

LA VACUNA CONTRA EL COVID-19: UN ANÁLISIS INTEGRAL DE COSTOS, PRECIOS Y GESTIÓN

COVID-19 VACCINE: COSTS, PRICING AND MANAGEMENT

ALEJANDRO SMOLJE¹

ark:/s25458329/woy1azwrv

Resumen

No existiendo aún cura ni tratamiento efectivo contra el COVID-19, la vacuna asoma como la única opción viable para volver a la «normalidad». El proceso de desarrollo, elaboración y distribución de la vacuna es altamente complejo. Conviven hoy más de ciento cincuenta proyectos que están desarrollando candidatas con distinta tecnología, con la finalidad de obtener, fabricar, dispensar y aplicar vacunas a fin de 2020 o inicios de 2021.

El objetivo del presente trabajo es presentar un análisis integral, de costos, precios y gestión del caso de la vacuna contra el COVID-19. Se aborda el proceso completo de investigación y desarrollo, producción, comercialización y distribución, con énfasis en las metodologías de costeo derivadas del modelo de negocios y tecnologías de manufactura. La finalidad es formular aportes útiles para empresas y gobiernos sobre tres aspectos centrales: determinación de costos unitarios en base al costeo completo del ciclo de vida; fijación especial de precios de venta por parte de las compañías farmacéuticas; implementación del mecanismo de compras, cobertura y acceso por parte de los gobiernos.

El desafío científico y tecnológico es mayúsculo. Desde la disciplina de la gestión resulta vital la toma de decisiones y su adecuada ejecución, mediante un accionar cooperativo y coordinado entre todos los actores, con el fin de alcanzar rápidamente la meta de una vacuna lo más eficaz, segura y accesible que sea viable.

Palabras clave: COVID-19; vacuna; fabricación; costos; precios.

JEL: M21.

COVID-19 VACCINE: COSTS, PRICING AND MANAGEMENT

Abstract

While there is not either cure or effective treatment against COVID-19, vaccines arise as only viable option for the world to come back to "normalcy". Process of research & development, manufacturing and distribution of COVID-19 vaccine is highly complex. More than 150 vaccine candidates are now being developed through different and indeed revolutionary technologies for having vaccines available by the end of 2020 or early 2021.

¹ Profesor Facultad de Ciencias Económicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. ASmolje@its.jnj.com

Objective of this paper is to present a holistic assessment of management, costs and pricing for the COVID-19 vaccine process, studying its whole value chain, including R&D, manufacturing, marketing and distribution, but focusing on costing techniques and methodologies used by companies, always based on their manufacturing models and technologies. Our goal is to make contributions that could be useful for companies and governments on three main aspects: unit cost calculation introducing life-cycle costing approach, effective pricing decisions by pharmaceutical companies and efficient purchasing models implementation by governments.

Scientific and technological challenge is huge. From management perspective, decision making process and excellence in execution are key; demand for a collaborative and coordinated actions by all stakeholders is vital to reach the goal of having an effective and safe vaccine that is widely accessed by everybody.

Keywords: COVID-19; vaccine manufacturing; cost; price.

JEL: M21.

A VACINA COVID-19: UMA ANÁLISE ABRANGENTE DE CUSTO, PREÇO E GESTÃO

Resumo

Sem ainda haver cura ou tratamento eficaz contra a COVID-19, a vacina aparece como a única opção viável para retornar à “normalidade”. O processo de desenvolvimento, fabricação e distribuição da vacina é altamente complexo. Hoje são mais de cento e cinquenta projetos que estão desenvolvendo candidatos com diferentes tecnologias, a fim de obter, produzir, dispensar e aplicar vacinas até o final de 2020 ou início de 2021.

O objetivo deste trabalho é apresentar uma análise abrangente dos custos, preços e gerenciamento do caso da vacina COVID-19. É abordado todo o processo de pesquisa e desenvolvimento, produção, marketing e distribuição, com ênfase nas metodologias de custeio derivadas do modelo de negócios e tecnologias de manufatura. O objetivo é formular contribuições úteis para empresas e governos em três aspectos centrais: determinação dos custos unitários com base no custeio completo do ciclo de vida; fixação especial de preços de venda pelas empresas farmacêuticas; implementação do mecanismo de aquisição, cobertura e acesso pelos governos.

O desafio científico e tecnológico é enorme. A partir da disciplina de gestão, são vitais a tomada de decisões e sua adequada execução, por meio da ação cooperativa e coordenada entre todos os atores, para atingir rapidamente a meta de uma vacina que seja o mais eficaz, segura e acessível possível.

Palavras-chave: COVID-19; vacina; fabricação; custos; preços.

JEL: M21.

LE VACCIN CONTRE LE COVID-19: UNE ANALYSE INTÉGRALE DES COÛTS, PRIX ET GESTION

Résumé

N'existant dans l'actualité ni guérison ni traitement effectif contre le COVID-19, le vaccin s'avère comme la seule option viable afin de revenir à la "normalité". Le processus de développement, élaboration et distribution du vaccin est très complexe. Il existe en ce moment plus de cent cinquante projets qui développent des vaccins avec de différentes technologies afin d'obtenir, fabriquer, distribuer et appliquer des vaccins pour la fin 2020 ou début 2021.

Le but de ce travail consiste à présenter une analyse intégrale des coûts, des prix et de la gestion concernant le cas du vaccin contre le COVID-19. Nous abordons le processus complet de recherche et développement, production, commercialisation et distribution, en insistant sur les méthodologies de calcul des coûts dérivées du modèle économique et des technologies de manufature.

La finalité consiste à formuler des contributions utiles pour des entreprises et des gouvernements sur la base de trois aspects fondamentaux: détermination des coûts unitaires sur la base du calcul des coûts complet du cycle de vie; fixation spéciale des prix de vente de la part des compagnies pharmaceutiques; mise en place du mécanisme d'achat, couverture et accès de la part des gouvernements.

Le défi scientifique et technologique est grandiose. Depuis la discipline de la gestion, la prise de décisions et la mise en oeuvre sont fondamentales moyennant une action coopérative et coordonnée entre tous les acteurs afin d'atteindre rapidement le but d'un vaccin le plus efficace, sûr et accessible possible.

Mots clés: COVID-19; vaccin; fabrication; coûts; prix.

JEL: M21.

1. Introducción

COVID-19 es una pandemia que desató una crisis sanitaria, económica y social mundial desde comienzos de 2020. Se trata de un evento transformador de carácter catastrófico; es una zoonosis causada por el virus SARS-CoV-2, que se esparció vertiginosamente por todo el planeta y aún carece de tratamientos efectivos. La necesidad de una vacuna que evite más infecciones y atenúa la severidad de los daños de la enfermedad resulta vital.

El objetivo del presente trabajo es presentar un análisis integral de la gestión de la vacuna contra el COVID-19, con foco en sus aspectos económicos, de costos y precios. El abordaje incluye una perspectiva global del proceso completo de investigación y desarrollo, producción, comercialización y distribución de las posibles candidatas, con la finalidad última de formular algunas recomendaciones útiles para empresas y gobiernos sobre varios aspectos de costos, precios, cobertura y acceso de la población a la vacuna.

Los antecedentes consultados para la elaboración y presentación del caso son los componentes del marco teórico general de la industria de las vacunas, incluyendo los procesos de investigación y desarrollo y las tecnologías actuales de fabricación, así como los conceptos de las disciplinas de la Administración y Costos relativos a operaciones, determinación de costos y fijación de precios.

La metodología aplicada para el desarrollo del trabajo consiste en el análisis de la literatura e información existente sobre vacunas en general y sobre las vacunas candidatas contra el COVID-19 en particular, complementado con la experiencia profesional en el área de gestión, costos y precios de compañías farmacéuticas, incorporando la presentación de un caso real actual de desarrollo y fabricación de una vacuna.

El aporte esencial del estudio consiste en la propuesta de una solución operativa viable para optimizar la gestión efectiva de costos y precios, favoreciendo el acceso de la población a la vacuna contra COVID-19 desde una perspectiva integrada, que contemple los objetivos y posiciones de empresas y gobiernos.

2. Conceptos básicos, funcionamiento, tipos y mercado de vacunas

2.1. Conceptos básicos

Conceptualmente, la vacunación es la administración de un preparado —la vacuna—, con el objetivo de evitar la aparición de determinadas enfermedades infecciosas, causadas por el microorganismo específico contra el que se vacuna, buscando inmunizar a la persona frente a dicho agente.

La historia de las vacunas comienza en China, donde una forma de «vacunación» rudimentaria conocida como «variolización» consistía en la inoculación del pus de la viruela para provocar esta enfermedad de manera atenuada con la finalidad de inmunizar. Esta práctica de alto riesgo fue introducida en Gran Bretaña, en 1721. La primera vacuna real fue la descubierta por Edward Jenner contra la viruela en 1796, en base a un experimento con linfa de viruela vacuna, una forma de viruela propia de las vacas. Posteriormente, Louis Pasteur demostró que al administrar una forma debilitada o atenuada del microorganismo que genera la infección, se consiguen defensas. Así desarrolló la vacuna contra el cólera de aves y carbunclo, para luego, en 1885, administrar la vacuna de la rabia a un niño de nueve años a través de un microorganismo debilitado, experimento que generó mucha controversia, pero resultó exitoso. Desde finales del siglo XIX hubo desarrollos de vacunas con microorganismos muertos frente al tifus, el cólera y la peste; más tarde siguieron las inactivaciones químicas de toxinas, la vacuna contra la tuberculosis y fiebre amarilla. El auge de las vacunas llega en la segunda mitad del siglo XX, con la vacuna contra la poliomielitis, el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela, la hepatitis A, vacunas formuladas con proteínas purificadas o polisacáridos —que ya aportaban sólo una parte para crear respuestas de defensa— como la vacuna antimeningocócica, antineumocócica y la generación de vacunas frente al *Haemophilus influenzae* tipo B, vacunas conjugadas e ingeniería genética para formulación de vacunas ADN recombinantes, como hepatitis B. Hasta el COVID-19.

Se desea destacar muy especialmente la contribución del Dr. Jorge Nieto, uno de los mejores especialistas argentinos en desarrollo y fabricación de medicamentos, para las secciones 2.2 y 3.3; resultan esclarecedores sus valiosos aportes y la revisión de aspectos técnicos de funcionamiento, desarrollo y elaboración de las vacunas.

2.2. Funcionamiento y tipos de vacunas

Bacterias y virus invaden el cuerpo, atacan y se multiplican, proceso conocido como «infección», que provoca una enfermedad. El sistema inmunológico emplea herramientas para combatir esas infecciones a través de los glóbulos blancos o células específicas del sistema inmunitario. Los glóbulos blancos encargados de la defensa son esencialmente macrófagos, linfocitos B y linfocitos T. Los macrófagos deglutan gérmenes y, un subtipo de ellos, conocido como células presentadoras de抗ígenos, luego de deglutar al «invasor», expresan las proteínas antigenicas en su propia superficie, las cuales son presentadas como extrañas a otras células del sistema que son los linfocitos T. Estos linfocitos T

se activan ante este nuevo antígeno, y desencadenan numerosos efectos, entre ellos la proliferación de linfocitos T y linfocitos B (los que producirán los anticuerpos capaces de reconocer los invasores que ingresen al organismo), y un subtipo especial de linfocitos, llamados linfocitos T citotóxicos que, cuando son activados, liberan toxinas que combaten al invasor. La producción de anticuerpos por los linfocitos B es la forma en que los organismos generan defensas contra este invasor, guardando memoria por muchos años: ante un futuro ingreso del agente, activan el mecanismo de defensa.

Se presentó la explicación de cómo opera el sistema inmune para combatir infecciones y generar defensas de largo plazo. Las vacunas utilizan este mismo mecanismo para generar las defensas que protegen al organismo ante un eventual contagio.

¿Cómo actúan las vacunas? Se inyecta un «invasor atenuado», es decir el mismo microorganismo —o una parte de él— que puede producir la infección que puede ser reconocida por el sistema inmune, pero cuya capacidad infectiva está «desactivada». De esta manera, el sistema inmune comienza a producir anticuerpos y previene una futura infección producida por el invasor en cuestión. Existen diferentes tipos de vacunas, como se puede ver a continuación.

a. De acuerdo con el origen microbiológico, se pueden clasificar en:

- Vacunas bacterianas
- Vacunas virales

b. De acuerdo con la tecnología de elaboración, se pueden clasificar en:

- *Vacunas de virus atenuados.* Contienen una versión del virus vivo que fue debilitada mediante pases en cultivos celulares, produciendo inmunidad humoral y celular sin adyuvantes, pero con un proceso de fabricación complejo. Así funciona la vacuna contra el sarampión, paperas, rubeola, varicela.
- *Vacunas de virus inactivados.* Se generan inactivando o matando el virus durante el proceso de producción, son administradas en dosis múltiples, sólo inducen inmunidad humoral, requieren adyuvantes, son más estables y su fabricación es más sencilla. La vacuna antipoliomielítica inactivada ejemplifica esta clase.
- *Vacunas que utilizan partes del microorganismo.* En este caso no se utiliza el microorganismo entero sino sólo algunas proteínas o polisacáridos antigenicos presentes en él (como el neumococo o meningococo) o conjugados de proteínas y polisacáridos (como la vacuna contra la Haemophilus influenzae tipo B).
- *Vacunas recombinantes.* Son aquellas elaboradas a partir de la clonación de genes que codifican proteínas antigenicas específicas en una célula huésped. Las vacunas

contra la hepatitis B y el papilomavirus se producen insertando un gen viral en el gen de una levadura, por ejemplo.

- *Vacunas sintéticas.* Producidas a partir de polipéptidos que copian la secuencia primaria de aminoácidos de los determinantes antigenicos del microorganismo.

c. Clasificación según su composición

- Vacunas monovalentes, que contienen un solo serotipo de un microorganismo (como meningococo serogrupo C).
- Vacunas polivalentes, que contienen distintos tipos antigenicos de distintas cepas de una misma especie sin inmunidad cruzada entre ellos (vacuna antineumocócica, por ejemplo).
- Vacunas combinadas, que contienen una asociación de varios antígenos de diferentes especies o microorganismos (vacuna triple).

La elección de la tecnología a través de la cual se desarrollará una vacuna dependerá del tipo de microorganismo, la seguridad de cada una de las tecnologías y la capacidad de lograr una inmunidad adecuada por el mayor plazo posible.

2.3. El mercado de vacunas

El tamaño del mercado de vacunas en 2019 se estima en 47.000 millones de dólares y el segmento de América del Norte es el principal, con 24900 millones.

Se trata de un mercado oligopólico con un número bajo de participantes adicionales, seguidores de los cuatro líderes. Si bien resulta difícil medir el volumen, se estima que el tamaño actual del mercado mundial para todas las vacunas existentes se aproxima a los 7000 millones de dosis totales, siendo 5000 millones de dosis anuales producidas por las compañías líderes, y otros 2000 millones de dosis por el resto.

Dada la complejidad de los procesos productivos, la tecnología y conocimiento necesario para su desarrollo y posterior elaboración en escala cumpliendo con los exigentes estándares de calidad necesarios para este tipo de productos, la cantidad mundial de plantas fabriles es reducida. Las fábricas existentes generalmente están concentradas en países desarrollados; no hay en todos los países. A ello se agrega la complejidad de la cadena distribución, que incluye volúmenes elevados en condiciones especiales, como cadena de frío, y la velocidad con la que se requiere llegar a los distintos usuarios en todo el mundo, como sucede con la vacuna antigripal, típicamente.

Todos estos factores hacen que la inversión necesaria para montar una planta de elaboración de vacunas se ubique en el rango de los 50 a 500 Millones de USD (con un tiempo entre 3 y 5 años para vacunas monovalentes), mucho más costoso y extenso para las polivalentes. Se requiere una manufactura eficiente con aprovechamiento optimizado del espacio y el

tiempo de producción, dos factores críticos. La particularidad de esta producción puede ser ejemplificada con la vacuna antigripal, que debe ser elaborada anualmente con las cepas de microorganismos que recomienda la Organización Mundial de la Salud, cada año y para cada hemisferio. Una vez que se cuenta con esa recomendación, se debe elaborar la vacuna con esas cepas específicas y exportarla, por ejemplo, a todos los países del hemisferio sur antes de comenzar el invierno. A modo de ejemplo, para el 2020 la OMS, a través de sus expertos, ha recomendado las siguientes cepas para la formulación de vacunas contra la gripe: Vacuna trivalente: cepas Virus Influenza Tipo A: A/Brisbane/02/2018 (H1N1) pdm09-like virus. Sin embargo, para la producción de vacuna antigripal 2021 se debe aguardar la recomendación de la OMS que probablemente difiera de las cepas de este año.

El ranking de principales compañías y sus ventas en el mercado mundial de vacunas es el siguiente para el año 2019.

Cuadro 1. Ranking fabricantes vacunas



Fuente: Cinco Días-El País, EvaluatePharma.

Existen tres grandes canales, conformados por las instituciones (hospitales y clínicas), las farmacias (canal minorista o «retail») y el sector público (compras del gobierno). En general el mercado está fuertemente regulado por los gobiernos que establecen los tipos y calendarios de vacunas que son obligatorias, dependiendo luego del sistema de salud específico la forma de administración y el comprador del producto y pagador final, a cuyo cargo queda el desembolso efectivo por el consumo. Se trata de un mercado en crecimiento, con vacunas para necesidades médicas insatisfechas. La inmunización resulta costo-efectiva, y el volumen crece al aumentar la conciencia y reconocimiento de la

importancia de la vacunación. Se instalan programas gubernamentales de acceso, propiciados por sectores públicos y organizaciones específicas para países emergentes con dificultades económicas y financieras.

Hay dos grandes grupos de vacunas, en cuanto al tipo de infección:

1. Bacterianas: neumococo, meningococo, difteria-tétano-pertussis
2. Virales: hepatitis, influenza, papilomavirus (HPV), sarampión, rubéola, varicela.

Un 60% del mercado está constituido por vacunas para adultos y el 40% está destinado a los niños. Entre los tipos de vacunas, 60% se concentra en las de tipo recombinante, mientras que 24 % son vacunas inactivadas, y 12% corresponde a vacunas de antígenos atenuados. Es notable remarcar que la aparición del COVID-19 disminuyó la adopción de vacunas en todo el mundo en el año 2020, provocando terminaciones de muchas campañas de vacunación, con un potencial impacto en la salud de la población, a veces más dañina que los efectos de la pandemia; nótese que, infelizmente, lo mismo que ocurre con el diagnóstico y tratamiento de otras innumerables patologías crónicas y muy graves.

3. La vacuna contra el COVID-19

3.1. I+D. El ciclo de las vacunas

La creación de una vacuna es un proceso largo y complejo que suele demandar un periodo extenso de tiempo, que ronda entre 10 y 15 años para toda su investigación y desarrollo (I+D). Las etapas del proceso son secuenciales y están reguladas por las agencias de salud de los gobiernos. Estas investigaciones cuentan con un comité independiente de monitoreo, y son aprobadas por la agencia sanitaria del país donde se realizan los ensayos. Los estudios clínicos son coordinados, organizados y monitoreados por cada compañía farmacéutica, ya sea directamente, a través de su propia estructura interna (un área especial llamada generalmente «estudios e investigaciones clínicas»), o bien a través de una tercerización o «outsourcing» con organizaciones especializadas llamadas CROs (acrónimo en inglés que significa «Clinical Research Organization»), firmas dedicadas a realizar los procesos de investigación clínica por encargo. Las evidencias de resultado terapéutico recogidas a partir de las pruebas con los voluntarios sustentan la viabilidad del producto en cuanto a eficacia y seguridad; dichos resultados se presentan a la agencia sanitaria para solicitar la autorización de un «registro de producto» que faculte la fabricación y comercialización de la vacuna en cuestión.

El tiempo es vital. Históricamente se ha tardado mucho tiempo desde el inicio hasta la salida a comercialización de las vacunas: 20 años contra la polio, 9 años contra el sarampión, 31 años contra la malaria, 22 años contra el Rotavirus, 15 años contra el HPV, 5 años (un récord) contra el Ébola y 35 contra el HIV; en este caso sin lograrse aún. En el caso específico de la vacuna contra COVID-19, todas las fases de ensayo y prueba se siguen de manera rigurosa. No obstante, en las circunstancias y urgencia actuales, el proceso de investigación y desarrollo de la vacuna posee una velocidad diferente, La búsqueda frené-

tica de resultados en tiempo récord pretende resolver la crisis de salud mundial actual. En condiciones normales, cualquier posible vacuna podría tardar entre 5 y 10 años en superar las fases de estudios clínicos, de acuerdo con el Instituto Internacional de Vacunas (IVI, según el acrónimo en inglés). Así, los investigadores están tratando de lograr una vacuna contra el SARS-CoV-2 en un plazo mínimo entre 12 o 18 meses, lo que constituiría un hito y una revolución en la industria de las vacunas.

3.2. Fases de ensayos y pruebas de vacunas

Se presenta en esta sección un esquema del ciclo de investigación y desarrollo de vacunas, planteando las etapas y sus características.

Existe una primera fase de exploración investigativa durante un tiempo variable que oscila entre 2 a 4 años, para identificación de antígenos naturales o sintéticos que podrían ayudar a prevenir o tratar una enfermedad determinada. Estos antígenos podrían incluir partículas parecidas a virus, virus o bacterias inactivados o bien debilitados, toxinas bacterianas debilitadas u otras sustancias derivadas de patógenos.

Etapa preclínica

Los estudios preclínicos duran usualmente de 1 a 2 años, y emplean sistemas de cultivos de tejidos o células; ejecutan pruebas en animales (generalmente ratones o monos) con la finalidad de estudiar la seguridad de la vacuna candidata y su capacidad de inmunizar mediante la generación de una respuesta del cuerpo ante la presencia de un factor extraño que lo agrede. Estos estudios brindan ideas claras sobre las dosis iniciales y los métodos potenciales de vacunación.

Fase I

Incluye un pequeño grupo de adultos, de 20 a 100 personas, usualmente. Si la vacuna está dirigida a los niños, los investigadores realizan las pruebas en adultos, reduciendo gradualmente la edad de los participantes del estudio hasta llegar al objetivo específico (niños a vacunar). Los ensayos de fase I pueden ser no ciegos; se trata de estudios abiertos en los que los investigadores conocen en cada caso si utilizó en esa persona una vacuna real o un placebo. Las metas de las pruebas de fase I son evaluar la seguridad de la vacuna candidata y determinar el tipo y el alcance de la respuesta inmunológica que aquella genera.

Fase II

Un grupo mayor compuesto por varios cientos de personas —incluyendo algunas que pertenecen a grupos en riesgo— es sometido a pruebas al azar, controladas y en las que se dan vacunas y placebos a las dos ramas de sujetos. Las metas de las pruebas de fase II son estudiar la vacuna candidata en cuanto a su immunogenicidad (capacidad de inmunizar), revisar las dosis propuestas, la seguridad, y el método de aplicación.

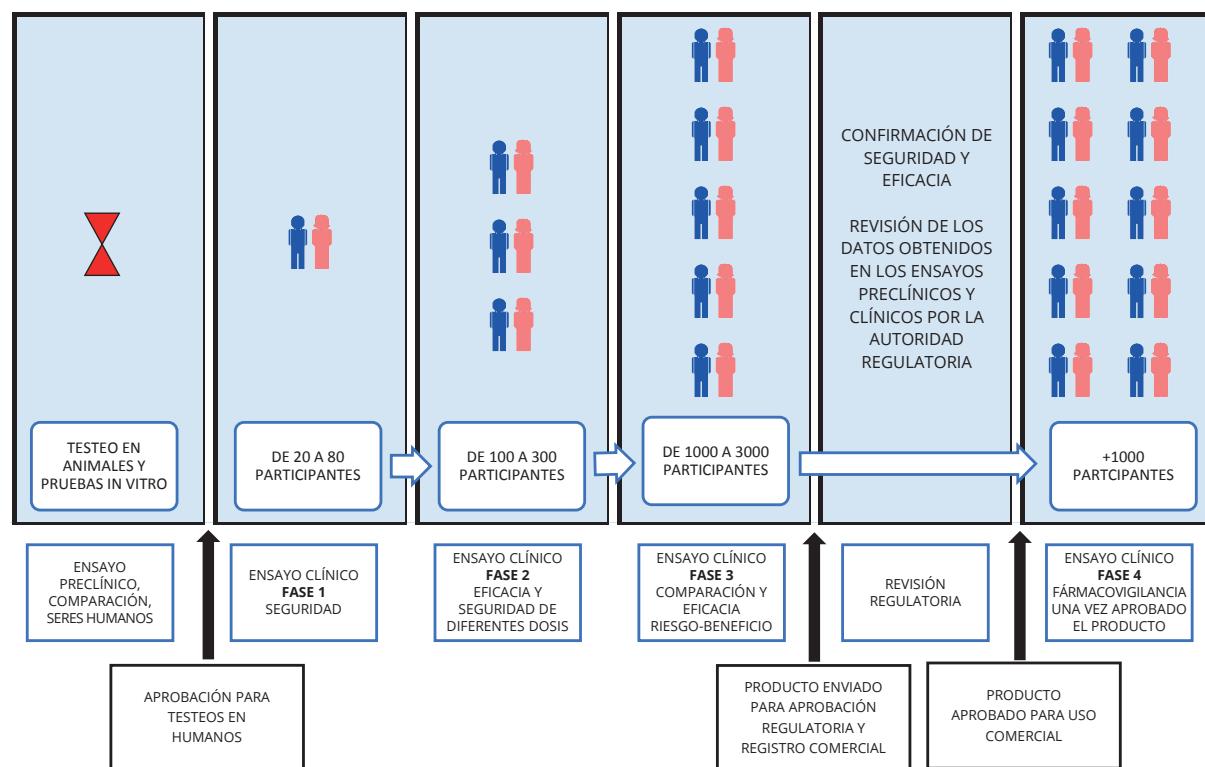
Fase III

Son ensayos mayores y ya definitivos, con participación de miles de personas. Las pruebas son al azar y doble ciego, e implican una especie de enfrentamiento entre la vacuna experimental y un placebo (una solución salina, otra vacuna para otra enfermedad o alguna otra sustancia elegida) para verificar el resultado efectivo de la aplicación de la vacuna comparándolo con los resultados de la no aplicación, obviamente en caso de enfermedad. La meta esencial de la fase III es evaluar la eficacia (prevención de la enfermedad, de la infección, generación de respuesta inmunológica, de anticuerpos, células de ataque, etc.) junto con la seguridad de la vacuna, pero en un grupo grande de personas.

Aprobación y autorización de comercialización

Al cabo de todo el proceso, una vacuna candidata que atravesó todas las etapas satisfactoriamente —produciendo los resultados terapéuticos esperados— es presentada por la compañía ante la autoridad regulatoria, con una solicitud de autorización oficial para fabricar y comercializar productos biológicos.

Cuadro 2. Ensayos necesarios para la aprobación de vacuna.



Fuente: elaboración propia sobre la base de Sterin Prync (2020).

Las tasas promedio de éxito entre fases son: 82% entre la I y la II, 65% entre la II y la III, y 80% en la III; esto determina algo menos del 40% de probabilidad total.

La autoridad sanitaria del país estudia las evidencias a fin de emitir un dictamen de aprobación de la vacuna y de la planta fabril donde la misma será producida; se firma luego una autorización, certificado o registro para elaborar y comercializar la vacuna, incluyendo la aprobación de sus métodos de control de calidad.

Como dato ilustrativo, el día 8 de septiembre de 2020 los directivos de las principales compañías farmacéuticas emitieron una declaración pública estableciendo que se apoyarán a los más altos estándares éticos y científicos en las pruebas y la producción de la vacuna contra COVID-19, teniendo como máxima prioridad el bienestar de las personas. Dicho compromiso fue asumido por las compañías Johnson & Johnson, Merck, Moderna, Pfizer, Novavax, Astra Zeneca, BioNTech, GSK y Sanofi.

Fase IV

Los ensayos de la fase IV son opcionales después de que se lanza una vacuna; son pruebas de seguridad, eficacia y otros posibles usos.

3.3. Manufactura de vacunas

Como se mencionó en el primer capítulo del presente trabajo, el proceso de manufactura de vacunas requiere una alta inversión en plantas y equipos, importantísimos conocimientos y «expertise» técnico, una constante modernización de las técnicas de elaboración, altas exigencias de calidad, eficiencia y mejoras continuas de procesos y equipos, así como controles de costos permanentes. Esquemáticamente, se puede presentar el proceso de fabricación mediante las siguientes etapas.

Etapa 1. Producción del antígeno a granel

Los virus o bacterias son cultivados en viales (pequeños frascos de vidrio o plástico), muestreados los lotes y sometidos a análisis que garantizan que el componente activo de la futura vacuna cumple con los estrictos estándares de pureza, concentración y esterilidad. Testeada y aprobada la producción a pequeña escala, se pasa a su desarrollo a gran escala en biorreactores, dispositivos donde ocurren las reacciones químicas que dan como resultado vacunas. Al final de esta fase, el lote que comenzó a producirse tres semanas antes en un vial de unos 2 mililitros llenará por completo un biorreactor de 600 litros. El procesamiento del producto aísla el antígeno de otros componentes utilizados durante el cultivo para obtener una solución estéril conteniendo antígeno a granel con una pureza cercana al 100%. Todos los lotes deben conseguir un certificado de calidad para pasar a formulación. La duración de esta fase suele ser mayor a 3 meses con un 70% del tiempo dedicado a realizar rigurosos controles de calidad.

Etapa 2. Formulación

El principio activo de la etapa previa es mezclado con otros componentes para mejorar la respuesta inmunológica y asegurar la estabilidad. Las vacunas contienen:

- Antígeno en suspensión en una solución salina o agua destilada.
- Adyuvantes que potencian, prolongan y amplían la respuesta inmune. Hacen posible la disminución de la cantidad de antígeno utilizado o el número de inyecciones necesarias.
- Excipientes que mantienen la estabilidad física, química y biológica para alargar la caducidad e impedir su degradación, tales como conservantes (históricamente el timerosal, protección de bacterias y hongos externos) y estabilizadores (azúcar, gelatina, para mantener las propiedades). Algunas vacunas incorporan ingredientes (luego extraídos) necesarios para producirlas: materiales de cultivo (huevos), ingredientes inactivos antisépticos (formaldehído) o antibióticos (neomicina).

Un elemento de gran importancia son los adyuvantes. En el proceso de generación de la «memoria» del sistema inmunitario (por el cual los anticuerpos aprenden a actuar contra un virus y eliminarlo) los adyuvantes tienen dos propósitos: «amplificar» la señal y «guiar», para que atraiga la respuesta correcta, a las células correctas. Los adyuvantes por sí mismos no tienen ningún efecto y resultan inertes. Así ocurre en la vacuna contra la gripe y seguramente contra el COVID-19. Durante prácticamente todo el siglo XX el adyuvante más empleado fueron las sales de aluminio (conocidas como alumbre), todavía vigente, aunque las farmacéuticas empezaron a desarrollar otras alternativas muy efectivas, patentadas, de formulación secreta y costo más elevado.

Etapa 3. Llenado y envasado

Una vez que se han mezclado los componentes de la vacuna, esta se introduce en el recipiente final, que puede ser un vial o jeringa prellenada. Se realiza un control de cada lote, especialmente esterilidad y calidad total, mediante inspecciones manuales y cámaras de alto rendimiento. Las vacunas pasan a la etapa de acondicionamiento, etiquetado y embalaje.

Etapa 4. Control de calidad final, liberación de cada lote y distribución

En un producto biológico, cada lote es diferente; hay que garantizar la consistencia de todos ellos, asegurando que, aunque no sean estrictamente iguales, se van a comportar de igual forma en cuanto a seguridad, eficacia e immunogenicidad. El control de calidad del producto terminado confirma esto, para llegar a la autorización de su liberación, distribución al mercado y posterior dispensación a las personas.

3.4. Nuevas formas de fabricación

La fabricación de vacunas se desarrolló en base a la aplicación de patógenos inactivados o atenuados, pero recientemente aparecieron nuevas tecnologías de «plataformas», que incorporan ganancias de eficiencia, tiempo y costo, basadas en una forma ya existente a la que se introducen cambios para adaptarlas la nueva vacuna.

En esto consiste la construcción de vacunas «recombinantes», a través de vehículos que contienen un material genético en el que se inserta alguna parte del virus nuevo que se pretende atacar con la nueva vacuna. Un método aplicado es la utilización de un virus inocuo disfrazado de aquel contra el que se quiere vacunar, modelo empleado en una de las primeras vacunas contra el SARS-CoV-2. Así, se puede utilizar un denominado adenovirus, como el tipo 5, un virus de resfrío en cuyo ADN se inserta el gen de la proteína Spike (S) que el coronavirus SARS-CoV-2 emplea para invadir las células humanas. De este modo, se trata de lograr que un virus recombinante no replicativo infecte las células para que ellas generen una proteína del coronavirus que estimulará la respuesta inmune del cuerpo de la persona. También existen otros vectores que pueden transportar a las células el material genético del virus, como moléculas de ADN de origen bacteriano que se han utilizado para introducir ADN en células en cultivo mediante una técnica llamada «electroporación»: mediante un pulso eléctrico se abren poros en la membrana celular. Otra alternativa al ADN es el uso (en su lugar) de ARN mensajero (ARNm), molécula intermedia que las células utilizan para traducir los genes a proteínas. Para resolver la problemática de la inestabilidad del ARN en el organismo, la molécula va envuelta en una cápsula de lípidos, facilitando a la célula las instrucciones para que fabrique su propia vacuna, tecnología calificada como «una nueva era en vacunología».

A partir de un hito ocurrido en enero pasado se ha generado una revolución en el campo científico en cuanto a métodos de I+D y fabricación. En ese momento apareció publicado algo impensado y también revolucionario, cuando surgió en las redes sociales una noticia con un enlace que conducía a un sitio de virología de acceso abierto donde científicos con sede en China publicaron un archivo con la secuencia genética completa del nuevo coronavirus y el mensaje «por favor, siéntanse libres de descargar, compartir, usar y analizar estos datos», con la autoría de Yong-Zhen Zhang, profesor de la Universidad de Fudan en Shanghái. Esto posibilitó el desarrollo más veloz de la vacuna.

3.5. Las vacunas contra el COVID-19: tecnologías

El coronavirus del COVID-19 se une al receptor celular y suelta su material genético (ARN) con instrucciones para que la célula fabrique las proteínas que le permitan multiplicarse, haciendo que los nuevos virus salgan de la célula originalmente atacada e infecten a otras. El sistema inmunológico debe defender al cuerpo y las vacunas justamente refuerzan esta capacidad de defensa, la cual estará en el cuerpo «esperando» el ingreso del virus para atacarlo. Existen 8 estrategias distintas que pueden ser utilizadas en el desarro-

llo de la vacuna contra el COVID-19, partiendo del propio coronavirus o tomando partes de él para lograr anticuerpos específicos.

Cuadro 3. Las vacunas contra el COVID-19

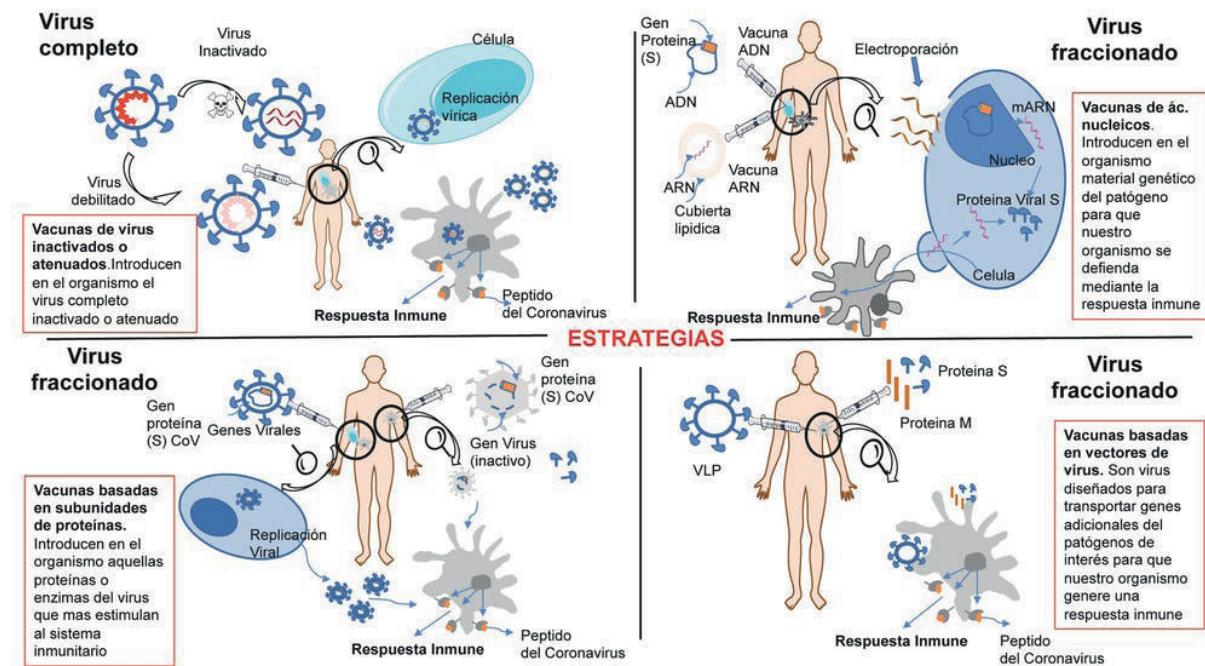
<i>Concepto, ventajas, inconvenientes y casos específicos de proyectos actuales (empresas que los desarrollan)</i>	<i>Ejemplos</i>
Vacunas a partir del propio virus	
Surgen del coronavirus atenuando o anulando su acción	
1- Virus inactivado	
- Usan calor o sustancias químicas para debilitarlo	Gripe
- Seguras y generan altas cantidades de anticuerpos	Polio
- Son peligrosas y requieren manejo de muchos virus	Rabia
- Caso: Sinopharm, Sinovac, Instituto Biológico de Pekín y Sinopharm	
2- Virus atenuado	
- Inactivado mediante pasos sucesivos en cultivos celulares	Sarampión
- Generan respuesta fuerte y tienen desarrollo rápido	Varicela
- Tiempo más largo para probar seguridad	Rubéola
- Caso Codagenix, Instituto Suero de India	Paperas
Vacunas a partir de otros virus	
Usados para introducir en la célula el ARN del coronavirus para generar proteínas de la espiga	
3- Otros virus replicativos	
- Se modifica un virus (sarampión) para que se multiplique en la célula	Ebola
- No usan virus infecciosos	
- La inmunidad existente puede reducir eficacia	
- Caso Pasteur	
4- Otros virus no replicativos	
- Se emplean virus como el adenovirus del resfriado que transportan el material genético	No hay casos
- Ya se ha usado la tecnología para introducir copias sanas de genes	
- Suelen requerir dosis de refuerzo	

- Caso AZ/Oxford, Cansino, Janssen, Gamaleya	
Vacunas a partir de material genético	
Se introduce en célula el material genético del coronavirus para generar la proteína	
5- ARN	
- Se introduce ARN como receta para que la célula fabrique la vacuna (proteínas)	No hay casos
- Diseño simple y fabricación rápida	
- Inestable y sin experiencia previa	
- Caso Moderna, Pfizer/BioNTech, Curevac, Fosin	
6- ADN	No hay casos
- La receta se introduce con otro lenguaje genético (ADN) que se traduce a ARN en la célula	
- Fabricación rápida y bajo costo	
- Requiere uso de tecnología específica de electroporación	
- Caso Inovio	
Vacunas a partir de proteínas	
Se introducen directamente las proteínas del coronavirus en el cuerpo humano	
7- Subunidades o partes de proteínas	
- Se introducen las proteínas de la espiga	Hepatitis B
- Son seguras	
- Son costosas	
- Caso Sanofi y GSK	
8 - Partículas similares al virus	
- Se introducen virus vacíos sin material genético	HPV
- Generan fuerte respuesta inmunológica	
- Fabricación compleja	
- Caso Medicago, Novavax	

Fuente: elaboración propia a partir de fuentes varias (ver referencias bibliográficas 1 y 6).

Se presenta a continuación un gráfico explicativo del mecanismo de acción de las diferentes plataformas y tecnologías de vacunas en estudio.

Imagen 1. La acción de las distintas vacunas contra COVID-19



Fuente: Cinco Días-El País, España.

3.6. Particularidades especiales de la vacuna contra el COVID-19

La aparición de la pandemia y la subsecuente crisis sanitaria y económica mundial ha generado la urgencia para el tratamiento y la detención de la enfermedad del COVID-19 generada por el virus SARS-CoV-2.

Es por ello que se generan cuestiones importantes alrededor de la obtención de una vacuna contra esta patología. Existen en el mundo hoy más de 150 proyectos de vacunas candidatas a tratar el COVID-19, en distintas fases de investigación y desarrollo a cargo de compañías farmacéuticas diversas. En esa línea, cabe destacar cinco puntos clave.

- Nuevos métodos de manufactura que poseen altas sofisticaciones en cuanto a técnicas de fabricación, con repercusiones operativas y de costos.
- Complejidad derivada de la variabilidad, urgencia, enormes volúmenes de producción requeridos y cadenas logísticas de distribución.

- c. Efectividad. Las vacunas pretenden inmunizar frente a una patología, pero ello no ocurre en el 100% de los casos, sino en un porcentaje algo menor, dependiendo de cada vacuna y enfermedad. El COVID-19 no es distinto a ello. Así, niveles menores serán aceptados por las autoridades sanitarias como medio de morigeración de la severidad de las consecuencias derivadas de la enfermedad en caso de infección y como elemento de reducción de la circulación del virus a nivel comunitario.
- d. Seguridad. Además de demostrar la efectividad, las vacunas deben brindar seguridad en el uso, lo cual es probado en los estudios de Fase III. Es un aspecto esencial de gran cuidado; en COVID-19 la urgencia aumenta los riesgos. Prueba de ello fue la suspensión temporal de los estudios fase III de la vacuna desarrollada por AstraZeneca y la Universidad de Oxford a principios de septiembre de 2020. La vacuna está siendo evaluada en decenas de miles de participantes de Brasil, Reino Unido, Sudáfrica y Estados Unidos y apareció un evento adverso grave en un participante (Mielitis Transversa, enfermedad que afecta al sistema nervioso) a lo que se sumó otro evento adverso por patología neurológica, informado el 20 de septiembre. Estos hechos demandan una investigación exhaustiva para continuar con el estudio. La interrupción muestra lo complejo y riguroso de los ensayos clínicos, en este caso de una de las candidatas con mejores perspectivas, que apunta a una meta de 50% de eficacia, para solicitar un registro de «emergencia» con el fin de salir rápido al mercado.
- e. Financiamiento. Se trata de un caso particular de financiamiento mixto público-privado en gran parte de los casos. Los gobiernos y organizaciones específicas a nivel mundial han contribuido con fondos para la investigación y desarrollo realizando aportes para I+D y generación de capacidad productiva, a la vez que acuerdos anticipados de compra que los gobiernos realizan para asegurarse el abastecimiento temprano (generalmente incluyendo un «upfront payment» de un porcentaje del total solicitado que garantiza la ejecución y no es «retornable»). El proyecto de AstraZeneca/Universidad de Oxford, como ejemplo, ha recibido fondos externos provenientes del organismo público BARDA (USA), European Union Alliance, el gobierno inglés, CEPI (Coalición para las Innovaciones en Preparación para Epidemias, fundación que financia la aceleración de proyectos del desarrollo de vacunas) y GAVI (Alianza para la Vacunación, asociación mundial dedicada a financiar el acceso para niños de países en vías de desarrollo, esponsorizada por la Fundación Gates).

Los desarrollos más avanzados al momento de escribir este trabajo corresponden a la firma norteamericana Moderna, a la asociación entre la anglo-sueca AstraZeneca y la Universidad de Oxford, a la sociedad de Pfizer con la alemana BioNTech y a los proyectos de entidades chinas como Sinopharm y CanSino, todos con ensayos clínicos fase III. Rusia otorgó un registro a un desarrollo de vacuna entre el Instituto Gamaleya y el Ministerio de Defensa, aún antes de entrar en la fase III, sin pruebas definitivas. Otros desarrollos importantes son los de Janssen (compañía farmacéutica de Johnson & Johnson) Sanofi y GSK, así como varias firmas alemanas, chinas, canadienses, indias y japonesas.

Las vacunas contra COVID-19 son hoy un prodigo de la ciencia; pero es inevitable que demoren algunos meses, presenten ciertos riesgos mayores de atravesar exitosamente el proceso de I+D y manufactura, y no resulten inicialmente «costo-eficientes» como una vacuna ya establecida o un producto concebido en un tiempo «normal». De la evolución de estos desarrollos y la inmunogenicidad (capacidad que tiene un antígeno de activar el sistema inmunitario e inducir una respuesta inmune, que es la actividad farmacológica esperada en las vacunas) eficacia y seguridad demostrada por las vacunas en los ensayos, dependerán los lanzamientos al mercado, que ocurrirían en la primera mitad de 2021.

3.7. Un caso ilustrativo. La vacuna de Janssen

Janssen es la división de la corporación Johnson & Johnson dedicada al negocio de medicamentos. J&J es una de las grandes empresas mundiales del sector salud. Es famosa por su Credo, que constituye una verdadera «misión de compañía» enfocado en servir a los pacientes, consumidores y clientes primero, a los empleados luego, a las comunidades en que opera en tercer término, y, como consecuencia de todo ello, generando un retorno a los accionistas, todo plasmado en un manifiesto publicado cuando la compañía salió a hacer oferta de sus acciones en el año 1944. Se trata de una verdadera declaración, pionera de lo que luego sería denominado responsabilidad social empresarial, pero en este caso muy verdadera y aplicada. Janssen, hoy sector farmacéutico de J&J, es una compañía belga fundada por el Dr. Paul Janssen, adquirida por el gigante norteamericano hace más de cincuenta años, y dedicada a la investigación y desarrollo de fármacos innovadores. Janssen ha trabajado con el equipo de investigación de virus y vacunas del Centro Médico Beth Israel de Deaconess, Boston, a cargo de Dan Barouch, con el objetivo de elaborar una vacuna contra el coronavirus sobre la base de una plataforma de diseño ya existente.

En un ejemplo de colaboración privada y pública en la investigación y desarrollo, el gobierno de Estados Unidos ha otorgado 450 millones de dólares a Johnson & Johnson, fondos de la Operación Warp Speed del gobierno de Trump, mientras la compañía ha invertido inicialmente más de 500 millones de dólares para I+D del proyecto de vacuna contra el coronavirus. Para crear esa vacuna, trabajaron con Crucell, una empresa holandesa que Johnson & Johnson compró en 2011. Los investigadores inhabilitaron al virus Ad26 para que solo pudiera invadir las células, pero no multiplicarse dentro de ellas; aplicaron la técnica con el objetivo de desarrollar una vacuna contra el VIH, y luego probaron también lo mismo contra el Zika en 2016. Los investigadores fabricaron copias del gen del coronavirus que ordena la producción de su proteína de espiga. Obtuvieron diez variantes y diseñaron una prueba de anticuerpos para la proteína de espiga en los animales que recibirían la vacuna. Inyectaron los genes de la proteína de espiga a unos ratones y confirmaron que estaban fabricando anticuerpos para el coronavirus. Los hisopos nasales revelaron que algunas versiones de las vacunas solo protegían parcialmente al mono, pero otras funcionaban mucho mejor. En la revista Science, los investigadores reportaron que no pudieron detectar el virus en absoluto en ocho de los 25 monos que recibieron vacunas experimentales. Más monos recibieron la inyección con el virus Ad26,

ahora equipado para producir el gen de la espiga. El experimento también brindó datos sobre cómo responde el sistema inmunitario a la vacuna Ad26, siendo que algunas vacunas protegen al hacer que el cuerpo produzca anticuerpos que atacan a un virus, y otras pueden incitar a las células inmunes que cazan virus a unirse al ataque. Elaborar una vacuna Ad26 requiere remodelar un adenovirus para posteriormente crear grandes cantidades de la nueva versión. Pero el Ad26 no puede multiplicarse en celdas ordinarias y debe infectar aquéllas especialmente diseñadas. Los técnicos de Janssen producen lotes de estas células en grandes tanques llenos de un caldo que es abundante en nutrientes y es mantenido a temperatura constante, agitado para extraer oxígeno.

Una vez que un lote de estas células nutritivas ha crecido lo suficiente, se la infecta con los virus Ad26 modificados. Cada célula produce miles de nuevos virus, que se purifican para que puedan usarse como vacunas. Los científicos eligieron el mejor virus para la vacuna y lo convirtieron en su «fuente de virus», creando stocks de virus congelados que luego se transformarán en el producto a aplicar en los ensayos clínicos en seres humanos; si resultan efectivos, la fabricación a escala usará ese virus para vacunas a nivel industrial.

La compañía ha formado una sociedad con un fabricante de vacunas estadounidense y también está estableciendo dos plantas más en Asia y Europa, con el objeto de poder contar con una capacidad de fabricación ampliada. En cuanto al precio de venta, Johnson & Johnson sostiene que distribuirá la vacuna sin fines de lucro. Su director científico, Paul Stoffels declaró que la empresa calcula un costo de diez dólares por vacuna, aunque aseguró que el precio final no se establecería hasta que la compañía terminase de hacer la fabricación inicial. La empresa posee mecanismos de costeo muy detallados y analíticos, sobre la base del costeo completo del producto.

Al mes septiembre, la compañía ya inició su estudio de fase III a nivel mundial, incluyendo centros en países de Latinoamérica como Argentina, Chile, Brasil, Perú, Colombia y México, mientras en paralelo encara el proceso de producción anticipada a riesgo (antes de lograr la aprobación de autoridades) por 1000 millones de dosis totales. La fase III terminaría a fin de 2020, mientras sus resultados se procesarán inmediatamente para presentar la solicitud de registro especial «de emergencia» a las principales agencias regulatorias como FDA (USA) y EMA (Europa) —consideradas de referencia para las de muchos otros países— con la finalidad de obtener la aprobación y comercializar la vacuna en todo el mundo antes del fin del primer semestre de 2021.

4. Costos y precios de la vacuna

Las operaciones de manufactura farmacéutica para vacunas son de dos clases: fabricación del principio activo, por un lado, y formulación, fraccionamiento, llenado/envasado y acondicionamiento del producto en la segunda fase.

Al diseñar sistemas de costos para manufactura de vacunas las compañías suelen utilizar los siguientes elementos o rubros al calcular y evaluar los costos de producción: materias

primas y materiales, mano de obra, costos de planta y mantenimiento (son los costos overhead o carga fabril) y costos de calidad (control de calidad y aseguramiento de la calidad). Este último rubro posee un gran peso relativo; piénsese en el alto valor de los costos de insumos usados para el control de cada lote, junto con el equipamiento y tecnología necesarios más la dotación de personal técnico (equivalente hasta a la mitad del personal de la planta). Los costos de calidad son asignados de manera directa a cada vacuna, como parte del «costo de producción». Para hallar el costo completo de una vacuna, se agregan los costos de investigación y desarrollo (erogados a lo largo de períodos de hasta 15 años previos a la fabricación efectiva), así como los gastos comerciales y de distribución; ambos rubros (I+D y comerciales) son imputados contablemente a resultados, y no forman parte del costo unitario a efectos contables de valuación de activos y medición de resultados (no se activan ni incluyen en el «Costo de Ventas»).

Los procesos básicos de manufactura de vacunas son complejos y el resultado puede oscilar ampliamente debido a las múltiples combinaciones de variables biológicas, los propios microorganismos, las condiciones ambientales de los cultivos celulares y las propias capacidades técnicas de los técnicos y equipos que ejecutan los procesos de purificación. Existe un riesgo combinado de variabilidades biológicas y físicas que complican el proceso mucho más que la síntesis química y formulación de un medicamento tradicional, generando así una potencial e importante proporción de fallas y rechazos de lotes de vacunas, con la consecuente falta de abastecimiento al mercado. El tiempo promedio para elaborar un lote de vacunas varía entre algunos meses (la de la influenza) hasta tres años (combinaciones penta y hexavalentes, por ejemplo), mientras que la vida útil oscila entre uno y tres años. Los costos de manufactura son muy variados entre vacunas; dos extremos serían la vacuna contra la polio (virus atenuado), de bajo costo y la vacuna conjugada contra neumococo, de alto costo.

En ese entorno de alta complejidad, pequeñas cuestiones pueden transformar radicalmente el rendimiento de un lote de vacunas, y, por ende, sus costos unitarios. En el caso de la vacuna de Janssen contra COVID-19, por ejemplo, los científicos han estado midiendo qué tan rápido pueden multiplicarse varias versiones de la célula Ad26 renovada (un adenovirus modificado como «carrier») y descubrieron que algunas se reproducen más fácilmente que otras, lo que implica que no existe un proceso standard controlado de elaboración. Este riesgo de «eficacia» y «eficiencia» en el proceso productivo genera una variabilidad en los procesos, sus tiempos y sus resultados en términos de volumen y costo. En el caso de Janssen, una tasa de reproducción levemente menor de las células podría causar una pérdida enorme en el «output» de dosis de vacunas, y podrían obtenerse 30 millones de vacunas en vez de 300 millones, obviamente una gran variación.

En cuanto a los modelos de costeo aplicados, las compañías farmacéuticas emplean modelos de costeo por órdenes predeterminados e históricos, obteniendo costos resultantes integrales de producción de cada lote fabricado e incluyendo todos los componentes del costo de manufactura en el costo unitario (materias primas, mano de obra, cargas fabriles y costos de calidad). A la vez, aplicando el concepto de costo múltiple, determinan

paralelamente un costo estándar unitario predeterminado —normalmente anual— con fines gerenciales de gestión y toma de decisiones de negocios.

Los costos fijos de manufactura son muy elevados. Se trata de procesos capital-intensivos con costos de conversión y alta variabilidad de rendimientos. Las técnicas más modernas y sofisticadas han logrado estandarizar bastante los procesos, disminuyendo —aunque no eliminando— las antedichas oscilaciones, con ganancias de eficiencia y mejoras significativas de costos. El modelo de costeo integral permite obtener costos unitarios históricos y predeterminados de cada lote de vacuna, así como también hay un costo predeterminado objetivo o meta sobre el cual se miden desvíos por elemento del costo y por orden de producción, con el objetivo de estudiar la eficiencia fabril y controlar las operaciones para reducir variaciones (primero), y los propios costos unitarios standard (luego). Son sistemas de costos por órdenes predeterminados e históricos (múltiples), que brindan información real de consumos de todos los factores productivos y sus costos, para determinar su incidencia real final en cada «unidad» de vacuna obtenida.

Los ahorros y reducciones de costos son un factor esencial para el proceso productivo. Una herramienta aplicada a ese fin es la «intensificación de procesos», técnica de producción concebida para reducir el tiempo y espacio necesarios para la fabricación de vacunas, a la vez que se reduce la complejidad del propio proceso. La intensificación de procesos puede reducir costos en la producción de vacunas, reduciendo además los riesgos que dependen de la mano de obra. La intensificación de procesos está compuesta por dos elementos: densificación y encadenamiento.

La densificación es el rediseño de equipos o la creación de nuevos, con el objetivo de reducir las necesidades de espacio. Como ejemplo, se emplea un biorreactor de 50 litros que emplea una matriz tridimensional de fibras de polietileno y permite cultivar los mismos volúmenes que un biorreactor tradicional de 1000 litros. La densificación se aplica también fuera del biorreactor, ejecutando en salas comunes procesos que se llevaban a cabo en «salas limpias» (libres de contaminación) más costosas de construir y mantener operativas.

El encadenamiento es el procesamiento continuo o semicontinuo, combinado con la automatización para manufacturar vacunas en una superficie mucho más reducida. Como ejemplo, una instalación de 6 m² reemplaza equipos tradicionales que ocuparían 120 m²; en un procesamiento semicontinuo donde el producto no tiene esperas y hay ahorro de tiempos; dura un par de días algo que demandaría una semana.

En el caso de las vacunas para el COVID-19, los diferentes métodos de fabricación presentados en esta ponencia implican costos muy distintos a nivel total y unitario. No puede decirse que «la vacuna contra el COVID-19» tenga un costo homogéneo entre las diversas candidatas y empresas (ni siquiera un rango cierto) debido a tres factores: amplia gama de técnicas de manufactura para las distintas vacunas; urgencia y riesgo en la fabricación (producción de lotes industriales sin que el producto esté aprobado y sus métodos suficientemente validados) y costos más altos que lo normal para casi todos los recursos

y factores productivos. Esto incluye la necesidad de insumos en cantidades descomunales (adyuvantes, filtros, viales, jeringas), recursos humanos de alta calificación (escasos) y «outsourcing» para fabricar los excepcionales volúmenes necesarios (hoy ya existen acuerdos anticipados de producción con terceristas que reservan el espacio y tiempo para fabricar la vacuna como «faconier»).

Es necesario aplicar un modelo de costeo del ciclo de vida del producto a los fines de la evaluación económico-financiera del proyecto y de la determinación del precio tentativo de venta, que luego resultará negociado con los gobiernos de los distintos países del mundo. Tanto el numerador como el denominador de ese costo unitario son guarismos de muy difícil cálculo. El denominador es el volumen de producto a fabricar y vender durante los años que dure la vida de la vacuna, una cantidad muy incierta que depende del número de personas que se vacunarán en todo el mundo (y de dosis requeridas). Si la incertidumbre a nivel de mercado total es muy grande, mucho mayor lo es para cada una de las compañías individuales que deben calcular sus costos y proponer su precio de venta.

Finalmente, las compañías farmacéuticas que están desarrollando las vacunas son esencialmente empresas con fines de lucro —si bien hay algunas empresas públicas como las farmacéuticas chinas— con intención de ganancia. En este sentido, aparecen marcadas diferencias en los criterios de fijación de precios de la vacuna entre compañías. Al momento de elaborar esta ponencia, la compañía norteamericana Moderna anunció que el precio de la vacuna será de entre 50 y 60 dólares —USD 25 a 30 por dosis— en USA y países desarrollados de altos ingresos. Pfizer y BioNTech acordaron con el gobierno de USA un precio de USD 19,50 por dosis (se requieren también 2 dosis, en principio). En ambos casos la dirección de las compañías juzgó razonable obtener utilidades desde el inicio. Desde otra perspectiva, Janssen definió que su vacuna será comercializada a 10 USD (única dosis como alternativa más viable, si bien hay en marcha un ensayo clínico que prueba 2 dosis también), equivalente al costo sin lucro mientras dure la pandemia. Lo mismo propone AstraZeneca, con un precio estimado de 4 USD por dosis (aquí se estiman dos para inmunizar). Sorprendentemente, la empresa china estatal Sinopharm anuncia un precio de venta de 144 USD (72 USD por dosis) para su vacuna, que sale del rango y evidentemente asume una importante utilidad, suponiendo un costo razonablemente menor. Se dijo más arriba que las diferentes tecnologías tienen distintas complejidades y costos, pudiendo generar precios de venta muy dispares; no obstante, obviamente existe una dinámica de mercado que no haría viable la aplicación de precios notoriamente fuera del rango competitivo normal, ya que los gobiernos no aceptarían pagar esos valores.

Se propone un ejercicio intelectual teórico con guarismos genéricos verosímiles, pero no individuales de ninguna compañía en particular (siendo información, confidencial).

Supóngase un costo total superior a USD 2000 millones para investigación, desarrollo e instalación de plantas de manufactura, equipamiento y estructura de funcionamiento operativo, para un proyecto de vacuna llevado a cabo por una gran compañía farmacéu-

tica occidental. Para el cálculo de volumen potencial, se asume un «market share» del 10% (muy alto) para el 50% del total de la población mundial excluyendo a China, Rusia, Vietnam (quedan 6000 millones de los 7800 totales), a un promedio de 2 dosis anuales por 4 años. El volumen hipotético sería de 2400 millones de dosis en el período, lo que determina un costo aproximado de I+D más estructura productiva de 1 USD/dosis durante el ciclo de vida. Nótese el impacto del volumen en la absorción de estos costos fijos. Por ejemplo, idéntica inversión, pero en un volumen de 500 millones de dosis, tendría un costo unitario de I+D de 5 USD, quintuplicando el cálculo anterior.

Sumando a esto el costo de producción por materias primas y materiales, mano de obra (y eventual facón), carga fabril representativa de los costos fijos operacionales y costos de calidad, se puede teorizar sobre un costo unitario producción entre 3 y 4 USD/dosis si se suman los costos de distribución con cadena de frío para su transporte hasta la entrega centralizada al cliente. Todo esto para la tecnología de «otros virus no replicativos» explicada precedentemente en la sección 3.5. Esto deja un costo unitario completo entre 4 y 5 USD por dosis, que se convertiría también en un precio de venta sin lucro, incluyendo un «plus» que absorbe una cobertura de riesgo de proceso para la compañía dueña de la vacuna. En el caso de una vacuna multidosis (dos), costo y precio se duplicarían hasta un rango de 8 a 10 USD/unidad, porque la incidencia de los variables unitarios que se pueden ahorrar (por ejemplo, el vial) no es significativa. Se remarca la incidencia de las tecnologías de fabricación sobre el costo; algunas vacunas son muy costosas (como las obtenidas a partir de proteínas) y otras más baratas (como las de tecnología de ARN).

Todo esto coloca a los gobiernos del mundo en tres roles críticos a ejercer: financiadores de proyectos (ya ocurrido y en proceso) reguladores de precios (al momento del lanzamiento de la vacuna) y compradores (como agentes del sistema de salud). Todos deben ser desarrollados sobre la base de buenos análisis técnicos y de costos, y sustentados en conductas éticas no corruptas ni discrecionales.

5. Aportes para la gestión en la era de la vacuna

La finalidad de este acápite es presentar algunas ideas y aportes sobre aspectos de precios, financiamiento, cobertura y acceso de la vacuna en el contexto de la pandemia, desde una perspectiva integral. Primeramente, se requiere ver el contexto empresarial. Se incluyen debajo los estados de resultados del año 2019 de las cinco compañías farmacéuticas más grandes del mundo.

Cuadro 5. Estado de resultados de compañías farmacéuticas

En miles de millones de USD	Novartis (*)	J&J (**)	Pfizer	Roche (**)	Merck	Promedio
Ventas	47,5	82,1	51,7	63,8	46,8	58,38
Costo de Merc. Vendida	14,4	27,6	10,2	18,4	14,1	16,94
CMV en % de ventas	30,3%	33,6%	19,7%	28,8%	30,1%	29,0%
Gastos I+D	9,4	11,4	8,7	12,8	9,9	10,44
I+D en % de ventas	19,8%	13,9%	16,8%	20,1%	21,2%	17,9%
Gastos Comerc. y Admin.	14,4	22,2	14,4	11	10,6	14,52
GC y GA en % de ventas	30,3%	27,0%	27,9%	17,2%	22,6%	24,9%
Utilidad neta	7,1	15,1	16,2	14,1	9,8	12,46
en %	14,9%	18,4%	31,3%	22,1%	20,9%	21,3%

(*) No incluye algunas líneas

(**) Incluye ventas que no son de medicamentos

Fuente: elaboración propia.

Se observa aquí la importancia de los costos de investigación y desarrollo, tanto en monto absoluto como en porcentaje de las ventas, y la incidencia de los costos de producción, así como de los gastos comerciales (ventas, marketing y distribución) en la estructura de costos. El mercado total relevado de medicamentos en el mundo en 2019 (Fuente: IQVIA) mostró un valor de 1200 billones de dólares. El segmento de vacunas representó el 4 % de dicho total. Nótese que el monto de ventas de los dos medicamentos líderes del ranking mundial de productos en 2019 (Humira de Abbvie y Genvoya de Gilead) suman ventas por USD 44.800 millones, monto similar al mercado total mundial de vacunas (47.000 millones).

La inversión de gobiernos, entidades públicas y fundaciones en la investigación y desarrollo para elaborar una vacuna contra el COVID-19 hasta la fecha del presente trabajo ha sido de más 10000 millones de dólares, mientras que se han realizado compras anticipadas por 4000 millones de dosis, con pagos adelantados por más de USD 12000 millones, existiendo en algunos casos producción industrial de vacunas a riesgo (fabricación antes de la aprobación final de la autoridad sanitaria).

Asumiendo que la vacuna contra COVID-19 que se consuma durante el primer año implique vacunar al 50% de toda la población mundial a un costo anual equivalente al promedio entre los precios fijados por Astra Zeneca y Janssen (aprox. USD 10 por persona), el

valor de este nuevo mercado sería de USD 45 mil millones en un año, duplicando el mercado total de vacunas, pero equivalente al menos del 4% del mercado farmacéutico mundial total. Dicho monto (una premisa elegida para el presente trabajo) implica una gran cantidad de personas vacunadas a un precio promedio que puede implicar un techo para el resto de los oferentes al establecer un precio de referencia, que significa un desembolso en vacunas de USD 45 mil millones para la vacunación inicial de la población. Si se compara ese monto con el gasto público en estímulos económicos para resolver la crisis del COVID-19 de 7 billones de dólares, se toma dimensión del problema. Resulta evidente que el monto destinado a cubrir la crisis económica es desproporcionado en relación con lo erogado en la cuestión sanitaria que generó la crisis y que debe ser resuelta como prioridad. Como propuesta de solución al problema, se presentan aquí tres ideas esenciales.

a. Los sistemas de salud públicos deberían comprar todas las vacunas posibles para garantizar el acceso a la población a la vacunación, incluso adquiriendo volúmenes en exceso, a manera de «seguro» contra todo riesgo.

Los gobiernos y sistemas de salud debieran comprar vacunas en una cantidad tal que asegure el aprovisionamiento para todos sus ciudadanos, considerando los riesgos por fallas en las vacunas o por eventuales problemas en el flujo de aprovisionamiento logístico o conservación (por ejemplo fallas en la cadena de frío) e incluso pérdidas de lotes enteros), así como futuros eventos adversos que obliguen a retiros del mercado cuando ya estén comercializadas, obsolescencia por vencimiento de lotes ya adquiridos, etc. Todo ese desperdicio puede implicar pérdidas de vacunas que es necesario cubrir con un volumen excedente que asegure la disponibilidad para vacunar a todas las personas que sea necesario. Es como si los gobiernos estuvieran comprando un «seguro médico» para toda su población. La gestión se debe focalizar en asegurar el acceso amplio a la vacuna, con un abastecimiento cierto; el costo por vacuna debe ser visto como el cociente entre el monto total consumido incluyendo vacunas desperdiciadas o nunca recibidas, dividido por la cantidad efectivamente obtenida y aplicada a la población. Se trata de un costo histórico que absorbe unitariamente «ineficiencias»; este criterio pareciera no respetar el principio de «costo necesario» que sólo computa en el costo unitario un nivel de consumo razonable de los factores productivos. Aquí se revela la «relatividad» del concepto «necesario» para cada caso. En el de la vacuna contra COVID-19, es imprescindible una alta inmunización para reducir circulación del virus, infecciones y muertes; por lo tanto, todo esfuerzo (y el sacrificio económico que ello representa) es algo «necesario» que debe incluirse en el costo de los recursos empleados. Obviamente, el costo unitario real de las vacunas será finalmente mayor que el costo unitario de adquisición por dosis, pero será el costo «necesario» para cumplir el objetivo de política de salud (resolviendo cuestiones legales y formales correspondientes según las regulaciones de compras públicas).

Es lo que desde esta ponencia se propone para la gestión de las vacunas por los gobiernos. El esquema es análogo al implementado por Alemania con respecto a los hospitales. Durante años, políticos y economistas han criticado con dureza la supuesta excesiva

cantidad de hospitales del país, llegando al colmo de modelizaciones como la realizada por la Fundación Bertelsmann en 2019, recomendando que el número de hospitales se redujera a más de la mitad, desde casi 1.400 a menos de 600, sosteniendo que una consolidación «mejoraría la atención al paciente y mitigaría la escasez de médicos y personal de enfermería» (según la conclusión de los especialistas). Claramente, la pandemia del coronavirus ha cambiado la perspectiva, convirtiendo el exceso en un factor favorable que constituyó una ventaja, gracias a la decisión política de la canciller Angela Dorothea Kasner (Merkel) de mantener abiertos los hospitales y además elevar las camas de cuidados intensivos de 28000 a 40000, otorgando además una compensación a hospitales de 560 euros al día por cada cama vacía para un potencial paciente de COVID-19, y 50.000 euros por cada cama adicional de cuidados intensivos que crearan.

b. Los gobiernos deberían hacerse cargo del costo de todas las vacunas para sus ciudadanos, independientemente del tipo de cobertura de salud existente (pública o privada) mientras dure la pandemia.

Los gobiernos deberían ser los encargados de financiar las vacunas en su totalidad, encargándose de su compra coordinada para evitar sobrecargar de los respectivos sistemas de salud de los países, y otorgando un financiamiento de asignación específico. Así se impediría que el sistema de salud consuma los recursos actuales, permitiendo aplicarlos a los fines habituales. Esto aplica para cubrir gastos públicos y como subsidio a los prestadores privados; el fundamento es que se enfrenta un evento excepcional y único, que justifica plenamente la creación de este programa especial. Esta cobertura debe abarcar en forma equitativa a toda la población; sería una ineptitud inaceptable y una irresponsabilidad mayúscula de los gobernantes que, en Argentina, por ejemplo, una provincia pretendiera adquirir y entregar por su cuenta vacunas a sus habitantes.

c. Las compañías farmacéuticas deben proveer la vacuna al costo completo más cobertura de riesgo que incluya un margen mínimo de ganancia.

Se explicó la complejidad y riesgo de todo el proceso de investigación y desarrollo potenciado. A las variabilidades propias de las vacunas en todo su ciclo se agrega una cuestión compleja adicional relativa a la «generación del mercado» de la vacuna contra el COVID-19 con volúmenes y tiempos inciertos. Todo eso conspira contra la razonabilidad (ni hablar de la precisión) de la determinación del costo unitario. En vez de aplicar un precio de venta basado en el mercado o la competencia, el criterio de cost-plus (donde el plus es en realidad una cobertura de riesgo más que un margen de ganancia) debería ser la guía, tal como lo proponen Astra Zeneca y Janssen, al menos por el tiempo que dure la pandemia, y para todos los países. Ese margen adicional por riesgo debe ser adecuadamente medido y ponderado para ser computado como un elemento más del costo normal del producto al menos durante el periodo de la pandemia.

Finalmente, es muy importante citar dos aspectos clave, ambos merecedores de un tratamiento especial, si bien no serán aquí de análisis (por cuestiones de espacio):

I- El otorgamiento (o no) de protección de propiedad intelectual y patentes para un caso tan esencial para la humanidad.

II- La existencia y viabilidad de programas de compensación de daños por acontecimientos adversos de la vacuna análogos al VICP (Vaccine Injury Compensation Program) existente en USA y sus similares de otros países, para el caso de una vacuna desarrollada y fabricada con una demanda y urgencia inéditas en la historia.

El mundo debe sortear un obstáculo referido al creciente nacionalismo que afecta el desarrollo, fabricación, financiamiento y distribución de las vacunas. La cuestión adquiere carácter trascendental para la distribución de las vacunas, que debe ser resuelta con una asignación que sea a todas luces «justa», evitando un reparto desigual entre países y entre los habitantes de cada territorio. En esa línea, se deberá establecer un orden de priorización definido cualitativamente según el riesgo de exposición al virus (personal de salud) y la probabilidad de daño severo o muerte en caso de contagio (personas más vulnerables por comorbilidades o edad avanzada) y el resto de la población en tercer término.

6. Conclusiones

Es necesario asumir que la existencia de una vacuna contra COVID-19 no implicará automáticamente la vuelta a la «normalidad» anterior al momento en que se desató la pandemia en 2020 (si es que alguna vez se vuelve a ese «estatus»); todo será muy gradual.

Dada la complejidad de los procesos de desarrollo y elaboración de vacunas, y lo novedoso y difícil del manejo del virus SARS-CoV-2, es probable que la eficacia de las primeras vacunas que salgan al mercado (durante el primer semestre de 2021 de manera más «masiva») no sea la más alta, así como sus costos no serán los más eficientes; no obstante, su aplicación constituirá una mitigación esencial, que se perfeccionará en el tiempo.

Cuando aparezcan las primeras vacunas hay tres factores a considerar: 1º) no todo el mundo podrá ser inmunizado; 2º) la eficacia de todas las vacunas será menor al 100% (quizás bastante por debajo del óptimo al principio); 3º) el propio virus SARS-CoV-2 continuará infectando a las personas por mucho tiempo, y probablemente irá mutando. En definitiva, la humanidad debe aprender a convivir con el COVID-19 por largo tiempo.

El sector público debe erogar todos los fondos que sean imprescindibles para hacerse cargo de la adquisición y dispensación de la vacuna a todos sus ciudadanos, incurriendo en los costos «necesarios» que corresponda, como gestor principal del sistema de salud, comprando las cantidades necesarias de vacunas que aseguren la aplicación a toda la población, incluyendo volúmenes en exceso a modo de «seguro» contra riesgos.

Los gobiernos deben cubrir a su cargo el costo de toda la vacunación —tal como aportan hoy subsidios para paliar la crisis económica derivada de la pandemia— al menos mientras ésta se prolongue, mediante partidas adicionales destinadas a un programa especial contra COVID-19, evitando así el consumo de recursos actuales del sistema de salud, a efectos de que éste siga funcionando normalmente.

Las compañías farmacéuticas deben perfeccionar sus modelos de costeo del ciclo de vida con proyecciones adecuadas de volúmenes y costos, determinando el costo unitario completo que incluya todas las funciones (I+D, producción, distribución, etc.) y sirva como base para fijación de un precio de venta que compute un factor de riesgo o cobertura que absorba los costos adicionales derivados de la complejidad única de esta vacuna que espera toda la humanidad.

La industria farmacéutica ha sido y es fuertemente criticada, vista por muchos como un mal. Sin embargo, más allá de las responsabilidades y errores de gestión cometidos por las compañías a lo largo de la historia, hoy es más patente que nunca una realidad: esta industria es el único vehículo conocido capaz de inventar, descubrir, desarrollar, fabricar y poner al alcance de la humanidad medicamentos que mejoren la salud y salven vidas.

Esta pandemia deja un triple corolario: 1º) lo esencial que es la industria farmacéutica; 2º) la importancia que tiene la innovación en productos que prevengan, traten y curen; 3º) lo prioritario que es tener un sistema de salud de calidad en recursos humanos, equipamiento y funcionamiento eficiente.

Referencias bibliográficas

- Ansede, M. y Galocha, A. (2020). La vacuna. El único camino de regreso a la vida anterior. *El País de España*. Recuperado de: <http://elpais.com>
- Coronel Troncoso, G. (2001). El costo del ciclo de vida de los productos. La contabilidad basada en clientes y la contabilidad de gestión. *Revista Costos y Gestión*, 39.
- De Ambrosio, M. (2020). Por qué es clave la fase III y otros interrogantes sobre la vacuna, *La Nación*. Recuperado de: <https://www.lanacion.com.ar>
- Robinson J. M. (2016). *Vaccine production: main steps and considerations*. In: Bloom B. y Lambert P. H. (eds.), *The vaccine book* (2nd ed.). Cambridge: Academic Press.
- Rodríguez, M. (2020) Vacuna contra COVID-19. ¿En qué consiste la fase 3 de ensayos clínicos y porqué es tan crucial? *BBC News*. Recuperado de <http://bbc.com>
- Sterin Prync, A. (2020). Vacunas para SARS-CoV-2, diferentes estrategias de los desarrollos en curso. *Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires*, 40, 1, 1-13.

Understanding vaccines. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*. Recuperado de <http://www.niaid.nih.gov/topics/vaccines>

Wu, K. (2020). Some vaccine makers say they plan to profit from coronavirus vaccine, *New York Times*. Recuperado de. <https://www.nytimes.com>

Zimmer, C. (2020). Inside Johnson & Johnson's nonstop hunt for a coronavirus vaccine, *New York Times*. Recuperado de: <https://www.nytimes.com>