baratos por dosis que los de una sola. La contribución relativa de la presentación al coste total es mayor para las vacunas más baratas. Para las vacunas más caras, el riesgo de desperdicio puede superar las ventajas de coste de las presentaciones multidosis.³⁴

Escala de las operaciones y utilización de la capacidad. Dada la importancia de los costes fijos, el volumen de producción de las fábricas incide directamente en el coste final de las vacunas. Lógicamente, una fábrica que produzca 100 millones de dosis anuales tendrá un coste por dosis menor que otra que produzca la mitad. Como regla general, los proveedores emergentes orientados a mercados de alto volumen pero bajo margen tenderán a construir fábricas más grandes. Esto puede tener un impacto notable en los costes de producción de las vacunas.

Las economías de escala se cumplirán únicamente si las fábricas funcionan a plena capacidad: los costes por dosis aumentarán en proporción al grado de infrautilización de la capacidad.

Lugar de fabricación. Los precios de los materiales de construcción son más bajos en los países en vías de desarrollo, y es más barato abrir fábricas en estos países, aunque haya que importar la mayor parte del equipamiento. El coste de la mano de obra también es notablemente inferior en India o en China que en Europa o en EE UU.³⁵ Además, el marco normativo de la EMEA (Agencia Europea del Medicamento) y la FDA (Agencia del Medicamento estadounidense) implica costes adicionales de control de calidad y funcionamiento. Sin embargo, esta diferencia se está acortando con la normalización de las buenas prácticas de fabricación (BPF) y el aumento del coste de la mano de obra en los países en vías de desarrollo.

Es difícil determinar el coste de una fábrica, ya que las empresas suelen construir instalaciones que producen distintas vacunas, por lo que resulta complicado calcular qué parte de la fábrica se utiliza para una vacuna en concreto. Además, el número de dosis producidas por una fábrica no suele darse a conocer con precisión. Aun así, una revisión de las instalaciones construidas en los últimos diez años³⁶ sugiere que el coste para las compañías multinacionales oscila entre los 200 y los 400 millones de dólares; la ampliación de instalaciones existentes cuesta menos de 200 millones de dólares,

y las fábricas para varias vacunas, hasta 700 millones de dólares. Los fabricantes emergentes suelen tener costes mucho menores, normalmente por debajo de los 100 millones de dólares, aunque pueden oscilar entre menos de 50 y 150 millones de dólares.

Barreras a los nuevos productores

La mejor manera de acelerar el descenso de los precios de las nuevas vacunas en los países en vías de desarrollo es facilitar la entrada de nuevos proveedores. Pero los aspirantes a productores de versiones de nuevas vacunas, sobre todo los emergentes, deben superar una serie de obstáculos mucho más complejos que los que sufren los productores de medicamentos genéricos.

La creciente complejidad de las nuevas vacunas y una normativa cada vez más exigente se suman a las barreras en materia de *know-how* y propiedad intelectual, que dificultan la entrada de competidores y dejan los mercados en manos de las grandes compañías.

Capacidad tecnológica y acceso al conocimiento. Las barreras interpuestas por el sistema de patentes se hacen cada vez más difíciles de superar, pero el principal obstáculo para el desarrollo y la producción de vacunas nuevas y más complejas por parte de fabricantes emergentes ha sido la falta de capacidad tecnológica. Aun cuando los principales fabricantes de India, China y Brasil invierten más en I+D y cierran la brecha tecnológica, su capacidad sigue siendo muy inferior a la de las compañías multinacionales. Esto hace más lento, o incluso impide, el desarrollo de versiones de las vacunas existentes y las nuevas. A diferencia de los medicamentos de moléculas pequeñas, las vacunas no pueden fabricarse fácilmente mediante ingeniería inversa. Las mayores dificultades suelen plantearlas los detalles de los procesos de producción, que no pueden deducirse del producto final. El *know-how* patentado suelen ser, por tanto, el mayor impedimento para la entrada de nuevos proveedores en los mercados de vacunas más complejas.

Ausencia de producción genérica. Las vacunas, al igual que sucede con los medicamentos biológicos, no pueden ser autorizadas sobre la base de su bioequivalencia con productos ya autorizados, principalmente porque es imposible certificar la equivalencia de vacunas producidas por fabricantes distintos. Aunque una nueva vacuna se desarrolle siguiendo escrupulosamente el diseño de otra existente, su seguridad y su eficacia deben demostrarse de manera independiente mediante ensayos clínicos. Por tanto, técnicamente no es posible fabricar una vacuna genérica. Aunque el proceso de precalificación de la OMS funciona relativamente bien para aprobar versiones posteriores de las vacunas, en algunos casos con menos requisitos para los ensayos, ésta sigue siendo una diferencia importante entre los medicamentos y las vacunas.

Requisitos normativos. Los proveedores emergentes más ambiciosos, que desean entrar en los mercados de rentas altas han de cumplir con unos requisitos normativos cada vez más exigentes. Además, existe cierta tendencia a que las normas impuestas por los organismos reguladores de los países en vías de desarrollo y por la OMS en su proceso de precalificación coincidan cada vez más con los de la FDA y la EMEA, sobre todo en cuanto a buenas prácticas de fabricación. El cumplimiento de estas normas encarece los costes. Con todo, el proceso de precalificación de la OMS ha sido un éxito: ayuda a que las compañías de los países en vías de desarrollo puedan vender sus vacunas a las agencias de la ONU y entrar en los mercados de otros países de rentas bajas y medias. Sin embargo, la debilidad de los organismos reguladores nacionales sigue siendo un problema, porque la aprobación por parte de uno de estos organismos en el país de fabricación es un requisito previo para la precalificación de la OMS (que a su vez es un requisito para todas las vacunas adquiridas por Unicef/GAVI) y porque muchas vacunas adquiridas a fabricantes nacionales carecen de precalificación.

Propiedad intelectual. Las patentes no se han considerado una barrera importante a los proveedores de vacunas mejoradas, al menos no tanto como el acceso a la tecnología y a los conocimientos técnicos exclusivos. Pero sí parecen ser un impedimento en el caso de las vacunas del VPH, por ejemplo, y es probable que las barreras de propiedad intelectual, así como las cláusulas de exclusividad de datos, hayan ganado en importancia. Los fabricantes de los países en vías de desarrollo afirman que, en algunos casos, salvar estos obstáculos puede retrasar varios años la introducción de vacunas competitivas en el mercado. Como suele ocurrir, las nuevas tecnologías utilizadas en las vacunas del VPH se desarrollaron en laboratorios académicos con financiación pública. Un paso importante para facilitar la producción a múltiples proveedores en los mercados de los países en vías de desarrollo sería que las universidades adoptaran políticas más abiertas de concesión de licencias. Los gobiernos deben analizar el impacto de las patentes en la disponibilidad de las vacunas y hacer uso de las cláusulas de flexibilidad previstas en el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) para limitar sus efectos negativos. Los fabricantes de los países en vías de desarrollo deberán además fortalecer su capacidad de gestión en temas de propiedad intelectual.

En algunos casos, la creación de “marañas de patentes” puede impedir el desarrollo de nuevos tipos de vacunas así como la entrada de nuevos competidores.³⁷

Capital. Curiosamente, los productores emergentes del sector privado no citan el acceso a financiación como una barrera a su entrada, aunque sí es un problema para muchos fabricantes de titularidad pública.

Resumen de las dificultades de acceso

- GAVI ha mejorado notablemente el acceso a las vacunas como la de la Hep B y el Hib en los países de rentas bajas, pero sus graves dificultades financieras ponen en peligro su compromiso de introducir las vacunas neumocócica y del rotavirus, así como sus planes de apoyar la compra de la vacuna del VPH y otras importantes. Las repercusiones de la crisis económica para los donantes, además de los altos precios de las nuevas vacunas, que hasta la fecha siguen siendo patrimonio de las grandes multinacionales, son las principales causas de la difícil situación financiera de GAVI. Tampoco se ha materializado con la rapidez esperada un mercado realmente competitivo para la vacuna pentavalente, otra de las vacunas importantes de GAVI, lo que ha contribuido a que los precios sigan siendo altos.
- La mayoría de países de rentas medias no se benefician de la ayuda de GAVI, y la creciente fragmentación del mercado ha provocado un conflicto entre GAVI y la OPS sobre los precios de las nuevas vacunas. Todo esfuerzo por impulsar el acceso a precios asequibles debe tener en cuenta a los países de rentas medias. Un modelo más exhaustivo podría incluir: nuevos mecanismos de adquisición conjunta (siguiendo el modelo del Fondo Rotatorio de la OPS); la aplicación de los precios pagados por GAVI a algunos de los países que no cumplen los requisitos para recibir sus subvenciones; exportaciones regionales por parte de productores de titularidad gubernamental, como la compañía brasileña BioManguinhos, y otras modalidades de precios diferenciales que resulten aceptables para los países de rentas medias.
- Reducir el tiempo que tardan los productos competitivos en llegar al mercado es quizá la estrategia más prometedora para conseguir que las vacunas tengan un precio más asequible tanto para los países como para los donantes. Entre las estrategias que podrían ayudar a reducir las barreras a la entrada de productos competitivos se encuentran:
 - Mecanismos que faciliten la transferencia de tecnología.
 - Mecanismos que impidan o eliminen las barreras de patentes, incluyendo políticas abiertas de concesión de licencias por parte de universidades e instituciones de investigación públicas, y la aplicación de las cláusulas de flexibilidad del Acuerdo sobre los ADPIC cuando sea conveniente.
 - Políticas de compra que apoyen la competencia y, al menos, no fortalezcan involuntariamente el dominio de unos cuantos proveedores multinacionales establecidos.

Investigación y desarrollo de vacunas

Garantizar el acceso a las numerosas vacunas útiles que tenemos es una prioridad inmediata, pero también se necesitan urgentemente vacunas nuevas. No existen vacunas autorizadas del VIH, la malaria, el dengue u otras enfermedades parasitarias tropicales, y sólo se dispone de una vacuna de la tuberculosis sumamente inadecuada. Se necesitan vacunas del cólera y la fiebre tifoidea mejoradas, así como nuevas formulaciones y presentaciones adaptadas a los entornos más pobres.

Este apartado arranca con un análisis del sistema actual de I+D de vacunas, continúa exponiendo algunos de los obstáculos para el desarrollo de las vacunas que necesitan los países de rentas bajas y medias y, por último, una serie de soluciones posibles.

Como la entrada de nuevos proveedores a los mercados de vacunas es prioritaria para hacer bajar los precios y garantizar el acceso, y los nuevos proveedores de vacunas han de seguir un largo proceso de desarrollo y ensayos clínicos de sus productos (a diferencia de los fabricantes de medicamentos genéricos), muchos de los temas apuntados en este capítulo son válidos tanto para el acceso como para el desarrollo de vacunas completamente nuevas.

Panorama del desarrollo de vacunas

Las vacunas son muy distintas de los medicamentos: las primeras son macromoléculas enormemente complejas u organismos enteros, diseñadas para estimular el sistema inmunitario de forma que pueda combatir los patógenos de las diversas enfermedades, mientras que la mayoría de medicamentos son pequeñas moléculas que inhiben directamente los procesos de la enfermedad. La I+D de vacunas, al igual que el desarrollo de medicamentos, implica recorrer una serie de fases cada vez más costosas, desde la investigación en el laboratorio hasta los ensayos clínicos a gran escala y

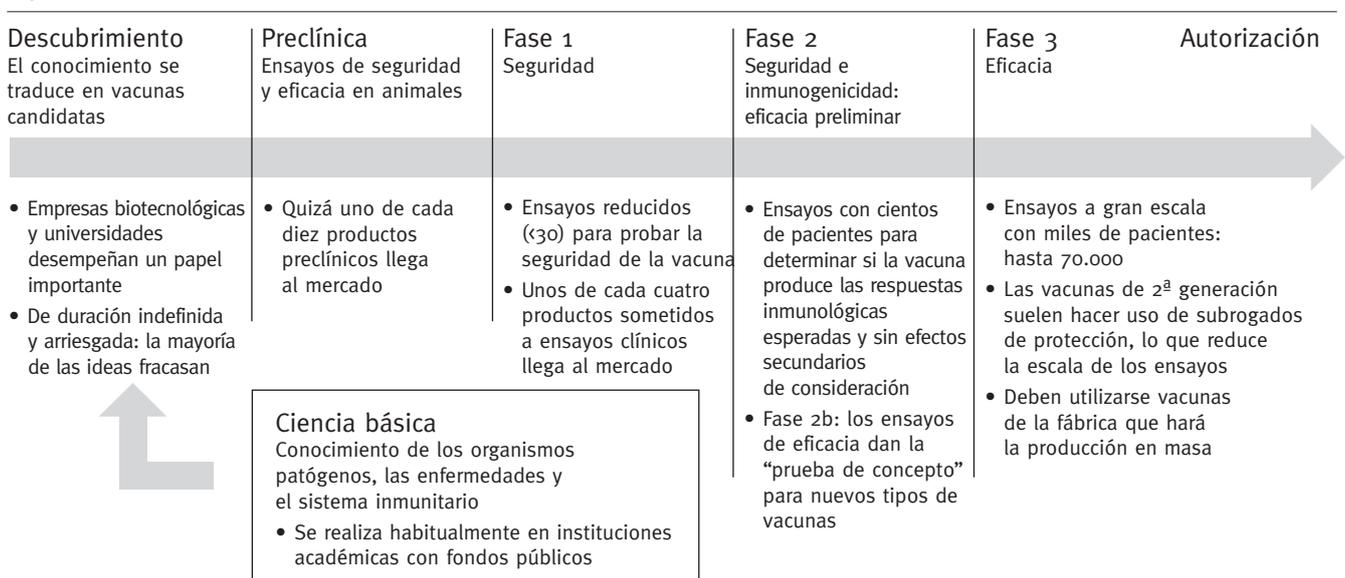
el desarrollo de procesos de fabricación. Los productos candidatos a vacunas pueden fracasar en cualquiera de estas fases, haciendo de la I+D una empresa de alto riesgo. Aproximadamente una cuarta parte de los productos sometidos a ensayos clínicos llega a comercializarse. La Figura 3 muestra un esquema del proceso de I+D de las vacunas.

Aunque en la actualidad es principalmente la industria farmacéutica –sobre todo unas pocas compañías multinacionales– quien se encarga de llevar a cabo las últimas etapas de desarrollo de las vacunas, el sector público desempeña un papel de enorme importancia. La mayor parte de la investigación básica se realiza en universidades y laboratorios públicos³⁸ que contribuyen en muchos casos a hacer descubrimientos. Las empresas biotecnológicas también cobran importancia en las primeras etapas de I+D. La capacidad de I+D de los proveedores emergentes en los países en vías de desarrollo está creciendo rápidamente, y los fabricantes del sector público siguen teniendo relevancia en varios países de rentas medias como Brasil, India, China, Indonesia y México. Históricamente, el sector público también desempeñó un papel decisivo en el desarrollo de vacunas en EE UU y Europa. En concreto, el Ejército estadounidense desarrolló varias vacunas importantes. La recuperación de la capacidad del sector público para desarrollar y someter las vacunas que se necesitan a ensayos clínicos podría ser uno de los objetivos de las estrategias de salud pública.

Autorización de las vacunas

Al igual que sucede con los medicamentos, las vacunas deben ser autorizadas por organismos reguladores nacionales que exigen pruebas de eficacia (en este caso, la prevención de infecciones o enfermedades), seguridad y calidad, además del seguimiento de unas

Figura 3: Fases de la I+D de vacunas



buenas prácticas de fabricación (BPF). Las nuevas vacunas desarrolladas por las grandes multinacionales suelen ser autorizadas primero por la FDA en EE UU o la EMEA en la UE, mientras que las producidas por empresas de los países en vías de desarrollo suelen ser aprobadas en primera instancia por sus propios organismos reguladores.

Los fabricantes tanto de países desarrollados como en vías de desarrollo que quieran vender sus productos en estos últimos (fuera de sus propios mercados nacionales) también deben recibir la precalificación de la OMS. La precalificación, requisito necesario para la compra por parte de las agencias de la ONU, incluidas Unicef y la OPS, tiene la finalidad de garantizar que las vacunas utilizadas por los servicios nacionales de inmunización sean seguras y eficaces para las poblaciones y que su envasado y presentación sean apropiados. La normativa de la OMS es rigurosa pero distinta de las fijadas por la FDA y la EMEA. Por tanto, el proceso de precalificación es una alternativa clave para la aprobación por parte de un organismo regulador de un país rico.

Para que una vacuna pueda ser sometida a la precalificación, el organismo regulador del país de fabricación debe estar reconocido como tal por la OMS. El fortalecimiento de estos organismos reguladores, especialmente en los países exportadores clave, es por tanto fundamental en toda estrategia basada en gran medida en los proveedores emergentes.

Algunos aspectos a destacar:

1) Para demostrar la eficacia de una vacuna o un tipo de vacuna totalmente nueva hay que llevar a cabo extensos ensayos controlados con uso de placebos para comparar las tasas de infección o morbilidad en personas que reciben la vacuna con el grupo placebo. Es posible que los fabricantes de vacunas más recientes contra una misma enfermedad, basadas en el mismo mecanismo de protección, no tengan que realizar ensayos para demostrar una menor incidencia. Si un estudio de ensayos previos ha establecido lo que se llama un subrogado de protección (un nivel de respuesta inmunológica a la vacuna por encima del cual las personas quedan protegidas), los organismos reguladores aceptarán las pruebas de que la nueva vacuna produce ese nivel de protección de manera consistente en lugar de exigir datos de incidencia. De este modo, y en determinados casos, es posible realizar ensayos mucho más reducidos.

2) Los estándares de seguridad para las vacunas se han vuelto rigurosos hasta rayar casi lo absurdo en las últimas décadas, sobre todo en EE UU, debido en parte a que a la población de los países de rentas altas no les preocupan especialmente las enfermedades que las vacunas han de prevenir. Como consecuencia, ya no existe la sensación de que los riesgos de seguridad

deben equilibrarse con los beneficios. Si bien desde la perspectiva de la salud pública esta visión puede ser desafortunada en EE UU y Europa, plantea un problema mucho más grave para los países en vías de desarrollo, que podrían establecer dicho equilibrio de manera diferente pero descubrir que es técnica y políticamente problemático establecer un estándar de seguridad distinto al que se utiliza en EE UU y la UE.

El caso de excesivo rigor normativo más conocido es el de RotaShield, la vacuna del rotavirus de Wyeth, aprobada en EE UU en 1998. Fue retirada del mercado un año más tarde, después de que quince niños desarrollaran intususcepción, un efecto secundario grave. El resultado fue que los países en vías de desarrollo, en los cuales se calcula que la infección por rotavirus mata a más de medio millón de niños cada año, se mostraron reacios también a utilizar RotaShield. Un estudio reciente llevado a cabo por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE UU (CDC, en sus siglas en inglés) demostró que el número de vidas salvadas en países con alta incidencia del virus por una vacuna como RotaShield sería mucho mayor que el número de nuevos casos fatales de intususcepción.³⁹

El resultado de un excesivo rigor normativo no es sólo que una vacuna determinada no llegue al mercado, sino también que todas las vacunas sean más caras. Los desarrolladores de la siguiente generación de vacunas del rotavirus tuvieron que llevar a cabo ensayos a una escala sin precedentes para descartar este efecto secundario extremadamente raro (GSK realizó ensayos con 61.000 niños). En general, los fabricantes de vacunas son conscientes de que unos efectos secundarios demasiado raros para ser detectados en ensayos de escala ordinaria podrían ocasionar la retirada de sus vacunas del mercado.

3) Al igual que sucede con los fármacos, no existe una ruta normativa completamente satisfactoria para nuevas vacunas que no tienen salida en EE UU o Europa. Pese a que el programa de precalificación de la OMS funciona bien para vacunas mejoradas o de continuación, la mayoría de los organismos normativos de los países en vías de desarrollo siguen careciendo de la capacidad necesaria para valorar de manera rigurosa vacunas totalmente nuevas. Una alternativa es el nuevo procedimiento de la EMEA, el Artículo 58, según el cual la agencia ofrecerá un “dictamen” sobre una vacuna que no vaya a ser comercializada en Europa. Esta ruta es la que seguirá GSK y la Iniciativa para la Vacuna de la Malaria (MVI, en sus siglas en inglés) con la vacuna de la malaria RTS,S. La FDA ha anunciado un programa parecido. A largo plazo, la mejor solución es reforzar la capacidad de los organismos reguladores en los países en que se utilizarán nuevas vacunas, así como en India, Brasil o China, que tienen capacidad para fabricar y, cada vez más, pueden desarrollar nuevas vacunas para

los países en vías de desarrollo. Una ruta prometedora es la armonización o incluso la consolidación de la regulación a escala regional. Un ejemplo es la utilización del organismo regulador de Sudáfrica (Consejo de Control de Medicamentos de Sudáfrica) como referente en la región.

El coste de la I+D

Los costes de cada una de las fases de desarrollo de las vacunas varían enormemente, dependiendo de la complejidad científica, la tecnología, la escala de los ensayos y el tipo de empresa encargada de su desarrollo. En la Tabla 2 se muestran los rangos de coste para cada fase.

Aunque el gasto real en una vacuna autorizada para su comercialización puede determinarse a posteriori sumando los costes de cada fase de la I+D, este método subestima el coste real de la I+D de vacunas (y el probable coste para el desarrollo de una vacuna nueva) porque no tiene en cuenta el coste de un posible fracaso: es decir, los gastos en candidatos a vacunas que no llegaron al mercado. Si se toma en cuenta el riesgo de fracaso en cada una de las fases, se obtiene la fórmula siguiente para calcular el gasto medio total en el desarrollo clínico de cada producto autorizado para su comercialización:

$C = (C_1 + C_2 * P_1 + C_3 * P_1 * P_2) / (P_1 * P_2 * P_3)$, donde C_1 , C_2 , C_3 y P_1 , P_2 y P_3 son los costes y las probabilidades de éxito de las distintas fases de los ensayos clínicos. La fórmula se puede ampliar fácilmente para incluir las fases de descubrimiento, preclínicas y de autorización.

Utilizando esta fórmula y las probabilidades y rangos de coste indicados en la Tabla 2, se llega a una estimación del coste total de la I+D, ajustado para incorporar los riesgos, de entre 135 y 350 millones de dólares, sin incluir la investigación básica o el coste de construcción de una fábrica.

Estas estimaciones son, en el mejor de los casos, promedios aproximados. Es de esperar que las vacunas de alta complejidad como las de la malaria o la tuberculosis (y, desde luego, la del VIH) cuesten más, mientras que el desarrollo de vacunas más fáciles de producir o que se basan fundamentalmente en vacunas ya autorizadas costará mucho menos, pues los ensayos serán quizás de menor escala y las probabilidades de

éxito de cada una de las etapas, mucho mayor. Los costes de descubrimiento son particularmente variables, puesto que es una fase que puede ser rápida para nuevas versiones de vacunas existentes, pero de duración indeterminada para la investigación de clases de vacunas totalmente nuevas.

Un último aspecto a tener en cuenta a la hora de calcular el coste de la I+D es el coste del capital. Las empresas de desarrollo del sector privado, que deben obtener fondos en los mercados de capitales para financiar el desarrollo de las vacunas, tienen en cuenta el precio de esta financiación capital (básicamente el tipo de interés) a la hora de calcular el coste total de la I+D.⁴² Los gobiernos y las fundaciones no contabilizan estos gastos de la misma manera, aunque una contabilidad rigurosa del coste real para el sector público debería incluir, al menos, el coste del endeudamiento público.

Modelos alternativos de I+D

El sistema actual de la I+D farmacéutica, basado en la búsqueda de beneficios, ha funcionado relativamente bien para producir vacunas nuevas, aunque cada vez más caras, para los grandes mercados de los países desarrollados. Pero no es el adecuado para producir vacunas de enfermedades que afectan principalmente a los países de rentas bajas y medias, cuyos mercados no ofrecen la renta suficiente para motivar la inversión en I+D a la escala necesaria. Éste es un problema ampliamente reconocido para el cual se han propuesto diversas soluciones, algunas de las cuales se están probando. Por otra parte, es un sistema que adolece de importantes deficiencias, incluso en el caso de enfermedades que afectan tanto a países desarrollados como en vías de desarrollo, como la neumocócica o el VPH. Ya que las vacunas de estas enfermedades se desarrollan pensando principalmente en los mercados del mundo desarrollado, es posible que no resulten adecuadas para los países de rentas bajas y medias, por la diferencia en la incidencia de los distintos serotipos de la enfermedad y por la necesidad, en la mayoría de los casos, de presentaciones distintas.⁴³ Y, lo que es más importante, si bien las vacunas nuevas pueden resultar muy caras de fabricar, una estrategia de I+D que hubiera tenido en cuenta desde el principio los costes habría dado lugar a vacunas mucho más baratas e igualmente útiles.

Tabla 2: Coste aproximado de la I+D (en millones de dólares)⁴⁰

Fase	Descubrimiento ⁴¹ y preclínica	Fases 1 y 2	Fase 3	Autorización	Total
Coste	5 - 15	4 - 10	50 - 120	2 - 3	60 - 145
Probabilidades de éxito	40%	33%	75%	N/A	10%
Coste ajustado según el riesgo					135-350

Por tanto, en teoría, unos modelos alternativos de I+D de vacunas facilitarían la producción de nuevas vacunas para las enfermedades “olvidadas” de los países en vías de desarrollo, así como de versiones de vacunas existentes más adecuadas para las necesidades y circunstancias de dichos países. Algunos de los modelos propuestos están diseñados para cubrir brechas específicas en el sistema actual de la I+D farmacéutica, mientras que otros aspiran a una transformación más radical, que ajustaría la inversión en I+D a las necesidades de salud pública y eliminaría muchas de las desviaciones existentes en el sistema actual. Este apartado incluye un breve análisis de algunos de estos modelos.

Para compensar la ausencia de inversión empresarial en I+D en el campo de las enfermedades olvidadas, la mayoría de las soluciones proponen la financiación pública o filantrópica, pero ésta puede llegar de formas diversas. Las subvenciones directas a universidades, investigadores del sector público o empresas para que realicen I+D se denominan mecanismos de financiación *push*: pagan directamente la I+D o reducen los costes o riesgos de los fabricantes de productos comerciales. Los mecanismos de financiación *pull*, en cambio, buscan incrementar los premios al desarrollo de un fármaco o vacuna con la esperanza de animar a los fabricantes, normalmente empresas privadas, a invertir recursos propios en I+D. (Los mercados del mundo industrializado pueden considerarse en sí mismos un potente mecanismo *pull*, sobre todo cuando el premio a los innovadores es aún mayor, gracias a la exclusividad comercial temporal que confieren las patentes). Aunque los mecanismos *push* siguen siendo el pilar básico de la financiación de la I+D en enfermedades olvidadas, en los últimos años se han consolidado o propuesto varios mecanismos *pull* novedosos. Los apartados siguientes analizan diversos modelos de financiación prometedores.

Así como la financiación es fundamental para toda estrategia que busque fomentar la I+D en el campo de las enfermedades olvidadas, el acceso a la tecnología es igualmente crucial. El último apartado esboza algunas ideas al respecto.

Financiación *push*

Además de la financiación pública de las investigaciones universitarias, el modelo más importante con que gobiernos y fundaciones intentan impulsar el desarrollo de vacunas para los países en vías de desarrollo son las alianzas para el desarrollo de productos o ADP. Las ADP de vacunas, como la Iniciativa para la Vacuna de la Malaria (MVI), la Fundación Global Aeras para la Vacuna de la Tuberculosis y la Iniciativa internacional para la Vacuna del Sida, canalizan la financiación de gobiernos y fundaciones donantes, en especial la Fundación Gates, hacia una cartera de alianzas con universidades y farmacéuticas y biotecnológicas para el descubri-

miento y el desarrollo clínico. Las ADP tienen gran aceptación tanto por los donantes como por la industria, pero aún es pronto para saber si tendrán éxito a largo plazo, pues hasta la fecha este mecanismo no ha producido ninguna vacuna autorizada comercialmente. La Iniciativa para la Vacuna de la Malaria (MVI) puede servir como ejemplo de una ADP de vacunas.

Iniciativa para la Vacuna de la Malaria (IVM)

La IVM, creada por PATH con fondos de la Fundación Gates, busca acelerar el desarrollo de vacunas de la malaria y garantizar su disponibilidad y accesibilidad. La IVM gestiona una serie de alianzas con universidades, empresas biotecnológicas, el Ejército de EE UU y las grandes farmacéuticas. Su candidato a vacuna más avanzado desde el punto de vista clínico es la RTS,S, un producto desarrollado originalmente por el Ejército estadounidense en los años ochenta y que ahora es propiedad de GSK. Después de varios ensayos de fase 2b, el producto se está probando en un ensayo de fase 3 de gran alcance en diversos países africanos. La IVM comparte el coste de estos ensayos con GSK, para lo cual se vale una ayuda de casi 200 millones de dólares de la Fundación Gates. A cambio, GSK se ha comprometido a fijar unos techos de precios en función del volumen producido, que no han sido revelados. Es difícil saber si estos precios diferirán sustancialmente de los que GSK habría fijado de haber desarrollado la vacuna sin la ayuda de la MVI.

Los ensayos llevados a cabo hasta la fecha parecen indicar que la RTS,S será en el mejor de los casos una vacuna imperfecta, con una eficacia de alrededor del 50% contra la enfermedad clínica y una cobertura de duración relativamente corta. Con todo, podría tener un impacto significativo, dada la enorme cantidad de víctimas de la malaria en África subsahariana.

El papel de la IVM en el desarrollo de la RTS,S ha sido esencialmente la subvención del desarrollo clínico realizado por GSK. Aunque resulta imposible saber con certeza el rumbo que habría tomado la vacuna sin esta subvención, es muy probable que el desarrollo se hubiera abandonado o ralentizado: GSK parecía haber puesto fin a su trabajo en la RTS,S hasta que la IVM empezó a compartir gastos.⁴⁴ Por lo general, las vacunas de la malaria tienen mercados modestos en los países ricos entre viajeros o turistas y efectivos de las fuerzas militares. Es decir, la RTS,S no tendrá salida comercial fuera de África. Pero GSK obtendrá un importante beneficio indirecto de los ensayos de la RTS,S porque la vacuna incluye un nuevo adyuvante susceptible de ser utilizado en otras vacunas con mayor salida.

La IVM se unió al proyecto de la RTS,S cuando ya estaba avanzado, por lo que apenas influyó en el diseño del candidato o en el suministro de la tecnología necesaria. Por tanto, no estaba en posición de elegir

un socio para el desarrollo ni de influir en los costes de producción. Pero dada la dificultad de desarrollar una vacuna de la malaria –un desafío que ha vencido a los investigadores durante décadas–, la colaboración con GSK en la RTS,S era la única opción posible para conseguir una vacuna autorizada en los próximos diez años. La IVM colabora con más socios en otros proyectos de I+D, pero todos ellos se encuentran en las etapas iniciales y no tienen el éxito asegurado.

Proyecto de la Vacuna de la Meningitis (PVM)

El Proyecto de la Vacuna de la Meningitis (PVM) es un modelo de desarrollo de vacunas para países en vías de desarrollo interesante. Desarrolla una vacuna de características específicas adaptadas a una población determinada y a un coste módico, y desde el principio incluye cláusulas que garantizan un acceso sostenible. Aunque es parecido a las ADP de vacunas de mayor tamaño, su modelo difiere en diversos aspectos.

El PVM fue creado en 2001 por PATH y la OMS para desarrollar una vacuna efectiva y asequible con la que combatir la epidemia de meningitis bacteriana, causada principalmente por cepas del *Neisseriameningitidis* (meningococo) del grupo A, prevalente en el cinturón de la meningitis africano.⁴⁵ Aunque las vacunas de polisacáridos llevan muchos años en el mercado, la duración de la protección es limitada y no resultan eficaces en niños de muy corta edad.⁴⁶ Las llamadas vacunas conjugadas, como la producida por Sanofi, en teoría solucionan estas desventajas. Pero la vacuna conjugada tetravalente de Sanofi para las cepas ACYW (cuatro vacunas conjugadas en lugar de una) tiene un coste de producción más alto. Incluso a un precio muy reducido, seguiría siendo mucho más cara que una vacuna monovalente.

Después de identificar la tecnología de conjugación adecuada, de obtener la autorización de la FDA de EE UU y de negociar con posibles socios industriales, el PVM llegó a un acuerdo con la compañía Serum Institute of India (SII) para la producción de la nueva vacuna conjugada monovalente de la meningitis A a un precio asequible para el mercado africano. A cambio de una serie de compromisos de precio y suministro, SII se benefició de la transferencia de tecnología y de *know-how*. PATH financió los ensayos clínicos.

El proyecto ha logrado notables avances. En diciembre de 2009, el organismo regulador de India autorizó la comercialización de la vacuna conjugada de la meningitis A. Por otro lado, ya ha comenzado el proceso de precalificación de la OMS. Está previsto que se introduzca en Burkina Faso como medida de salud pública a finales de 2010.

Se calcula que los costes totales de I+D de esta vacuna ascienden a unos 60 millones de dólares, sin contar el

coste de la fábrica. SII ha invertido unos 15 millones de dólares en el proyecto.

El modelo del PVM difiere en algunos aspectos del de otras ADP de mayor tamaño:

- Centrado en el bajo coste. Las consultas realizadas al inicio del proyecto establecieron que para garantizar el acceso a largo plazo, una vacuna no debería costar más de 0,50 dólares por dosis. El PVM subrayó este requisito en las negociaciones con los fabricantes de vacunas. El acuerdo entre SII y el PVM es notable también por su transparencia: aunque todas las ADP incluyen cláusulas que garantizan el acceso en los acuerdos con los socios industriales, no suelen hacerse públicas.
- Centrado en un candidato y un proveedor únicos. A diferencia de la mayoría de alianzas para el desarrollo de productos, que gestionan una cartera de candidatos a vacunas, el PVM se centró en un único candidato y en SII como único proveedor. La probabilidad relativamente alta de éxito en la producción de una vacuna conjugada monovalente redujo el riesgo en comparación con la vacuna de la tuberculosis o la de la malaria, en que los riesgos de fracaso en la I+D son elevados.
- Alianza con un proveedor emergente. La elección de un proveedor emergente fue fundamental para alcanzar el objetivo de bajo coste, en parte porque el acceso a la tecnología y la visibilidad asociada al proyecto hicieron más atractiva la alianza para SII que para una multinacional. Además, la producción orientada a los mercados de los países en vías de desarrollo, de alto volumen pero escaso margen, se ajustaba al modelo de negocio de SII.
- Transferencia tecnológica del sector público. La transferencia de una licencia no exclusiva de una tecnología de conjugación adecuada a través de la Oficina de Transferencia de Tecnología de los Institutos Nacionales de Salud de EE UU (INH, en sus siglas en inglés), junto con la transferencia activa de *know-how* fue vital para el éxito del proyecto.

En gran medida, estas opciones fueron posibles porque ya se habían desarrollado varias vacunas conjugadas meningocócicas. Además, se conocían bien tanto las tecnologías como los subrogados de protección de la meningitis A. Todo esto hizo que centrarse en un único candidato fuera una apuesta razonable, permitió que se considerara a los proveedores emergentes como socios de fabricación y mantuvo los costes relativamente bajos. El modelo del PVM es, por tanto, especialmente adecuado para el desarrollo de versiones adaptadas de vacunas basadas en tecnologías establecidas, como sucede con las vacunas del rotavirus, la neumocócica y la del VPH. Por otra parte, el desarrollo de las vacunas

del sida, la tuberculosis y la malaria es mucho más difícil y seguramente precisan modelos distintos.

Se están estudiando otras formas de financiación *push* para el desarrollo de vacunas, como nuevos fondos que agruparían los recursos de donantes para su distribución entre las distintas ADP y posiblemente también empresas, propuestas de recurrir a los mercados de bonos para recabar financiación a largo plazo para las ADP y la aplicación de gravámenes a las transacciones de divisas o impuestos a las transacciones financieras.

Una alternativa al modelo de ADP de colaboración con el sector privado subvencionada con fondos públicos sería recuperar la capacidad del sector público para desarrollar y probar vacunas. El sector público y, de manera destacada, el Instituto de Investigación del Ejército Walter Reed, en EE UU, desempeñó un papel fundamental en el desarrollo de diversas vacunas importantes, como las de la gripe, las paperas y la meningitis, sobre todo en los años posteriores a la Segunda Guerra Mundial.⁴⁷

Financiación *pull*

Un ejemplo sencillo de financiación *pull* es GAVI. Gracias a los fondos de miles de millones de dólares que recibe de los donantes, envió a la industria la señal de que los países más pobres podían convertirse en un mercado viable. Sin embargo, la presencia de este mercado subvencionado, pero cuyos márgenes siguen siendo bajos, no basta para impulsar el desarrollo de vacunas nuevas y sofisticadas. Eso sí, ha acelerado la introducción de vacunas mejoradas por parte de los proveedores emergentes.

Compromisos de mercado avanzado (CMA)

Aunque el CMA piloto para las vacunas neumocócicas es, en esencia, un mecanismo de compra, lo cierto es que en un principio los CMA se pensaron como una forma de estimular el desarrollo de nuevas vacunas para los países en vías de desarrollo mediante la creación de un mercado artificial lo suficientemente grande para impulsar la inversión privada en I+D. Si se creara un segundo CMA –y de hecho ya han comenzado las negociaciones entre GAVI, el Banco Mundial y determinados donantes–, es probable que buscara poner a prueba la validez de este mecanismo para vacunas en fases más tempranas de desarrollo. Los enormes obstáculos científicos que aún han de salvarse para desarrollar vacunas del VIH hacen de éstas una opción poco atractiva. Esto deja como favoritas a las vacunas de la malaria y la tuberculosis, aunque también hay espacio para otras enfermedades.⁴⁸ De hecho, el comité de expertos que eligió las vacunas neumocócicas para el primer CMA sugirió que debería optarse por la malaria en caso de formarse un segundo CMA.

Al menos en teoría, los CMA son una solución elegante para el problema de falta de inversión del sector privado en vacunas para los países en vías de desarrollo y que no tienen una gran salida. Pero un CMA para una fase temprana de desarrollo tendría que afrontar retos graves, ajenos al CMA para la vacuna neumocócica.⁴⁹ En primer lugar, las características de un CMA para las fases tempranas son difíciles de determinar, sobre todo su tamaño, ya que los costes, riesgos y beneficios potenciales no pueden calcularse con precisión y tampoco se conoce ni la identidad ni el número de posibles competidores. En segundo lugar, no está claro que un CMA resulte atractivo para los laboratorios universitarios o las empresas biotecnológicas, cuya participación en la I+D es más necesaria en las etapas iniciales. En tercer lugar, al ser un mecanismo intrínsecamente competitivo, el CMA podría interferir con las redes de colaboración e intercambio de información creadas por las ADP y otros donantes que financien la I+D para enfermedades olvidadas. Por último, y tal vez sea la razón más importante, un CMA de este tipo tendría que ser muy grande para atraer una inversión significativa, tanto que sería políticamente inviable. Las elevadísimas tasas de descuento aplicadas por la industria, junto con el largo plazo de lanzamiento al mercado y los enormes riesgos que entraña todo el proceso, significan que sólo la perspectiva de grandes beneficios llevaría a las empresas a invertir por razones puramente comerciales.⁵⁰

Por todas estas dificultades, los CMA por sí solos no son un mecanismo práctico para impulsar la I+D de vacunas difíciles en su fase inicial de desarrollo o en aquellas que hayan de superar importantes barreras científicas. Aun así, sí podrían desempeñar un papel relevante como complemento a la financiación de la investigación por parte del sector público, las ADP y otros mecanismos de financiación *push*. Algún tipo de garantía de que los donantes pagarían un precio razonable, suficiente al menos para cubrir el coste de construcción de la fábrica, la fabricación y los ensayos de fase 3, ayudaría a facilitar la transferencia del desarrollo de las vacunas de los investigadores del sector público o las ADP a aquellas empresas capaces de lanzar nuevas vacunas al mercado, una vez superados los principales obstáculos. Los CMA bien diseñados podrían desempeñar un papel relevante en las vacunas en fase intermedia o las menos complejas, es decir, aquellas que hayan demostrado potencial en los ensayos de eficacia preliminares o cuyo parecido con vacunas existentes garanticen su éxito.

Vales de revisión prioritaria de la FDA

Según este nuevo programa de EE UU, lanzado en 2008, toda organización que obtenga la aprobación de la FDA para un nuevo fármaco o vacuna de alguna de las enfermedades olvidadas, incluidas en una lista previamente definida, podrá optar a un vale de revisión

prioritaria (VRP) que da derecho al titular a una revisión rápida de la solicitud de aprobación de otro medicamento nuevo. El vale es transferible: se puede vender a otra organización para que lo use. Como la revisión prioritaria permite que un nuevo producto se comercialice más rápidamente –y por tanto amplía su periodo de exclusividad comercial–, el vale podría aumentar significativamente los ingresos de un fármaco de éxito: un estudio calculó que los vales podrían tener un valor de hasta 300 millones de dólares.⁵¹ En teoría, por tanto, la posibilidad de obtener un VRP podría ser un poderoso incentivo para que las empresas inviertan en I+D para enfermedades olvidadas. Al igual que los CMA o los premios, el VRP es un mecanismo *pull* dirigido principalmente a impulsar la I+D para enfermedades olvidadas en la industria farmacéutica comercial. Hasta ahora se ha concedido un único VRP para el fármaco combinado antipalúdico Coartem de Novartis. Como Coartem ya lleva varios años en los mercados fuera de EE UU, en este caso el VRP no premió la nueva I+D para enfermedades olvidadas.

Aún es pronto para saber si los VRP serán un incentivo eficaz al desarrollo de vacunas para enfermedades olvidadas. Un fallo importante en la normativa de los VRP es que no incluye cláusulas de acceso: las empresas no están obligadas a fabricar o distribuir los productos, a suministrarlos a los países en vías de desarrollo a precios asequibles o permitir la oferta de genéricos.

Premios a la innovación

El sistema actual de la I+D farmacéutica depende principalmente de los elevados precios aplicados en los mercados de los países ricos, basados en la exclusividad comercial que confieren las patentes para cubrir el coste de la I+D. Aunque este sistema ha supuesto un poderoso incentivo para el desarrollo de algunas vacunas importantes, distorsiona tanto las prioridades de I+D (las orienta hacia productos con gran salida) como los precios (se mantienen muy por encima del coste marginal de producción). Algunos defensores del acceso a las vacunas han propuesto un sistema de premios de elevada cuantía para nuevos fármacos y vacunas como solución a ambos problemas. Los incentivos podrían vincularse a los beneficios sociales haciendo que su cuantía sea proporcional a la mejora de la salud pública, mientras que se maximizarían el acceso (y la eficiencia económica) fijando o exigiendo precios ajustados al coste marginal. Por tanto, los premios son un mecanismo *pull* que permite que el coste de la I+D se desvincule del precio del producto. Los premios provendrían de un fondo público de elevada cuantía, que sería dotado con regularidad. Knowledge Ecology International (KEI) fue la primera en desarrollar estas ideas;⁵² una propuesta más reciente denominada Fondo para el Impacto en la Salud (Health Impact Fund) parte de la propuesta de KEI, pero incorpora ciertas diferencias.⁵³

Si los premios se implantaran y gestionaran con éxito, permitirían una reforma integral del sistema de la I+D farmacéutica, al vincular la inversión en ésta a las necesidades de salud pública y reducir los precios de nuevos fármacos. La implantación a gran escala de estas ideas choca con grandes retos políticos, financieros y prácticos. Pero su potencial es tal que deberían ser probadas a pequeña escala.

Los premios basados en la concesión de licencias abiertas y la competencia de productos genéricos para garantizar precios reducidos afrontan otros retos, sobre todo en el caso de las vacunas. En primer lugar, la eliminación de las barreras que suponen las patentes no bastará en muchos casos para permitir producir versiones de nuevas vacunas a los nuevos fabricantes: se necesitarían también un mecanismo para la transferencia de *know-how* y una regulación simplificada. En segundo lugar, los mercados de algunas de las vacunas nuevas podrían ser demasiado pequeños como para atraer a múltiples proveedores, incluso si un fondo de patentes y la transferencia de *know-how* lograran reducir sustancialmente el coste de la I+D para fabricantes de versiones. Si la concesión de licencias abiertas y la oferta de productos genéricos competitivos no fueran factibles, los premios tendrían que incluir mecanismos para garantizar precios bajos y la oferta, como el compromiso por parte de los fabricantes, avalado financieramente, de fabricar la vacuna en cantidad suficiente y a un precio asequible.

Acceso a la tecnología

La financiación de la I+D, ya sea a través de subvenciones o mecanismos *pull* como los CMA o los premios, sirve para compensar la ausencia de beneficios comerciales, sobre todo en el caso de las vacunas complejas que necesitan principalmente los países de rentas bajas. Pero un mayor acceso a la tecnología aceleraría enormemente la entrada de nuevos proveedores en los mercados de vacunas existentes y aumentaría la capacidad de las empresas de los países en vías de desarrollo para contribuir al desarrollo de nuevas clases de vacunas. La sofisticación tecnológica de algunos proveedores emergentes crece rápidamente, pero este proceso podría acelerarse mediante mecanismos novedosos, sobre todo en el caso de determinadas vacunas.

El Proyecto de la Vacuna de la Meningitis (PVM) es un ejemplo de dos modelos de transferencia de tecnología muy útiles. Por una parte, demuestra la importancia de vincular la transferencia de tecnología a la concesión de licencias de patentes: la licencia de la tecnología de conjugación de los Institutos Nacionales de Salud de EE UU (INH) habría sido mucho menos útil sin la transferencia de *know-how*. La idea de vincular patentes de vacunas y *know-how*, tal vez como una especie de fondo de patentes ampliado, ha sido formulada por la asociación Universidades Aliadas para los Medica-

mentos Esenciales,⁵⁴ así como por Anthony So, de la Universidad Duke, en su concepto de “fondo fiduciario de tecnología”.⁵⁵ Por otra parte, el PVM pone de manifiesto el valor de la financiación de los donantes para que la transferencia de tecnología sea la correcta. Otro proyecto de PATH financiado por la Fundación Gates, el Proyecto de la Vacuna Neumocócica, ayuda a los proveedores emergentes a desarrollar vacunas contra esta enfermedad, aptas para los países en vías de desarrollo.

A veces, las grandes empresas también transfieren tecnología a fabricantes de los países en vías de desarrollo. El acuerdo entre GSK y la empresa estatal brasileña BioManguinhos para la nueva vacuna neumocócica es un ejemplo destacado. Pero esto sucede únicamente cuando las compañías propietarias de la tecnología lo consideran de interés comercial, por ejemplo cuando la transferencia de tecnología es un requisito para la entrada en mercados potencialmente lucrativos.

Como alternativa a la transferencia bilateral de tecnología a empresas individuales, la OMS y el Instituto Holandés de Vacunación (NVI) están creando un centro de tecnología para las vacunas de la gripe que permitirá que muchos fabricantes adquieran el *know-how* y los materiales necesarios.⁵⁶ El NVI también desempeñó un papel importante en el desarrollo de vacunas que contienen Hib por parte de fabricantes indios.

Resumen de las dificultades de I+D

- El sistema actual de I+D, basado en el mercado, no ha conseguido desarrollar vacunas para enfermedades como la tuberculosis y la malaria, que afectan a un gran número de personas, ni tampoco vacunas para el dengue o la meningitis A, con mercados más pequeños. Además de nuevas vacunas, se necesitan también versiones mejoradas, más baratas y más adecuadas de las vacunas existentes.
- Aunque ha habido avances y una serie de iniciativas prometedoras, estos esfuerzos siguen dependiendo excesivamente de las multinacionales establecidas, que financian y dirigen la mayor parte de la I+D en las fases finales de desarrollo de las vacunas. Existe un gran margen para explotar y ampliar la capacidad de los países en vías de desarrollo para desarrollar las vacunas necesarias.
- Una gran parte de la tecnología de vacunas se desarrolla inicialmente en entidades gubernamentales y académicas, pero la licencia de estos inventos se suele conceder a las grandes farmacéuticas para que los utilicen en productos destinados a los países ricos.
- Se necesitan nuevos mecanismos para apoyar la transferencia de tecnología y financiar el desarrollo de vacunas.

Conclusiones y objetivos de políticas de salud

Garantizar el acceso de los países en vías de desarrollo a las nuevas vacunas existentes y estimular la I+D de vacunas necesarias y mejor adaptadas plantea hoy en día dos enormes retos de salud pública. Es el momento de concienciar a defensores de la salud pública, donantes y gobiernos sobre el tema de las vacunas, aprovechando el impulso creado por los esfuerzos en marcha para garantizar el acceso a medicamentos.

Los proveedores emergentes son fundamentales para un mayor acceso a las vacunas

El reciente desarrollo de tres nuevas vacunas de suma importancia puede ayudar a evitar millones de muertes en los países en vías de desarrollo en los próximos años. Sin embargo, GAVI no podrá proporcionar estas nuevas vacunas a los países más pobres a no ser que los precios bajen radicalmente y consiga resolver su difícil situación financiera, causada en parte por los elevados precios de las vacunas. Ha quedado de manifiesto que una demanda previsible, por sí sola, no es suficiente para acelerar la entrada de nuevos productores en el mercado y reducir así los precios.

Por tanto, hay que centrarse más en velar por que los fondos de los donantes se utilicen para reducir de manera proactiva los precios de las vacunas. Mientras tanto, los donantes han de resolver urgentemente la crisis de financiación de GAVI inyectando nuevos fondos. Ya se ha pensado en una alternativa alarmante e inaceptable, por la cual en el largo plazo se introducirán menos vacunas en menos países.

Para los países de rentas medias, no beneficiarios de GAVI, los precios diferenciales aplicados por las compañías han mostrado sus limitaciones, ya que han conducido a un racionamiento de las vacunas más recientes. A la espera de que un aumento de la competencia haga caer los precios, habrá que presionar a las empresas para que bajen los precios que aplican a los países de rentas medias. La ampliación de los precios negociados por GAVI a los países que han dejado o dejarán de recibir su ayuda será un parte fundamental de esta estrategia. De lo contrario, estos países deberán elegir entre el recorte del presupuesto asignado a otras prioridades de salud o sencillamente no introducir las nuevas vacunas. Al mismo tiempo, se les debe animar a estudiar oportunidades para negociar colectivamente precios reducidos, como sucede con el mecanismo de adquisición conjunta del Fondo Rotatorio de la OPS. Otra opción a estudiar sería la exportación regional de vacunas fabricadas por empresas estatales, como la brasileña BioManguinhos.

Acelerar la entrada en el mercado de productos competitivos es vital para empujar los precios a la

baja. Además, se aumenta así el acceso a las vacunas en los países en vías de desarrollo. Se necesita una inversión significativa en transferencia de *know-how* para superar las barreras que impiden a los proveedores emergentes entrar en el mercado. El modelo de centro de transferencia de tecnología utiliza plataformas de formación como alternativa a otras relaciones de transferencia de tecnología entre proveedores y receptores más típicas, y ya se ha utilizado con éxito en el contexto de la vacuna de la gripe. Este modelo centralizado debería utilizarse también para que los proveedores emergentes desarrollen vacunas necesarias. Las entidades públicas o financiadas con dinero público, como los institutos de vacunas de la UE, podrían ser una base idónea para estos centros de transferencia de tecnología.

Facilitar la entrada de los proveedores emergentes en los mercados exigirá también el desarrollo de mecanismos para superar las barreras de las patentes: se debe animar a las universidades y a los institutos de investigación públicos a que adopten políticas de concesión de licencias abiertas. Además, hay que asesorar a los países sobre cómo aprovechar al máximo las cláusulas de flexibilidad consagradas en el Acuerdo sobre los ADPIC. Las políticas de compra deben también alentar la competencia y no fortalecer el dominio de unos cuantos proveedores multinacionales.

Se necesitan modelos alternativos para cerrar la brecha de la I+D de vacunas

Por lo que respecta a la I+D, el sistema basado en el mercado no ha conseguido desarrollar las vacunas necesarias para enfermedades como la tuberculosis o la malaria. Tampoco versiones de vacunas existentes más asequibles y aptas para los países en vías de desarrollo, como vacunas que no necesiten refrigeración. Hay margen para aumentar el papel que juegan los proveedores emergentes en la I+D de vacunas. Los esfuerzos acometidos en esa dirección han tenido éxito.

Aunque son las instituciones gubernamentales y las universidades quienes llevan a cabo gran parte de la investigación básica para el desarrollo de vacunas, los descubrimientos se suelen ceder bajo licencia a las multinacionales farmacéuticas, que se encargan de finalizar el desarrollo de los productos. Estas compañías, a su vez, adaptan los productos a los mercados de los países desarrollados, donde pueden cobrar precios más elevados. Esto deja sin cubrir muchas necesidades de salud a nivel mundial. Para romper este patrón hay que alentar a las instituciones públicas a adoptar políticas de concesión de licencias más abiertas, de forma que los proveedores emergentes puedan fabricar productos adecuados a las necesi-

dades específicas de las poblaciones de los países en vías de desarrollo. Además, será crucial revisar la capacidad del sector público para que vuelva a jugar un papel decisivo en la I+D de vacunas.

Es igualmente necesario aumentar la inversión en una I+D sin ánimo de lucro para cubrir las necesidades de salud de los países en vías de desarrollo. La OMS está en una posición única para desempeñar un papel clave en este sentido, sobre todo en lo que respecta a su legitimidad para fijar prioridades. Además, los modelos diseñados para fomentar una I+D que responda a dichas necesidades deben contar con una financiación previsible y sostenible. Asimismo, se deberían negociar por anticipado las condiciones para un acceso asequible a los productos desarrollados.

Diversos mecanismos de I+D *push* y *pull* han mostrado resultados iniciales prometedores. Varios proyectos están ya próximos a hacer llegar vacunas a los niños de los países en vías de desarrollo, sobre todo el Proyecto de la Vacuna de la Meningitis (PVM) de PATH/OMS y el CMA para la vacuna neumocócica. El PVM ha sido un modelo de gran eficacia en cuanto a coste y resultados que ha dado pie a una adaptación innovadora de una vacuna existente. Debería ser imitado allí donde sea oportuno.

Por su parte, el CMA ha sido criticado por su excesivo coste y complejidad. Al final ha dado como resultado la producción de una vacuna que ya estaba en sus

etapas finales de desarrollo, en lugar de generar un producto innovador. Habrá que seguir de cerca la evolución de estos proyectos y estudiar cómo aplicar las lecciones aprendidas a proyectos de posibles candidatos en el futuro. A la vista de las dificultades del CMA actual, se debe actuar con cautela antes de embarcarse en uno nuevo. Si se toma en consideración un nuevo CMA, debería diseñarse como un verdadero mecanismo *pull* para la I+D de vacunas y no como un mecanismo de producción, como ha sucedido con el CMA para la vacuna neumocócica. También deben estudiarse las propuestas de premios para vacunas que salven la brecha de la I+D además de garantizar un acceso sostenible a precios asequibles.

GAVI va a revisar su estrategia este año, su décimo aniversario. Será de suma importancia para la organización incluir medidas que estimulen la competencia, encontrar mejores fórmulas de influir en la reducción de precios y apoyar mecanismos que fomenten tanto el desarrollo de nuevas vacunas como la adaptación de las existentes. Garantizar que todos los niños del mundo reciban nuevas vacunas vitales y mejor adaptadas es un reto que exigirá un firme compromiso de gobiernos, donantes y defensores de la salud pública por igual.

Abreviaturas y siglas

ADPIC

Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio

ADP

Alianza para el desarrollo de productos

BPF

Buenas prácticas de fabricación

CMA

Compromisos de mercado avanzado

CDC

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE UU

DTP

Vacuna de la difteria, tétanos, tos ferina

EMA

Agencia Europea del Medicamento

FDA

Agencia del Medicamento de EE UU

GAVI

Alianza Global para las Vacunas y la Inmunización

GSK

GlaxoSmithKline

Hib

Haemophilus influenzae tipo b

I+D

Investigación y desarrollo

IFFIm

Facilidad Financiera Internacional para la Inmunización

INH

Institutos Nacionales de Salud de EE UU

IVM

Iniciativa para la Vacuna de la Malaria

OMS

Organización Mundial de la Salud

OPS

Organización Panamericana de la Salud

PAI

Programa Ampliado de Inmunizaciones (Organización Mundial de la Salud)

PVM

Proyecto de la Vacuna de la Meningitis

Sida

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Unicef

Fondo de Naciones Unidas para la Infancia

VIH

Virus de inmunodeficiencia humana

VPH

Virus del papiloma humano

Glosario⁵⁷

Buenas prácticas de fabricación (BPF)

Sistema de calidad que establece cómo se han de elaborar y probar componentes farmacéuticos activos, diagnósticos, alimentos, productos farmacéuticos y aparatos médicos. Las BPF son directrices, pero también pueden tener carácter normativo en algunos países como EE UU.

Cofinanciación

Introducida por GAVI en 2007, consiste en que los países comparten el coste de las vacunas suministradas por la Alianza GAVI. La finalidad es velar por que los programas de inmunización sean sostenibles a largo plazo. Los países beneficiarios de las ayudas de GAVI se han agrupado según su capacidad de pago, y los niveles de financiación varían para los distintos grupos.

Compromiso de mercado avanzado (CMA)

Modelo de financiación innovador que brinda a las compañías farmacéuticas un incentivo para que desarrollen y produzcan nuevas vacunas mediante la creación de un mercado subsidiado para los productos necesarios. La subvención tiene por finalidad limitar el riesgo de la inversión de las farmacéuticas en productos para los mercados de los países en vías de desarrollo con una capacidad de compra limitada. Se abona cuando los países en vías de desarrollo (o los donantes en su nombre) compran a un precio fijado de antemano la vacuna después de que ésta haya cumplido determinadas especificaciones. La subvención cubre una cantidad de vacunas acordada. A partir de ahí, la vacuna se ofrece a los países a un precio a largo plazo, también preacordado pero más asequible (llamado “precio *tail* o final”). Se busca así garantizar el uso sostenido de la vacuna una vez concluida la duración de la subvención.

Enfermedad neumocócica

Está causada por la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, responsable de numerosas infecciones, desde una infección de oído relativamente leve hasta neumonía, meningitis y sepsis mortales. Aunque las infecciones neumocócicas graves pueden aparecer en cualquier momento de la vida de una persona, son los niños menores de dos años y las personas mayores quienes están expuestos a un mayor riesgo. La Organización Mundial de la Salud calcula que cada año mueren más de 1,6 millones de personas –entre ellas hasta un millón de niños menores de cinco años– por infecciones neumocócicas. En 2000 empezó a comercializarse una vacuna nueva segura y eficaz para niños menores de dos años, la conjugada neumocócica heptavalente. Dos vacunas neumocócicas más recientes y eficaces contra otros serotipos –las versiones 10-valente y 13-valente– llegaron al mercado en marzo de 2009 y febrero de 2010, respectivamente.

Facilidad Financiera Internacional para la Inmunización (IFFIm)

Nueva entidad multilateral de desarrollo creada para acelerar la disponibilidad de fondos previsibles y a largo plazo para programas de salud e inmunización. IFFIm se financia mediante subvenciones legalmente vinculantes de los estados patrocinadores. Con el aval de dichas subvenciones, IFFIm emite bonos con calificación AAA/Aaa/AAA en los mercados internacionales de capitales. El Banco Mundial actúa como tesorero de IFFIm. Los primeros bonos de IFFIm se emitieron el 14 de noviembre de 2006 por un valor de 1.000 millones de dólares. IFFIm distribuye sus fondos como subvenciones –no como préstamos– a través de la Alianza GAVI. Pueden beneficiarse de estos fondos todos los países que reciben ayuda de GAVI. Se estima que la inversión prevista por IFFIm de 4.000 millones de dólares en los próximos 10 años proporcione inmunización a 500 millones de personas y evite hasta 10 millones de muertes. IFFIm fue fundada como entidad benéfica con la Comisión de Entidades Benéficas de Inglaterra y Gales y está registrada como empresa en Inglaterra y Gales. A finales de 2007, habían donado fondos a IFFIm los gobiernos de España, Francia, Italia, Noruega, Reino Unido, Sudáfrica y Suecia. Se espera que otros donantes sigan su ejemplo. Brasil, por ejemplo, ha anunciado que aportará 20 millones de dólares en los próximos 20 años.

Haemophilus influenzae tipo b (Hib)

Bacteria que afecta principalmente a niños menores de cinco años y puede causar meningitis y neumonía mortales. A principios de los años noventa se autorizó la comercialización de las primeras vacunas conjugadas Hib seguras y eficaces. Ahora se están introduciendo en los países beneficiarios de GAVI.

Hepatitis B (Hep B)

Enfermedad grave causada por un virus que ataca el hígado y puede causar cáncer de hígado, fallo hepático y muerte en adultos sanos. La comercialización de la primera vacuna segura y eficaz se autorizó en 1982, pero no se utilizó de manera generalizada en los países en vías de desarrollo hasta que GAVI empezó a financiarla a partir de 2000. GAVI subvenciona la vacuna de la hepatitis B en combinación con otras, como la DTP y la Hib.

Mecanismos *pull* (de atracción)

Ofrecen un incentivo comercial a cambio de un mayor compromiso con la I+D de vacunas y medicamentos. El incentivo para que la industria invierta en el desarrollo de productos consiste en abonar la ayuda cuando el fabricante concluye el desarrollo del producto. Si el fabricante no lo logra, no recibe nada. El CMA para la vacuna neumocócica es un ejemplo de mecanismo *pull*.

Mecanismos *push* (de empuje)

Recurren a la financiación directa para acelerar el desarrollo de una vacuna (por ejemplo, la financiación directa de la investigación en laboratorios o universidades). Tanto la financiación *push* como la *pull* son fuentes de financiación complementarias. Los mecanismos *push* tienen la finalidad de reducir el riesgo y el coste de la inversión en I+D: los fondos se desembolsan antes de que la vacuna se comercialice. Por el momento, GAVI no cuenta con ningún mecanismo *push*.

Países beneficiarios de GAVI

Tienen derecho a las ayudas de GAVI 72 países. El criterio de inclusión es una renta per cápita igual o inferior a 1.000 dólares en 2003.⁵⁸

Prefinanciación

Parte de la idea de que una inversión inicial importante tendrá un impacto proporcionalmente mayor que si la inversión se distribuyera de manera uniforme en el tiempo. La Facilidad Financiera Internacional para la Inmunización (IFFIm) funciona mediante este sistema.

Programa Ampliado de Inmunización (PAI)

Desde su creación en 1974, ha reunido a diversos socios bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud con el fin de ampliar la cobertura de inmunización desde los bajos niveles de entonces (5%), hasta los actuales (cerca del 80%). Las vacunas cubiertas por el PAI son la BCG (Bacille Calmette-Guérin, tuberculosis), DTP (difteria, tétanos y tos ferina), la oral de la polio (VOP) y la del sarampión.

Rotavirus

Principal causante de las diarreas graves en niños de corta edad en todo el mundo. Puede ocasionar deshidratación aguda, vómitos y fiebre y se cobra la vida de casi 600.000 niños cada año, en su mayor parte en los países en vías de desarrollo. Representa más de una tercera parte de las muertes por diarrea en todo el mundo. El rotavirus es altamente contagioso. La comercialización de vacunas para prevenir infecciones por rotavirus se han autorizado en Europa, América Latina y EE UU.

Vacuna combinada

Se formula con antígenos que combaten varios agentes infecciosos o patógenos en una sola inyección (por ejemplo DTP, DTP-Hep B, o DTP-Hep B+Hib).

Vacuna conjugada

Se formula enlazando químicamente cadenas de azúcares derivadas del patógeno a un portador proteico. Entre las vacunas conjugadas subvencionadas por GAVI se encuentran la Hib y las neumocócicas.

Vacuna conjugada meningocócica A/C

La meningitis (inflamación de las membranas que cubren el cerebro y la médula espinal) se desarrolla debido a una infección vírica o bacteriana. La bacteria *Neisseria meningitidis* (meningococo) es la principal causa de la meningitis bacteriana en todos los países, sobre todo en el llamado “cinturón de la meningitis” africano, donde cada pocos años se registran epidemias a gran escala que afectan a toda la población. Existen muchos serotipos distintos del meningococo. Actualmente se utilizan las vacunas de polisacáridos con una eficacia limitada para combatir los brotes de la enfermedad. El desarrollo de una vacuna conjugada meningocócica contra los serogrupos A o A/C más efectiva y apta para niños de muy corta edad es una de las tres nuevas prioridades vacunales definidas por el Consejo de GAVI.

Vacunas de virus vivos atenuados

Los virus vivos atenuados se utilizan para producir vacunas que imitan la exposición natural al tiempo que evitan la enfermedad. El objetivo es inducir la memoria inmunológica y la inmunidad de por vida. En general, estas vacunas sólo requieren una o dos inoculaciones, ya que las respuestas inmunitarias que inducen son muy prolongadas. Muchas de las vacunas autorizadas en uso, como las del sarampión, la polio y la fiebre amarilla, se basan en este concepto.

Vacuna monovalente

Se formula contra un único agente infeccioso o serotipo de un grupo relacionado de agentes infecciosos similares.

Vacuna multivalente

Se formula contra varios serotipos distintos de un determinado agente infeccioso. También se denominan así las combinaciones de vacunas contra una selección de diversos patógenos muy diferentes (ver “Vacuna combinada”).

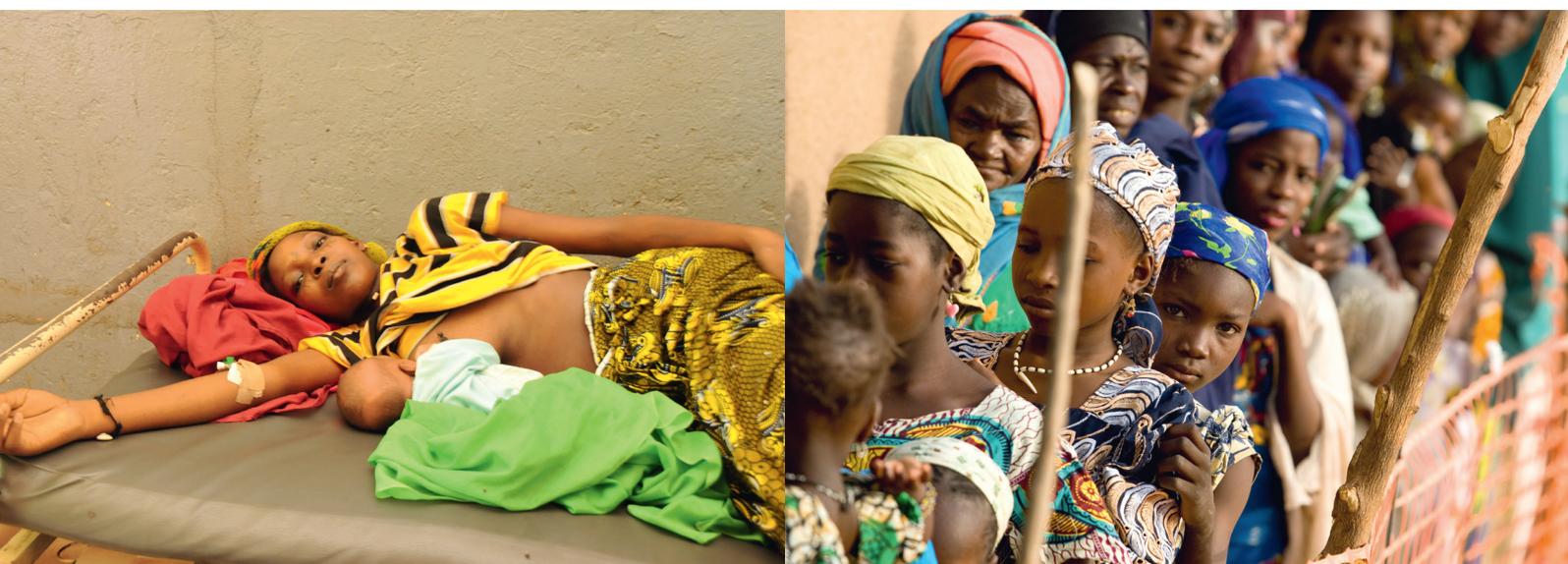
Vacuna pentavalente

Es una vacuna multivalente formulada con cinco antígenos. GAVI subvenciona la vacuna pentavalente de la difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B y Hib (DTP-Hep B-Hib).

Notas

- 1 *Vacunas e inmunización: situación mundial*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2009. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789243563862_spa.pdf
- 2 Countdown 2008 Equity Analysis Group, Boerma, J. T. y otros. "Mind the gap: equity and trends in coverage of maternal, newborn, and child health services in 54 countdown countries". *The Lancet*, 2008, 371(9620): pp. 1259-1267.
- 3 *Vacunas e inmunización: situación mundial*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2009. Estas estimaciones deberían tomarse con cierto escepticismo, pues se basan principalmente en datos administrativos nacionales pocos fiables. Pero no hay duda de que la cobertura de inmunización en los países en vías de desarrollo ha aumentado.
- 4 *Proceedings of the Eighth Global Vaccine Research Forum and Parallel Satellite Symposia*. WHO/IVB/09.04. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2009. Disponible en: www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_09.04/en/index.html
- 5 *Vacunas e inmunización: situación mundial*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2009. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789243563862_spa.pdf
- 6 La vacuna Hib y la de la hepatitis B se introdujeron en Francia en 1992 y 1994, respectivamente, según AFSSAPS (Agencia Francesa del Medicamento). Disponible en: <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/index.php>
- 7 *Datos globales de inmunización*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2009. Disponible en http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789243563862_spa.pdf
- 8 *10 datos sobre inmunización*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2009. Disponible en: www.who.int/features/factfiles/immunization/es/index.html
- 9 *Financing Country Demand for Accelerated Access to New and Underused Vaccines 2010-2015*. GAVI, 2010. Disponible en: www.gavi.org/resources/Financing_Country_Demand_March_2010.pdf
- 10 *Investing in immunization through the GAVI alliance*. The evidence base. GAVI, 2010. Disponible en: www.gavi.org/resources/GAVI_Alliance_Evidence_Base_March_2010.pdf
- 11 Scott, J. A. G. "The preventable burden of pneumococcal disease in the developing world". *Vaccine*, 2007, 25(13): pp. 2398-2405.
- 12 OMS. "Rotavirus vaccines – WHO position paper". *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82(32): pp. 285-296. Disponible en: www.who.int/wer/2007/wer8232.pdf
- 13 Maggon, K. "Industrial R&D paradigm shift to vaccines". *Biotechnology Journal*, 2009, 4(4): pp. 458-461.
- 14 *Global Vaccine Market Forecast to 2012*. RNCOS, Noida (India), 2007. Disponible en: www.marketresearch.com/product/display.asp?productid=2284570&SID=80125379-468695639-522790804
- 15 *Q2 Results 2009*. Presentación a inversores y analistas de GlaxoSmithKline, 22 de Julio de 2009. Disponible en: www.gsk.com/investors/reports/q22009/q22009_presentation_colour.pdf
- 16 *Procurement and Pricing of New Vaccines for Developing Countries*. Informe de la Iniciativa Internacional para la Vacuna del Sida, 2008. Disponible en: www.iavi.org/Lists/IAVIPublications/attachments/1367/IAVI_Procurement_and_Pricing_of_New_Vaccines_for_Developing_Countries_2008_ENG.pdf
- 17 Maggon, K. "Industrial R&D paradigm shift to vaccines". *Biotechnology Journal*, 2009, 4(4): pp. 458-461.
- 18 Offit, P. A. "Why are pharmaceutical companies gradually abandoning vaccines?". *Health Affairs*, 2005, 24(3): pp. 622-630.
- 19 Singer, N. "In Wyeth, Pfizer saw a promise of biological drugs". *The New York Times*, 26 de enero de 2009.
- 20 El número de empresas titulares de licencias para vacunas en EE UU bajó de 26 en 1967 a 12 en 2002. Douglas, R. G. y otros. "The vaccine industry". En: Plotkin, S., Orenstein, W. y Offit, P. (eds.). *Vaccines*, 5ª ed., Elsevier, 2008.
- 21 Sheridan, C. "Vaccine Market Boosters". *Nature Biotechnology*, 2009, 27(6): pp. 499-501.
- 22 En Merck fue un caso de rentrada en el mercado tras haberlo abandonado en 1982.
- 23 Jadhav, S. y otros. "The Developing Countries Vaccine Manufacturers' Network (DCVMN) is a critical constituency to ensure access to vaccines in developing countries". *Vaccine*, 2008, 26 (13): pp. 1611-1615.
- 24 *State of the World's Vaccines: Childhood immunization at record high*. Unicef, 21 de octubre de 2009. Disponible en: www.unicef.org/immunization/index_51482.html
- 25 Los criterios de inclusión de los países beneficiarios se basaron al principio en los datos de renta per cápita de 1998 del Banco Mundial. En 2004 se actualizó la lista de países beneficiarios a partir de los datos de renta per cápita de 2003 del Banco Mundial. *Eligibility Policy*. Documento 06a para la reunión del Consejo de la Alianza GAVI, 17 y 18 de noviembre de 2009. Disponible en: www.gavi.org/about/governance/boards/reports/2009_11_17_allianceboardmeeting.php
- 26 "Bill and Melinda Gates Pledge \$10 Billion in Call for Decade of Vaccines". Nota de prensa de la Fundación Bill y Melinda Gates, 29 de enero de 2010. Disponible en: www.gatesfoundation.org/press-releases/Pages/decade-of-vaccines-wec-announcement-100129.aspx
- 27 *Managing GAVI's finances*. Documento 3a para la reunión del Consejo de la Alianza GAVI, 17 y 18 de noviembre de 2009. Disponible en: www.gavi.org/resources/03a_Managing_GAVI_s_finances.pdf
- 28 Los nuevos criterios de inclusión los países beneficiarios utilizarán datos sobre renta per cápita que publique el Banco Mundial en 2010. De 2011 en adelante, los criterios se ajustarán cada año para tener en cuenta la inflación. *Final Report*. Reunión del Consejo de la Alianza GAVI, 17 y 18 de noviembre de 2009. Disponible en: www.gavi.org/about/governance/boards/reports/2009_11_17_allianceboardmeeting.php
- 29 Según las normas, los países beneficiarios han de tener un cobertura de DTP3 superior al 50% para recibir ayudas para vacunas nuevas; a partir de 2011 este límite pasará al 70%.
- 30 Usher, A. "Dispute over pneumococcal vaccine initiative". *The Lancet*, 374: pp. 1879-1880. Light, D. W. "Is the G8 putting profits before the world's poorest children?". *The Lancet*, 370: pp. 297-298; Light, D. W. *Advanced Market Commitments: Current Realities and Alternate Approaches*. Amsterdam: HAI-Europe y Medico International, 2009
- 31 "Pharmaceutical Firms and GAVI Alliance Agree to Provide Long-term Affordable Supply". Nota de prensa de Vaccine AMC, marzo de 2010. Disponible en: www.vaccineamc.org/updatemar23_10.html
- 32 www.unicef.org/supply/files/Product_Menu_FEB_2010_published.pdf (actualizado en febrero de 2010); www.unicef.org/supply/files/2010_Vaccine_Projection.pdf (precios para Unicef, suponiendo que también son aplicables para GAVI); www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/cdc-vac-price-list.htm#pediatric (actualizado el 6 de abril de 2010); www.paho.org/English/AD/FCH/IM/Sne3101.pdf (actualizado en febrero de 2009); www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf
- 33 Danzon, P. y otros. "Vaccine supply: A cross national perspective". *Health Affairs*, 2005, 24(3): pp. 706-717.
- 34 Drain, P. K. y otros. "Single-dose versus multi-dose vaccine vials for immunization programs in developing countries". *Bulletin de la OMS*, 2003, 81(10): pp. 726-731.
- 35 El coste de la mano de obra especializada necesaria para la fabricación de vacunas se acerca cada vez más al de los países industrializados, pero la mano de obra no cualificada empleada en la construcción de las fábricas sigue siendo mucho más barata.
- 36 Análisis de notas de prensa y documentación oficial de GSK, Wyeth, Merck y Sanofi. Una web útil que realiza un seguimiento de esta información es www.pharmaceutical-technology.com
- 37 Shottwell, S. L. "2007. Patent Consolidation and Equitable Access: PATH's Malaria Vaccines". En: Krattiger, A., Mahoney, R. T., Nelsen, L. y otros (eds.). *Intellectual Property Management in Health and Agricultural Innovation: A Handbook of Best Practices*. Oxford: MIHR y Davis: PIPRA, 2007. Disponible en: www.ipHandbook.org
- 38 Light, D. W. "Basic research funds to discover important new drugs: Who contributes how much?". En: Burke, M. A. y de Francisco, A. (eds.). *Monitoring the Financial Flows for Health Research Behind the Global Numbers*. Ginebra: The Global Forum for Health Research, 2006.
- 39 Patel, M. y otros. "Broadening the age restriction for initiating rotavirus vaccination in regions with high rotavirus mortality: benefits of mortality reduction versus risk of fatal intussusception". *Vaccine*, 2009, 27(22): pp. 2916-2922.
- 40 Andrew Jones calculó estas estimaciones a partir de datos publicados y consultas con expertos de empresas tanto de países desarrollados como en vías de desarrollo. Entre los expertos consultados destacan Melinda Moree (BVGH, antes MVI), Alan Brooks (MVI), Orin Levine (Johns Hopkins), Angeline Nanni (consultora independiente) y Mark van Raden (NIH). Entre las fuentes de datos se encuentran André, F. E. "How the research-based industry approaches vaccine development and establishes priorities". *Dev Biol*, Basilea, 2002, 110: pp. 25-39.
- 41 Estos costes varían enormemente. Para el VIH, seguramente alcanzan varios cientos de millones de dólares, aunque es un caso excepcional.

- 42 La inclusión del coste de capital y de un interés adecuado sobre el mismo en las estimaciones del coste de la I+D ha sido un tema muy controvertido. Ver, por ejemplo, Light, D. W., Andrus, J. K. y Warburton, R. "Estimated research and development costs of rotavirus vaccines". *Vaccine*, 2009, 27: pp. 6627-6633.
- 43 Sánchez Padilla, E. y otros. "Burden of disease and circulating serotypes of rotavirus infection in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis". *Lancet Infect Dis.*, 2009, 9(9): pp. 567-576.
- 44 Mensaje personal de Alan Brooks, de la Iniciativa para la Vacuna de la Malaria, a Andrew Jones.
- 45 El cinturón de la meningitis se extiende desde Senegal, en el oeste de África, hasta Etiopía, en el este del continente.
- 46 *Immunization, Vaccines and Biologicals*. OMS. Disponible en: www.who.int/vaccines/en/olddocs/meningACproject.shtml
- 47 *R&D Models: Lessons from Vaccine History*. Departamento de políticas públicas de la Iniciativa Internacional para la Vacuna del Sida (IaVI), julio de 2007. Disponible en: www.iavi.org/publications-resources/pages/PublicationDetail.aspx?pubID=6e919e15-fb88-4519-af13-d312aa3806cd
- 48 La vacuna de la malaria RTS,S de GSK va muy adelantada con respecto a otros candidatos y su desarrollo ya está prácticamente pagado. Por ello, un CMA para la vacuna de la malaria seguramente excluiría a este candidato y se centraría en vacunas de próxima generación.
- 49 Algunos de estos aspectos fueron propuestos inicialmente por Donald Light, miembro disidente del grupo de trabajo del Centro para el Desarrollo Global (CGD, en sus siglas en inglés) en un influyente informe sobre los compromisos de mercado avanzados. Ver Light, D. W. "Making Practical Markets for Vaccines". *PLoS Med*, 2005, 2(10): e271.doi:10.1371/journal.pmed.0020271
- 50 El elevado coste de un CMA para la malaria o la tuberculosis refleja, al menos en parte, riesgos y costes reales, y no hay garantía alguna de que se podría conseguir vacunas de éxito a un coste menor a través de financiación push. A no ser que los encargados de las ADP o los gobiernos sean capaces de elegir candidatos de éxito con más acierto que las empresas, también tendrán que financiar numerosos proyectos fallidos por cada vacuna que consigan desarrollar. Sin embargo, el menor coste del capital para el sector público –así como el requisito imprescindible para el sector privado de obtener beneficios– podría hacer que la financiación de este tipo resultara más económica en algunos casos.
- 51 Ridley, D. B. y otros. "Developing drugs for developing countries". *Health Affairs*, 2006, 25(2): pp. 313-325.
- 52 Love, J. y Hubbard, T. "The big idea: Prizes to stimulate R&D for new medicines". *The Ruby Hutchinson Memorial Address*, Sidney, 2006. Disponible en: www.cklawreview.com/wp-content/uploads/vol82no3/Love.pdf
- 53 Hollis, A. y Pogge, T. "The health impact fund: making new medicines accessible for all". *Incentives for Global Health*, Yale, 2008. Disponible en: www.yale.edu/macmillan/igh
- 54 Crager, S. E., Guillén, E. y Price, M. "University contributions to the HPV vaccine and implications for access to vaccines in developing countries: addressing material and know-how in university technology transfer policy". *American Journal of Law & Medicine*, 2009, 35(2-3): pp. 253-279. Disponible en: www.med4all.org/fileadmin/med/pdf/2_Crager_Formatted_June3_HPV-Impfung.pdf
- 55 So, A. "Creating an enabling IP environment for neglected and rare diseases". Presentación en el taller "Breakthrough Business Models: Drug Development for Rare and Neglected Diseases and Individualized Therapies", Instituto de Medicina de EE UU, 23 de junio de 2008.
- 56 Friede, M. y otros. "Technology transfer hub for pandemic influenza vaccine". Carta al director. *Vaccine*, 2009, 27(5): pp. 631-632.
- 57 Extraído en gran parte del glosario de GAVI, disponible en: www.gavialliance.org/media_centre/glossary/index.php
- 58 Afganistán, Angola, Armenia, Azerbaiyán, Bangladesh, Benín, Bután, Bolivia, Burkina Faso, Burundi, Camboya, Camerún, Chad, Comoros, República del Congo, República Democrática del Congo, Costa de Marfil, Cuba, Eritrea, Etiopía, Gambia, Georgia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Guyana, Haití, Honduras, India, Indonesia, Islas Salomón, Kenia, Kiribati, Corea del Norte, Kirguistán, Laos, Lesoto, Liberia, Madagascar, Malawi, Malí, Mauritania, Moldavia, Mongolia, Mozambique, Myanmar, Nepal, Nicaragua, Níger, Nigeria, Pakistán, Papúa Nueva Guinea, República Centroafricana, Ruanda, Santo Tomé y Príncipe, Senegal, Sierra Leona, Somalia, Sri Lanka, Sudán, Tayikistán, Tanzania, Timor Oriental, Togo, Uganda, Ucrania, Uzbekistán, Vietnam, Yemen, Yibuti, Zambia y Zimbabue.



Campaña para el Acceso a Medicamentos Esenciales
Médicos Sin Fronteras
Rue de Lausanne 78, CP 116
CH-1211 Geneva 21, Switzerland
Tel: + 41 (0) 22 849 84 05

www.msfacecess.org

 www.facebook.com/MSFacecess

 twitter.com/MSF_access