

Creación de un Centro tecnológico en Colombia

Informe de estimación preliminar del costo de inversión de la Planta para la Producción de Biológicos del Centro de Desarrollo Tecnológico

Tabla de contenido

1	Introducción y Contexto	3
2	Objetivo	3
3	Metodología	4
4	Factores a considerar para el cálculo del costo de las vacunas.....	4
5	Rubros de los Costos.....	9
5.1	Infraestructura y equipamiento	9
5.2	Talento Humano.....	15
5.3	Materia prima y Consumibles	15
5.4	Gestión y administración (overhead).....	15
5.5	Licencias	15
5.6	Transferencia Tecnológica	16
6	Modelos de estimación de costos	18
7	Estado del arte de la producción de vacunas a nivel mundial.....	21
8	Resumen y conclusiones.....	32
9	Próximos pasos	34
	Glosario de términos y acrónimos	37

1 Introducción y Contexto

La Agencia Distrital para la Educación Superior, la Ciencia y la Tecnología – ATENEA (en adelante “ATENEA” o el “Cliente”) abrió el proceso de selección N°. ATENEA-RE-DP-001-2022, con el objeto de contratar una consultoría especializada para la estructuración legal, empresarial y financiera del proyecto de ciencia, tecnología e innovación “Centro de Desarrollo Tecnológico para la Producción e Investigación de biológicos en Bogotá”, en adelante CDT-PIB.

Mediante Resolución N°. 49 de 2022 del 30 de junio de 2022, ATENEA adjudicó el contrato de dicha consultoría a la UT PROFIT – DURÁN & OSORIO, en adelante la UT. Una vez realizada la revisión del estado de ejecución del mencionado contrato, se identificó que tanto su objeto como las obligaciones de las partes se han venido cumpliendo, de acuerdo con los términos pactados.

En el marco del citado contrato que se encuentra en ejecución, se ha visto necesario ampliar su alcance, para llevar a cabo los aspectos de estructuración técnica que no fueron contemplados inicialmente como productos de la UT¹.

Los entregables que forman parte del otrosí para el Grupo 2 son los siguientes:

Productos	Duración*
15 Plan de trabajo y cronograma	<u>14</u>
16 Informe de estimación preliminar del costo de inversión para el CDTPIB	<u>14</u>
17 Diseño conceptual de la planta de producción de biológicos para el CDT compuesto por el plan maestro, plan masa, plan de equipamiento, determinación de los recursos humanos, costos de inversión y cronograma de obra, costos y gastos de operación, informe de matriz de riesgos e informe de transferencia de tecnología	<u>21</u>

* Semanas.

En este contexto, y en cumplimiento de los plazos indicados en el otrosí, se elabora el presente entregable correspondiente al producto 16 “Informe de estimación preliminar del costo de inversión para la Planta de Producción de Biológicos del Centro de Desarrollo Tecnológico (CDT-PIB)”.

2 Objetivo

Estimar el valor referencial de inversión de la infraestructura y el equipamiento de la planta de producción CDT-PIB.

¹ Solicitud de trámite fechada del 24 de octubre de 2022 con radicado No. 2022- IR-339, la Gerente de Ciencia, Tecnología e Información en su condición de Supervisor del Contrato de Consultoría N° ATENEA-130-2022 - CO1.PCCNTR.3770546, solicitó su modificación en los siguientes términos:

(...) Una vez realizada la revisión del estado de ejecución del mencionado contrato, se identificó que tanto su objeto como las obligaciones de las partes se han venido cumpliendo de acuerdo con los términos pactados.

3 Metodología

El costo se ha estimado teniendo en cuenta la inversión que se precisa para el portafolio, definido con anterioridad por ATENEA / SDS, el volumen de demanda y el tipo de vacunas a producir.

La estimación del costo de inversión se ha desglosado en los siguientes rubros:

- Infraestructura.
- Equipamiento y
- Transferencia del conocimiento.

Para su realización se ha efectuado una búsqueda bibliográfica, del tema a estudio, mediante palabras clave, con el fin de obtener estudios publicados, sobre este tipo de instalaciones.

Tras el análisis pormenorizado de estas publicaciones, se ha llevado a cabo, una síntesis de los principales hallazgos y resultados obtenidos.

También, se han estimado los costos en función de ratios sobre la base de un valor máximo y mínimo del costo preliminar de inversión, requerido para el CDT-PIB.

4 Factores a considerar para el cálculo del costo de las vacunas

El desarrollo de una vacuna se compone de las siguientes etapas:

1. Desarrollo y pruebas preclínicas.
2. Desarrollo y pruebas clínicas.
3. Desarrollo del proceso de producción, escalado y transferencia tecnológica para la fabricación del ingrediente activo de la vacuna (Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)).
4. Obtención de materias primas y consumibles para la fabricación del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) de la vacuna.
5. Obtención de materias primas y consumibles para la fabricación tanto del IFA como del producto vacunal final, envasado y llenado en viales de vidrio u otros contenedores (procesos de llenado hasta el final).
6. Producción del IFA según las buenas prácticas de fabricación actuales (cGMP).
7. Procesos de llenado hasta el final bajo cGMP.
8. Distribución de vacunas.
9. Administración de vacunas a la población. Farmacovigilancia.

El proyecto que actualmente la Secretaría Distrital de Salud (SDS) y ATENEA están desarrollando para que Colombia disponga, en un corto periodo de tiempo, de la capacidad de producir sus propias vacunas a través de la creación y puesta en marcha de un Centro tecnológico de producción de vacunas, no tiene previsto todas las fases anteriormente indicadas en un inicio, pero sí muchas de ellas. Para alcanzar esta meta, está buscando un socio estratégico, y ha definido un portafolio y su demanda correspondiente para iniciar este camino.

Una de las necesidades del proyecto es establecer, en esta primera fase, una estimación preliminar de los costos a considerar para la inversión y operación del nuevo centro.

En el estudio de costos y la elección de tecnología, se debe tener presente el empujón tecnológico producido por la pandemia Covid-19 que afecta a todas las vacunas, pero especialmente a las conjugadas y las novedosas basada en ARNm, de manera que han alcanzado un nivel de preparación tecnológica (Technology readiness levels, TRL) de 8C o superior². Esto quiere decir que la oferta en el mercado ha crecido, facilitando la producción desde diferentes fases de comienzo, aspecto que se debe tener en cuenta a la hora de elegir la plataforma, definir el proceso y los costes.

De acuerdo con el Informe Mercer³, los más importantes generadores de costo en la producción de vacuna son:

1. **Presentación**

Número de dosis por vial. En el Informe de Mercer, en la tabla 1, se ve el ahorro entre presentar dosis única o multidosis, que básicamente duplica el costo. También es más costosa, tres veces más, cuando ya está precargada, si bien desde el punto de vista de la ejecución es más rápido y cómodo. Finalmente, las presentaciones liofilizadas, de mejor conservación, son 3 veces más caras.

Tabla 1: Coste según presentación del vial, según escenarios, en \$USD.

Presentación	Escenario A	Escenario B	Escenario C
Multidosis	1,29	1,04	0,98
Dosis única	2,34	2,09	2,02
Precargado	3,10	2,84	2,46
Liofilizado	3,20	2,99	2,72

Costes fijos. Escenario A: 20 millones. Escenario B: 20 millones de 5 vacunas diferentes. Escenario C: 100 millones de 5 vacunas diferentes.

2. **Cantidad**

Numero de dosis vendidas sobre las cuales se dividen los costes de fijos que incluyen.

Continuando con el estudio de Mercer y su cálculo de costes fijos, sería para 100 millones de dosis de \$1,57 USD por dosis y para 20 millones de dosis de \$2,55 USD por dosis.

3. **Política de compra de los componentes de la vacuna**

Depende de si se compra el antígeno, la proteína transportadora u otros elementos, o se producen en el laboratorio propio. En opinión del informe Mercer, la externalización incrementa el coste, aunque dependerá de la negociación y de la eficiencia de la producción del material externalizado.

² Los TRL o Technology Readiness Levels se refieren a los distintos niveles de un método que mide el grado de madurez de las tecnologías que aplica. En la década de 1970, la NASA desarrollo este concepto para programas espaciales y su uso se ha extendido al mundo de la innovación. Indica la madurez de una tecnología, desde que nace (los principios básicos) hasta llegar a sus pruebas con éxito. Tiene un índice de 1 a 9. El nivel 8C se corresponde con un sistema real completado y calificado a través de prueba y demostración: se demuestra que la tecnología ha funcionado en su forma final y en las condiciones esperadas. Este TRL representa el final del verdadero desarrollo del sistema incorporando un diseño comercial. El sub nivel C indica la obtención de la aprobación de la FDA. <https://www.gao.gov/products/gao-21-319>.

³ Lessons learned. En <https://www.gavi.org/sites/default/files/document/mercer-report-on-vaccine-procurementpdf.pdf>

4. Localización de la planta

Los más importantes generadores de costo en la producción de vacuna son, los costes de electricidad y otros insumos, costes laborales, costes de material y equipamiento, costes de construcción, coste de mantenimiento, según donde se localice la planta; por ejemplo no es lo mismo una planta en la capital, que en una provincia.

En este apartado, en países menos desarrollados el coste laboral puede ser menor, pero el coste del equipamiento e insumos puede ser mayor. También puede ser más caro el mantenimiento. En el informe de Mercer se estima que en países menos desarrollados se llega a reducir el coste en \$0,12 USD por dosis.

5. Tamaño del lote

El número de dosis en un lote de granel por cada vacuna. Multiplicar por 6 el lote significa dividir por 6 el coste de la vacuna de acuerdo con Mercer.

6. Características de la vacuna

El tiempo necesario para producirla, la cualificación del personal, el coste de los insumos, de la tecnología y equipamiento y las necesidades de control de calidad.

Adicionalmente se debe considerar los siguientes factores:

Primero	Segundo	Tercero	Cuarto	Quinto
<ul style="list-style-type: none"> Definir que fases se incluyen 	<ul style="list-style-type: none"> Definir que tipo de vacuna 	<ul style="list-style-type: none"> Cual será la demanda que se desea 	<ul style="list-style-type: none"> Una única línea de producción o varias líneas de producción 	<ul style="list-style-type: none"> Inicio desde cero a granel o en puntos mas avanzados del proceso

Para la nueva planta de producción de biológico del Centro de Producción Tecnológica de la Ciudad de Bogotá, se han considerado, como respuestas a las cuestiones anteriores, los siguientes datos de partida:

- No existirá unidad de investigación y desarrollo desde el inicio.
- Aunque se valora la posibilidad de participar en una fase III de ensayo clínico, lo que significaría compartir el conocimiento y participar en las regalías de la forma que se establezca, esta posibilidad de momento no se considerará hasta que no se defina el socio tecnológico.
- Se prevé la producción de vacunas COVID y de dos vacunas adicionales del PAI de Colombia. Las vacunas del PAI, según la priorización realizada por el MSPS son: Influenza (no está definido el tipo), y Neumococo conjugada PCV (no está definidas las valencias).
- Se prevén tres fases de desarrollo del proyecto: en la primera fase solo se realizará el llenado y envasado; en la segunda fase se incluirá la formulación; y en la tercera fase la producción API⁴. El calendario de estas fases se establecerá una vez conocido el socio tecnológico y definidos los tiempos de construcción y equipamiento de la planta de producción.

⁴ API: active pharmaceutical ingredient; principio farmacéutico activo.

El escenario de cálculo de costes, que se desarrolla a continuación, se basa en las siguientes premisas:

Conceptos	Condiciones de Partida	Impacto Costos
I+D+i	Participación solo en Fase III.	¿Cofinanciación del ensayo?
Transferencia tecnológica	Con o sin socio.	Mayor sin disponibilidad de socio.
Emplazamiento	Terreno cesión de la Administración, sin costo.	La cesión del terreno reduce inversión, impacto en modelo financiero sobre socio. La localización influye sobre los costos de CAPEX y OPEX.
Portafolio	Se prevén 3 líneas: COVID mediante adenovirus recombinante, neumococo conjugado e influenza no definida. Posibilidad de aumentar el portafolio con nuevas vacunas o con variantes de las elegidas.	Inversión y operación inicial, si es flexible y con posibilidad de crecimiento, aumenta los costos iniciales de inversión.
Plataforma productiva	COVID: adenovirus lotes o perfusión; influenza (recombinante, huevo, N° valencias, basadas en células); neumococo (conjugada con N° valencias). Previsión de adaptación a cambios del portafolio.	Inversión y operación. Hay equipos como filtración y cromatografía, llenado y liofilización que pueden ser comunes. En vacunas COVID mayor costo por lotes que perfusión.
Volumen de producción	De cada una de las líneas. Previsión de adaptación a crecimiento o contracción de demanda.	Inversión y operación aumentan con mayor volumen, pero menor costo de dosis por vacuna, por economías de escala.
Fases de producción	Desde cero, a granel, solo llenado y envasado.	La mayor parte comienzan con llenado y envasado, en el plazo de 2 a 3 años, suponiendo que la vacuna esté registrada en el país.
Presentación	Mono o Multi dosis. Precargada o no. Liofilizada o no.	La multidosis es más económica, pero conlleva más pérdidas. La precargada es más económica en la ejecución, pero más cara. Liofilizada: mejor conservación, más tiempo de ejecución; requiere optimización en el proceso de llenado y envasado.
Requerimientos logísticos	Condiciones de almacenamiento, transporte y distribución.	Valorar si será propio o externalizado.

La demanda que ha sido considerada, según los datos suministrados por el MSPS y los calculados por la UT se resume en la tabla 2, a partir de las siguientes hipótesis de cálculo:

Supuestos COVID-19	
1. A partir de 36 meses (3 años)	
2. 1 dosis anual	
3. 40% de cobertura	
3. 50% de población objetivo del Ministerio de Salud	
Supuestos Influenza Estacional	
Gestantes	Recien nacidos
1. Mujeres gestantes	1. 0-36 meses
2. 1 dosis única	2. 2 dosis
3. 64% de cobertura	3. 49% de cobertura
Supuestos Neumococo	
1. Recien nacidos 2, 4 y 12 meses	
2. 3 dosis	
3. 91% de cobertura	

Mayores de 60 años
 1. A partir de los 60 años
 2. 1 dosis anual
 3. 26% de cobertura

Tabla 2: Demanda estimada

Año	2024			2029			2034		
	Vacuna	Covid	Influenza	Neumococo	Covid	Influenza	Neumococo	Covid	Influenza
Demanda por vacuna		10.089.059	3.280.217	2.023.402	10.616.007	3.608.101	1.918.823	11.073.773	3.906.445
Demanda por vacuna									
Pérdida estimación total país por vacunas en el PAI		25%	15.392.677			16.142.931			16.819.356
Demanda total considerada			19.240.846			20.178.664			21.024.195

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del MSPS y los calculados realizados por la UT PROFIT – DURÁN & OSORIO.

5 Rubros de los Costos

Los costos se pueden dividir en varios rubros o capítulos dependiendo del enfoque:

- Costos de inversión o CAPEX: terreno, autorizaciones y licencias, estudios topográficos y geotécnicos, diseño, construcción y puesta en funcionamiento de la infraestructura, dotación y puesta en funcionamiento del equipamiento (mobiliario, equipos de producción, tecnologías de la información y comunicación).
- Costos de operación u OPEX: recursos humanos, materia prima y consumibles, mantenimiento, agua y energía, gestión y administración (overhead), licencias, entre otros.

Globalmente, en general el 60% de los costos son fijos y dependientes de la infraestructura, y el 25% de la operación o los lotes (batches)⁵.

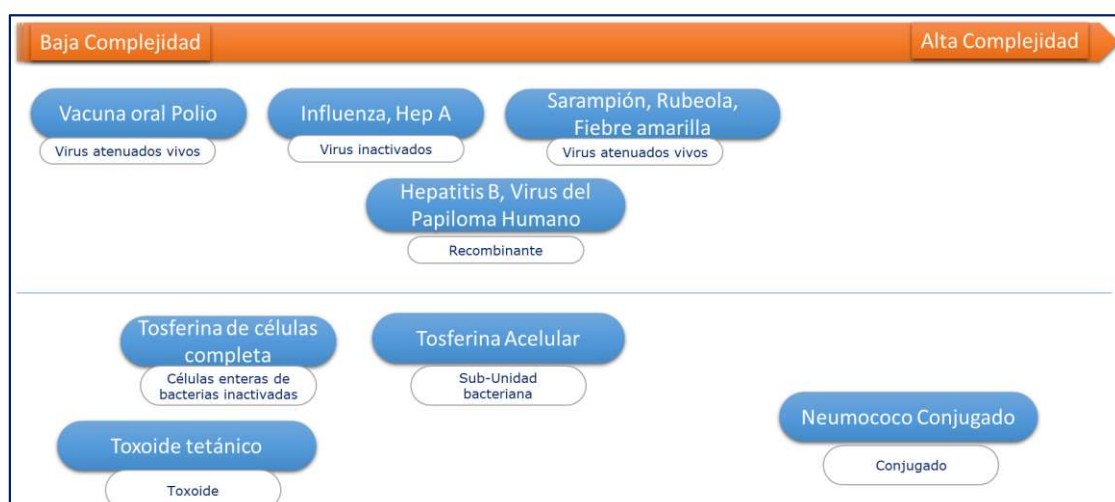
5.1 Infraestructura y equipamiento

El costo de la infraestructura va a depender mucho del predio, el costo de la mano de obra, las previsiones de crecimiento, entre otros. Más adelante se verá que varía notablemente.

En el caso del equipamiento, aunque puede haber equipos comunes en todas las plataformas, como los biorreactores, los equipos de filtración y cromatografía, equipos de llenado y liofilización, **la secuencia de operaciones y los ciclos específicos de cada producto varían según la tecnología a emplear. En la mayoría de los casos, cada producto (o grupo de productos dentro de una familia de productos) tiene su propia instalación y equipo de producción.** Esta mano de obra y equipo dedicados permiten una flexibilidad para hacer frente a una demanda imprevisible, pero tienden a aumentar los costos.

A modo de ejemplo, se representa el nivel de complejidad en el proceso de producción, según la vacuna - plataforma tecnológica necesaria:

Ilustración 1: nivel de complejidad en el proceso de producción, según la vacuna - plataforma tecnológica



⁵ Lessons learned. En <https://www.gavi.org/sites/default/files/document/mercator-report-on-vaccine-procurementpdf.pdf>

En el caso de los Biorreactores⁶, según la tipología del sistema, existen diferentes posibilidades que impactan directamente en el cálculo de costos:

- **Biorreactor de un solo uso (Single use biorreactor),** con las siguientes ventajas:
 - Fácil de usar: el diseño ergonómico del biorreactor con software intuitivo, inflación semiautomatizada del biorreactor, control de mangueras integrados y conexiones marcadas, que reduce los errores del operador.
 - Integrado con la amplia cartera de tecnologías.
 - Servicio de soporte global: los expertos lo ayudan durante el diseño y el desarrollo de procesos, así como también durante la instalación, la cualificación y el mantenimiento de equipos.
 - Cumple con los requisitos de calidad y normativos más recientes.
 - Se ofrece una gran cantidad de información sobre documentación, validación y aplicación.
- **Biorreactores de tanque agitado (acero inoxidable) de alto rendimiento:** ofrecen una mezcla y una transferencia de masa superiores y soportan mayores densidades de células. Las ventajas son:
 - Una configuración más rápida del sistema;
 - menor tiempo de rotación;
 - menor tiempo de inactividad del equipo;
 - manejo más seguro del producto.

Como ejemplo, para una producción de 400 millones de dosis, la selección de un modelo u otro presenta los siguientes impactos en la estructura de proyecto:

Tabla 3: Comparación entre producción por biorreactor tradicional y biorreactor single-use

	Biorreactor Tradicional (Acero inoxidable)	Single – Use biorreactor
CAPEX	\$500M - \$1B USD	\$20M – \$100M USD
Tiempo de Construcción	5 – 10 años	1,5 años
Cambio en el tiempo	4 semanas	0,5 días
Superficie requerida de la infraestructura	70.000 m ²	11.000 m ²

El uso de biorreactores de un solo uso (Single – Use biorreactor) permite:

- Reducir el capital inicial de inversión.
- Mayor facilidad de uso.
- Reducción del riesgo de contaminación cruzada.
- Producción más rápida.
- Reducción de los costos de limpieza.

⁶ Flexible Manufacturing of Vaccines – Millipore – Merck

- Flexibilidad para cambiar la escala o el proceso.
- Reduce el tiempo de comercialización.

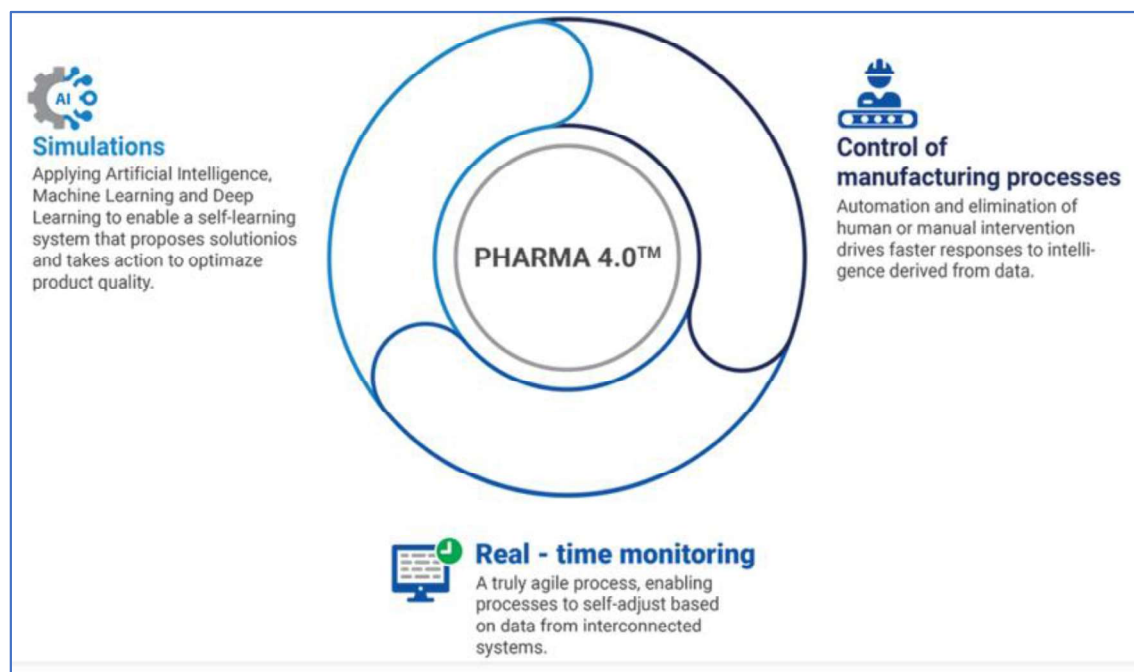
De igual forma, la definición del tipo de procedimiento, por perfusión celular o por alimentación de lotes en la fase de up-stream, también afecta al cálculo. En el cálculo de costes realizado por Ferreira, el coste de producir vacunas por el sistema de lotes puede ser un 50% más caro que por perfusión, pero esta técnica tiene sus inconvenientes. De todas formas, será el socio tecnológico el que la defina:

Tabla 4: Comparación entre producción por lotes y producción por perfusión celular

Estrategias de cultivo celular continuo, de perfusión	Por lotes alimentados
Adopción reciente en procesos industriales	Tecnología actual en uso
No requiere filtración	Filtración
No requiere centrifugación	Centrifugación

Otro aspecto que se debe tener en cuenta en la evaluación del coste, es la tecnología de la información e inteligencia artificial. Por ejemplo, para el Complejo Industrial Biotecnológico Sanitario – CIBS de Brasil⁷, se requiere adicional a la construcción de la infraestructura, construir un modelo de arquitectura tomando como referencia el Pharma 4.0 (estándar RAMI 4.0, estándar IIRA / normas IEC 62890, IEC 62264 e IEC 61512) - construyendo el modelo de plataforma de soluciones tecnológicas, a partir de la adopción de tecnologías disruptivas y de los criterios existentes en el proyecto NCPFI⁸:

Ilustración 2: Pharma 4.0



⁷ PROJETO BÁSICO – PLATAFORMA DIGITAL 4.0 Coordenação Geral de Implantação do Complexo Industrial de Biotecnologia em Saúde - CIBS. Outubro/2021

⁸ <https://blog.tenea.com/rami-4-0-el-modelo-de-arquitectura-de-referencia-para-la-industria-4-0/>

La licitación requería identificar la madurez del proyecto NCPFI respecto a la arquitectura de referencia Pharma 4.0⁹ y definir la Hoja de ruta de transformación y optimización digital, basada en un análisis económico y financiero, con el retorno de la inversión, el impacto y el esfuerzo resultante de su aplicación para el CIBS, así como el alcance, los requisitos y todos los detalles necesarios para la adquisición e implementación, con fichas técnicas priorizadas y aprobadas por el grupo de interés de Bio-Manguinhos. Este análisis indicaba como requisito la construcción de la arquitectura empresarial. El Contratado deberá desarrollar un Plan de Gobernanza y una propuesta de estructura (área interna, estructura de proyecto o programa) que deberá presentar a la dirección para llevar a cabo la producción industrial 4.0, basándose en los referentes del sector, las mejores prácticas y los principales marcos de trabajo como COBIT, ITIL, Lean IT y Val IT, así como **una estructura orientada a unificar las áreas de Tecnologías de la Información y Tecnologías de Automatización para el funcionamiento de la nueva planta**. El plan deberá tener en cuenta los principios básicos de la gobernanza de las tecnologías de la información, descritos en la norma ISO 31800:2020¹⁰. El plan contendrá al menos los siguientes elementos:

- Misión y visión de un gobierno unificado para la empresa.
- Preparación de la política de tecnologías de la información y la comunicación (TIC).
- Realizar un análisis de la situación actual del medio ambiente.
- Identificar las principales necesidades.
- Estructurar una cartera de proyectos y planes de acción.
- Elaborar la cartera de proyectos y el programa.
- Elaborar los planes de gestión del proyecto.
- Desarrollar indicadores y objetivos del proyecto.
- Elaborar el modelo de informe de seguimiento de los indicadores estratégicos.
- Elaborar el mapa de gobernanza, correlacionando los procesos de negocio de la empresa con los proyectos previstos para el ciclo.
- Método y herramientas para el seguimiento y la actualización interna de este plan directo.

⁹ <https://www.vimachem.com/resources/pharma-4-0/>

Pharma 4.0, es un modelo operativo que va desde la investigación hasta el desarrollo de productos y todo el camino hasta la fabricación comercial. Las ideas de esta iniciativa se formaron a partir de los avances tecnológicos de la Industria 4.0, donde se hicieron adiciones específicas para la industria farmacéutica a nivel operativo y regulatorio. Las herramientas de digitalización de Pharma 4.0 permiten una estructura de red totalmente conectada y la eliminación de los silos de decisión. Facilitan la comunicación directa entre los distintos niveles de la organización y garantizan una total transparencia en todo el círculo de gestión del ciclo de vida del producto. Además, la conectividad entre varios sistemas de información, dispositivos y máquinas permite un enfoque sin papeles y basado en datos, identificando y resolviendo diferentes problemas de fabricación. Los análisis de big data se utilizan para organizar el negocio de una manera mucho más eficiente. Todos los PNT (Procedimientos Operativos Estándar) se supervisan estrechamente a través de la automatización de alto nivel entre los equipos y procesos integrados. Esto garantiza un PQS (Sistema de Calidad Farmacéutica) mejorado y la confianza en la toma de decisiones basada en hechos.

¹⁰ ISO: Unidades de tratamiento de lodos fecales - Unidades de recuperación de recursos, prefabricadas, a escala comunitaria e independientes energéticamente - Requisitos de seguridad y rendimiento.

En la “Hoja de ruta para la Vacuna COVID-19 en Colombia, un reto posible¹¹” de la Asociación Colombia de Infectología, se indica que **los costos relacionados con el proceso de fabricación, validación y licencias en vacunas es el siguiente:**

Tabla 5: Costos relacionados con el proceso de fabricación, validación y licencias de la vacuna COVID-19

Factor de costo		Costo
Desarrollo de la vacuna	Desarrollo clínico (Fases I, II, III). Laboratorios. Personal.	\$200M a \$500M USD Fase I → \$2M a \$60M USD
Instalaciones y equipos	Edificios. Maquinaria. Costos continuos de Mantenimiento.	\$50M a \$700M USD
Recurso humano	Capacitación y contratación. Salarios y prestaciones.	25% de los costos totales de fabricación.
Otros factores generadores de costos (overhead)(1)	Gestión, sistemas de calidad, sistema de tecnología de la información.	Hasta el 45% del costo de las materias primas y la mano de obra combinados.
Licencias / Regulación y comercialización	Derechos de propiedad intelectual (tecnología) relacionados con la vacuna. Requisitos reglamentarios para producción (importación o exportación)	La OMS evalúa los siguientes honorarios: <ul style="list-style-type: none"> • Tarifa de auditoría del sitio de \$30K USD. • Vacunas simples / tradicionales: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tarifa de evaluación de \$25K a \$100k ○ Tarifas anuales de \$4,8K a \$140K USD. • Vacunas combinadas o nuevas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tarifa de evaluación de \$66,5K a \$232,8K USD. ○ Tarifas anuales de \$8,4K a \$250K USD.

Fuente: Adaptado de Asociación Colombia de infectología “Una hoja de ruta para la Vacuna COVID 19 en Colombia, un reto posible”. **Fuente primaria:** The complexity and cost of vaccine manufacturing – An overview. Plotkin, S et al., Vaccine 35 (2017) 4064–4071. M USD: millones de dólares estadounidenses; K USD: miles de dólares estadounidenses.

(1) Overhead: Está partida incluye los costos asociados a la dirección y gestión del centro, el control de calidad y los sistemas de TIC, pudiendo llegar a ser el 45% del costo del granel y el personal combinado. Se reduce en proporción directa al número de dosis de producción anual y el nº de tecnología diferentes de las vacunas que se quieren producir. Al incluir dirección y gestión, partidas no pequeñas, y sobre todo, los TIC, se reduce considerablemente el gasto proporcional en control y aseguramiento de la calidad. De cualquier forma, ampliamos la respuesta con el examen de varios artículos, uno el mencionado por ustedes.

Si bien es cierto que en el artículo mencionado (Mercer Managment Consulting (1994)), sólo el 15% de los costes son realmente variables, es decir que fluctúan en proporción directa al volumen de dosis individuales producidas. **La situación actual año 2023 de tecnologías, número de productores y competencia, no permite afirmar con severidad, que la regla anterior se cumpla y se pueda extrapolar**

¹¹ https://revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/901/999.

a un escenario multiproducto, tecnologías condicionadas por la selección del socio estratégico y de baja demanda de dosis. A continuación exponemos algunos artículos que demuestran el grado de variabilidad en el cálculo de costes de vacunas.:

- En el artículo .T. Mahoney, D.P. Francis, N.M. Frazatti-Gallina, A.R. Precioso, I. Raw, P. Watler, P. Whitehead, S.S. Whitehead, Cost of production of live attenuated dengue vaccines: A case study of the Instituto Butantan, Sao Paulo, Brazil, Vaccine, Volume 30, Issue 32, 2012, Pages 4892-4896, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.02.064>, se cita "En un amplio estudio de evaluación de los costes de producción de una serie de vacunas, se estimó que los costes fijos por lote representaban aproximadamente el 25% de todos los costes, y que los costes del centro o de la empresa representaban aproximadamente el 60% de todos los costes, mientras que **los costes variables, como las materias primas y el envasado, que aumentan en función del volumen, representaban sólo el 15% del total.**
- Según Munira SL, Hendriks JT, Atmosukarto II, Friede MH, Carter LM, Butler JRG, Clements ACA. A cost analysis of producing vaccines in developing countries. Vaccine. 2019 Feb 21;37(9):1245-1251. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.050. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30651198, "Los costes por dosis de vacunas disminuyen a medida que aumentan la escala y el alcance de la producción. **El coste por dosis depende principalmente de los costes fijos, pero a una escala de producción superior a 20 millones de dosis al año pasa a depender de los costes variables**". (En nuestro caso, la demandad estimada no supera los 21.9 millones de dosis).
- En el estudio de costo de una vacuna COVID por adenovirus a través de un programa de simulación (Ferreira RG, Gordon NF, Stock R, Petrides D. Adenoviral Vector COVID-19 Vaccines: Process and Cost Analysis. Processes. 2021; 9(8):1430. <https://doi.org/10.3390/pr9081430>), se indica "Los costes de adquisición e instalación de equipos fueron estimados por el programa, a excepción de la columna de cromatografía, que se trató como un consumible (es decir, sin coste de adquisición de equipos ni de mantenimiento). Se asumió un proyecto greenfield con una vida útil de 25 años, correspondiente a la vida útil de los edificios¹². El coste de capital fijo directo se estimó a partir de multiplicadores según valores medios para procesos celulares en mamíferos. **Se supuso que los costes de puesta en marcha y validación representaban el 30% del capital fijo directo, y que el coste de laboratorio/control de calidad/QA representaba el 60% del coste total de mano de obra¹³.** En este trabajo se diseñaron cuatro procesos para la producción de una vacuna con vector adenoviral contra COVID-19: dos basados en el cultivo celular por lotes y dos en el cultivo celular por perfusión. Se realizó un exhaustivo análisis tecnoeconómico con ayuda de una herramienta informática de simulación de procesos. Además del tipo de cultivo celular empleado para la producción de virus, estos procesos diferían en el uso de equipos desechables y en el título de virus alcanzado en la parte anterior del proceso. Como resultado, fue posible estimar y comparar el capital total y los costes de funcionamiento para cada escenario. **Se determinó que los medios de cultivo celular y los gastos dependientes de las instalaciones eran los principales impulsores del coste de**

¹² Clendinen, C.; Zhang, Y.; Warburton, R.N.; Light, D.W. Manufacturing costs of HPV vaccines for developing countries. Vaccine 2016, 34, 5984–5989. [CrossRef] [PubMed]

¹³ Heinzle, E.; Biwer, A.P.; Cooney, C.L. Capital-Cost Estimation. In Development of Sustainable Bioprocesses—Modeling and Assessment, 1st ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Chichester, UK, 2007; pp. 83–86.

producción de la vacuna. Las secciones anteriores son las que más contribuyen a los costes de capital y de explotación de la vacuna. El presente estudio tiene algunas limitaciones. **No tiene** en cuenta el coste incurrido en muchos aspectos del desarrollo de la vacuna (I+D inicial, costes de los ensayos clínicos), **los costes de producción fuera de la sustancia de la vacuna a granel (llenado-acabado, etiquetado, envasado)** y los costes de entrega.

5.2 Talento Humano

De manera general, como se indica en la tabla 5, el costo de personal se estima que es el 25% del total de la inversión del proyecto. Puede ser inferior donde los salarios y los beneficios sociales sean menores. Como se ve, es una proporción de costo bajo (en un hospital puede ser más del 50%), debido al costo de otros insumos.

5.3 Materia prima y Consumibles

Las vacunas a menudo se producen utilizando materias primas obtenidas mediante procesos de producción biológicos (p. ej., extracto de levadura, enzimas naturales o recombinantes). Estos materiales añaden una variabilidad biológica inherente a los procesos analíticos o de fabricación. Debido a su naturaleza especializada, estas materias primas pueden tener un suministro limitado y estar sujetas a escasez o cambios en los procesos a medida que los proveedores cambian los métodos para aumentar la productividad o sus resultados. Además, cuando los productos se derivan de materiales de origen animal, conllevan el riesgo de agentes extraños que potencialmente pueden contaminar el proceso de producción. **Las materias primas de origen animal están sujetas a pruebas exhaustivas de contaminación viral o microbiana y, por lo general, provienen de regiones libres de ciertas enfermedades.**

Los materiales que escasean suelen ser caros debido a la dinámica normal de la oferta y la demanda. Quizás más importante que el costo, la escasez de materias primas da como resultado interrupciones en la producción y escasez de vacunas. Si una empresa reduce el riesgo de suministro mediante la contratación de múltiples proveedores para materiales críticos, los volúmenes pedidos a cada proveedor se reducirán, lo que probablemente resulte en precios más altos. **Sin embargo, cuando se producen localmente, los consumibles pueden ser un área de ahorro de costos para los fabricantes de vacunas en países de bajos recursos, con precios estimados en tan solo el 15% de los de los países de altos recursos.**

5.4 Gestión y administración (overhead)

Esta partida incluye los costos asociados a la dirección y gestión del centro, el control de calidad y los sistemas de TIC, pudiendo llegar a ser el 45% del costo del granel y el personal combinado. Se reduce en proporción directa al número de dosis de producción anual y la cantidad de tecnologías diferentes de las vacunas que se quieren producir.

5.5 Licencias

Este costo se refiere al cumplimiento de la regulación y comercialización, tanto de la infraestructura como de las propias vacunas. Se puede reducir si desde el inicio, en el diseño, se tienen en cuenta los requisitos a cumplir. Los costos son los siguientes para los "audits" según OMS:

- Una tarifa de auditoría in situ es de \$30.000 USD.
- Para vacunas simples/tradicionales: Tarifa de evaluación de \$25.000 a \$100.000 USD y tarifas anuales de \$48.000 a \$140.000 USD.

- Vacunas combinadas o novedosas: Tasa de evaluación de \$66,5K a \$232,8K USD y tasas anuales de \$8,4K a \$250K USD.

5.6 Transferencia Tecnológica

El mercado de las vacunas no es un mercado libre y abierto y en comparación con los mercados farmacéuticos es muy diferente. Este hecho influye considerablemente en la viabilidad de la producción de vacunas y, por tanto, debe tenerse en cuenta durante la fase inicial de análisis de un proyecto.

Tabla 6: Diferencias entre el mercado de medicamentos y vacunas.

	Medicamentos	Vacunas
Naturaleza técnica	Varios; La síntesis química puede ser fácil de establecer.	Complicado.
Propiedad intelectual	Barrera significativa para nuevos medicamentos.	En el pasado, las patentes no han sido la mayor barrera. El "Know - How" es crítico y muchas patentes protegen el proceso de fabricación.
Fuerza del mercado	Dominado por el sector privado.	Elevada regulación a través de políticas nacionales; Compras globales.
Dinámica el mercado	Variado; buena competencia para genéricos.	Mercado segmentado. Diez compañías suministran el 70% de vacunas excluyendo Covid-19. Varias de las 20 vacunas más utilizadas como PCV o HPV o Sarampión y rubeola despenden actualmente de dos proveedores. IFPMA ¹⁴ y DCVMN. Poca transferencia tecnológica.
Impacto en la Salud Pública	No todos los medicamentos tienen impacto significativo.	Las vacunas en general son costo efectivas.

Fuente: elaboración propia sobre la base de Increasing Access to Vaccines Through Technology Transfer and Local Production. WHO 2011 y Global Vaccine Market Report. WHO 2022.
<https://www.who.int/publications/m/item/global-vaccine-market-report-2022>.

El alcance de la transferencia tecnológica y de conocimiento, entre un socio estratégico y una empresa local con una planta de producción, puede abarcar múltiples aspectos, algunos de los cuales tienen una mayor incertidumbre que otros.

La transferencia tecnológica se entiende como la transmisión de tecnología médica desde su fuente, a un usuario secundario, al que se le permite fabricar y vender dicha tecnología en mercados que, por lo general, son nuevos. **Además, también se pueden transferir conocimientos, prácticas de fabricación y propiedad intelectual.** Un socio estratégico capacita al productor local en cada uno de los pasos que tenga validados en el proceso de producción, en este caso, se trataría de vacunas. También puede vender, al productor local, una vacuna parcialmente terminada, para que éste la finalice.

Muchas transferencias se estructuran mediante integración hacia atrás (Backwards integration/Reverse integration, en inglés), el productor actual vende un producto parcialmente terminado al productor local, que se encarga del final del proceso de producción (normalmente empezando por la distribución o el envasado). A medida que adquiere experiencia, el productor local puede retroceder a lo largo de la cadena de valor, de forma escalonada y controlada, hasta los procesos más difíciles.

¹⁴ IFPMA: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations. DCVMN: Developing Countries Vaccine Manufacture Network.

La duración de cada una de las fases que se quieren implementar en el proyecto, la modalidad seleccionada y duración de la transferencia de patente o la propiedad intelectual, así como el programa de capacitación del personal de la planta de producción, limitan la estandarización de los costes de la transferencia tecnológica. Algunos expertos del sector reportan que el proceso de cierre puede llevar más de un año de negociación¹⁵.

Las estimaciones para la fase de transferencia tecnológica hasta el “fill & finish”, se puede estimar en cinco años, sin embargo artículos indican que el proceso puede requerir más tiempo. En general, 5 años es un enfoque agresivo para este tipo de acuerdos. Una estimación típica para este tipo de transferencia estaría más cerca de 7-10 años para completar la producción de API¹⁶.

En este contexto, la estimación de costes de patentes es muy difícil de calcular. Por ejemplo, se ha señalado que la falta de materias primas es el verdadero factor limitante para escalar la producción y no la propiedad intelectual. Sin embargo, parece obviarse que la fabricación de las materias primas utilizadas en la fabricación de vacunas para la Covid-19 también se encuentra protegida por Derechos de Propiedad Intelectual. Éste es el caso de la producción de los lípidos necesarios para crear las partículas en las que se encapsula el ARN mensajero (ARNm) de las vacunas de Moderna. Estos lípidos son un elemento limitante de la producción porque, al encontrarse protegida por patentes, la producción no puede expandirse sin permiso del titular. También hay que considerar que el levantamiento de patente, no implica el incremento de producción puesto que, si no se realiza la transferencia del conocimiento y la tecnología necesarias para fabricar, se desconoce cómo utilizar los ingredientes o los equipos requeridos.

Sin embargo, se puede tener una estimación sobre la capacitación para la producción de una nueva vacuna. Es probable que esto requiera talleres de capacitación, así como el desarrollo de programas de capacitación, materiales en forma de folletos o folletos sobre la nueva vacuna. También es necesario actualizar los conocimientos en inmunización de rutina. Si la capacitación sobre la nueva vacuna se limita al período justo antes o durante **su introducción, los costos deben clasificarse como gastos de capital. Sin embargo, si se prevé que la capacitación sobre la nueva vacuna continúe en años sucesivos, los costos deben clasificarse como recurrentes.**

Se necesitan conocimientos especializados para establecer una planta de producción de biológicos y requerirá que el socio estratégico aporte expertos extranjeros, para trabajar en las mismas. Igualmente, los trabajadores locales cualificados necesitarán una formación importante que puede incluir el envío al extranjero durante meses. Las empresas de todo el mundo tienden a subestimar el tiempo y el coste de encontrar y formar la mano de obra local y expatriados¹⁷.

Se requiere del esfuerzo adecuado para contratar, formar y retener mano de obra local cualificada. Las capacidades de mano de obra cualificada es un elemento esencial para la sostenibilidad y la viabilidad a largo plazo¹⁸ que requerirá la implementación, tanto de incentivos financieros, como de retribuciones adecuadas,

¹⁵ Building a Successful Vaccine Manufacturing Business in Lower- and Middle-Income Countries. Lessons from industry leaders and innovators. WHO.

¹⁶ Key cost drivers and factors to consider when planning the establishment of a vaccine production facility incluido en Global UNIDO Project: Juergen Reinhardt. Strengthening the local production of essential medicines in developing countries through advisory and capacity building support – WHO 2017.

¹⁷ WHITE PAPER. Establishing manufacturing capabilities for human vaccines. [accessed 2021 Apr 4]. <https://www.unido.org/sites/default/files/files/2017-12/Establishing-Manufacturing-Capabilities-for-Human-Vaccines-ebook.pdf>.

¹⁸ Hendriks MH, Hamidi A, Beurret M, Boog C. Vaccinology capacity building in Europe for innovative platforms serving emerging markets. Hum Vaccines Immunother. 2013;9 (4):932–36. doi:10.4161/hv.23163.

ligados a objetivos. También, se precisan incentivos no financieros, por ejemplo, ambiente adecuado de trabajo; desarrollo del curricular de empleados, por ejemplo, plan de estudios para un curso de formación práctica de dos meses en biotecnología industrial, para supervisores de primera línea¹⁹.

Un ejemplo a considerar, es el esfuerzo realizado por la OMS en la transferencia de conocimiento para la producción de vacunas con tecnología ARNm, a través de la creación del “mRNA Vaccine Hub for Africa”. Constituido en junio de 2021, tiene como objetivo dotar a los países con ingresos medianos y bajos, de la capacidad de fabricar vacunas de ARN mensajero (ARNm) gracias a un centro de excelencia y formación. El Centro, que se ubica en la empresa Afrigen, sito en Ciudad del Cabo (Sudáfrica), trabajará con una red de países beneficiarios de ingresos medianos y bajos. Brinda tecnología y conocimientos técnicos a fabricantes locales, mientras que la OMS y sus asociados ofrecen formación y apoyo económico, para disponer de capital humano, dotando de conocimientos en materia de fabricación, control de calidad y reglamentación de los productos; además, cuando sea necesario ofrecen ayuda para obtener autorizaciones de comercialización.

En septiembre de 2021, la Organización Panamericana de la Salud anunció que había llegado a acuerdos, para que dos entes regionales se beneficiaran de la tecnología de ARNm en sus procesos de fabricación: el Instituto de Tecnología en Productos Inmunobiológicos (Bio-Manguinhos) de la Fundación Oswaldo Cruz (Brasil) y Sinergium Biotech (Argentina).

6 Modelos de estimación de costos

Las siguientes estimaciones han sido empleadas como referencia.

Mahoney²⁰ calculó el costo de producción de vacuna de plasma de la hepatitis B, con un supuesto de 4 millones de dosis. El costo inicial de inversión calculado fue de \$3,7 millones USD.

En la tabla 6 se desglosan los costos por partidas según Mahoney:

Tabla 7: Costo de inversión en la infraestructura, equipamiento y material para un centro tecnológico para producción de vacunas de hepatitis B para 4M dosis

Equipo de producción	1.500.000
Equipo de llenado estéril	400.000
Granel y utilidades	330.000
Edificio	500.000
Cámaras estériles	900.000
Edificio de utilidades	300.000
Total \$USD	4.430.000

Fuente: Mahoney.

El mismo autor estima que una planta que produzca 60 millones de dosis de vacuna de dengue recombinante lograría que cada dosis costara unos \$0,20 USD, en vial de 10 dosis, y un costo de \$0,70 USD en dosis única²¹. Bajo estos supuestos, producir

¹⁹ Hendriks MH, Hamidi A, Beurret M, Boog C. Vaccinology capacity building in Europe for innovative platforms serving emerging markets. Hum Vaccines Immunother. 2013;9 (4):932–36. doi:10.4161/hv.23163.

²⁰ Mahoney RT. Cost of plasma-derived hepatitis B vaccine production. Vaccine Aug 1990;8(4):397–401.

²¹ Mahoney RT et al. Cost of production of live attenuated dengue vaccines: a case study of the Instituto Butantan, Sao Paulo, Brazil. Vaccine 2012;30 (32):4892–6.

20 millones de dosis tendría un coste anual de \$1,4 millones USD, una estimación muy optimista. A esto hay que añadir el costo inicial de inversión.

En la estimación de Plotkin²², como se muestra en la tabla 5, las **instalaciones pueden costar entre 50 y 500 millones de dólares por antígeno**, en función de la alta complejidad del diseño, la automatización, la segregación, las utilidades y los controles de contaminación, y **hasta 700 millones de dólares si se incluye la producción de varias vacunas** (el costo de una planta de Pfizer en EE.UU. fue de \$600M USD y un plazo de 5 años²³).

El espacio para control de calidad (cGMP) puede costar \$5.400 USD/metro cuadrado (debido a que estima que las buenas prácticas de manufactura pueden exigir multiplicar por 1,5 el personal de producción); sin embargo, el espacio sin cGMP puede costar \$3.000 USD/metro cuadrado; las salas limpias y las salas de contención pueden costar más.

El Departamento de Defensa de EE.UU. estimó que el costo del ciclo de vida de 25 años de una instalación de 3 productos es de \$1.560 millones USD y que se necesitan 7 años para diseñar, construir, validar y comenzar la fabricación comercial. En esta cuantía y en este plazo está incluida la partida de I+D+i.

De acuerdo con Light²⁴ el costo se divide en cuatro capítulos: instalaciones, personal, material y finalizado y llenado (Fill and Finish). El de las instalaciones y equipamiento supone \$0,20 USD por dosis cuando se producen 100M, el costo de personal, altamente cualificado, \$0,18 USD por dosis en países ricos y \$0,09 USD en menos ricos. El costo del material fungible (incluye el biológico) puede llegar a \$0,30 USD y el finalizado y llenado entre \$0,15 USD y \$0,30 USD por dosis, según sea viales múltiples o monodosis. De manera que en el supuesto de producir 100M de dosis, el costo estaría entre \$0,54 USD a \$0,98 USD por dosis.

Para la planta de producción prevista en este proyecto, **con la vacuna COVID-19 basada en el vector adenovirus**, el estudio de Ferreira et al²⁵ es pertinente. Los autores evalúan dos estrategias, la basada en lotes y la basada en perfusión de células. En los procesos por lotes, la etapa de producción viral incluye una fase de crecimiento de la célula huésped antes de la infección dentro del mismo biorreactor (tanque agitado de acero inoxidable). La etapa de cultivo celular que viene inmediatamente antes de la producción viral también se realiza en un biorreactor agitado de acero inoxidable. En los procesos de perfusión, se utilizan en cada ejecución dos biorreactores de un solo uso (SUB), equipados con una microfiltración externa de flujo tangencial alterno (ATF). Las células huésped se expanden primero en el primer biorreactor y luego se transfiere al segundo biorreactor para la producción viral. Ambas etapas son operadas en modo de perfusión. Tras este paso, se completa con los siguientes en ambos casos:

1. Lisis química.
2. Precipitación de ADN.
3. Clarificación (centrifugación/filtración profunda).
4. Ultrafiltración-diafiltración #1.
5. Cromatografía de intercambio de aniones.

²² Stanley Plotkin, James M. Robinson, Gerard Cunningham, Robyn Iqbal, Shannon Larsen, The complexity and cost of vaccine manufacturing – An overview, Vaccine, Volume 35, Issue 33, 2017, 4064-4071,

²³ New York Times: The price of prevention: vaccine costs are soaring; 2014, July 2.

²⁴ Light DW, Lexchin J. The costs of coronavirus vaccines and their pricing. Journal of the Royal Society of Medicine. 2021;114(11):502-504. doi:10.1177/01410768211053006.

²⁵ Ferreira RG, Gordon NF, Stock R, Petrides D. Adenoviral vector COVID-19 vaccines: process and cost analysis. Processes 2021; 9: 1430–1430.

6. Ultrafiltración-diafiltración #2.

7. Filtración estéril.

El costo por dosis, en el supuesto de 400 millones de dosis anuales es de entre \$0,17 USD y \$0,23 USD si se hace con lotes y \$0,11 USD y \$0,15 USD por perfusión celular. Por capítulos, el costo de instalación varía entre 251 y 299 millones de dólares americanos en el caso de lotes, y entre 109 a 126 millones de dólares en el de perfusión. El costo anual de operación varía para los lotes entre 68 a 93 millones de dólares para lotes y entre 43 a 59 millones de dólares para perfusión.

Con relación a estos costos, hay que realizar dos consideraciones:

- En el costo no se incluye el llenado y envasado que se sitúa en \$0,15 USD si es múltiple y \$0,30 USD si es individual, tal y como contempla Light.
- Se estima que la producción de 20 millones de dosis, supondría incrementar el costo por dosis al menos un 50%, sobre los precios por dosis resultantes de producir 400 millones de dosis, debido a menores economías de escala.

Para el caso que nos ocupa, resulta pertinente la estimación de costos realizada por Munira et al²⁶. Para llevarla a cabo se entrevistaron a 8 compañías de producción de vacunas para que les compartieran los costos por capítulo, tipo de vacuna, número de vacunas. Los resultados los validaron frente a los costos de las vacunas.

Les presentaron 4 escenarios, el 4º no se incluye en este análisis al realizarse sobre el supuesto de una planta ya existente. En los otros tres escenarios se parte de una situación en la que no hay infraestructura, como es este caso:

- En el escenario A se plantea que se producirán 20 millones de vacunas al año.
- En el escenario B se plantea que se producirán 20 millones, pero en este escenario se producirán 5 diferentes clases de vacunas.
- En el escenario C se producen 100 millones de 5 diferentes clases de vacunas.

Entre los supuestos de partida, se asume que la vida media del edificio es de 25 años, 10 años la de los equipos, y el control de calidad se debe renovar cuando se modifica la producción. Los costos fijos de capital se obtienen restando al valor del costo de la adquisición, el residual que tiene en el momento multiplicado por una anualización.

El resultado es que el promedio de costos fijos que comprende las instalaciones, el equipamiento, control de calidad de laboratorio, electricidad, gas y agua, administración y oficinas, basados en los doce centros observados fueron \$50,8 millones USD, \$85,6 millones USD y \$157,4 millones USD para los Escenarios A, B y C respectivamente. En la tabla se muestran estos costos, aquí denominados fijos, para los escenarios A, B y C y tipo de vacuna.

Tabla 8: Costes según plataforma tecnológica de vacuna y escenarios

Vacuna	Escenario A (Millones \$USD)	Escenario B (Millones \$USD)	Escenario C (Millones \$USD)
Bacteriana	39	86	133
Vírica	62	118	170
Combinada	102	119	185
Recombinante	43	48	163
Conjugada	43	48	107

²⁶ Syarifah Liza Munira, Jan T. Hendriks, Ines I. Atmosukarto, Martin H. Friede, Louise M. Carter, James R.G. Butler, Archie C.A. Clements. A cost analysis of producing vaccines in developing countries, Vaccine, Volume 37, Issue 9, 2019:1245-1251, ISSN 0264-410X,

El aumento medio en costos fijos entre el Escenario A y el Escenario B (51 millones a 86 millones de dólares) y entre el Escenario B y el Escenario C (86 millones a 157 millones de dólares), indica incrementos del 69% y del 83% en costos fijos respectivamente. Se estimó que los costos de I+D para llevar una vacuna al mercado serían un promedio de \$18,1 millones USD, con estimaciones específicas del tipo de vacuna de entre \$8,0 millones USD (vacunas combinadas) y \$85,6 millones USD (nuevas vacunas). Costos que en nuestro caso no conmutan.

Las tasas de éxito que estimaban los productores eran de un promedio del 75%, variando del 55% (vacunas nuevas) al 98% (vacunas combinadas). Este 25% de pérdidas no se incluye en los cálculos que se realizan para esta estimación pues se incluyen el coste final de la vacuna.

Los costos de capital anualizados estimados fueron, en promedio \$0,34 USD, \$0,10 USD y \$0,035 USD por dosis en los escenarios A, B y C respectivamente. Los costos de capital por dosis resultaron ser más bajos por dosis a medida que aumentaba la producción, y el alcance o inclusión de varios tipos de vacunas.

En el supuesto de los costos variables, se incluye el costo de los bienes necesarios para la fabricación de vacunas, estimado por dosis a granel dispensada. Estos costos solo incluyen **costos de funcionamiento como mano de obra, materiales y mantenimiento, sin tener en cuenta I+D, edificios o equipos.** En segundo lugar, las estimaciones de los costos de llenado se componen de los costos de viales o jeringas, tapones, etiquetas, control de calidad.

Los costos variables estimados promedio por dosis fueron de \$1,89 USD para un millón de dosis de producción, y de \$1,87 USD y \$1,23 USD respectivamente para producciones de 20 millones y 100 millones de dosis.

En resumen, el costo promedio general por dosis fue de \$2,41 USD (Escenario A), \$2,18 USD (Escenario B) y \$1,96 USD (Escenario C).

Tabla 9: Costos \$USD por unidad de vacuna y tipo en escenarios A, B y C, con diferencia porcentual

Vacuna	Escenario A \$USD	Escenario B \$USD	Escenario C \$USD	Incremento % B-C
Bacteriana	2,62	2,31	2,12	19
Vírica	2,36	2,32	1,95	37
Recombinante	2,58	2,32	1,84	48
Conjugada	2,24	1,89	1,84	5

Los costos son más altos, como ya se ha comentado, cuando se producen menos vacunas por planta. Ejemplo donde los costes idénticos se dividen por número de vacunas son la mayoría de los gastos generales (overhead).

7 Estado del arte de la producción de vacunas a nivel mundial

En el proyecto que se desarrolla en esta consultoría, el CENTRO DE DESARROLLO TECNOLÓGICO DE PRODUCCIÓN DE VACUNAS - BOGOTÁBIO S.A.S. ("BOGOTÁBIO"), el portafolio requerido en la oferta de vinculación del socio tecnológico alcanza las siguientes vacunas:

“El componente de Portafolio de Biológicos de la Oferta de Vinculación Inicial deberá contener al menos los siguientes ofrecimientos:

- (i) El ofrecimiento de una autorización para la producción por parte de Bogotá Bio de **una (1) vacuna contra el COVID-19** aprobada para su uso por Invima o por otra Autoridad Regulatoria Nacional.
- (ii) El ofrecimiento de una autorización para la producción por parte de Bogotá Bio de **al menos dos (2) de las vacunas incluidas en el Programa Ampliado de Inmunización** listadas en el Anexo 19 de este Reglamento, aprobadas para su uso por Invima o por otra Autoridad Regulatoria Nacional.”

Con las siguientes tecnologías posibles y valoradas de la siguiente forma:

Tabla 10: Criterios de clasificación y puntuación según proceso de vinculación del socio estratégico en marcha

Portafolio: Criterio de calificación	Rango de Puntaje
Vacuna COVID-19 ARN mensajero	5
Vacuna COVID-19 otras tecnologías (virus atenuado, inactivado o subunidades o proteína recombinante)	10
Vacuna del PAI entre las siguientes: Influenza, Neumococo, Polio (Inyectable), Hepatitis A, VPH, Varicela	5
Vacuna del PAI entre las siguientes: Hepatitis B, TdaP, Pentavalente, DPT, Rotavirus, SRP	3
Vacuna del PAI entre las siguientes: Fiebre Amarilla, Hib, Polio (Oral), BCG	1
Otras vacunas	1

Fuente: Documentación Proceso de vinculación de socio estratégico. UT Durán & Osorio – Profit.

La variabilidad de las tecnologías solicitadas es amplia, y considera que el socio estratégico al menos ofrezca tres. Estos requerimientos implican que el centro BogotáBio debe ser diseñado, en nuestro caso base, como un centro multiproducto y con capacidad flexible de producción mediante múltiples tecnologías. En la tabla siguiente, a modo de resumen y para marcar las diferencias, describimos las tecnologías que se aceptan:

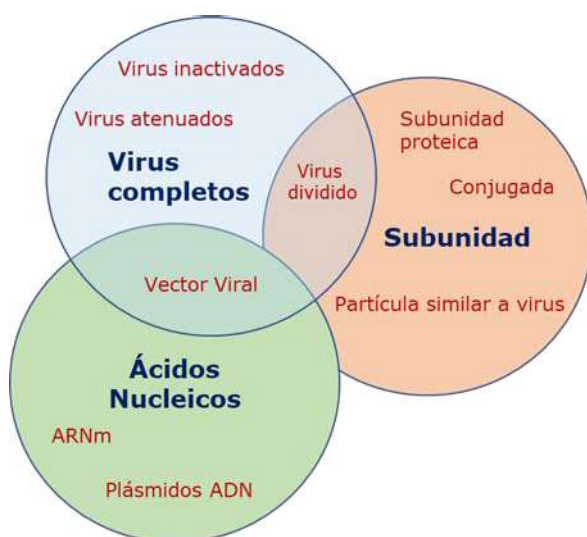
Tabla 11: Plataformas tecnológicas de vacunas COVID

Plataforma	Suministro	Costes de bienes	Notas
Virus Inactivados	+	+	Plataforma comercial consolidada. Bajo coste de producción. Tiempo largo de desarrollo - Requiere personalización de procesos. Posibles problemas de seguridad relacionados con el virus inactivo residual.
Subunidad proteica	+/-	+/-	Largo tiempo de desarrollo - Requiere personalización de procesos. Frecuentemente se requieren adyuvantes.

Plataforma	Suministro	Costes de bienes	Notas
Vector adenovirus	+	+	Bajo coste de producción. La plataforma de procesos requiere mínima personalización.
ARNm	+	+/-	La plataforma de procesos requiere mínima personalización. Plataforma simple, no requiere células huésped. Nueva plataforma, experiencia comercial de los fabricantes limitada. La primera generación requiere almacén en congelador, lo que añade cambios en la distribución y aumenta costes. Requiere diversos materiales a medida, lo que aumenta el coste.

++ muy favorable, + favorable, +/- neutral, - desfavorable.

Por un lado, estas diferencias demuestran la variabilidad de posibilidades existentes, hasta que se conozca al Socio Estratégico con su propuesta de vacunas, finalmente seleccionado. Las vacunas de virus enteros inactivados y virus vivos atenuados se pueden clasificar en un único grupo de vacunas de virus enteros. Las vacunas de vectores virales también se basan técnicamente en virus enteros, aunque no suelen clasificarse como tales, al basarse en la administración de una secuencia de ADN o



ARN a las células receptoras para que expresen una proteína antigénica, se incluyen junto con las vacunas de ADNp y ARNm en el grupo de Ácidos nucleicos. Las vacunas de subunidades son las que se basan en el uso de una parte del virus patógeno (por ejemplo, una proteína de superficie) en lugar del virus entero; incluyen las vacunas de subunidades proteicas, las vacunas conjugadas y las de partículas similares a virus (PSV)²⁷. Las vacunas de virus dividido se sitúan entre las vacunas de virus entero y las de subunidades, ya que se obtienen descomponiendo partículas virales enteras en múltiples trozos.

Por otra parte, hay que tener en consideración que la producción de vacunas requiere no solo materias primas para la producción del antígeno, también se necesitan viales y tapones de goma para almacenar las vacunas, cajas frías para transportarlas²⁸ y

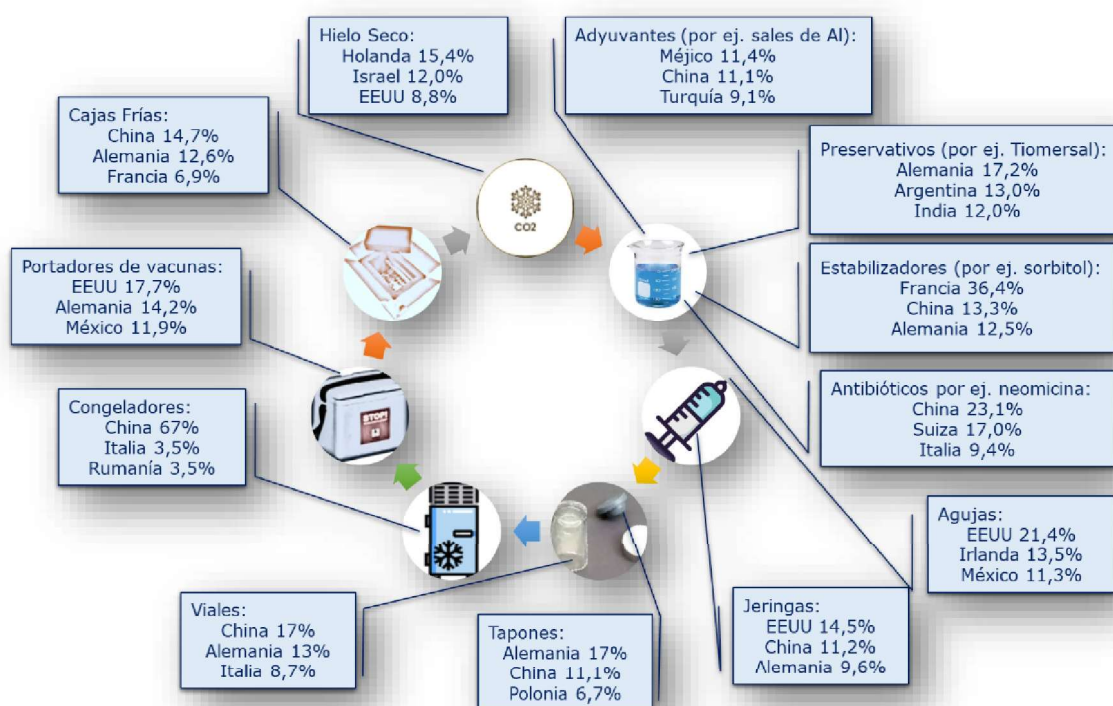
²⁷ Para las vacunas PSV, el proceso de downstream es sustancialmente similar al de las vacunas de virus completo. Pero en la fase de upstream es significativamente diferente pues son producidas generalmente por sistemas de expresión recombinante como la levadura de panadería y, por lo tanto, la infección viral no tiene lugar. Moleirinho MG, Silva RJS, Alves PM, Carrondo MJT, Peixoto C. Current challenges in biotherapeutic particles manufacturing. Expert Opin Biol Ther 2019;20:451–65. doi:10.1080/14712598.2020.1693541.

²⁸ Para las vacunas COVID-19 de ARNm, es necesario el almacenamiento en frío para mantener las nanopartículas en buen estado y evitar que el ARNm se degrade. Mientras que la vacuna de Moderna es lo bastante estable como para sobrevivir seis meses almacenada a -20 °C (es decir, la temperatura de un congelador doméstico o médico estándar), la vacuna de Pfizer-BioNTech debe almacenarse y transportarse a -70 °C. Pfizer y BioNTech han diseñado "cargadores térmicos" especiales que pueden mantener el producto hasta 15 días a esa temperatura cuando se rellenan regularmente con hielo seco.

hielo seco para mantenerlas a temperaturas adecuadas, por ejemplo, si son de tecnología ARNm, entre otros materiales.

A partir de los datos comerciales y los códigos de productos identificados por el Banco Asiático de Desarrollo (BAD)²⁹, se pone de manifiesto los diversos orígenes de las materias primas y bienes necesarios para producir, distribuir y administrar vacunas, desde los adyuvantes hasta los viales. Igualmente con el COVID-19³⁰, los datos comerciales revelan el alto grado de interdependencia comercial en las materias primas y consumibles necesarios para producir, distribuir y administrar vacunas, como se muestra en la figura siguiente:

Ilustración 3: Principales exportadores de artículos necesarios para la producción, distribución y administración de vacunas.



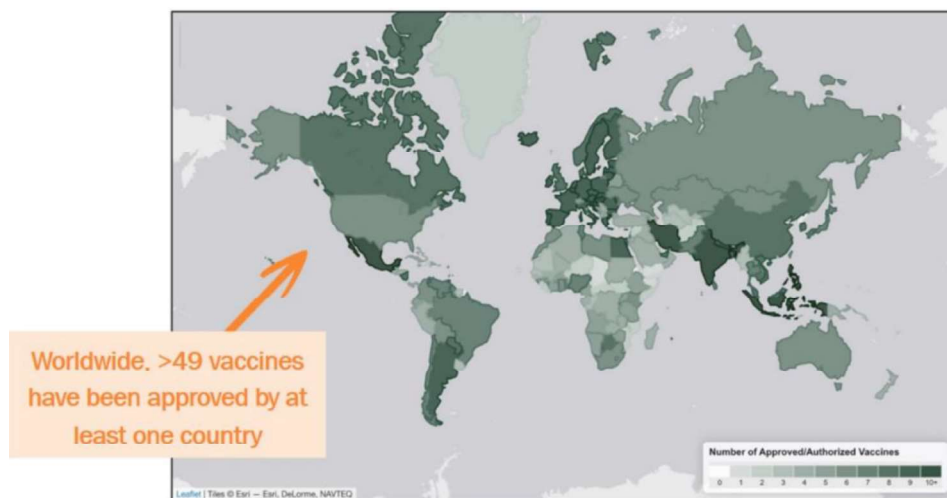
Fuente: OECD Policy Responses to Coronavirus (COVID-19). Using trade to fight COVID-19: Manufacturing and distributing vaccines. 11 February 2021.

7.1.1.1 Estado de la vacuna Covid 19

En el mundo hay aprobadas más de 49 vacunas que tienen aprobación en la menos un país:

²⁹ ADB Mapping on Supply Chains for Pandemic-fighting Products, <https://www.adb.org/multimedia/scf/#/>. The World Customs Organisation HS classification reference for COVID-19 vaccines and related supplies and equipment (29 January 2021) for an extended list: <http://www.wcoomd.org/-/media/wco/public/global/pdf/topics/facilitation/activities-and-programmes/natural-disaster/covid-19-list-for-vaccines/hs-classification-reference-vaccines-english.pdf?la=en>

³⁰ OECD (2020), Trade interdependencies in COVID-19 goods, <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/trade-interdependencies-in-covid-19-goods-79aaa1d6/>.



D-19 tracker. Vaccination rates, approvals & trials by country. Accessed November 17, 2022. <https://covid19.trackvaccines.org/trials-vaccines-by-country>.
D-19 tracker. Vaccines approved. Accessed November 17, 2022. <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/approved/>

Fuente: Covid 19 trake. Vaccinations rates. 2022.<https://covid19.trackvaccines.org/trials-vaccines-by-country>.

En la EMA están aprobadas las siguientes vacunas:

Pfizer/BioNTech BNT162b2	Pfizer/BioNTech BNT162b2 Bivalent (original/omicron BA.1)	Pfizer/BioNTech BNT162b2 Bivalent (original/omicron BA.4/BA.5)	Moderna mRNA-1273	Moderna mRNA-1273 Bivalent (original/omicron BA.1)
Moderna mRNA-1273 Bivalent (original/omicron BA.4/BA.5)	Oxford/ AstraZeneca ChAdOx1-S	Serum Institute of India ChAdOx1-S (Oxford / AstraZeneca formulation)	Janssen (Johnson & Johnson) Ad26.COVS.2	Gamaleya Gam-COVID-Vac
Gamaleya Gam-COVID-Light	Valneva VLA2001	Sinovac COVID-19 vaccine	Sinopharm (Beijing) BBIBP-CoV (Vero Cells)	Novavax NVX-CoV2373

Fuente: Covid 19 trake. Vaccinations approved. 2022.
<https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/approved>.

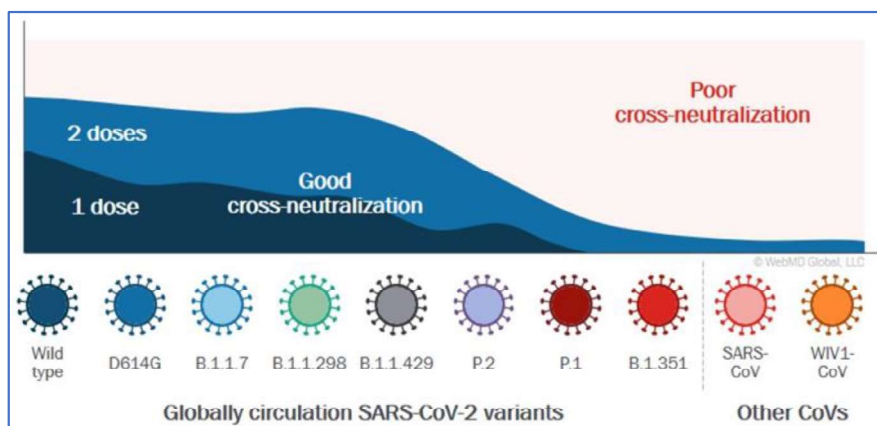
Es importante disponer de una variada oferta de vacunas para Covid 19, ya que deben estar disponibles para un amplio abanico de poblaciones, con epidemiologías múltiples y diferentes grupos de personas (mayores de 60 años, embarazada, ...) y son factores más amplios a evaluar en la decisión de un país de adquirir e introducir nuevas vacunas, que la eficacia y la seguridad³¹.

Hay que considerar el impacto de las variantes emergentes en la eficacia de las vacunas, ya que múltiples variantes de SARS-CoV-2 escapan a la neutralización por la inmunidad humoral inducida por la vacuna, y la aparición de nuevas cepas

³¹ Nohynek H, Wilder-Smith A. N Engl J Med 2022;386:2140-2142.

variantes de SARS-CoV-2 amenazan los progresos realizados hasta ahora en la limitación de la propagación del virus³²:

Ilustración 4: neutralización de pseudovirus por sueros vacunales



Fuente: Garcia-Beltrán WF, Lam EC, St Denis K, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, Feldman J, Pavlovic MN, Gregory DJ, Poznansky MC, Sigal A, Schmidt AG, Iafrate AJ, Naranbhai V, Balazs AB. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. Cell. 2021 Apr 29;184(9):2372-2383.e9. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.013. Epub 2021 Mar 12. Erratum in: Cell. 2021 Apr 29;184(9):2523. PMID: 33743213; PMCID: PMC7953441.

7.1.1.2 Modelos constructivos

La pandemia de COVID conllevó un cambio en el desarrollo productivo de las vacunas. La demanda masiva de vacunas, para alcanzar una inmunización de grupo, supuso un reto a las compañías farmacéuticas, adaptación de las instalaciones existentes, ampliación o creación de nuevas plantas en un corto periodo de tiempo, todo ello para adaptarse a la demanda.

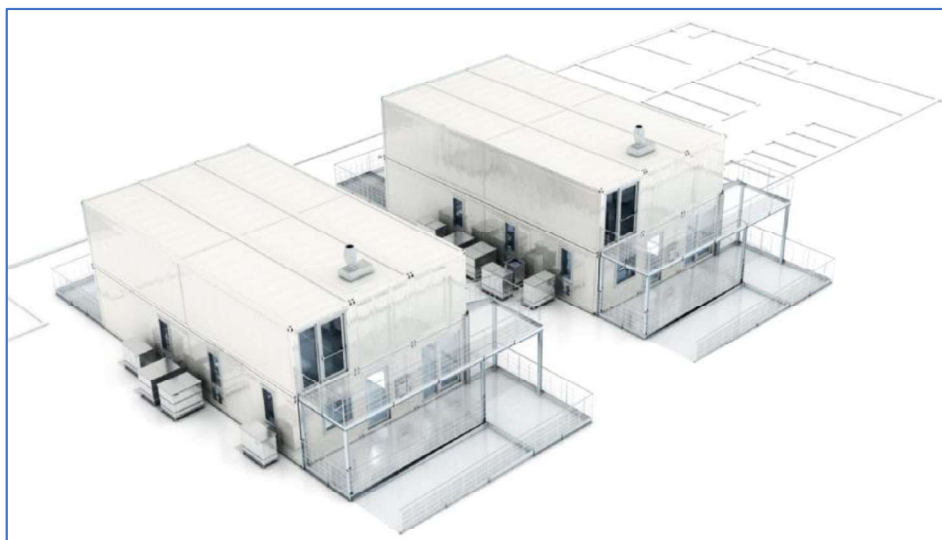
También hay que considerar las nuevas tecnologías que las vacunas Covid-19 introdujeron en el mercado.

De entre estas nuevas tecnologías, los sistemas de un solo uso (SUS) están cambiando el modelo actual de diseño y construcción de instalaciones biotecnológicas. Las instalaciones biotecnológicas de nuevo diseño son profundamente diferentes a las instalaciones heredadas, incluidas las construidas hace tan sólo cinco años. Las nuevas tecnologías de materiales de construcción, la posibilidad de clonar secciones de edificios en módulos fijos y la huella reducida de las instalaciones SUS ofrecen una nueva cartera de opciones de construcción para centros de producción biológica.

El menor tamaño de las instalaciones de un solo uso, y la naturaleza móvil de los equipos tipo SUS, permiten que las instalaciones se construyan de forma diferente a como se hacía en el pasado. Los SUS han permitido reducir la altura de los techos, consolidar las operaciones de proceso y simplificar la implantación del procesamiento en una sola planta, lo que a su vez ha permitido construir estas instalaciones en "hangares" similares a almacenes, reduciendo los costes y acelerando el tiempo de construcción. Como ejemplo la nueva planta de BioNTech en África: "la solución de producción consta de un módulo para la producción de la sustancia activa y un módulo para la producción de la vacuna formulada lista para llenar. Cada módulo consta de seis contenedores estandarizados ISO (2,6 m x 2,4 m x 12 m) y representa un BioNTainer. Cada BioNTainer es una sala limpia que BioNTech equipa con

³² Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). 2022 Oct 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 34033342.

soluciones de fabricación de última generación. Juntos, los dos módulos requieren aproximadamente 800 metros cuadrados de espacio y permiten una capacidad de producción inicial estimada de, por ejemplo, hasta 50 millones de dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 por año.



Fuente: https://dam.biontech.de/assets/LXSXNTJ9k_VFaA1951jmyQ/HLYILF6S_APUR-_ibkPXVA/Original%20file/220215_BioNTainer-Film_ENG.mp4

Este tipo de plantas, tiene consideraciones de impacto ambiental a través de suministro eléctrico neutro para el clima. La planta de Ruanda, estará equipada inicialmente con dos *contenedores* (una para la producción de ARNm y otra para la producción del medicamento formulado a granel). Los contenedores estarán equipados para fabricar una gama de vacunas a base de ARNm dirigidas a las necesidades de los Estados miembros de la Unión Africana, que podrían incluir la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech, y las vacunas en investigación de BioNTech contra la malaria y la tuberculosis, si las autoridades reguladoras las desarrollan, aprueban o autorizan con éxito. Cada contenedor es una sala blanca que BioNTech equipa con soluciones de fabricación de última generación. Juntos, los dos módulos requieren 800 m² de espacio y ofrecen una capacidad inicial estimada de, por ejemplo, la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech será de unos 50 millones de dosis. Se espera que la fabricación en los contenedores de Ruanda comience aproximadamente entre 12 y 18 meses después de su instalación.

A continuación, se compara los tiempos requeridos para el proceso de diseño, construcción, equipamiento, validación y puesta en marcha de un centro de producción de vacunas, según método tradicional y los sistemas modulares utilizando una plataforma ágil de bioprocesos donde predomina la tecnología de uso único. El ejemplo, considera un centro de 500 m² y no incluye el proceso de validación cGMP:

Tabla 12: Diferencias en la creación de un centro de vacunas tradicional o modular

	Tradicional	Modular preconfigurado	Notas
Tiempo necesario, en meses, para un centro de 500 m ²	24	19	La situación actual de sobredemanda, puede alterar los tiempos aquí expuestos, así como las necesidades asociadas al socio estratégico y su portafolio.
Diseño	25%	27%	El uso de módulos, preconfigurados, permite el uso de BIM y que la ingeniería esté prediseñada de antemano.

	Tradicional	Modular preconfigurado	Notas
Cimentación	10%	18%	El inicio de la fabricación del centro se produce a la vez, ahorrado un 18% del tiempo en la fase de construcción
Construcción en plaza	45%	-	
Fabricación en proveedor	-	37%	
Transporte a plaza	-	13%	
Puesta en marcha	20%	5%	

Fuente: https://www.cleancubeconcept.com/modular_applications/vaccine-production-unit/

La modularidad en la creación de nuevos centros de producción de vacunas ofrece, en la situación actual, una mejor velocidad de comercialización del producto farmacéutico. Otro ejemplo, los sistemas KeyPlant o el sistema KUBio™ de la compañía Cytiva, con una solución llave en mano para la producción de vacunas con tecnología ARNm, donde ofrecen disponibilidad en un plazo de 18 meses, frente a los 4 – 5 años utilizando el sistema de construcción tradicional y biorreactores de acero inoxidable.

Es prioritario la necesidad de realizar proyectos de producción de vacunas con diseños que ofrezcan mayor previsibilidad en cuanto a plazos, calidad y costes, y que eviten o minoricen inversiones de capital extra, retrasos en la entrega y puesta en marcha, cambios de pedido o repeticiones de trabajos. Una de las soluciones es la construcción fuera del emplazamiento definitivo con fabricación en la casa del proveedor, esta modalidad permite que un 80% del trabajo se realice en un entorno controlado y que se acorten los tiempos.

La portabilidad de los SUS permite que el núcleo de la instalación se construya en un plazo independiente del equipo, lo que reduce la duración total de la construcción.

Una de las soluciones posibles es **la utilización de paneles modulares**. Ofrecen un acabado duradero y una ejecución rápida. Los paneles de pared suelen llevar incorporadas redes de tuberías, electricidad e instrumentación, y son conectables, funcionando de forma similar a los conductos de tuberías. Estos sistemas también utilizan paneles de techo transitables, que suelen anular las ventajas de coste de los montantes y paneles de pared tradicionales. El aspecto modular se centra principalmente en la construcción de los locales. El sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC) se construye dentro de una estructura superior, con registros de suministro y retorno planificados y precortados.

La construcción modular puede acortar entre tres y seis meses el típico ciclo de construcción de 18 meses, ya que los paneles modulares y las secciones de HVAC se fabrican mientras se construyen los cimientos, la losa y el tejado sobre el terreno³³. Aunque hay que considerar el exceso de demanda y los posibles retrasos en los suministros en la situación actual.

Otra posibilidad es la utilización de sistemas prediseñados listos para envío; son salas blancas autónomas que se fabrican y validan fuera de las instalaciones de la planta de producción que se diseña, pudiendo incluso incluir los equipos, si fuera necesario.

³³ <https://www.bioprocessonline.com/doc/dos-don-ts-of-bioprocess-facility-construction-0001>

Se envían completos a su emplazamiento y, se montan en un espacio exterior donde de conectan a los servicios (situados en un recinto adyacente). **Estos sistemas pueden construirse y desplegarse rápidamente, siempre que se reduzca al mínimo la personalización.** Estas unidades pueden construirse en un plazo de 12 a 16 semanas. **Para algunas empresas, estas unidades ofrecen flexibilidad financiera, ya que pueden alquilarse y amortizarse como si fueran equipos.**

En general, este tipo de construcciones listas para envío, puede reducir un proyecto de construcción típico de 18 meses a 8 o 9 meses, aunque hay que considerar el exceso de demanda y los posibles retrasos de los suministros en la situación actual. Sin embargo, la rapidez de entrega y la alta calidad tienen un precio superior.

La configuración modular considera salas blancas modulares prediseñadas, que permitan mezclar y combinar configuraciones para crear la instalación personalizada más eficiente, donde cada módulo de sala de procesamiento está diseñado para conectarse entre sí y crear una sala blanca totalmente integrada y climatizada.

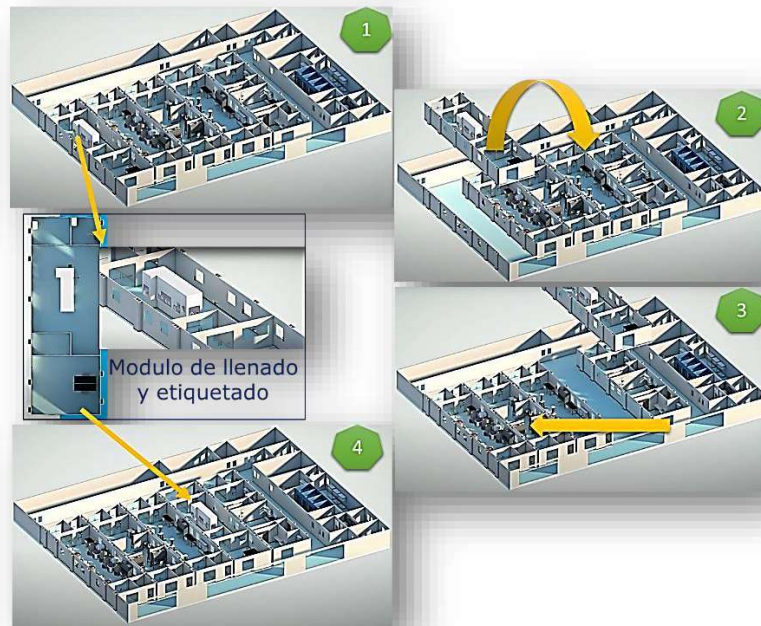
Esta configuración trabaja con un "bloque base" estandarizado y la adición de módulos de procesamiento totalmente integrados que pueden reorganizarse y reconfigurarse para satisfacer las necesidades específicas de cada cliente.

Se pueden elegir entre varias unidades para satisfacer los requisitos específicos de proceso, desde salas de cultivo celular hasta envasado; desde unidades prediseñadas hasta salas especializadas, cumpliendo con las normas FDA o EU e industriales. Este modelo es ideal para centros de nueva generación que se deben ir adaptando según su desarrollo de operación:

Ilustración 5: Configuración modular adaptable

<p>Bloque base.</p>	 <p>Compuesto por:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Preparación de medios y tampones. ○ Almacén de equipos y consumibles. ○ Inspección y empaquetado. ○ Vestuarios. ○ Pasillos. ○ Mantenimiento.
<p>Módulos intercambiables</p>	 <p>Módulo de llenado y etiquetado</p>  <p>Módulo Upstream</p>

Solución adaptable



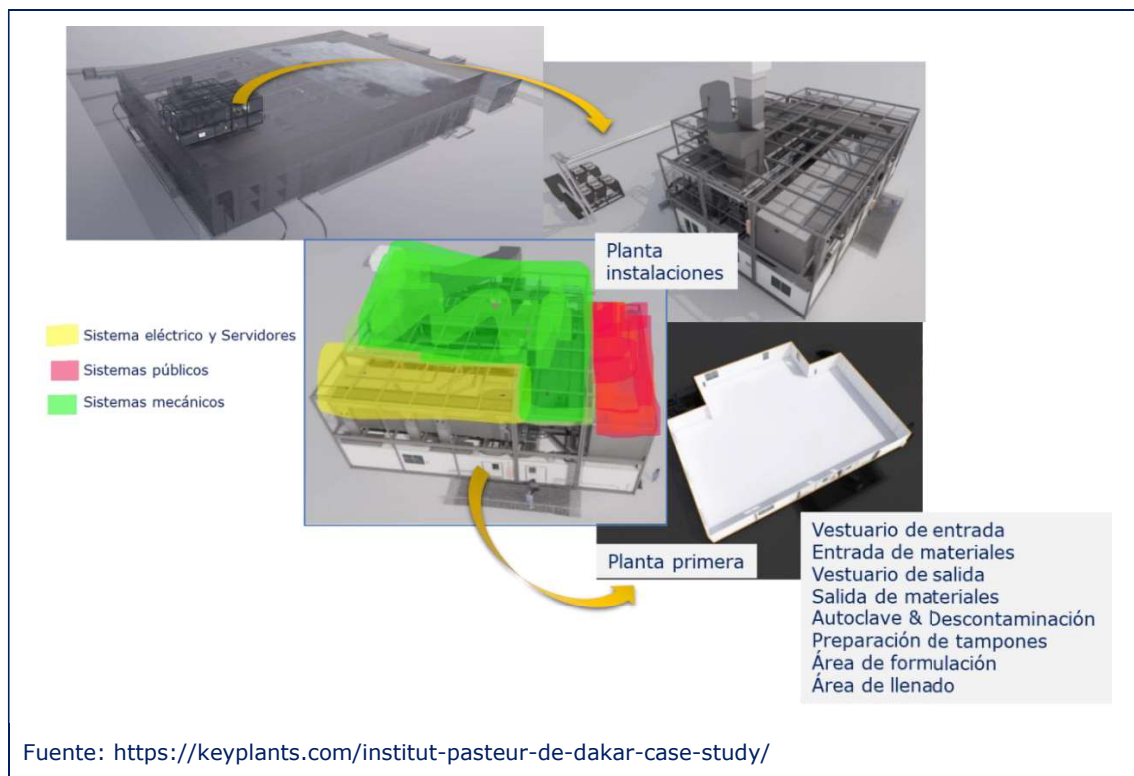
Fuente. Elaboración propia sobre <https://www.aesclean.com/we-do-cleanrooms/>

Para el área de llenado y acabado, las soluciones pasan por considerar un hangar, como envolvente, que acoja módulos móviles. En una primera fase, el área de llenado y acabado se sitúa cerca de los almacenes y los vestuarios, pero en el futuro, para que el proceso mantenga un flujo de paso adelante, este módulo debe ser trasladado al final del proceso de producción. Para ello se sugiere crear un plenum en el techo practicable de, al menos, 1,80 cm de alto, que albergue toda la ingeniería. **La estructura envolvente debe alojar módulos de salas blancas del tamaño que se precise en cada fase** mediante módulos móviles.

Ilustración 6: Ejemplo de envolvente con módulos de salas blancas



Fuente: KUBio™ is a prefabricated modular facility when combined with a FlexFactory™ bioprocessing platform inside for rapid, flexible cGMP-compliant manufacturing. Paradigm shift for vaccine manufacturing facilities: The next generation of flexible, modular facilities. Alain Pralong, Howard L. Levine, Jan Lilja, Åsa Gaasvik, Hans Hummel. First published: 22 May 2014 <https://doi.org/10.1002/elsc.201400027>



8 Resumen y conclusiones

El costo de la instalación y equipamiento varía demasiado como para hacer una estimación veraz y fiable. Mahoney calcula el costo del edificio, en el que separa el área estéril, que se podría incluir en el equipamiento, y la de utilidades, en \$1,8 M USD para 4 millones de vacunas de hepatitis B. Bajo ese supuesto, para 21 millones de vacunas, esa inversión, sin tener en cuenta la economía de escala, sería de \$10 millones USD. El equipamiento lo calcula en \$1.900.000 USD, que en este caso sería también de \$10.000.000 USD. Por tanto, los costos de infraestructura y equipamiento serían \$20M USD. En el modelo de Munira, para producir 20 millones de vacunas de cinco diferentes clases, los costos fijos serían \$85,6 millones USD que comprende infraestructura y equipamiento. Otra estimación que nos interesa es la de Ferreira, que calcula en \$126M USD máximo para una planta de vacunas adenovirus para COVID produciendo 400 millones de dosis.

Para la producción de 21 millones de dosis, de hasta 3 vacunas, la estimación que más se aproxima al escenario de la CDT-PIB es la de Munira. Se ha hecho una extrapolación de los escenarios A y B que arrojan unos costos de inversión de \$70 millones USD. Coincide aproximadamente con la estimación de Light, para el que el coste anual de equipamiento e infraestructura para 100 millones de vacunas es de \$0,30 USD. Si se asume una vida útil de la infraestructura de 20 años y 10 años para el equipamiento, la inversión se supone que fueron \$120M y \$140M USD. Lo que, para 20 millones de dosis, con un incremento del coste del 50%, serían \$70M USD. Ambas estimaciones están muy por encima de la de Mahoney y de Ferreira. En este caso, si se estima que la producción de 21 millones de vacunas costaría, por unidad, incluso el doble, y que eso se refleja en el coste de inversión y equipamiento, el costo más bajo de inversión de Ferreira, \$109 M USD para 400 millones de dosis, supondría 37 millones \$USD, bajo el supuesto de que el equipamiento es el 70% de la inversión y la infraestructura el 30%.

Por otra parte, la estimación de 70 millones de USD está en el rango más bajo de la de Plotkin y de la realizada por United Nations Industrial Development Organization

(Unido.org)³⁴. En ella se calcula que una planta de vacunas, que produzca hasta 10 millones de vacunas de 1 a 3 valencias y dosis única, puede costar entre 30 y 65 millones de USD; para 30 millones de vacunas 4 valente, entre 105 y 225 millones de USD. Con esas referencias, se puede interpolar el coste de producir 20 millones de vacunas de tres líneas en un máximo de \$135M USD y un mínimo de 60 millones de USD.

Por todo ello, es obligado considerar una horquilla que, como mínimo incremento o decremento, es el 20% de la inversión estimada, quedando consideradas según los datos de la tabla siguiente:

Tabla 13: Escenarios de inversión estimados en \$USD

	Escenario A Mínimo	Escenario B Medio	Escenario C Máximo
Inversión Total	\$55 M USD	\$70 M USD	\$85 M USD
Infraestructura	\$12,250 M USD	\$15,150 M USD	\$18 M USD
Equipamiento	\$42,750 M USD	\$54,850 M USD	\$67 M USD

Si bien la producción de lotes está condicionada por la demanda y por el portafolio de vacunas, en esta primera aproximación no es necesario la consideración del nº de lotes. En el siguiente producto (diseño conceptual de la planta de producción de biológicos para el CDT), se describirán los escenarios considerados, acordes con la escasa información definitiva que se dispone, y se procederá a contestar de forma completa a las cuestiones que se plantean, describiendo el impacto de los requerimientos técnicos sobre los financieros. Las siguientes contrastaciones, suponen adelantar, de forma resumida, estas cuestiones, que no son sencillas ni simples.

Se están considerando, dentro de la infinidad de posibles variables, las siguientes premisas:

- Centro de producción multiproducto; al menos tres vacunas con diferentes tecnologías.
- Tres fases de desarrollo del Centro BogotáBio, iniciado por un periodo de preoperatividad. Fase inicial: acabado y llenado, en adelante F&F, de al menos dos de las vacunas del portafolio.
- Trabajo por lotes, en turnos de 8 horas, para la fase de F&F.
- Se pueden considerar dos escenarios, según el equipamiento que se incluya, tipo de envase para la vacuna y nivel de automatización. Se considera envases monodosis:
 - Escenario A: 2 x operarios por turno; 6000 viales/hora.
 - Escenario B: 3 x operarios por turno; 12.000 viales/ hora.

En cuanto a la transferencia tecnológica y de conocimiento, se puede estimar entre un 5% - 10%, según el alcance del proyecto (demanda y portafolio). Si bien, en algún caso como el del Instituto Bio-Manguinhos de Brasil con AstraZaneca, la cifra superó este porcentaje, alcanzando el 25%. Para que la transferencia tecnológica sea útil

³⁴ Establishing manufacturing capabilities for human vaccines. White paper. Disponible en Unido.org

para todos, debe ser facilitada mediante un compromiso del gobierno local o regional, con el socio estratégico, que evalúe el impacto generado³⁵.

9 Próximos pasos

Situación de la consultoría especializada para la estructuración legal, empresarial y financiera del proyecto de ciencia, tecnología e innovación “Centro de Desarrollo Tecnológico para la Producción e Investigación de biológicos en Bogotá”, en adelante BogotáBio:

- Se está realizando el proceso de vinculación del socio estratégico → Se desconoce por tanto el socio estratégico que formará parte de BogotáBio + se desconoce el portafolio definitivo + se desconoce la tecnología necesaria en el proceso de producción.
- En el periodo de elaboración del presente producto, y requerido de forma urgente por Atenea, para dar respuesta a un valor global de inversión (CAPEX) para la creación del centro BogotáBio se exigía: no considerar I+D y no considerar tecnología ARNm. Esta tecnología finalmente fue incorporada en el proceso de vinculación del socio estratégico, iniciado el 19 de diciembre de 2022, pero puntúa un 50% menos que otras tecnologías.
- Está en proceso el contrato con la nación para la compra de vacunas a BogotáBio → se desconoce la demanda real. El Ministerio, en la última reunión mantenida en la tercera semana de enero 2023, considerada entre 2 a 3 millones de vacunas Covid.
- Los predios, aportados por la Secretaría Distrital, presentan diferente tipo de problemas para alojar un centro de producción de vacunas: → limitaciones para la elaboración del Plan Masa.

En resumen, el centro BogotáBio es un proyecto vivo en constante evolución, y las aproximaciones que se realicen en la estructuración técnica, siempre serán teóricas y asociadas a escenarios establecidos con los datos disponibles, para poder generar un caso base, que se presentará en el siguiente producto del otrosí al contrato 130 de 2022.

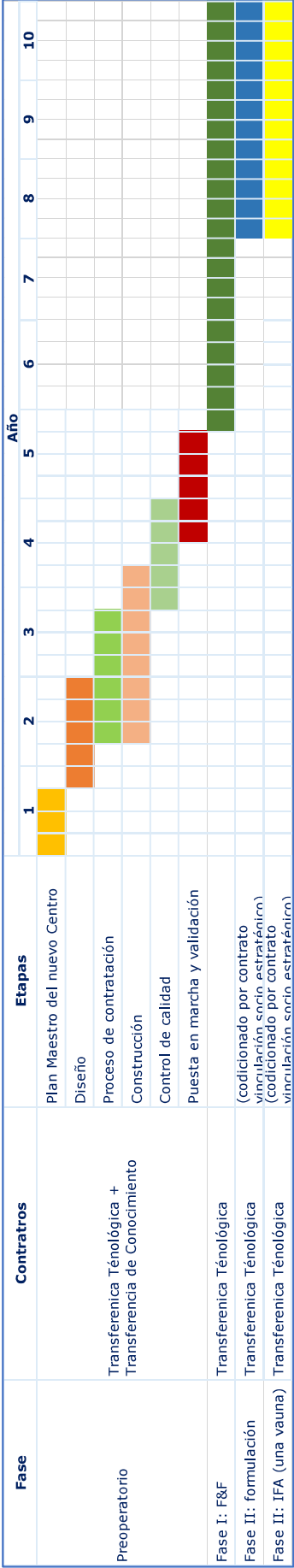
El segundo producto, establecido en la estructuración técnica prevista en el otrosí al contrato 130 de 2022:

- Solo debía incluir los gastos de inversión (CAPEX) y en ningún caso los gastos de operación (OPEX).
- Solo requería la estimación inicial del presupuesto de inversión. Solo con el desarrollo del Plan Maestro, se puede valorar los costos de inversión en cada una de las fases, y eso se corresponde con el producto tres del otrosí al contrato 130 de 2022.
- La base para la estimación de los costos periódicos (talento humano, materia prima y consumibles, overhead) difiere entre los distintos rubros. En algunos casos se presenta un costo fijo por dosis, en algunos otros el costo se presenta como un porcentaje sobre el costo de inversión del proyecto y en otros como un porcentaje sobre los costos fijos periódicos, según los soportes bibliográficos de referencia utilizados. **Las aproximaciones serán del mismo estilo en el siguiente producto, al desconocer las variables necesarias para el desarrollo más preciso.**

³⁵ Increasing Access to Vaccines Through Technology Transfer and Local Production. [accessed 2021 Apr 5]. https://www.who.int/phi/publications/Increasing_Access_to_Vaccines_Through_Technology_Transfer.pdf.

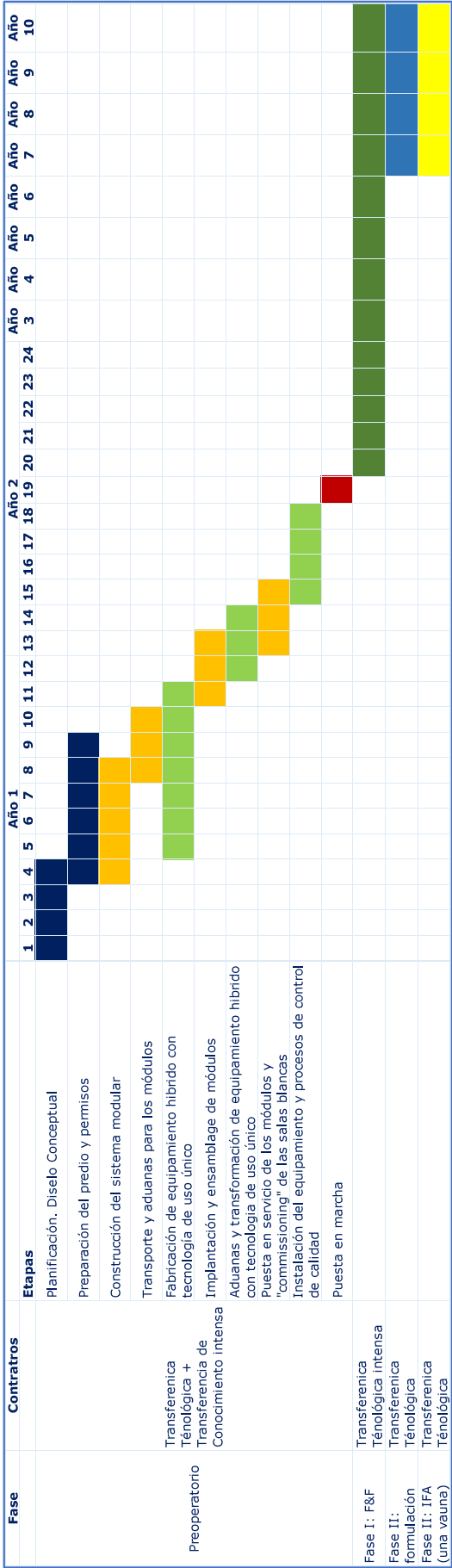
Según los escenarios considerados, se estiman los siguientes cronogramas para el desarrollo del proyecto:

Construcción tradicional:



Igualmente, es una incógnita cuando determinará el socio estratégico la trasferencia para la fabricación del IFA, relacionado con licencia de patentes y para que vacunas. Por tanto los tiempos indicados, son orientativos.

Construcción con sistemas modulares preconfigurados



El tiempo de diseño y construcción de la planta, al ser más corto con los sistemas modulares, requiere que la transferencia de tecnología y de conocimiento sea más intensa por parte del socio estratégico. Desarrollo que ahora es una incógnita. Igualmente es una incógnita cuando determinará el socio estratégico la transferencia para la fabricación del IFA, relacionado con licencia de patentes y para qué vacunas. Por tanto, los tiempos indicados son orientativos.

De forma preliminar, **los requerimientos mínimos para la implantación del nuevo centro**, con la información disponible en la actualidad son:

- Superficie disponible neta: 8.000 - 12.000 m² libres de terreno (edificabilidad 100%).
- Altura posible de: 3 pisos; máxima altura 12 m.
- Servicios públicos disponibles: electricidad, voz y datos, agua y alcantarillado.
- Permitir transporte pesado. Adecuado acceso a vías y servicios de transporte.
- Predio que no haya tenido uso anterior con vertidos tipo químicos, radiactivos o biológicos.
- Terreno sin inundaciones y estable.
- No residencial.

En el tercer producto:

- Es donde se desarrolla el PMA Maestro y, por tanto, es donde se pueden considerar las fases del desarrollo del Centro BogotáBío, establecer el Plan MASA en consecuencia, para poder valorar los equipos principales, RRHH, ... y finalmente saber los costos asociados cada una de las fases.
- En sucesivas veces, Globesalud ha solicitado los estudios necesarios para verificar que los predios disponibles de la Secretaría, Gran Estación y La Felicidad, son los adecuados para la instalación del Centro BogotáBío, a través de estudios geotécnico, topográfico y socioambiental. Estudios que, repetidas veces, se han indicado por Atenea que sean reportados por el posible constructor del centro y por tanto postergados para más adelante del proyecto.

Glosario de términos y acrónimos

ATENEA: Agencia Distrital para la Educación Superior, la Ciencia y la Tecnología

API: active pharmaceutical ingredient (principio farmacéutico activo).

CDT-PIB: Centro de Desarrollo Tecnológico para la Producción e Investigación de biológicos en Bogotá.

cGMP: quality Good Manufacturing Practice. Buenas prácticas de fabricación. La FDA la define como las directrices establecidas para garantizar el diseño, la supervisión y el control adecuados de los procesos, las instalaciones y las operaciones de fabricación.

Cultivo celular: Es un modelo de estudio in vitro constituido por células que pueden crecer y mantenerse en suspensión o en monocapa por más de 24 horas en condiciones controladas.

Cultivo celular por perfusión: es un método de cultivo celular en el que las células se cultivan en un sistema de perfusión. Este tipo de cultivo celular se utiliza a menudo para la producción de células a gran escala o para células que requieren un suministro constante de medios frescos. Los sistemas de cultivo celular por perfusión ofrecen muchas ventajas con respecto a los sistemas de cultivo celular estáticos, entre ellas:

- Mayor rendimiento celular.
- Menor posibilidad de contaminación.
- Menor riesgo de degradación de los medios.
- Crecimiento celular y calidad del producto más constantes.

Los sistemas de cultivo celular por perfusión suelen constar de un dispositivo de perfusión, un suministro estéril de medios y un recipiente de cultivo. El dispositivo de perfusión hace circular los medios a través del recipiente de cultivo, proporcionando medios frescos a las células y eliminando los productos de desecho.

Las células se siembran en el recipiente de cultivo y se dejan proliferar. Una vez que las células han alcanzado una densidad específica, el sistema de perfusión se enciende. El medio circula por el recipiente de cultivo. Aunque los sistemas de cultivo celular estáticos suelen tener un costo inicial bajo, tienden a ser más costosos a largo plazo en comparación con los sistemas de cultivo celular por perfusión debido a las ventajas mencionadas anteriormente.

Desarrollo del Producto: engloba todas las actividades y los costos asociados en los que incurre un fabricante para lograr la producción comercial de una vacuna (por ejemplo, descubrimiento, ensayos, PQ, registro en el mercado local. Hay que tener en cuenta que también existe una categoría separada de Comercialización; sin embargo, sólo se pretende incluir las ventas y el marketing (en la medida en que existan), ya que el registro en el mercado local se incluirá en el Desarrollo del Producto.

EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento)

F&F: Fill and Finish (llenado y preparación -acabado- de viales).

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

HVAC: sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado

IFA: Ingrediente Farmacéutico Activo.

MSPS: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.

PAI: Programa Ampliado de Inmunizaciones.

SDS: Secretaría Distrital de Salud.

SUS: Sistemas de un solo uso.