



Documentos de Trabajo del CEUR

**8/2010
Diciembre**

**Estudios sobre los Desarrollos Internacionales de la
Biotecnología Industrial: Vacunas Humanas**

Dora Corvalán

Este documento fue preparado por Dora Corvalán en el marco del Proyecto de Investigación CEUR-CONICET “Potencialidades de la biotecnología para el desarrollo industrial en Argentina”, el que recibió el apoyo de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, a través de un subsidio del FONCyT. El Proyecto fue coordinado por Graciela E. Gutman (Investigadora Responsable) y Pablo Lavarello (Investigador integrante del Grupo Responsable). Este trabajo es parte de su trabajo de tesis doctoral cuyo título es: VACUNAS HUMANAS: Conocimiento Científico, Industria, Provisión Pública. Perspectiva del mercado local ante una reorganización a nivel global

Las opiniones expresadas en este documento son de exclusiva responsabilidad de la autora.

Dora Corvalán es miembro de la Carrera de Personal de Apoyo del CONICET – Profesional Principal Instituto de Estudios Sociales de la Ciencia y la Tecnología (IEC) de la UNQ dcorvalan@unq.edu.ar

Resumen

El informe da cuenta de la evolución, en la primera década del nuevo siglo, de la industria de vacunas a nivel internacional. Hasta la década del 70 predominaron productos tradicionales y la inmunidad de la población era prioridad de las políticas públicas de salud. El impacto de los avances biotecnológicos sobre el patrón de innovación del sector, provoca el interés económico y la inversión de grandes empresas farmacéuticas en vacunas. Fue la investigación y desarrollo de estas empresas, responsable de la materialización del conocimiento en las vacunas modernas y como consecuencia de la gran expansión de este mercado. A partir de esto el mismo se fragmenta en: “vacunas tradicionales de bajo precio” y “vacunas modernas con precios elevados”. En la actualidad la producción de estas empresas representa alrededor del 80% del valor global del mercado, abasteciendo mayormente al mundo desarrollado, pero a una mínima proporción de la población mundial, alrededor del 20%.

Palabras claves: Vacunas Tradicionales, Vacunas Modernas, Biotecnología, Multinacionales Farmacéuticas.

Abstract

This report gives an account of the evolution of the vaccine industry at an international level during the first decade of the new century. Until the 70's traditional products predominated and the immunity of the population was a priority in the public policies in health. The impact of the biotechnological advances on the innovation pattern of the sector causes the economic interest and the investment on the part of great pharmaceutical firms specialized on vaccines. It was the investigation and development of these firms which was responsible for the materialization of the knowledge about modern vaccines and, as a consequence, for the great expansion of this market. As a result of this, the market is fragmented into: “low price traditional vaccines” and “high price modern vaccines”. Nowadays, the production of these companies represents around an 80% of the global worth of the market, mostly supplying the developed world but also supplying a minimal proportion, around the 20%, of the worldwide population.

Key words: Traditional vaccines, Modern vaccines, Biotechnology, Multinational Pharmaceutical Multinational Firms.

1.- Introducción

Este informe analiza la evolución reciente de la industria de vacunas a nivel internacional. La producción de vacunas forma parte de la industria farmacéutica con particularidades propias, representando solo el 1.5 % del consumo mundial de medicamentos en el año 2002.

Las vacunas, a diferencia de los productos farmacéuticos tradicionales, son medicamentos profilácticos diseñados para prevenir enfermedades. Estas logran su objetivo mediante la estimulación de una respuesta inmunitaria (producción de anticuerpo, creación de memoria inmunitaria, etc.) que protege contra los microorganismos (virus o bacterias) que provocan las enfermedades.

La bibliografía consultada explica que 3 millones de muertes por año se evitan con vacunas, una cantidad mayor de enfermos y discapacitados, pero además menciona que otros 3 millones de muertes podrían prevenirse con un mejor uso de las vacunas disponibles (World Bank, 2001). En la misma línea, la Organización Mundial de la Salud (OMS) menciona que en el año 2002 existieron 10,5 millones de muertes de niños menores a 5 años a nivel mundial, a causa de enfermedades para las cuales existían vacunas autorizadas¹ y en gran medida formaban parte de los programas de vacunación nacionales (WHO, 2006).

La dinámica del mercado de vacunas fue estable hasta fines de la década del 70. Desde esta época la producción de vacunas, de modo similar a toda la industria farmacéutica, es atravesada por la revolución de la biología molecular y las técnicas de ingeniería genética. La investigación y desarrollo de las grandes empresas farmacéuticas ha sido la responsable principal de materializar el conocimiento en las “vacunas modernas” y como consecuencia del crecimiento de este mercado en la primera década del siglo. (WHO, 2009)

Los Organismos Internacionales: OMS, El Fondo de Naciones Unidas para la niñez (UNICEF) y La Organización Panamericana de la Salud (OPAS), embarcados en el objetivo de generalizar la inmunización de la población infantil a escala mundial, han influido en la conformación actual de este mercado.

Actualmente el mercado de vacunas se estructura en base a dos segmentos: las vacunas tradicionales de uso difundido y bajo precio y las vacunas modernas, con precios elevados y de uso restringido. (Temporao, J; 2004)

El comportamiento actual de este mercado muestra ventanas de oportunidad para países de desarrollo científico intermedio que se propongan como objetivo participar de él. A nivel global el mismo replica el comportamiento de la industria farmacéutica, dónde algunas de sus empresas son grandes jugadores en el segmento de vacunas modernas, no obstante una gran proporción de la población mundial, aproximadamente el 80 %, no es abastecida por este segmento.

El informe está organizado en una introducción; un apartado que analiza el estado del arte en producción de vacunas en el mundo, las técnicas de producción tradicionales y modernas;

¹ Sarampion, Hib, Pertusis (tos combulsa), tétano, fiebre amarilla, difteria, Polio, Hepatitis B.

seguidamente analiza la estructura del mercado, su segmentación, principales empresas, así como indicadores económicos; un análisis del marco regulatorio y las conclusiones.

2.-Principales técnicas y desarrollo de la biotecnología en la producción de vacunas

La necesidad de controlar epidemias de enfermedades infecciosas durante el siglo XX, dio un gran impulso a la producción y difusión de vacunas. Existió una demanda de grandes magnitudes, alta calidad y bajos precios para estos productos, se desarrollaron las técnicas hoy denominadas tradicionales y que en la actualidad son muy difundidas. En este período la producción de vacunas en general estuvo enmarcada dentro de las llamadas políticas públicas de salud.

En la actualidad existe una gama de técnicas con las que se producen vacunas, que responden a distintos momentos del desarrollo tecnológico

Técnicas clásicas o vacunas tradicionales:

- **vacunas atenuadas vivas**, se trata de preparaciones de bacterias o virus vivos que están debilitados o alterados lo que los pone en forma no virulenta, siendo capaces de provocar una respuesta inmune. La mayoría de las vacunas de virus atenuados provocan inmunidad para toda la vida sin necesidad de inmunizaciones de recuerdo
- **vacunas inactivadas**, se trata de suspensiones de bacterias o virus muertos por la acción de desinfectantes. Este tipo de vacunas necesita inducir la protección en varias dosis con intervalos de días o semanas debido a la alta concentración de microorganismos muertos que se deben administrar ya que no se replican como ocurre con las vacunas atenuadas.
- **Toxoides**, Se trata de preparaciones obtenidas a partir de toxinas bacterianas inactivadas.

El avance tecnológico aplicado en esta industria permite superar una serie de limitaciones técnicas del modelo tradicional

- Ciertas enfermedades no tenían vacuna desarrollada debido a que los agentes infecciosos no pueden crecer en cultivo.
- Los cultivos celulares son caros y de bajo rendimiento.
- Necesidad de grandes medidas de seguridad para el personal de laboratorio como de producción de modo tal que no estén expuestos al agente patógeno.
- Riesgo de que no estén completamente muertos o atenuados los agentes infecciosos durante el proceso de producción por lo que se pueden introducir organismos virulentos en las vacunas, de este modo dispersar en lugar de prevenir la enfermedad.
- Las cepas atenuadas pueden revertir, esto requiere continuos ensayos de modo de asegurar que no ha ocurrido la readquisición de la virulencia.
- Las vacunas tradicionales tiene requerimientos de refrigeración para mantener su potencia, esta característica acarrea inconvenientes en países con grandes áreas rurales sin electrificación.

La incorporación de adelantos científicos-tecnológicos ha permitido identificar y aislar antígenos² glico-proteicos (o a base de polisacáridos), ya no son partículas enteras de microorganismos que pueden presentar dificultades e inseguridad, sino macromoléculas bioquímicamente bien caracterizadas.

Más recientemente, con la tecnología de ADN recombinante se trabaja en una nueva generación de vacunas que supera a las anteriores. La nueva tecnología permite:

- Eliminar los genes virulentos de un agente infeccioso y mantener la capacidad de una respuesta inmune, funciona como una vacuna viva sin la preocupación de la reversión de la virulencia.
- Crear sistemas vivos no patógenos que transporten determinantes antigénicos de un agente patógeno con el que no estén relacionados. El sistema facilita la inducción de una fuerte respuesta inmunológica dirigida contra el agente patógeno.
- En los casos de agentes infecciosos que no se pueden mantener en cultivo, las tecnologías modernas permiten aislar, clonar y expresar en un huésped alternativo, los genes relacionados con determinantes antigénicos. Se formulan vacunas que se denominan de subunidades, éstas utilizan solamente aquellos fragmentos antigénicos más adecuados para estimular una respuesta inmunitaria potente.

Estos avances permiten a los investigadores contemplar nuevas estrategias en el desarrollo de vacunas logrando menores costos y mayor seguridad (hepatitis B) o reconstruir una nueva partícula viral segura (HPV).

Vacunas Modernas

- vacunas de fragmentos subcelulares.
- polisacáridos capsulares
- vacunas conjugadas polisacárido-proteína.
- antígeno de superficie
- vacunas recombinantes

A continuación se esquematiza a través del Cuadro N° 1 la técnica utilizada, el tipo de vacuna y las que se han sido autorizadas para enfermedades evitables por vacunación.

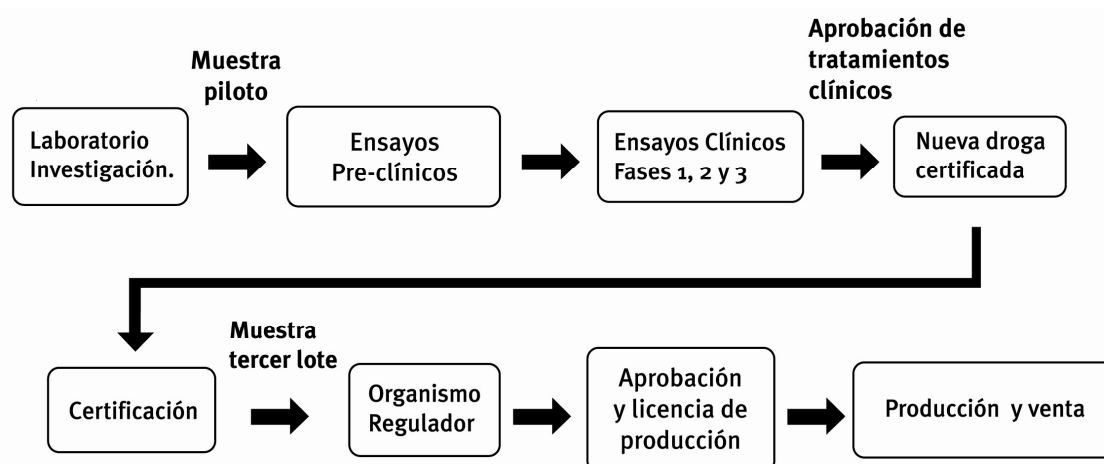
² Es una sustancia que induce la formación de anticuerpos, debido a que el sistema inmune la reconoce como una amenaza. Esta sustancia puede ser extraña (no nativa) proveniente del ambiente (como químicos) o formada dentro del cuerpo (como toxinas virales o bacterianas).

Cuadro Nro. 1		
Tipo de Vacuna y Enfermedades Evitables por Vacunación		
	Tipos de Vacunas	Vacunas Autorizadas
Vacunas atenuadas de microorganismos vivos	Consiste en virus o bacterias debilitados, que el sistema inmunológico no puede diferenciar de una infección real y en consecuencia genera una respuesta enérgica similar a la introducida por la enfermedad natural	BCG, Cólera (oral), gripe (intranasal), sarampión, paperas, polio (oral), rotavirus (oral) rubeola, viruela, tifoidea (varicela), fiebre amarilla.
Vacunas Inactivadas	Contienen bacterias o virus muertos enteros o porciones de ellos y requieren varias dosis generalmente para preparar el sistema inmunológico y luego reforzar la respuesta inmune para brindar protección	Hepatitis A, gripe, encefalitis japonesa, polio, fiebre Q, rabia, encefalitis transmitida por picaduras de garrapata
Vacunas Toxoides	Contienen toxinas producidas por bacterias que han sido inactivadas para evitar los efectos tóxicos, a la vez que producen una respuesta inmune protectora	Difteria y tétanos
Vacunas de Subunidades	Se trata de proteínas específicas purificadas de virus o bacterias que son capaces de generar una respuesta inmune	Antrax, gripe, tos ferina
Vacunas de Polisacáridos	Contienen moléculas purificadas de azúcares obtenidos de la superficie de las bacterias, que pueden estimular al sistema inmunológico de modo de generar anticuerpos	Meningocócica, Neumocócica y tifoide
Vacunas Conjugadas	Contienen polisacáridos unidos a moléculas inmuno estimulantes para desarrollar una respuesta inmune mas enérgica	Haemophilus influenzae b, meningocócica, neumocócica, tifoidea.
Vacunas Recombinantes	Se trata de proteínas virales o de virus o bacterias vivos debilitados producidos mediante el uso de ingeniería genética recombinante	Hepatitis B, Virus del Papiloma Humano, Rotavirus (oral, reordenado)

Fuente: “El valor de las vacunas, dos siglos de avances médicos sin precedentes”. FIIM Federación Internacional de la Industria del Medicamento. Mayo de 2008. www.ifpma.org/documents/NR9764/2008_05_20_IFPMA_El_valor_de_las_vacunas.pdf

La industria de vacunas modernas se puede considerar una industria biotecnológica (Shao,M; 2010). En su desarrollo se involucran diversos actores, agencias de gobierno, institutos de investigación y desarrollo, empresas manufactureras, estas últimas deben sortear un alto umbral de acceso.

Diagrama Nro. 1: Cadena de valor de la producción de vacunas



Fuente: Tomado de: (Shao, M; 2010)

Estos actores deben controlar bajo distintos niveles de integración, distintas etapas de la cadena de valor (diagrama N° 1). Se trata de un proceso complejo, costoso y largo, el desarrollo de una nueva vacuna requiere un promedio de 18,5 años, más de 500 millones de dólares y pruebas en decenas de miles de personas posiblemente (FIIM, 2008).

En el segmento de vacunas modernas existen asimetrías entre la industria de países desarrollados y en desarrollo. Este segmento, de modo similar a la industria bio-farmacéutica, es producto de los diferentes niveles de desarrollo científico tecnológico de los países y como consecuencia del manejo de su conocimiento central, pero además la gran incertidumbre que implica los períodos de tiempo indicados antes y sus costos hundidos, así como el requerimiento de activos complementarios que no siempre controla la industria, constituyen una profundización de las asimetrías

3. Capacidades científico-tecnológicas de las principales empresas y países en la producción de vacunas.

La investigación y desarrollo de las grandes empresas farmacéuticas, ha sido la responsable principal de una gama de vacunas referidas a más de 25 enfermedades infecciosas. El advenimiento de la biotecnología moderna en los últimos 30 años ha permitido innovaciones a través de la decodificación genética y la tecnología de la información, a consecuencia de ello la industria de las vacunas ha introducido productos nuevos tales como vacunas contra: cáncer vesical (virus del papiloma humano), infección con meningococos, gripe con potencial pandémico, enfermedades neumocócicas, diarrea por rotavirus y varicela zóster (FIIM, 2008).

En la década 1995 – 2005 el número de vacunas no recombinantes desarrolladas y lanzadas al mercado mundial alcanzó a 82 productos. En estos desarrollos participaron las compañías de la Unión Europea en más del 50 %, las compañías de Estados Unidos con el 20%, mientras que Japón jugó un rol menor, el 10%, el resto de los países tuvieron una participación pequeña.

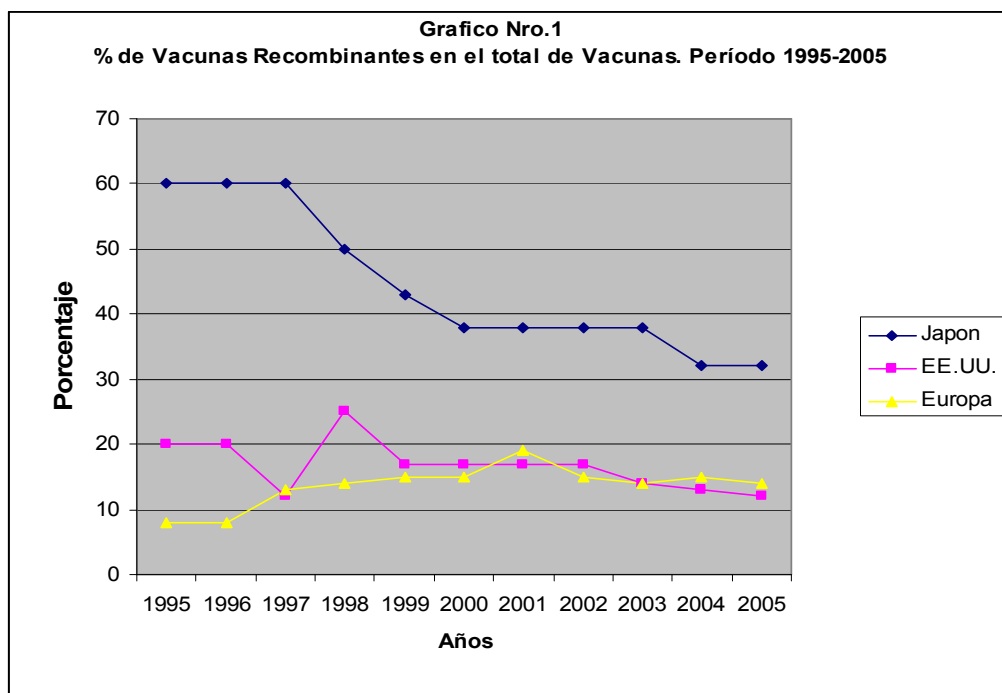
Un informe reciente (Zika, et al, 2007) analiza el uso de la biotecnología por la industria de vacunas, sobre 15 vacunas recombinantes que fueron desarrolladas y lanzadas al mercado en la década mencionada, compañías de la Unión Europea contribuyeron con seis, compañías de Estados Unidos con dos, compañías japonesas con tres. Otros países que participaron en el campo de las vacunas recombinantes fueron: Suiza con tres productos y Corea del Sur con un producto.

El cuadro N° 2 muestra el total de vacunas por país/región e indicación para la década 1995-2005, en el mismo se puede observar claramente la importancia de Europa en la cantidad de vacunas en el mercado

Cuadro N° 2:					
Total de vacunas en el mercado del período 1995-2005 por indicación y país					
Enfermedad	Total	UE	USA	Japón	Otros
Pertusis	19	14	2	2	1
DT	13	11	2	0	0
Polio	5	5	0	0	0
Hepatitis B	9	6	2	1	0
Hepatitis A	7	4	1	1	1
Haemophilus	3	2	1	0	0
Influenza	5	2	1	0	2
Sarampión	2	1	0	1	0
Rubéola	2	1		1	
Meningitis	5	2	2		1
Pneumokokken	2		2		
Rotavirus	2		2		
Tifus	3	3			
Fiebre Amarilla	2	1			1
Otros	8	3	3		2
Total	87	55	18	6	8

Fuente: Consequences, Opportunities and Challenges of Modern Biotechnology for Europe (2007).

El gráfico N° 1 muestra la participación de la tecnología recombinante en el total de vacunas lanzadas al mercado en el período mencionado



Fuente: Consequences, Opportunities and Challenges of Modern Biotechnology for Europe (2007).

En el gráfico se puede observar la baja participación de la tecnología recombinante en las dos principales áreas productoras, los Estados Unidos y la Unión Europea. Su participación, se mantiene estable con tendencia decreciente, bien por debajo del 20% en los últimos años. En el caso de Japón el uso de la tecnología recombinante aparece preponderante para los primeros años del período, cayendo fuertemente hacia los últimos, aunque hasta el momento este país tiene una participación menor en el mercado en general.

Se encuentran en proceso de Investigación y Desarrollo una serie de vacunas orientadas a la prevención de enfermedades infecciosas, así como una cantidad de vacunas denominadas **Terapéuticas**, éstas se diseñan para tratar enfermedades ya establecidas. El informe FIIM (2008) menciona 11 desarrollos para prevenir enfermedades bacterianas³, 14 para prevenir enfermedades virales⁴, 4 para prevenir enfermedades parasitarias⁵ y 11 desarrollos terapéuticos⁶, la información ofrecida por el informe (Zika, et al, 2007) menciona cuatro productos ya lanzados bajo la denominación de profilácticos y terapéuticos⁷.

³ Clostridium difficile, Clamidia, Escherichia Coli, Helicobacter pylori, Meningococo B, Peste Bubónica, Pseudomonas aeruginosa, Shigella, Estafilococo, Estreptococo grupo A y B, Tuberculosis

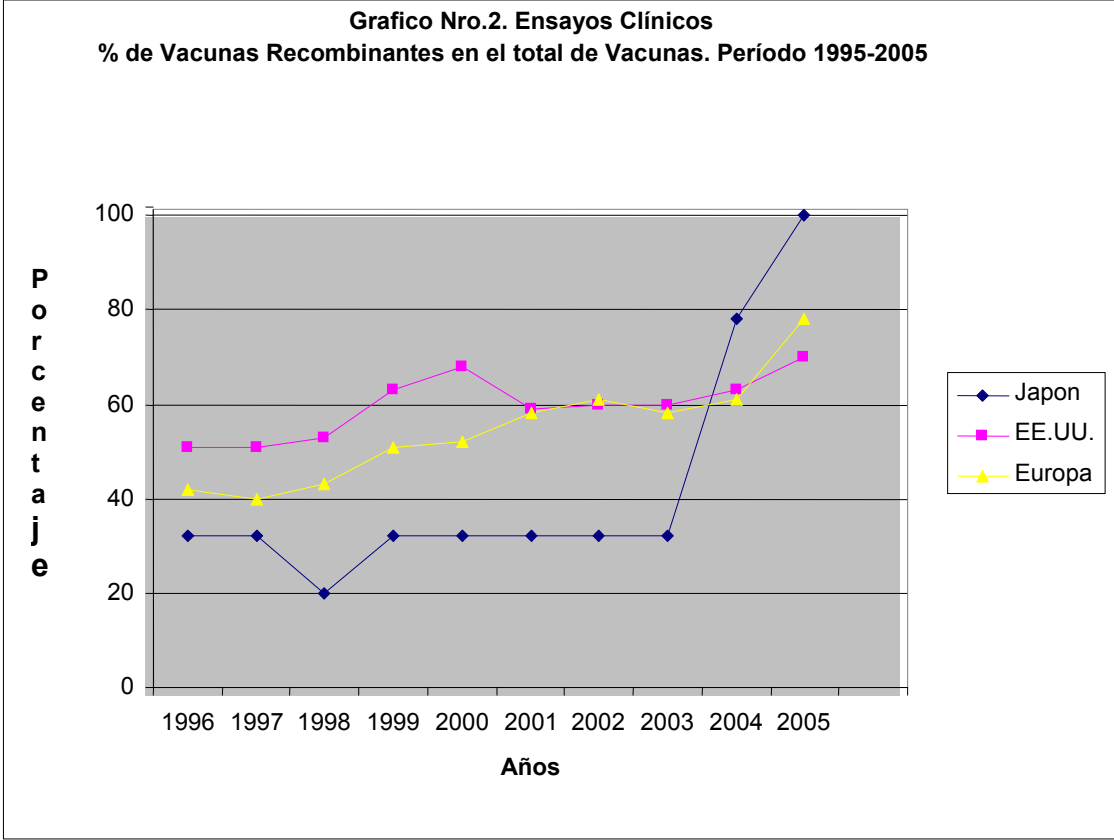
⁴ Citomegalovirus, Dengue, Ebola, Epstein-Barr, Herpes Genital, Hepatitis C, Hepatitis E, Herpes simplex, VIH, Gripe (universal), Virus paragripal, Virus sincicial respiratorio, SRAS, Virus del Nilo Occidental

⁵ Uncinariasis, Leishmaniasis, Malaria, Esquistosomiasis

⁶ Rinitis alérgica (fiebre del heno), Alzheimer, Cáncer de mama, Cáncer cervical, Adicción a la cocaína, Cáncer colorrectal, Cáncer de pulmón, Melanoma, Esclerosis múltiple, Adicción a la nicotina, Tumores pediátricos

⁷ Vacuna para la rabia; vacuna para la lepra; una vacuna para influenza y una vacuna lactobacilo

Con el objetivo de anticipar la evolución futura del uso de las tecnologías modernas, se realizó un análisis de los ensayos clínicos para el período 1996-2005, intentando determinar el porcentaje de las mismas que son recombinantes sobre el total de vacunas, en ese estadio.



Fuente: Consequences, Opportunities and Challenges of Modern Biotechnology for Europe (2007).

Comparando la información contenida en los gráficos 1 y 2, puede observarse un comportamiento similar en la participación de la tecnología recombinante sobre el total de vacunas, para los últimos años del período, en las dos regiones más importantes, Estados Unidos y Europa. Si se considera el liderazgo de Europa en la cantidad de vacunas desarrolladas, en la “expertice” que esto supone y en la posición de mercado como consecuencia, podría observarse un avance de la participación de las empresas norteamericanas en el desarrollo de vacunas recombinantes, arriesgando suponer que el desarrollo científico tecnológico de la industria farmacéutica norteamericana le estaría permitiendo achicar distancias previas. Nuevamente Japón aparece en los ensayos clínicos con un gran porcentaje en el uso de la tecnología recombinante, aunque la importancia de este país en el mercado global es menor.

4.- Estructura de mercado y estrategias empresarias.

La dinámica del mercado de vacunas fue estable hasta fines de la década del 70, época en que predominaron los productos tradicionales y que las vacunas no despertaban mayor interés para la industria farmacéutica. El impacto de los avances biotecnológicos sobre el patrón de innovación del sector, provoca el interés económico y la inversión de la industria en vacunas.

En la actualidad el mercado mundial de vacunas se estructura en base a dos segmentos, las vacunas tradicionales y las vacunas modernas. En cuanto a la tipología de las empresas se puede clasificar en tres grupos (Temporao, J; 2004)

- Empresas multinacionales con alta tasa de innovación tecnológica y amplio acceso a los mercados internacionales.
- Empresas públicas y privadas tradicionales en países industrializados con gran capacidad de producción de vacunas tradicionales y acceso a la producción de nuevos productos a través de licencias.
- Productores públicos de países en desarrollo con una producción significativa de vacunas tradicionales y potencial acceso a productos modernos.

Entre los años 2000 y 2008 el mercado global de vacunas se ha triplicado, alcanzando niveles de ventas cercanos a 17 mil millones de dólares hacia el año 2008. Esta expansión hace de este sub-sector productivo uno de los más dinámicos de la industria. La bibliografía consultada habla de un crecimiento que más que duplica al mercado de drogas terapéuticas (WHO, 2009). Las vacunas modernas⁸ representan más de la mitad del valor total de las ventas mundiales, la expansión del mercado proviene principalmente de las ventas de éstas en países industrializados.

La oferta mundial de vacunas está dominada por un pequeño número de grandes empresas farmacéuticas, con origen en los países industrializados. La producción de estas empresas representa entre el 80% y el 85% del valor global del mercado de vacunas, las ventas restantes se dividen entre más de 40 manufactureras públicas y privadas en los países en desarrollo y desarrollados.

Se detalla en el Cuadro N° 3 información referida a la nómina de empresas incluidas en el segmento de vacunas modernas, la misma se obtuvo del informe (Zika et al, 2007). Las principales empresas que conforman este segmento del mercado son cambiantes, como en otros sectores de alta tecnología en los que la inversión en I&D y su riesgo son muy altos, existe movilidad de empresas: compras y ventas, fusiones, asociaciones y distintos tipos de figuras, con algunas grandes empresas estables.

Empresa	Origen	Actividad Principal	Ventas Año 2009 (mill USD)	Vta. Vacunas Año 2009 (mill USD)	Inversión I&D (mill USD)	Inversión I&D Vacunas
Sanofi-Pasteur	Francia	Vacunas ⁹	4.283	4.283		603.78
Crucell	Países Bajos	Farmacéutica	441		86.48	
Glaxo Smith Kline	Inglaterra	Farmacéutica	41.922	5.476.82	6.068	

8 Estas vacunas incluyen las dos vacunas rotavirus de segunda generación, dos vacunas recombinantes contra HPV, vacuna contra herpes varicela Zoster y una vacuna conjugada contra neumococo. Cabe señalar que son indicadas como recombinantes y como consecuencias incluidas dentro de las nuevas, las vacunas contra: el cólera, Haemophilus infections, Hepatitis A, Hepatitis B, Influenza, Pertussis, y enfermedad de Lyme

9 Esta empresa es la división de vacunas del grupo Sanofi-Aventis

Merck & Co –	USA	Farmacéutica	27.428	8.205	5.845	
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation	Japón	Farmacéutica	4.222		744.4	
Novartis	Suiza	Farmacéutica	44.267	2.424	7.469	508
Biogen idec -	USA	Bio-Farmaco ¹⁰	4377.30			
LG life Science	Corea del Sur	Bio-Farmaco	330		75	

Fuente: Elaboración propia con información de las páginas web de las empresas

El Cuadro N° 4, muestra las vacunas bio-farmacéuticas aprobadas en Estados Unidos y Europa, con detalle de indicación, empresa y año de aprobación.

Cuadro N° 4			
Vacunas Biofarmacéuticas aprobadas en EE.UU. y Europa			
Producto	Compañía	Indicación Terapéutica	Fecha Aprobación
Ambirix	Glaxo Smith Kline (GSK, Brentford,UK)	Hepatitis A y B	2002 EU
Pediarix	GSK	Niños c/inductores de Hepatitis b	2002 US
HBVAXPRO	Aventis Pharma	Niños y adolescentes Hepatitis B	2001 EU
Twinrix	GSK (US, EU)	Hepatitis AyB	1996 (EU ad) 1997(EU niños) 2001 (USA)
Infanrix-Hexa	GSK	Difteria, Tetano, Pertusis, Hemofilus influenza tipo B (Hib) Hepatitis B, Polio	2000 EU
Infanrix-Penta	GSK	Difteria, Tétano, Pertusis, Polio, Hepatitis B	2000 EU
Hepacare	Medeva Pharma Rochester NY	Hepatitis B	2000 EU
Hexavac	Aventis Pasteur Lyon Francia	Difteria, Tetano, Pertusis, Hepatitis B, Pólio, H influenza tipoB	2000 EU
Procomvax	Aventis Pasteur	H influenza tipo B, Hepatitis B	1999 EU
Primavax	Aventis Pasteur	Difteria, Tétano, Hepatitis B	1998 EU
Infanrix Hep B	GSK	Difteria, Tétano, pertusis Hepatitis B	1997 EU
Twinrix, adultos/niños	GSK	Hepatitis A y B	1996 (EU adult 1997(EU niños)
Comvax	Merck (Whitehouse Station, NJ. USA)	H Influenza tipo b y Hepatitis B en niños	1996 (US)
Tritanrix-HB	GSK	Hepatitis B, Difteria, Tetano y Pertusis	1996 (EU)
Recombivax	Merck	Hepatitis B	1986 (US)
Gardasil	Merck	Vacuna enfermedad causada por HPV	2006(US)
Dukoral	SBL Vacuna AB Stockholm	Vacuna enfermedad vibrio cholerae subgr 01	2004 (EU)
Lymrix	GSK	Vacuna c/ enfermedad Lyme	1998 (US)
Tricelluvax	Chiron Srt. (Siena Italia)	Difteria, Tétano y Pertusis	1999 (EU)

10 En noviembre de 2003, nace Biogen Idec Inc. (NASDAQ: BIIB) como resultado de la fusión de dos compañías de biotecnología líderes en el mundo: Biogen, Inc. e IDEC Pharmaceuticals Corporation

Fuente: Walsh, G. 2006

En los cuadros siguientes se detalla información referida a producción y venta de vacunas de las grandes empresas.

Cuadro N° 5: Grandes Empresas Manufactureras	
Información Global	Año 2002
Producción (miles de dosis)	3.901.845
Exportaciones (miles de dosis)	2.833.316
Ventas (miles de euros)	6.399.400

Fuente: Elaboración propia con información contenida en Worldwide Major Vaccines Manufacturers in Figures (2004).

Del cuadro N° 5 se desprende la importancia del coeficiente de exportaciones, las mismas se hacen en un 52,6% a través de organismos internacionales¹¹, los países en desarrollo abastecen en gran medida sus requerimientos de vacunas a través de estos organismos, un 10% se exporta Norte América y un 37,5% al resto del mundo.

Europa es la principal ubicación de las empresas manufactureras de vacunas para uso humano, alrededor del 80 % del total producido por las grandes manufactureras de vacunas tiene ese origen y un 10% en Norte América. El mercado de consumo se distribuye de modo muy distinto. Analizando el total de las ventas globales de este segmento del mercado por grandes regiones, se puede observar que los 6.399.millones de euros que suman las ventas se distribuyen de la siguiente forma:

Cuadro N° 6: Ventas mundiales por grandes regiones		
Región	Ventas (Miles de euros)	%
Norte América	3.204.400	50.1
EU-15 +EFTA	1.814.600	28.4
EU-10	76.400	1.2
Resto del mundo	1.304.100	20.4
Total	6.399.500	100

Fuente: Elaboración propia con información contenida en Worldwide Major Vaccines Manufacturers in Figures (2004).

El cuadro N° 6 muestra la importancia del mercado de Norte América 50% del total de ventas, aunque en cantidad de dosis este mercado estaría demandando un 17% de las dosis totales consideradas para el segmento. Estos datos muestran que se trata de mercados que demandan vacunas modernas con precios elevados.

Un comentario específico merece la inversión en I&D. La bibliografía consultada (Hernández, R 2004) en su objetivo de definir a las industrias de tecnología avanzada, dentro de las cuales incluye las

¹¹ Información más reciente contenida en otros informes citados, da cuenta que estas compras de los organismos internacionales están virando hacia productoras de países en desarrollo

biotecnológicas, da cuenta del comportamiento de una serie de indicadores relevantes para identificarlas; dentro de éstos considera: I&D/Ventas, y empleo en I&D/empleo total. El trabajo ubica, para ese tipo de empresas, al primero de los indicadores en un piso de 3.5% y al segundo en un piso de 5% para científicos e ingenieros y 8 % si se agregan los técnicos. En el cuadro N° 7 se puede observar el comportamiento de los indicadores mencionados, calculados para el segmento de vacunas modernas, los mismos superan el 23% y 20% respectivamente. Claramente la información demuestra la importancia de la inclusión del conocimiento científico tecnológico en los procesos de aprendizaje de las empresas que actúan en el segmento más dinámico de la producción de vacunas.

Cuadro N° 7: Grandes Empresas Manufactureras	
Información Global	Año 2002
Investig. y Desarrollo(miles de euros)	1.521.200
Nº. Proyectos de I&D (diciembre 2002)	139
I&D/Ventas (%)	23.28
Empleo (unidades)	18.216
Empleos en I&D (unidades)	3.729
Empleos en I&D/Empleo	20.47

Fuente: Elaboración propia con información contenida en Worldwide Major Vaccines Manufacturers in Figures (2004)

El informe de (Zika, E; 2007) analiza los ingresos del mercado de vacunas¹² de modo comparativo para los años 1996 y 2005 (base de datos de IMS Elath), tomando como base la lista de vacunas recombinantes que fueron detalladas en el cuadro N° 4 de este informe. Esta información, expuesta en el Cuadro N° 8, muestra una participación baja en los últimos años de las vacunas recombinantes, aunque en aumento.

Cuadro N° 8								
Ventas del mercado de vacunas total y recombinantes (en miles de euros)								
País	Vacunas Totales			Vacunas Recombinantes			%(1)	
	1996	2005	Crec	1996	2005	Crec.	1996	2005
EU.	615.000	1.562.000	11.57	65.000	259.000	18.74	10.57	16.58
USA.	598.000	2.152.000	16.71	58.000	304.000	21.96	9.70	14.13
Japón	204.000	443.000	9.24	890	90	-13.31	0.43	0.02
Total	1.417.00	4.157.00	12.70	123.890	563.090	18.32	8.68	13.54

12 Parece oportuno aclarar que si bien la información analizada puede aparecer con cierta inconsistencia en cuanto a magnitudes esta se debe a que, los grupos de países en cada informe no son los mismos, a modo de ejemplo el informe EVMA (2004) considera información del año 2002, e incluye el mercado contenido en Norte América, en lo que respecta a la Unión Europea considera los 25 estados más los países de la Asociación Europea de Libre Comercio: Islandia, Liechtenstein, Noruega, Suiza, en cuanto al resto del mundo no estipula que países incluye. Por otro lado el informe (Zica; E, 2007) incluye el mercado de Estados Unidos, en lo que respecta a la Unión Europea considera los 25 estados de la misma con información correspondiente al año 2005, además de estas dos zonas incluye únicamente Japón.

	0	0						
--	---	---	--	--	--	--	--	--

Fuente: Consequences, Opportunities and Challenges of Modern Biotechnology for Europe (2007).
 (1) Porcentaje de los ingresos totales explicado por las vacunas recombinantes

Solamente el 14 % de la demanda global de este mercado, en términos de volumen, es abastecida con vacunas provenientes del mundo desarrollado, como consecuencia existe un gran mercado del orden del 80 % de la población mundial, satisfecho por productores de vacunas tradicionales de bajo costo.

El informe (WHO, 2009) da cuenta de un crecimiento de la participación de productores de vacunas de países en desarrollo, al respecto menciona que las dosis de vacunas compradas por organismos internacionales provenientes de estos oferentes fue de 39 % en el año 2000 y de 60 % en el año 2007.

La OMS, así como UNICEF y OPAS trabajan de modo permanente en pos de generalizar la inmunización de la población infantil a escala mundial. El informe (WHO, 1996) da cuenta de importantes niveles de inmunización logrados, el 80% de la población infantil esta vacunada contra la difteria, tétano y pertusis (Triple bacteriana DTP), también contra sarampión y poliomielitis, se verifica una creciente utilización de las vacunas HB y Hib. Los esfuerzos de estos organismos se han plasmado en una serie de iniciativas tales como: (Temporao, 2002)

- **Programa Ampliado de Inmunización (PAI)**

Instituido en el año 1974 con el objetivo de inmunizar a la población infantil mundial contra seis enfermedades prioritarias: Sarampión, tétano, tos ferina, difteria, tuberculosis (BCG) y poliomielitis. Estas enfermedades son recomendadas por la OPS para ser incluidas en los programas nacionales de vacunación.

- **Children's Vaccines Initiative (CVI)**

Es una organización no gubernamental creada en 1990. A través de esta iniciativa se convocó a la academia, la sociedad civil, la industria privada y el sector público, con el objetivo primordial de investigar y desarrollar nuevas vacunas que atiendan las necesidades de los países subdesarrollados.

- **Global Alliance for Vaccine and Immunization (GAVI)**

Creada en 1999 con la participación de organismos internacionales públicos y privados. Su objetivo es, ampliar la cobertura de vacunas y disminuir la brecha entre las políticas de vacunación entre países centrales y periféricos, promoviendo las actividades de investigación y desarrollo relacionadas a productos de gran relevancia social para regiones pobres.

Los países se ajustan, de modo cada vez más generalizado, a planes nacionales de vacunación de los que forman parte vacunas contra enfermedades infecciosas, altamente contagiosas y para las que existen vacunas tradicionales hace ya muchos años. Estos planes son atendidos por los gobiernos con la participación de los organismos internacionales. Además existen vacunas para enfermedades que no están en los programas nacionales, éstas participan de una inmunización no planeada, son distribuidas por los canales tradicionales de las empresas y compradas por la población directamente

El surgimiento de las vacunas modernas influyó en la participación del mundo subdesarrollado en la oferta de vacunas global. La producción de vacunas modernas por las grandes empresas multinacionales, incluye vacunas complejas conjugadas del tipo: cuádruple, quintuple, séxtuple, algunos componentes de estas vacunas son tradicionales, por ejemplo difteria, tétano y algunas veces pertusis, a los que se agregan componentes modernos. Este hecho hace que estos antígenos tradicionales, por el sólo hecho de participar en una vacuna conjugada, aumenten considerablemente su valor en las vacunas modernas.

De acuerdo a la información presentada en el cuadro N° 4 de este informe, la más completa de todas estas vacunas es la séxtuple (Hexavalente): Difteria, Tétano, Pertusis, Hemofilius influenza tipo B (Hib), Hepatitis B, Polio. Esta vacuna esta patentada por las Empresas Glaxo y Aventis, ambas la patentaron en el año 2000. El coste que una vacuna triple (Difteria, Tétano y Pertusis) tradicional tiene para la OPS es de 10 centavos de dólares, la vacuna hexavalente (Infarix Hexa) del Laboratorio Glaxo cuesta en el mercado 228,49 pesos que son aproximadamente 60 dólares.

Estos hechos generan un corrimiento de las grandes empresas farmacéuticas de la producción de vacunas económicas de uso difundido, reservando sus antígenos para vacunas más complejas o modernas, se abre de este modo la oportunidad de producción de antígenos al mundo subdesarrollado.

5. Marco Regulatorio

El trabajo (Shao, M; 2010) refiere que el nivel de reglamentación de las vacunas en el mundo industrializado representa una barrera a la entrada para las empresas a este mercado, especialmente el diseño de vacunas para productores del mundo en desarrollo. Esta limitación se manifiesta por cuestiones técnicas y de aumento en los costos de producción. La reglamentación en la producción de vacunas constituye una profundización de las asimetrías, a las cuales ya se ha referido este informe, fundamentalmente en los casos de estados ausentes sin instituciones públicas locales con capacidad científico tecnológica probada a nivel internacional.

Las vacunas son medicamentos basados en microorganismos a veces vivos, muertos o atenuados, en consecuencia deben satisfacer requisitos de regulación específicos a lo largo de su ciclo de desarrollo, producción y distribución. En el caso de las vacunas tradicionales existe una vasta experiencia de producción y una larga historia en su uso así como en los mecanismos de control. Con la aparición de nuevas tecnologías de producción y la disponibilidad de nuevas vacunas, los fabricantes y los organismos de reglamentación afrontan nuevos desafíos en la tarea de asegurar de forma uniforme la inocuidad y la eficacia de la producción de vacunas.

Los sistemas o autoridades de regulación actuales son producto de un largo desarrollo que comenzó hacia principio del siglo XX, cuando “Food and Drug Administration” (FDA) de los Estados Unidos y “Paul-Ehrlich Institute” de Alemania fueron las primeras agencias regulatorias creadas para garantizar la seguridad de los productos biológicos, incluyendo las vacunas.

Actualmente todos los países desarrollados cuentan con sistemas de regulación, así como un 25 % de países en desarrollo, a través de éstos se realizan tres fases principales de testeo (WHO, 2009)

- Pruebas de laboratorio pre-clínico, incluyendo pruebas en animales, en esta etapa se realiza una caracterización de sus componentes bioquímicos, potencia, pureza, estabilidad bioquímica y genética y seguridad en animales.
- Tratamientos clínicos en humanos, esta etapa cubre 3 fases. En la fase 1 la vacuna es probada en unos pocos voluntarios con el fin de probar su seguridad y eficacia (inmunogenicidad). En la Fase 2 test de seguridad, capacidad de estímulo inmunitario, dosis y eficacia, pruebas en varios cientos de voluntarios. En la Fase 3 pruebas de eficacia y seguridad en varios miles de voluntarios.
- Vigilancia post aprobación del ente regulador, esta etapa involucra la vigilancia de eventos adversos. Además incluye la posibilidad de testeos de lotes de vacunas para determinar la consistencia de su proceso productivo y rutina de inspección de los procesos de manufactura, esta práctica tiende a asegurar las “buenas prácticas de manufacturas”.

La OMS tiene un rol preponderante en los controles de eficacia, seguridad y calidad de las vacunas a nivel mundial, en este marco establece estándares internacionales a través de su Comité de Expertos sobre la Estandarización Biológica. Posteriormente sus esfuerzos se orientan al monitoreo de los mismos para las vacunas autorizadas.

En los casos en que existe una autoridad regulatoria local e independiente aprobada por el organismo internacional, se dispone de una herramienta fundamental que permite testear a nivel local los estándares internacionales, las vacunas que superan estos tests a nivel nacional son consideradas por la OMS como vacunas de calidad asegurada. El problema es que algunos países carecen de la autoridad regulatoria local para evaluar y monitorear si una vacuna cuenta con esta calidad.

En el marco de este problema en el año 1997 la OMS lanzó una iniciativa para **Fortalecer las Capacidades Regulatorias Nacionales**, con el objetivo de contribuir a que todos los países cuenten con autoridad regulatoria. Además, este organismo, lanzó una **Red de Reguladores de Vacunas en Países en Desarrollo**, cuyo objetivo es contribuir en situaciones en que las manufactureras de vacunas desarrollan ensayos clínicos en países en desarrollo, esta red permite a sus miembros compartir experiencias e información de modo de contribuir a controlar el respeto de los estándares internacionales.

6. Conclusión y Resumen de diagnóstico:

Este informe analiza la evolución de la producción de vacunas de uso humano en la última década a nivel mundial. Este entramado productivo presenta particularidades propias respecto de la industria farmacéutica, de la cual forma parte.

Se trata de productos que han despertado interés para la industria a raíz de las nuevas oportunidades abiertas por la biotecnología moderna en la industria farmacéutica, dominada anteriormente por la síntesis química y los métodos extractivos, estos últimos de baja productividad.

La investigación científica desarrollada por la industria ha sido responsable en gran medida de la materialización del conocimiento en nuevos productos, los que representan un gran avance en el desarrollo de vacunas de uso humano, resolviendo problemas que no lo estaban y dando saltos de calidad y seguridad en productos existentes.

El informe da cuenta de la segmentación que sufrió este mercado, coexistiendo dos tipos de vacunas: por un lado las vacunas tradicionales de uso difundido y bajo precio, y por el otro, las vacunas modernas con precios elevados y de uso restringido. El segmento de vacunas modernas está controlado por grandes empresas multinacionales de la industria farmacéutica. La oferta en el segmento de vacunas tradicionales se divide entre empresas estatales, mixtas y privadas tanto en los países en desarrollo como desarrollados.

Los grandes jugadores que controlan el segmento de vacunas modernas han construido barreras a la entrada, dentro de estas el acceso al conocimiento científico tecnológico parecería una de las más relevantes, además de los controles de las redes de distribución y de los gastos en publicidad y propaganda. Esto configura un mercado con altos márgenes y con un uso limitado a los países desarrollados y algunos de desarrollo intermedio.

No obstante el 80 % de la población mundial es abastecida con vacunas tradicionales, de este modo cabe interrogarse si la entrada de las empresas de países en desarrollo en este segmento de vacunas modernas, es complementaria al desarrollo en el segmento tradicional. De existir complementariedad, el segmento tradicional sería el punto de partida de una estrategia dual para países de desarrollo científico tecnológico intermedio que se propongan desarrollar vacunas biotecnológicas y de este modo generar una plataforma de lanzamiento a esta industria.

Luego cabe preguntarse si la Argentina se encuentra en los países después de los BRICS (Brasil, Rusia, India, China)¹³ que contaría con un umbral mínimo tanto en su desarrollo científico tecnológico como en el “expertice” productivo de vacunas para llevar adelante esta estrategia, tema que se abordará en el capítulo la industria de vacunas en Argentina.

¹³ Es de destacar que algunos de estos países tienen un importante camino recorrido en la producción de vacunas, en el armado de redes de instituciones locales con empresas internacionales y en políticas públicas que intentan proteger producción local de la competencia internacional

Bibliografía

Barrera Oro JG, McKee Jr. KT.(1992). “Hacia una vacuna contra la fiebre hemorrágica argentina”. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana; 112 (4) pp 296.305"

Federación Internacional de la Industria del Medicamento - FIIM. (2008) “El valor de las vacunas, dos siglos de avances médicos sin precedentes” en:

http://www.ifpma.org/documents/NR9764/2008_05_20_IFPMA.

European Vaccine Manufacturers Association (EVMA). (2004). “Worldwide Major Vaccines Manufacturers in Figures”.

http://www.evm.vaccines.org/pdfs/mfrs_in_figures.pdf.

Fuenzalida E, Palacios R. (1955). “Un método mejorado para la preparación de la vacuna antirrábica”. Instituto Bacteriológico Chile 1955;8:3.

Gadelha, C; Azevedo, N. (2003). “Inovacao em vacinas no Brasil: experiencia recente e constrangimentos estruturais”. História, Ciência, Saúde. Manguinhos, Rio de Janeiro. Vol 10, (suplemento 2): PP. 697-724

Hernández, D. (2004). *Desarrollo Económico, Las Industrias de Tecnología Avanzada*. Buenos Aires, Jorge Baudino Editores. UNSAM.

Homma, A. (1994). “Producción de vacuna DTP en las Américas”. Organización Panamericana de la Salud, Programa de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Salud. Estados Unidos de América.

Temporão, J. (2002). “O Programa Nacional de Imunizações (PNI): Orígenes e desenvolvimento”. História, Ciência, Saúde. Manguinhos, Rio de Janeiro. Vol 10, (suplemento 2): 601-17.

Temporão, J. (2004) “A Indústria de Vacinas: O Brasil no Contexto Mundial” ENSP/FIOCRUZ. I Seminário sobre o complexo Industrial da Saúde/BNDES.

Walsh, G. (2006). “Biopharmaceutical benchmarks” . Nature Biotechnology, vol.24 Nro 7. pp. 769-778.

WHO (2006). “Estimates of disease burden and cost-effectiveness”, en:

http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/estimates_burden/en.

WHO, UNICEF; World Bank. (2009). “State of the world’s vaccines and immunization Third edition”, en:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563864_eng.pdf -

World Bank, (2001). “Immunizations at a Glance”, en:

<http://siteresources.worldbank.org/INTPHAAG/Resources/AAGImmuniz.pdf>.

European Vaccine Manufacturers Association(2004). “Worldwide Major Vaccines Manufacturers in Figures (EVMA), en: www.evm-vaccines.org/pdfs/mfrs_in_figures.pdf

Zhao, M. (2010) “Study on Investment Opportunities and Risks in Vaccine Industry”, en: <http://www.zero2ipo.com.cn/en/n/2010-1-8/20101893747.shtml>

Zika, E; Papatryfon, I; Wolf, O; Gómez Barbero, M; Stein, A; Katrin Bock, A. (2007). “Consequences, Opportunities and Challenges of Modern Biotechnology for Europe”.. European Techno Economic Policy Suport Network.