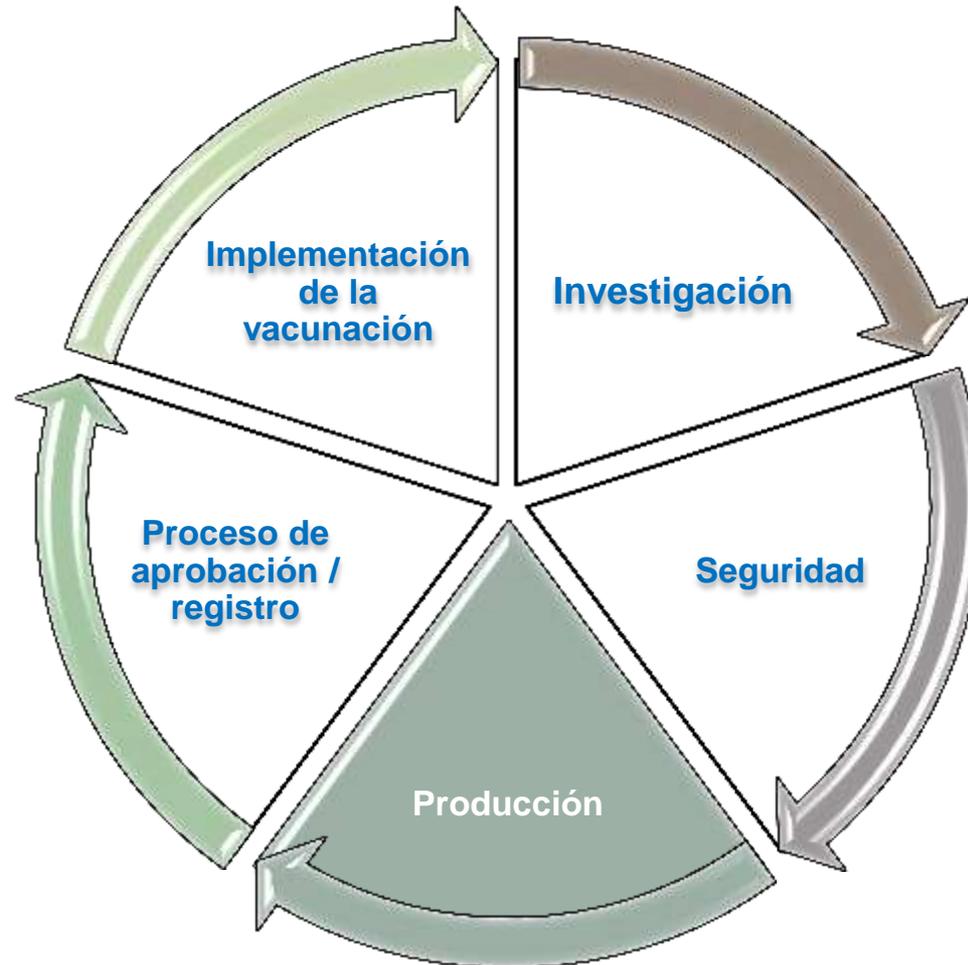




*“Producción ante
situaciones críticas,
desabastecimientos...”*

*José Luis González
Asesor médico de Glaxo
SmithKline (GSK).*

El viaje de una vacuna desde la “IDEA” al “VIAL” es una travesía compleja



Las vacunas difieren de los medicamentos no biológicos en muchos aspectos, desde su composición hasta su uso

	Vacunas	Medicamentos no biológicos
Composición	Compleja, con varios componentes esenciales ¹	Normalmente, un sólo producto químico

1. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. The complex journey of a vaccine. Available at:

http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2014/IFPMA_Complex_Journey_Vaccine_Publication_2014.pdf?epoch=1394545293169 (accessed October 2015).

2. World Health Organisation. Clinical evaluation of vaccines. Available at: http://www.who.int/biologicals/vaccines/clinical_evaluation/en/ (accessed March 2016).

3. Public Health England. Immunisation against infectious disease: the green book . Available at: https://www.gov.uk/.../uploads/.../Green_Book_Chapter_3_v3_0W.pdf. (accessed March 2016.)

4. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended immunization schedule for persons aged 0 through 18 years – United States, 2016. Available at:

www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-schedule.pdf (accessed March 2016)

Colaboración a las puertas de una revolución frente a la malaria

En África muere un niño de malaria cada minuto.

30 años y seguimos



Hemos estado colaborando con la Malaria Vaccine Initiative de PATH, con el apoyo financiero de la Bill & Melinda Gates Foundation, para desarrollar una vacuna contra esta enfermedad. Será una novedad mundial.

Llevamos más de 30 años trabajando en este campo y, dado que solo será usada por los niños de algunos de los países más pobres del mundo, nos hemos comprometido en realizar una oferta sin ánimo de lucro¹.

1. GSK 2014, informe anual, p. 25

Cómo ampliar el acceso a nuestras vacunas a través de Gavi

Al colaborar con Gavi, en la alianza global para las vacunas, hacemos que nuestras vacunas lleguen a más niños de los países más pobres del mundo, que, a menudo, experimentan la carga más alta de enfermedad.

Un compromiso a largo plazo para facilitar la protección de los niños y de las mujeres jóvenes



Somos la única compañía que suministra a Gavi vacunas frente al cáncer de cérvix, rotavirus y enfermedad neumocócica a precios bajos.

850 millones de dosis de vacunas ayudarán a proteger hasta a 300 millones de personas de los países en vías de desarrollo antes de 2024¹.

En 2015, congelamos el precio durante 10 años para los países beneficiarios de Gavi.

1. GSK 2014 Responsible Business Supplement, p.14;
2. Nota de prensa de GSK, 26 de enero de 2015

Foto: GAVI/2013/Jiro Ose/Etiopía

Presentación Uso Exclusivo Departamento Médico

Estamos concentrando nuestros esfuerzos en satisfacer la demanda de la atención sanitaria

Nuestros tres centros globales de I+D en Rockville (EE. UU.), Rixensart (Bélgica) y Siena (Italia) están centradas en investigar y desarrollar nuevas vacunas para afrontar una amplia serie de amenazas para la salud pública, especialmente vacunas que proporcionen una mejora significativa sobre las opciones actuales o que combatan enfermedades frente a las que todavía no se dispone de vacunas.



15.

Vacunas en desarrollo actualmente



Vacunología reversa: técnica revolucionaria para el desarrollo de vacunas

Cómo usar el genoma de los patógenos para abrir las puertas a centenares de posibles vacunas nuevas

Investigación más rápida y eficiente de las vacunas

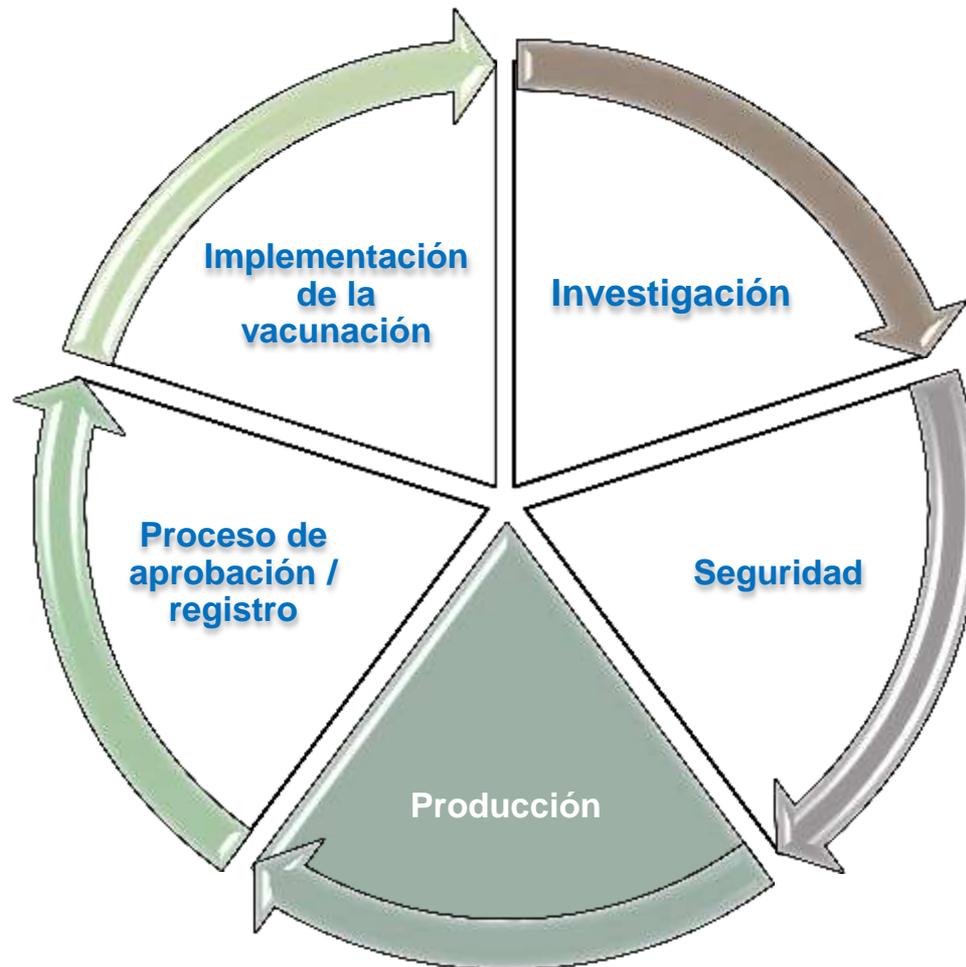


Se ha comprobado que la vacunología reversa –formulada por primera vez en 2000 por el grupo dirigido por Rino Rappuoli, nuestro director científico de vacunas– puede reducir el tiempo necesario para identificar las vacunas experimentales y aportar nuevas soluciones a las vacunas de difícil desarrollo.

La vacunología reversa podría permitirnos desarrollar nuevas vacunas frente a enfermedades, contra las que actualmente no se dispone de ninguna vacuna¹.

1. Rappuoli R., "Reverse vaccinology" in *Current Opinion in Microbiology*, 2000, 3, pp.445-450; Rappuoli R, Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development, in *Vaccine*, 2001, Mar 21;19 (17):19; 2688-91

Que nos estamos desviando...nos centraremos en la producción....



GSK Vacunas. Datos claves de fabricación y distribución



- Se estima que el **40% de los niños a nivel mundial** recibe al menos una vacuna de GSK¹
- GSK produce vacunas dirigidas a **>90% de las enfermedades** para las que se recomienda la vacunación en los EE.UU o en los países europeos²⁻⁴



16 plantas de producción están involucradas en la producción de **aproximadamente 40 vacunas**, que se distribuyen a más de **150 países en todo el mundo**.⁶



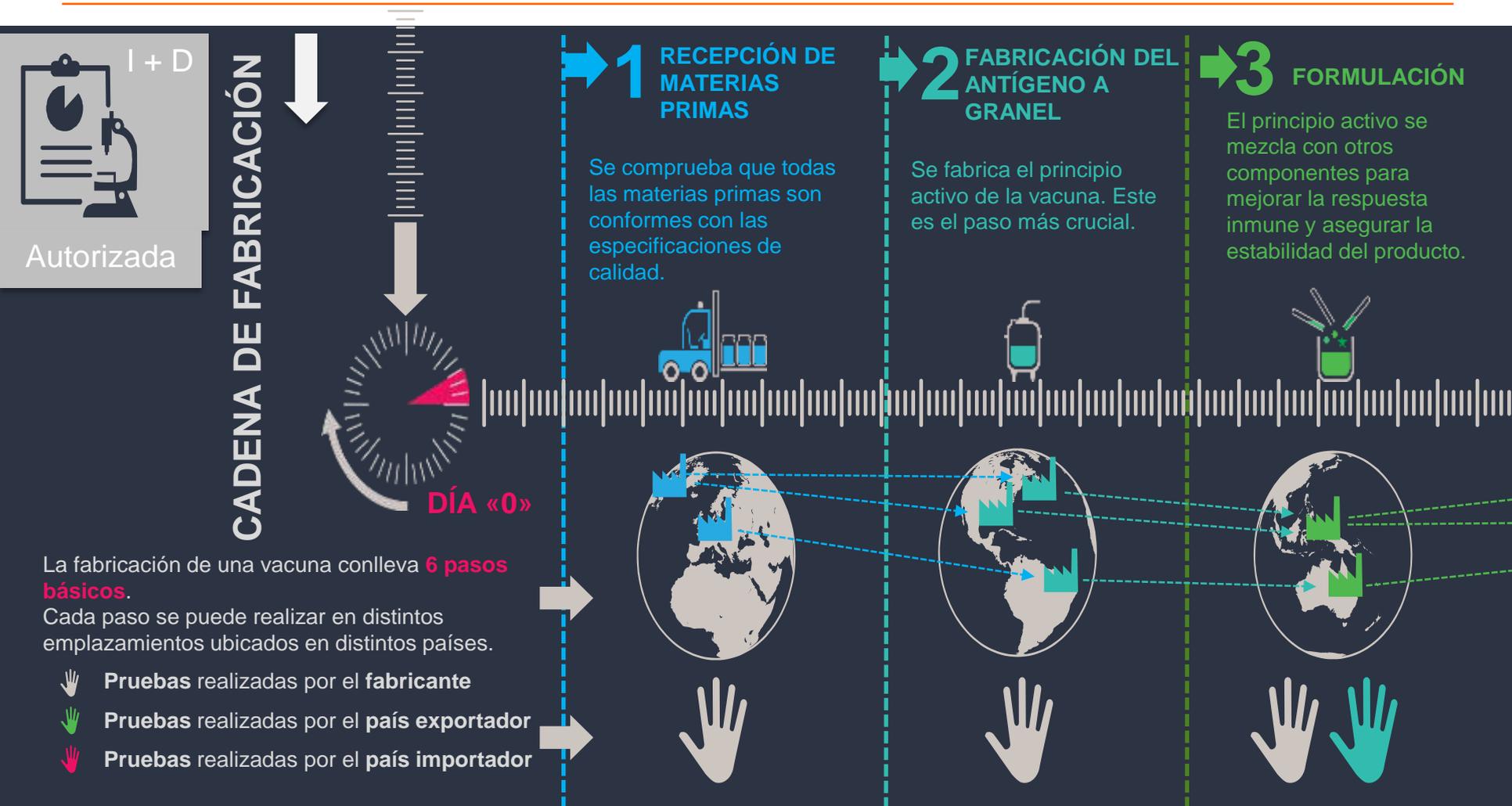
Cada día

- GSK distribuye más de **1,9 millones de dosis** de vacunas en todo el mundo⁶
- Aproximadamente el 80% de estas se destinan a países en desarrollo.¹

Cada lote se somete a **>100 controles de calidad** antes de enviarse¹

1. GSK. 2015. Making our vaccines more accessible. Available at <http://www.gsk.com/en-gb/behind-the-science/access-to-healthcare/making-our-vaccines-more-accessible/> (accessed March 2016);
2. GSK. 2015. Our prescription medicines and vaccines. Available at <http://www.gsk.com/en-gb/products/our-prescription-medicines-and-vaccines/#vaccines> (accessed October 2015);
3. ECDC. Vaccine schedule. Available at <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> (accessed October 2015);
4. CDC. ACIP Vaccine Recommendations. Available at <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html> (accessed October 2015)
5. GSK 2015. What we do. Vaccines. Available at: <http://www.gsk.com/en-gb/about-us/what-we-do/vaccines/> (accessed March 2016)
6. GSK 2016 Annual report <http://www.annualreport.gsk.com/#> (Accessed March 2016)

El complejo viaje de la fabricación



4 LLENADO

La vacuna se introduce en el recipiente final, por ejemplo, un vial o una jeringa precargada.



5 ACONDICIONAMIENTO

El recipiente final que contiene la vacuna se etiqueta de acuerdo con los requisitos normativos y se empaqueta, quedando listo para su envío al cliente.



6 LIBERACIÓN DEL LOTE

Controles de calidad confirman que el producto se ha fabricado y probado de acuerdo con los procedimientos correctos. La autoridad reguladora nacional concede la autorización final de liberación del producto para su distribución.



+/-26 MESES



VACUNA DE CALIDAD CONSISTENTE

Envío



Distribución



El complejo viaje de la fabricación

PRODUCCIÓN PRIMARIA: Recepción de materias primas y granel



Recepción de materias primas



Producción antigénica (GRANEL)

Usamos el patógeno entero, ya sea debilitado (**vacuna viva atenuada**) o destruido (**vacuna inactivada**), o bien una pequeña parte de él (**vacuna de subunidades**).



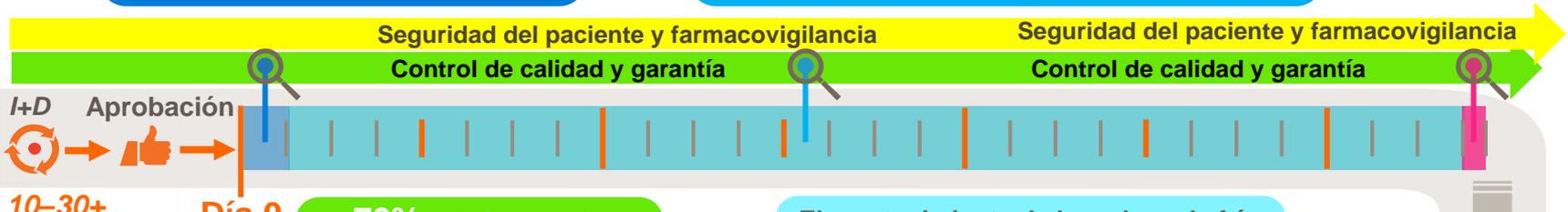
TESTING-SAMPLES

El complejo viaje de la de fabricación

Recepción de materias primas
2 semanas



Fabricación del granel y maduración
10 - 24 meses



10-30+ años

Día 0

70% producción controlada

± 18 - 26 meses

Distribución



Control de calidad Control realizado

Note: This scenario is fictionalised, based upon industry experience.
1. Adapted from International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association
content/uploads/2016/01/IFPMA_Complex_Journey_Vaccine_In

El complejo viaje de la fabricación

PRODUCCIÓN SECUNDARIA



ACOPLAMIENTO

Algunos antígenos necesitan conjugarse con una «**proteína transportadora**» para que el sistema inmunitario los reconozca de un modo más eficaz



FORMULACIÓN

Los antígenos producidos deben **diluirse** con una solución salina para hacerlos compatibles con el organismo. Algunos antígenos se combinan, además, con un **adyuvante** para que el organismo los reconozca mejor y se genere una mejor respuesta inmunitaria..



Travesía compleja de producción

PRODUCCIÓN SECUNDARIA



LLENADO

Una vez formulada, la vacuna se distribuye en diferentes tipos de viales, jeringas, ampollas o tubos.



LIOFILIZADO:

Ciertas vacunas (SPR-V, Hib, meningitis...) se liofilizan para mejorar su estabilidad y, en consecuencia, su período de validez. La vacuna líquida se transforma en un producto sólido a través de diferentes fases de congelación, sublimación y desecación.



Travesía compleja de producción



Acondicionamiento



ACONDICIONAMIENTO:

Varias presentaciones de las vacunas; en el idioma del país y efectúa una verificación final de los viales o jeringas (inspección visual).



El llenado y acondicionamiento de vacunas requiere tiempo y etiquetado específico del país

Llenado

Acondicionamiento y etiquetado específico de cada país



Jeringas, viales, tubos, ampollas

Imágenes cortesía de GSK



Vaccin



Impfstoff



Vacina



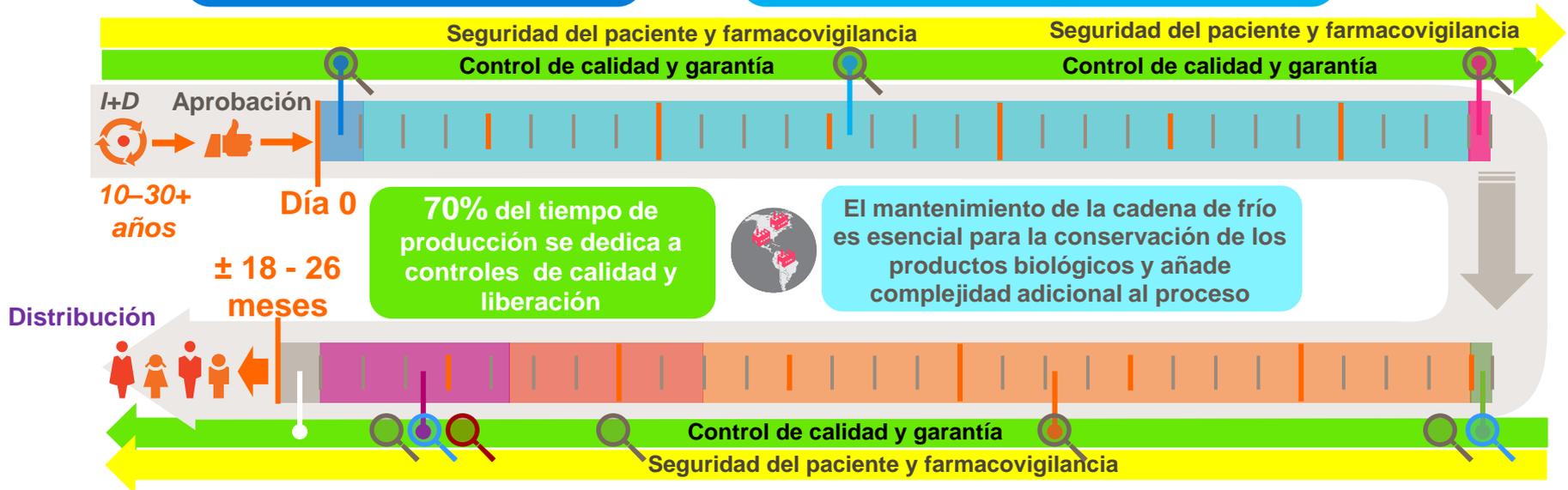
Vacuna



El complejo viaje de la de fabricación

Recepción de materias primas
2 semanas

Fabricación del granel y maduración
10 - 24 meses



Acoplamiento, formulación, llenado y control de calidad
6 - 10 meses

Control de calidad
 Control realizado por el **fabricante**
 Control realizado por el país **exportador**
 Control realizado por el país **importador**

Note: This scenario is fictionalised, based upon industry experience of managing complex manufacturing processes, but it does not represent an actual example
 1. Adapted from International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. The complex journey of a vaccine. Available at: http://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/01/IFPMA_Complex_Journey_Vaccine_Infographic_2014.pdf. Accessed March 2016;

Los centros de producción de las vacunas son primeramente autorizados y posteriormente inspeccionados periódicamente por las autoridades sanitarias

FDA EE. UU.



Organismos reguladores nacionales (p. ej. Brasil, Japón, etc.)



Cortesía de GSK

EMA Europa (organismo regulador de un estado miembro)



Precalificación de la OMS



Auditorías internas de garantía de calidad



Hasta una inspección por semana

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Review

The complexity and cost of vaccine manufacturing – An overview

Stanley Plotkin^a, James M. Robinson^{b,*}, Gerard Cunningham^c, Robyn Iqbal^d, Shannon Larsen^b

^aUniversity of Pennsylvania and Vaxconsult, USA

^bIndependent consultant, USA

^cFounder and Principal Consultant with Innovations for Global Health (IGH), LLC, USA

^dBill & Melinda Gates Foundation, PO Box 23350, Seattle, WA 98102, USA

La mayoría de los fabricantes aspira a licenciar varios productos, creando una cartera de vacunas que mitiga los altos costos fijos de fabricación y volatilidad en los mercados globales, pero también presenta formidables desafíos de producción.

Gestionar todos los productos de forma simultánea sin incidentes requiere habilidades, experiencia y conocimientos que hasta la fecha solo han sido dominados por un selecto grupo de empresas y proveedores nacionales.

2.4. Product portfolio

Most manufacturers aspire to license multiple products, creating a vaccine portfolio which mitigates the high fixed costs of manufacturing and volatility in global markets, but also presents formidable production challenges. Including the research phase, estimates of time required to bring a product to the international market range from 5 to 18 years [14]. Managing all products simultaneously without incident requires skill, experience and knowledge that has to-date only been mastered by a select group of companies and national suppliers. Nevertheless, production shortfalls still occur even with the most capable manufacturers. Successful manufacturers typically develop competencies and pursue production of additional and more complex vaccines over time.

5. Conclusion

Al igual que otras industrias impulsadas por la tecnología y altamente reguladas, la fabricación de vacunas es intensiva en capital,

economies [21]. Costs of development and maintenance of the production process, construction and operation of manufacturing facilities and compliance with local and international regulations are all incremental to traditional manufacturing costs such as

Lograr una producción a gran escala y largos ciclos de vida de los productos ayuda a los fabricantes a producir a bajo costo y recuperar sus inversiones en investigación y desarrollo de vacunas

including WHO prequalification, local NKA licensure and licensure in the country of use, combined with QA/QC requirements, are significant drivers of cost and require well-trained staff that can adapt to any regulatory changes.

El equipamiento y la mano de obra cualificada que no están disponibles en los países con recursos bajos necesitarán ser importados, y mantenidos o reemplazados, durante años, si no décadas. Los países que buscan aumentar o producir vacunas necesitarán invertir fuertemente en instalaciones, equipos, mano de obra cualificada y gestión continua de la calidad con un largo horizonte de tiempo, lo que requiere "**capital del paciente**" y el desarrollo de habilidades técnicas internas.

~~of in-house technical skills. Countries or companies must also care-~~
Los países o compañías también deben sopesar cuidadosamente los riesgos y las dificultades inherentes a la fabricación de vacunas de alta calidad y estar preparados para que las ganancias solo sucedan a largo plazo, **si es que lo hacen.**

La consolidación industrial y el fracaso de muchos fabricantes para lograr retornos sostenibles sugieren que a pesar del enorme valor de las vacunas para la salud pública mundial y su papel en la reducción de la mortalidad infantil y adulta, la fabricación de vacunas sigue siendo un esfuerzo desafiante y costoso.

Nuestro portfolio de vacunas– el más completo

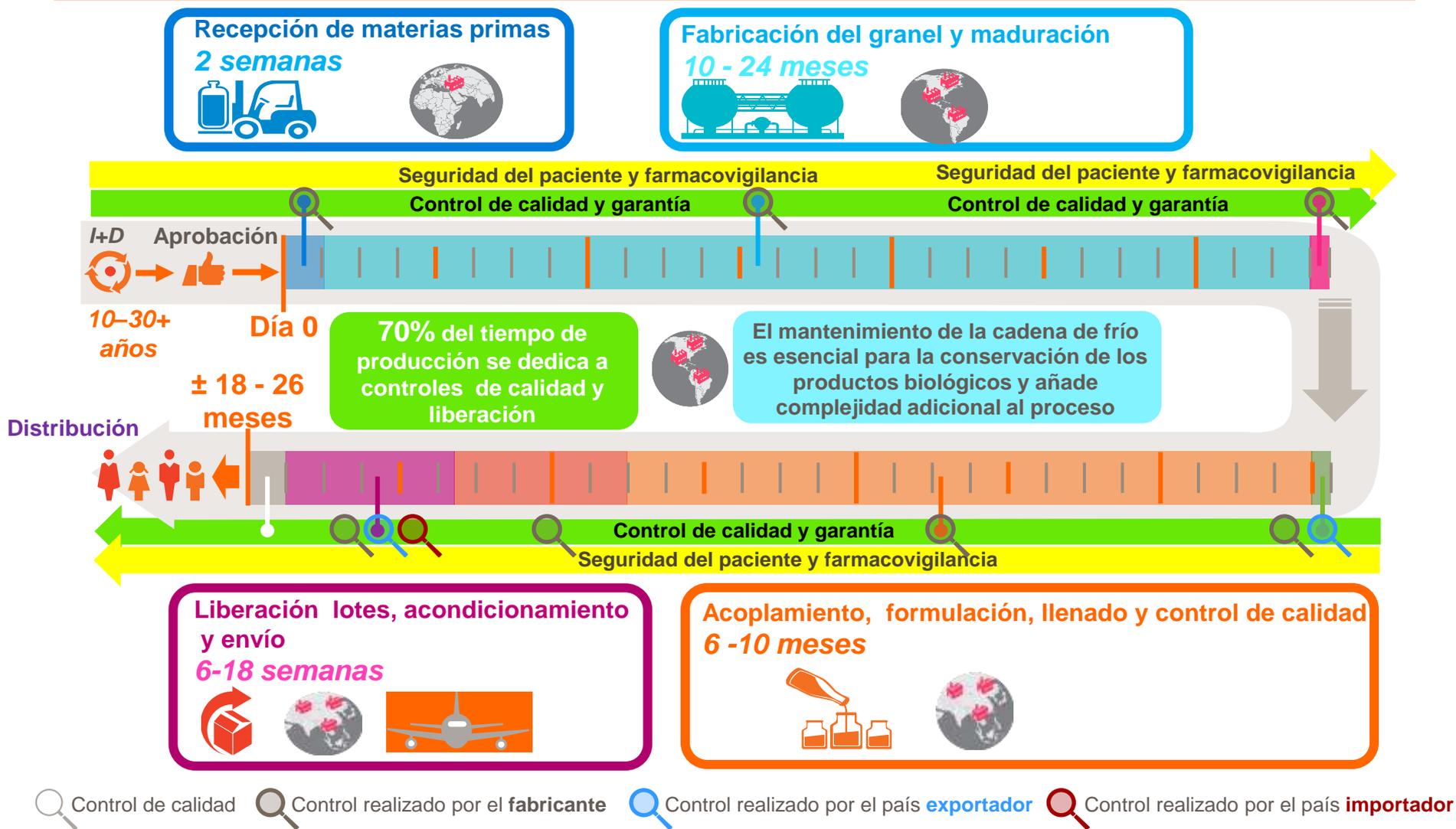


Difteria
***Haemophilus influenzae* de tipo B (Hib)**
Hepatitis A
Hepatitis B
Gripe (estacional)
Sarampión
Meningococo
Parotiditis
Tos ferina
Neumococo
Poliomielitis
Rotavirus
Rubéola
Tétanos
Fiebre tifoidea
Varicela

Difteria
Gripe H1N1
***Haemophilus influenzae* de tipo B (Hib)**
Hepatitis A
Hepatitis B
Cáncer de cérvix (VPH)
Gripe (estacional)
Sarampión
Meningococo
Parotiditis
Tos ferina
Poliomielitis
Rabia
Rubéola
Tétanos
Fiebre tifoidea
Varicela

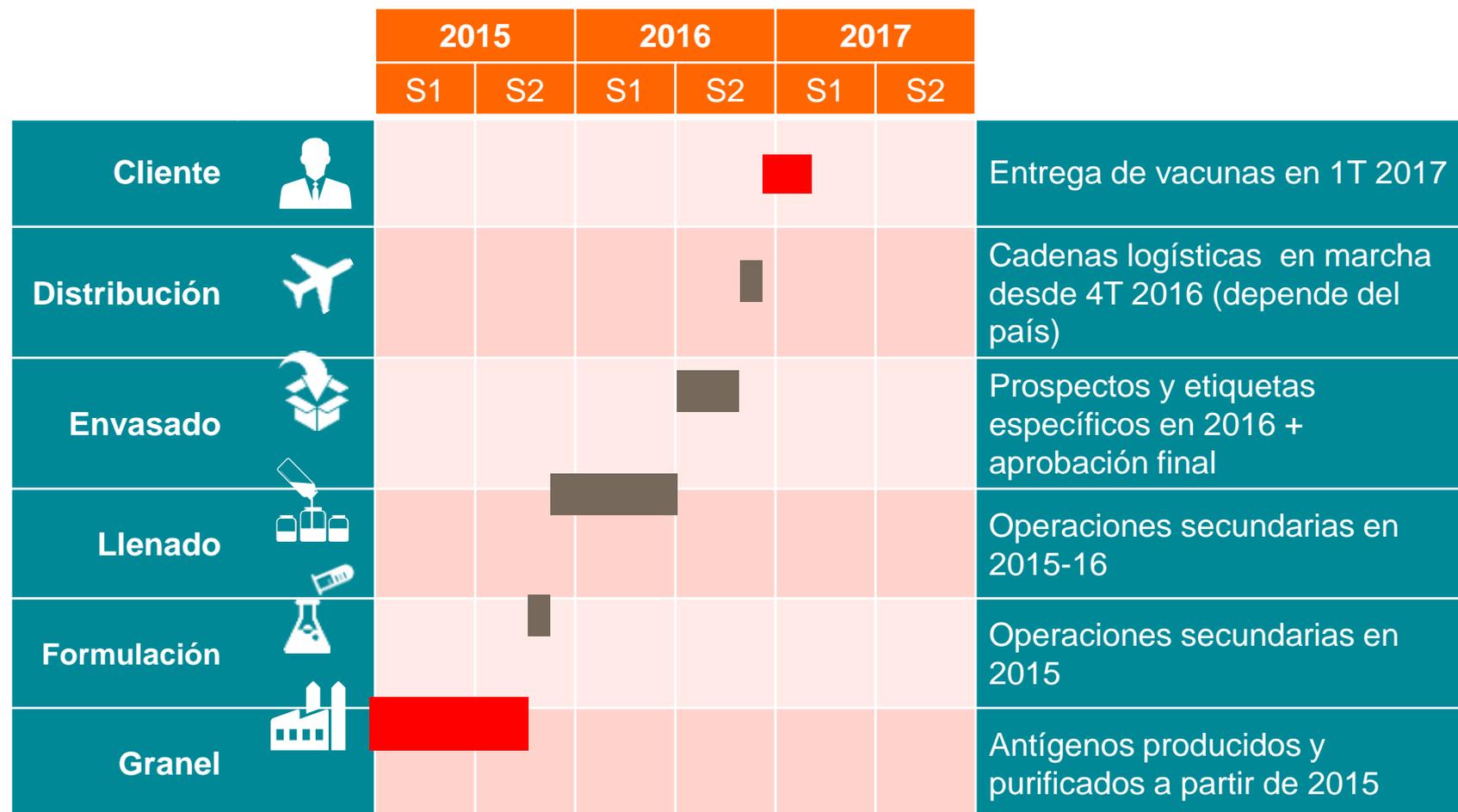
Difteria
Gripe H1N1
Hepatitis A
Hepatitis B
Gripe (estacional)
Tos ferina
Tétanos

El complejo viaje de la de fabricación



Note: This scenario is fictionalised, based upon industry experience of managing complex manufacturing processes, but it does not represent an actual example
 1. Adapted from International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. The complex journey of a vaccine. Available at: http://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/01/IFPMA_Complex_Journey_Vaccine_Infographic_2014.pdf. Accessed March 2016;

¿Cuándo comenzó la fabricación de una vacuna que se comercializa en 2017?*



Plan de producción basado en la previsión de la demanda

*DECLARACIÓN: este es un escenario ficticio basado en la experiencia de la industria en la gestión de procesos de producción complejos y no representa ningún ejemplo real.

GSK, Datos archivados el 26 de abril de 2016. DNG#_2016N281954_00.

El difícil equilibrio entre la oferta y la demanda en el entorno de las vacunas



Ejemplo: vacunas anti-*pertussis* acelular

El suministro de todas las vacunas que contienen Pa es bastante limitado desde hace aprox. 1 año

Aumento de la demanda +++



- Cambio de vacunas frente a tos ferina de celulares a acelulares.



- Brotes de tos ferina en EE.UU y Europa desde 2012-2013.



- Inclusión de dosis de refuerzo en los calendarios de algunos países.



- Administración de vacunas frente a tos ferina a embarazadas.

Problemas de suministro



18-26 meses

- Las vacunas combinadas con Pa son de las más complicadas de fabricar y cuentan con tiempos largos de producción (18-26 meses).



70%

- Normas estrictas de seguridad y pureza; los CC ocupan el 70% del tiempo.



- El CC incluye tests *in vivo*, que aportan una fuente importante de variabilidad.



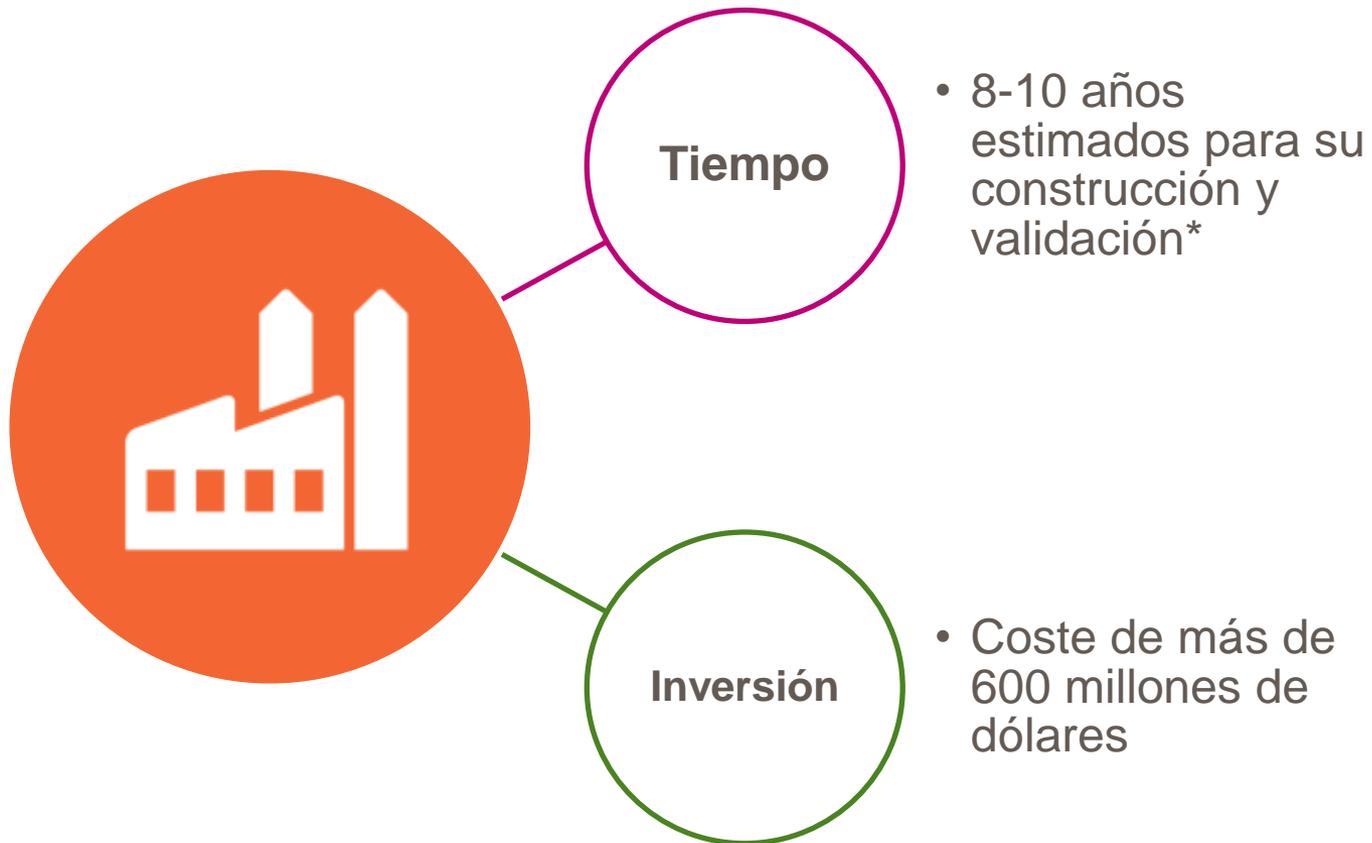
- Solo hay 2 fabricantes que producen la mayor parte de estas vacunas que contienen Pa: si uno tiene un problema de suministro, el otro se verá afectado en seguida.



- La normativa particular de cada país restringe la flexibilidad de suministro entre países.

Construcción de una nueva planta de fabricación (expansión de la oferta)

Tiempo de ejecución largo e inversión elevada de capital



* El tiempo depende del tamaño del edificio, el presupuesto y la velocidad de aprobación y regulación

En resumen...



El entorno que rodea las vacunas es complejo



La fabricación de vacunas es un proceso complejo



La fabricación tiene largos plazos de entrega, lo que puede comprometer la capacidad de responder rápidamente a la variabilidad en la demanda



La oferta y la variabilidad de la demanda pueden contribuir a problemas con la disponibilidad de la vacuna



Una demanda más precisa y estable daría lugar a la estabilidad a largo plazo de la oferta



Gracias

GSK
empresa líder en vacunas

LA CARA VISIBLE DE LA PREVENCIÓN