

# Producto 2 Diagnóstico

---

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”

Agosto, 2022

## Tabla de contenido

<b>1</b>	<b>SIGLAS Y ABREVIATURAS .....</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>¿POR QUÉ? RACIONALIDAD DEL PROYECTO .....</b>	<b>9</b>
3.1	El bienestar y la eficiencia económica .....	9
3.2	Las rupturas con las corrientes .....	10
3.3	El Aporte Económico del Proyecto.....	12
<b>4</b>	<b>¿CON QUIÉN? SELECCIÓN DEL SOCIO ESTRATÉGICO .....</b>	<b>17</b>
4.1	Introducción.....	17
4.2	Régimen de Ciencia y Tecnología .....	17
4.2.1	Ley 29 de 1990 .....	18
4.2.2	El SNCTI y la Aplicación del Régimen de Ciencia y Tecnología .....	18
4.3	Modelos de Asociación para Ciencia y Tecnología.....	23
4.3.1	Sociedades de Economía Mixta .....	23
4.3.2	Convenios Especiales de Cooperación .....	39
4.4	ANÁLISIS DE LA APROXIMACIÓN AL MERCADO .....	41
4.4.1	Introducción.....	41
4.4.2	AstraZeneca .....	41
4.4.3	Vacuna Sputnik V .....	42
4.4.4	Cuba .....	44
4.4.5	México .....	45
4.4.6	Reithera .....	45
4.4.7	Sinopharma.....	45
4.4.8	Sinovac .....	46
4.4.9	Bharat Biotech .....	48
4.4.10	Conclusión de la Aproximación al Mercado.....	49
4.5	MOU CON WALVAX.....	51
4.5.1	Partes .....	55
4.5.2	Naturaleza.....	57
4.5.3	El Joint Venture objeto del MOU .....	60
4.5.4	Alcance, fases y responsabilidades .....	62
4.5.5	Contribuciones.....	63
4.5.6	Compromiso de compra mínima .....	63
<b>5</b>	<b>¿QUÉ? DEFINICIÓN DEL PORTAFOLIO .....</b>	<b>67</b>
5.1	Contexto .....	67
5.2	El portafolio .....	71
5.2.1	Tipos de vacuna .....	71
5.2.2	Tipos de vacunas COVID .....	84
5.2.3	Vacunas que se fabrican actualmente en América Latina .....	85
5.2.4	Vacunas aprobadas.....	90
5.2.5	Demanda de nuevas vacunas .....	107
5.3	Conclusiones del análisis para la definición del portafolio.....	108

5.3.1	Sobre el portafolio .....	108
5.3.2	Sobre la tecnología de las vacunas COVID-19.....	109
<b>6</b>	<b><i>Bibliografía</i></b> .....	<b>112</b>
<b>7</b>	<b><i>ANEXOS</i></b> .....	<b>114</b>
<b>7.1</b>	<b>ANEXO 1 – Análisis de Walvax Biotechnology</b> .....	<b>114</b>
7.1.1	DESCRIPCIÓN DE WALVAX .....	114

## Listado de Tablas

<i>Tabla 1 Proyectos que califican como desarrollo tecnológico y Propuesta de tipología de proyectos que califican como de innovación</i>	22
<i>Tabla 2. Memorando de entendimiento para cooperación estratégica entre Walvax y la SDS</i>	51
<i>Tabla 3 Situación de las vacunas COVID-19 en el mundo</i>	68
<i>Tabla 4 Vacunas COVID-19 con más reconocimiento en el mundo</i>	68
<i>Tabla 5 Porcentaje de población con 1ª y 2ª dosis vacuna Covid-19 en el mundo y Colombia a julio 2022</i>	69
<i>Tabla 6 Centros y alianzas en los países de América Latina para la producción de vacunas COVID-19</i>	69
<i>Tabla 7 Ventajas y desventajas de cada uno de los tipos de vacunas</i>	81
<i>Tabla 8 Centros de fabricación de vacunas en América Latina por países – 2021</i>	85
<i>Tabla 9 Resumen calendario vacunal de Colombia</i>	86
<i>Tabla 10 Estado de vacunas Covid-19 en Colombia</i>	91
<i>Tabla 11. Estado de protocolos de investigación clínica con vacunas asociadas al COVID-19</i>	94
<i>Tabla 12 Vacunas COVID-19 aprobadas por emergencia por la OMS</i>	100
<i>Tabla 13 Países con aprobación y número de compañías de vacunas Covid-19 según tecnología de vacuna</i>	101
<i>Tabla 14 Compañía / Vacuna Covid-19, nº de países que la tiene aprobada y cantidad de ensayos clínicos</i>	101
<i>Tabla 15: Vacunas COvid-19 según tipo, estado de fase, países con aprobación y nº de ensayos clínicos</i>	103
<i>Tabla 16: Acuerdos existentes, según datos KEI.org entre compañía biotecnológicas – farmacéuticas.</i>	106
<i>Tabla 17. Análisis de Pareto sobre los costos de vacunación estimados para Colombia para vacunas COVID-19 y vacunas del PAI</i>	108
<i>Tabla 18. Desarrollo de productos por Walvax en etapa clínica</i>	110
<i>Tabla 19 Información general de la muestra de empresas del sector farmacéutico y de biotecnológicos</i>	117
<i>Tabla 20. Información general de la muestra de empresas del sector farmacéutico y de biotecnológicos en USD</i>	118
<i>Tabla 21. Principal producto del portafolio por participación en ventas de la muestra de empresas del sector farmacéutico y de biotecnológicos</i>	119
<i>Tabla 22. Indicadores financieros de la muestra de empresas del sector farmacéutico y de biotecnológicos</i>	119
<i>Tabla 23 Indicadores de mercado de la muestra de empresas del sector farmacéutico y de biotecnológicos</i>	121
<i>Tabla 24 Matriz de resultado de los indicadores financieros y de mercado</i>	122
<i>Tabla 25. Información financiera general de Walvax y Sinovac</i>	127
<i>Tabla 26. Indicadores financieros y de mercado de Walvax y Sinovac frente a la muestra de empresas del sector farmacéutico y de biotecnológicos</i>	128
<i>Tabla 27 Acontencimientos Walvax</i>	138
<i>Tabla 28 Acuerdos Recientes realizados por Walvax</i>	138
<i>Tabla 29 Eventos recientes Walvax Vacuna neumococo – PCV13</i>	140
<i>Tabla 30 Eventos recientes vacuna polisacárida 23</i>	141
<i>Tabla 31 Eventos recientes vacuna contra papiloma virus humano recominante, cepas 16 y 18 – HPV-2</i>	141
<i>Tabla 32 Tipos de vacunas difteria, tétanos y tos ferina y sus conjugaciones existentes en el mercado</i>	144
<i>Tabla 33 Vacunas precalificadas por la OMS a la fecha</i>	145
<i>Tabla 34 Vacunas COVID de aplicación en Colombia</i>	153
<i>Tabla 35. Desarrollo de productos por Walvax en etapa clínica</i>	154
<i>Tabla 36. Ensayos clínicos donde aparece Walvax.</i>	159
<i>Tabla 37. Vacunas producidas por Walvax en China</i>	161
<i>Tabla 38 Compra de vacunas en Colombia a la OPS en 2020 y otros aspectos en valoración</i>	163
<i>Tabla 39. Total de dosis compradas confirmadas por país y vacuna (datos en millones)</i>	167
<i>Tabla 40. Comparación de principales características de las vacunas COVID de mayor utilización en el mundo</i>	169
<i>Tabla 41. Ventajas e inconvenientes de las vacunas de ADN y ARN frente a otros tipos</i>	172

## Listado de Figuras

<i>Figura 1 Elementos que compone una vacuna .....</i>	<i>71</i>
<i>Figura 2 Proceso industrial de fabricación de vacunas atenuadas .....</i>	<i>73</i>
<i>Figura 3 Proceso industrial de fabricación de vacunas inactivas o muertas.....</i>	<i>74</i>
<i>Figura 4 Proceso industrial de fabricación de vacunas de polisacáridos conjugados.....</i>	<i>76</i>
<i>Figura 5 Tipos de vacunas y sus formas de producir inmunógeno en las células .....</i>	<i>84</i>
<i>Figura 6 Flyer Vacunación Bogotá .....</i>	<i>86</i>
<i>Figura 7 Esquema de Vacunación en Colombia .....</i>	<i>87</i>
<i>Figura 8 Vacunas COVID Aprobadas en 2022 .....</i>	<i>90</i>
<i>Figura 9 Fabricación de la última milla (Last Mile manufacturing) .....</i>	<i>107</i>
<i>Figura 10. Accionistas mayoritarios.....</i>	<i>114</i>
<i>Figura 11. Portafolio de productos de Walvax por participación en ventas .....</i>	<i>124</i>
<i>Figura 12. Crecimiento histórico de ingresos y costos de venta de Walvax.....</i>	<i>125</i>
<i>Figura 13. Perfil de gasto histórico de Walvax en Investigación y Desarrollo .....</i>	<i>126</i>
<i>Figura 14. Crecimiento de activos intangibles frente a la inversión histórica de Walvax.....</i>	<i>126</i>
<i>Figura 15. Indicador de razón corriente de Walvax y Sinovac frente a resultados de la muestra del mercado .....</i>	<i>128</i>
<i>Figura 16. Índice de Dupont de Walvax y Sinovac frente a resultados de la muestra del mercado .....</i>	<i>129</i>
<i>Figura 17. Indicadores de endeudamiento de Walvax y Sinovac frente a resultados de la muestra del mercado.....</i>	<i>130</i>
<i>Figura 18. Razón de inventario de Walvax y Sinovac frente a resultados de la muestra del mercado.....</i>	<i>130</i>
<i>Figura 19. Márgenes brutos y netos de Walvax y Sinovac frente a resultados de la muestra del mercado.....</i>	<i>131</i>
<i>Figura 20. Indicadores de rentabilidad de Walvax y Sinovac frente a resultados de la muestra del mercado .....</i>	<i>132</i>
<i>Figura 21. Indicadores de valoración de mercado de Walvax frente a resultados de la muestra del mercado .....</i>	<i>133</i>
<i>Figura 22. Indicador de inversión en desarrollo tecnológico de Walvax y Sinovac frente a resultados de la muestra del mercado.....</i>	<i>134</i>
<i>Figura 23. Volumen de lotes liberados por “National Institutes for Food and Drug Control “de China según compañías (No incluye vacunas Covid-19).....</i>	<i>137</i>
<i>Figura 24. Ranking de compañías fabricantes de vacunas por volumen de ventas en China (No incluye vacunas Covid-19). 2021.....</i>	<i>138</i>
<i>Figura 25. Walvax bolsa de Shengzen .....</i>	<i>159</i>
<i>Figura 26 Volumen de dosis de vacunas compradas a los diferentes laboratorios según el nivel de ingreso de los países adquirientes.....</i>	<i>166</i>
<i>Figura 27. Vacunas contra el coronavirus administradas en el mundo a 31 de julio de 2022, según número de países .....</i>	<i>168</i>

## 1 SIGLAS Y ABREVIATURAS

ADN / DNA	Ácido desoxirribonucleico
ADNp	ADN plasmídico
ARN / RNA	Ácido Ribonucleico
BCG	Vacuna de Tuberculosis (virus atenuado)
BLA	Biologic License Application
BMGF	Bill & Melinda Gates Foundation
BPC	Buenas prácticas clínicas
CEC	Convenio Especial de Cooperación
CELAC	Comunidad de Estados Latinoamericanos y Caribeños
CEPAL	Comisión Económica para América Latina y el Caribe
CEPI	Coalition for Epidemic Preparedness Innovations
CGMP	Current good manufacturing practices
CIPB o Proyecto	Centro de Desarrollo Tecnológico para la Investigación y Producción de Biológicos en Bogotá
CMC	Chemistry, manufacturing, and controls (química, fabricación y controles)
CNBTCT	Consejo Nacional de Beneficios Tributarios en Ciencia y Tecnología
CNY	Yuan Chino
CPS	Conjugadas de polisacáridos
CPS	Vacunas conjugadas de polisacáridos
CTel	Ciencia, Tecnología e Innovación
DPT	Diphtheria, Pertussis and Tetanus (Difteria, Tétano y Tos Ferina)
EJ	Encefalitis japonesa
FOIA	Freedom of Information Act requests, Securities & Exchange Commission filings
FOIA	Freedom of Information Act requests, Securities & Exchange Commission filings
HAS	Excipiente albúmina de suero humano
Hib	Haemophilus influenzae tipo b
IICVSSP	Instituto de Investigación Científica de Vacunas y Sueros de San Petersburgo
IND	Investigational New Drug Application
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IPV	Vacuna de Polio (virus inactivo)
JV	Joint Venture
MDVP	Política de viales multidosis
MES	Manufacturing Execution System (Sistema de Ejecución de Manufactura)
MOU	Memorandum of Understanding (memorando de entendimiento)
mRNA/ RNAm	Ácido Ribonucleico Mensajero
NaCl	Agentes amortiguadores
NDA	Non Disclosure Agreement (acuerdo de confidencialidad)

NYT	New York Times
OMS	Organización Mundial de la Salud
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OPV	Vacuna de Polio (virus atenuado)
PAHO	Pan American Health Organization (Organización Panamericana de la Salud)
PAI	Plan Ampliado de Inmunización
PIB	Producto Interno Bruto
PPQ	Process performance qualification (Proceso de cualificación del rendimiento)
QMS	Quality Management System (Sistema de Gestión de Calidad)
RDIF	Russian Direct Investment Fund
RDIF	Russian Direct Investment Fund
ROA	Rentabilidad del activo
ROE	Rentabilidad Económica
SA	Sociedad Anónima
SAS	Sociedad por Acciones Simplificada
SDS	Secretaría Distrital de Salud
SEM	Sociedad de Economía Mixta
SEM	Sociedad de Economía Mixta
SNCTI	Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación
SPR	Antisarampionoso, antiparotidítico, y antirrubeólico
UNRGD	Unidad Nacional para la Gestión del Riesgo de Desastres
VHB	Vacuna VPL Hepatitis B
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana.
VLP	Vacunas simlvíricas
VSR	Virus respiratorio sincicial
WMS	Warehouse Management System (Sistema de Gestión de Bodega)

## **2 INTRODUCCIÓN**

La Unión Temporal Profit - Durán & Osorio Abogados Asociados (en adelante “UT Profit - D&O” o el “Consultor”) se permite presentar a la Agencia de Educación Superior, Ciencia y Tecnología (en adelante “ATENEA” o el “Cliente”), la primera entrega del entregable número 2 del contrato número ATENEA-130-2022 suscrito entre el ATENEA y UT Profit-D&O el 7 de julio de 2022 (en adelante el “Contrato”), correspondiente al diagnóstico 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 el “Proyecto”).

De conformidad con lo señalado en el numeral 7 de los Términos de Referencia (en adelante “TdR”) y con el Plan de Trabajo, el presente documento contiene el análisis de las características del socio estratégico, consecuentemente se incluye el estudio de la aproximación al mercado llevada a cabo por la SDS y ATENEA, el análisis legal y financiero de Walvax Biotechnology Co., LTD y del memorando de entendimiento (MOU) celebrado entre la SDS y Walvax.

El presente entregable es de uso exclusivo y confidencial del Cliente para los propósitos señalados en el Contrato, y su contenido se deriva del análisis realizado por el Consultor de la información disponible para el efecto a la fecha de su presentación. Por lo anterior, cualquier uso distinto al previsto en el Contrato que le dé el Cliente es de su entera responsabilidad y no resulta atribuible al Consultor.



### 3 ¿POR QUÉ? RACIONALIDAD DEL PROYECTO

En este acápite se analiza la racionalidad económica que subyace detrás de la posibilidad de contar con un Centro de Desarrollo Tecnológico para la Producción de Biológicos en Bogotá.

Para empezar, es necesario revisar cómo en la historia económica se ha definido el concepto de bienestar económico y social y el papel que desempeña el Estado dentro de la economía, así como la revisión de los aspectos teóricos que respaldan la intervención pública para maximizar el bienestar de la sociedad, aludiendo a las distintas corrientes de pensamiento que han surgido y las rupturas a lo largo del tiempo a partir de los fallos de mercado. Posteriormente, con ejemplos de la economía colombiana, y con la caracterización del mercado farmacéutico y de vacunas a nivel global, se mostrará como se aplican estos conceptos. Con base en esta revisión tanto teórica como empírica, se analizarán cuáles son los aportes que un proyecto como el que se propone pueden originar para mejorar el bienestar económico del país desde la óptica de bienes preferentes y del mercado caracterizado. Finalmente, se presenta una visión estratégica del proyecto como parte del objetivo de retomar la autosuficiencia sanitaria y su impacto ante emergencias por enfermedades emergentes.

#### 3.1 El bienestar y la eficiencia económica

El concepto de bienestar económico es uno de los conceptos más estudiados en la ciencia económica, que en un principio se relacionó con el concepto de eficiencia pero que con el paso de los años los pensadores económicos han venido desligando, hasta el punto de diferenciarlos en la teoría económica.

##### Los clásicos y el rol del Estado

Las primeras nociones sobre el bienestar y el papel del Estado surgen en 1776<sup>1</sup> con *La riqueza de las Naciones* de Adam Smith. Smith señala que los mercados no deben ser regulados y que la interacción constante de los agentes económicos conduce a la maximización de los beneficios de mercado. Agrega que la regulación del mercado proviene de una *mano invisible* diferente a un agente regulador y que es una fuerza que asigna de manera eficiente los precios y las cantidades en todo mercado económico. En cuanto al rol del Estado, Smith no estudia la intervención directa en el mercado dentro de sus publicaciones, pero asegura que la mejor asignación económica para la población es fruto del libre mercado y que el Estado debería limitarse a proteger esa libertad y a velar por el cumplimiento de las leyes.

##### El papel del Estado para los Marginalistas

El marginalismo fue una de las corrientes económicas que ahondó en el papel del Estado y en las implicaciones de su regulación. En efecto, para inicios del siglo XIX, la cuantificación del bienestar partía de una teoría del valor que resaltaba la cantidad de trabajo que se le daba a un bien. Con la aparición del marginalismo

---

<sup>1</sup> Adam Smith. *The Wealth of Nations*. 1776.

(Carl Menger y William Jevons) cambió ese paradigma al incluir conceptos de “costo alternativo”, el costo de oportunidad conocido en el presente y la utilidad marginal. Mas adelante, Léon Walras en 1874<sup>2</sup> afirma que, en un mercado competitivo, el mayor bienestar se genera a partir de una asignación de precios uniforme. Walras sostiene que el mercado logra mayores beneficios cuando los precios son conocidos por todos los agentes de la economía. No obstante, la difusión de los precios del mercado no necesariamente correspondía a la institución pública. Sin embargo, la teoría económica empezaba a ahondar en las regulaciones de mercado para maximizar el bienestar.

### Los Neoclásicos y el Estado

Años más tarde, después de Smith, Ricardo, Marshall y los marginalistas, se empezó a formar la escuela neoclásica, con principios marginalistas aplicados a la teoría clásica. La economía neoclásica propone la integración de los conceptos clásicos con los aportes de los marginalistas, logrando así la unión entre el bienestar con la eficiencia para finales del siglo XIX. En 1881<sup>3</sup>, Edgeworth establece que los equilibrios de mercado son siempre eficientes bajo competencia y por ende beneficiosos para la sociedad, sin embargo, afirma que las imperfecciones pueden traducirse en equilibrios eficientes cuyo bienestar social puede variar según la asignación inicial. Fue hasta 1909<sup>4</sup> con Pareto que se empezó a caracterizar lo que hoy se conoce como medidas de bienestar y equilibrios competitivos y eficientes. Pareto caracteriza un equilibrio de mercado eficiente como una asignación que no puede ser mejor sin empeorar el beneficio de otro agente en la economía.

### Los teoremas del Bienestar

En 1942<sup>5</sup>, Lange con los aportes de los autores mencionados formula los dos teoremas del bienestar que perduran hasta el día de hoy. **El primer teorema** del bienestar afirma que todo equilibrio competitivo es un equilibrio eficiente u óptimo de Pareto como lo definió este autor años antes. **El segundo teorema** sostiene que bajo una redistribución se pueden alcanzar equilibrios eficientes que maximicen el bienestar y equidad para la población. Este segundo teorema del bienestar es clave, pues un equilibrio eficiente podría no ser el que mayor bienestar genera, pues Pareto y Lange habían comprobado que la eficiencia y el bienestar no siempre iban de la mano. En línea con lo anterior, es entonces menester mencionar que el Estado, bajo el segundo teorema del bienestar, puede intervenir en el mercado para garantizar una maximización del bienestar de la sociedad.

## **3.2 Las rupturas con las corrientes**

---

<sup>2</sup> Leon Walras. *Éléments d'économie politique pure, ou théorie de la richesse sociale*. 1874.

<sup>3</sup> Francis Edgeworth. *Mathematical Psychics: An Essay on the Application of Mathematics to the Moral Sciences*. 1881.

<sup>4</sup> Vilfredo Pareto. *Manuel*. 1909.

<sup>5</sup> Oscar Lange. *The Foundations of Welfare Economics*. 1942.

Para la segunda mitad del siglo XX, la microeconomía planteaba que el bienestar se regía bajo la escuela neoclásica de mercados eficientes y que el Estado debía intervenir cuando se presentaran fallas y/o asignaciones que no maximizaran el bienestar. Sin embargo, el surgimiento de la teoría de juegos y sus pruebas empíricas demostrarían que la teoría neoclásica no era siempre acertada en la práctica. En efecto, uno de los supuestos más importantes de la escuela neoclásica es la racionalidad de los agentes económicos, es decir, que todos los individuos tienen el incentivo de escoger lo que mayor beneficio les provea. Por ejemplo, la teoría de juegos demostró que las decisiones de los agentes pueden verse afectadas por la disponibilidad de información. Por lo anterior, las asimetrías de información tomarían gran relevancia en la segunda mitad del siglo XX.

### Las asimetrías de información y los teoremas del Bienestar

Una de las primeras críticas sobre las implicaciones de los teoremas del bienestar las hizo el premio nobel Joseph Stiglitz en conjunto con Bruce Greenwald en 1986<sup>6</sup>. Estos autores demuestran que externalidades negativas en mercados incompletos y con asimetrías de información generaban que los teoremas del bienestar no se cumplieran. Lo anterior, sentó un antes y un después de la corriente de pensamiento, Stiglitz ahondó más en estos conceptos y a lo largo de sus contribuciones definió las asimetrías de información y externalidades de riesgo moral que afectan los mercados y, por ende, no permiten el cumplimiento de los teoremas del bienestar, culminando así en una ruptura entre las corrientes clásicas y la economía del siglo XX. En sus estudios, define la economía pública como las tareas y roles específicos de los estados y políticas públicas para lograr un bienestar en los mercados desde la intervención del gobierno. Para Stiglitz, la eficiencia de libre mercado no puede existir ante las fallas de información perfecta y externalidades negativas. Por consiguiente, el Estado debe garantizar las correcciones en materias de información e intervenir en los mercados que presenten estas fallas (ej. servicios públicos, educación, salud, etc).

Como se mencionó previamente, los principios clásicos establecían la intervención como una acción de último recurso para corregir las fallas o imperfecciones de mercado. Para los clásicos y neoclásicos del siglo XIX, el mercado se regulaba de manera perfecta por las acciones de sus agentes. Stiglitz por su parte, rompía con este paradigma y definía la segunda mitad del siglo XX al Estado en un rol activo como corrector de mercado, actor en la difusión de información para los agentes e interventor a la hora de buscar el bienestar social según el tipo de mercado y los bienes de importancia pública. Ya en el siglo XXI, Mariana Mazzucato revoluciona el concepto de la intervención a la hora de hablar de bienestar económico y propone otra ruptura a los postulados clásicos. En 2011<sup>7</sup>, Mazzucato introduce el papel del Estado más allá de un regulador que busca la intervención ante las fallas de mercado. Para esta autora el Estado tiene las aptitudes y los recursos para ser directo proveedor de bienestar en la economía. El Estado para Mazzucato debe buscar crear mercados, debe velar por emprender en una mayor amplitud en

<sup>6</sup> Joseph Stiglitz & Bruce Greenwald. *Externalities in Economies with Imperfect Information and Incomplete Markets*. 1986

<sup>7</sup> Mariana Mazzucato. *The Entrepreneurial State*. 2011.

bienes y servicios públicos. Ahora bien, lo anterior no supone que el Estado esté en la facultad de crear monopolios naturales según lo considere pertinente, en las propias palabras de Mazzucato para la CEPAL, “*No se trata de Estados grandes o pequeños ni de empresas versus gobiernos. Se trata de cómo conseguir coinversiones y nuevos tipos de acuerdos entre los sectores público y privado*” (Mazzucato, 2016). Para la italiana el rol del Estado es entonces innovar en los mecanismos que garantizan el bienestar, salir de la caja de la regulación y ahondar en la creación y emprendimiento de mercados eficientes y beneficiosos para la economía a partir de una economía inclusiva para privados y públicos.

### 3.3 El Aporte Económico del Proyecto

La competencia en los mercados tiene varios supuestos subyacentes. El primero y tal vez más importante, es el de información perfecta como se explicó anteriormente. El segundo recae sobre el tipo de bienes y servicios. En teoría, caracterizar un mercado competitivo es más simple cuando los bienes son homogéneos, es decir que tienen las mismas características entre sí. Los anteriores no son los únicos supuestos, pero sin duda los relevantes para responder el porqué de este Proyecto. En principio la competencia busca que los precios y cantidades de todos los mercados generen los mayores beneficios. Sin embargo, como se mencionó, estos precios y cantidades si bien pueden llegar a un equilibrio eficiente en términos de asignación de recursos puede que éste no sea el más beneficioso para la sociedad. Es en estos equilibrios donde la intervención pública puede conducir a asignaciones que maximicen el bienestar de la sociedad.

#### El caso del mercado de agua potable

Supongamos que el mercado del agua potable colombiana tiene como agentes a los productores y a la población colombiana. El agua, al ser un bien demandado por toda la población, tiene una alta disponibilidad de pago. Bajo el supuesto de información perfecta las empresas productoras de agua potable saben de esta disponibilidad de pago de la demanda y al ser las únicas en poder llevar agua a los colombianos tienen precios correspondientes a esa disponibilidad. Por consiguiente, no todos los colombianos pueden acceder al agua, pues para algunos colombianos los precios definidos de mercado son mayores a su presupuesto. Bajo lo expuesto anteriormente, existe un equilibrio eficiente en donde los precios y cantidades se determinan según las características de mercado y por ende es óptimo en el sentido de Pareto, pues para brindarle agua a un colombiano que no pueda pagar el precio de mercado se le debe restar bienestar a un productor de agua, primer teorema del bienestar. Ahora bien, bajo el segundo teorema del bienestar se debe poder alcanzar un equilibrio que produzca un mayor bienestar social mediante una redistribución. Supongamos entonces que el gobierno fija como política de mercado del agua una discriminación de precios de segundo grado<sup>8</sup>. En respuesta a lo anterior cada colombiano pagará por el agua lo que esté dispuesto a pagar dentro de sus propias características (ej.

---

<sup>8</sup> La discriminación de precios de segundo grado consiste en que la oferta tiene la información de cada tipo de consumidor y por ende cobra a cada uno la disponibilidad que este tiene para pagar.

Una tarifa por el nivel socioeconómico de la familia). El equilibrio del mercado con esta política sería también eficiente pues conduce a la asignación de precios y cantidades bajo condiciones de competencia. Sin embargo, el nuevo equilibrio en términos de bienestar social es mayor al de libre mercado, probando así la diferenciación entre el concepto de eficiencia y bienestar dentro de un mismo mercado. Es menester reiterar que lo anterior es posible siempre y cuando haya información perfecta, Stiglitz 1986, y que la intervención como, también se menciona, busque las preferencias públicas y su conocimiento desde el lado de la oferta económica.

### El mercado farmacéutico

Pasemos ahora al mercado farmacéutico y de vacunas, para ello, es vital introducir dos conceptos económicos, el primero, los bienes preferentes<sup>9</sup>. Este tipo de bien es aquel que para la sociedad debe tener una asignación social y no por capacidad de pago en un mercado. El segundo es el concepto de mercados monopólicos<sup>10</sup>, estos mercados son en aquellos donde existen condiciones que generan que el sector de producción de la oferta esté en capacidad de tomar decisiones que afectan el correcto funcionamiento de los mercados. Dentro de los mercados monopólicos están el monopolio clásico, el oligopolio y la competencia monopolística. El mercado farmacéutico a nivel internacional se asemeja a un mercado oligopólico, donde hay pocas firmas que producen los bienes de salud para una demanda muy superior. Ahora bien, este oligopolio está altamente regulado por los organismos de salud internacional y multilateral. Este mercado está regulado precisamente porque los bienes son preferentes y su comercialización no puede estar sujeta a los equilibrios de un mercado imperfecto como el oligopolio. Prueba de lo anterior son las regulaciones sobre los precios de producción y venta de los oferentes y la distribución que los reguladores hacen a cada país.

La pandemia del COVID-19 brindó la oportunidad económica a todas las farmacéuticas del mundo de crear un producto, una vacuna, cuya demanda sería la población mundial. A nivel nacional las estimaciones son de alrededor de 15,9 billones<sup>11</sup> de pesos que se han destinado a la adquisición de vacunas a distintos laboratorios para inmunizar a los colombianos. La cifra anterior supone alrededor de 1,5% del PIB nacional de 2021 y alrededor del 4% del estimado del Presupuesto General de la Nación para el año 2023. Ahora bien, el mercado internacional de oferentes de vacunas es cada vez más amplio, la difusión tecnológica permite que se tenga una mayor información de los costos de inversión para la producción de vacunas. Sin embargo, la pandemia también abrió el espectro del oligopolio que

---

<sup>9</sup> Los bienes preferentes son bienes que son valorados por la contribución social que generaban mas no por los beneficios económicos para los agentes. Su concepto fue introducido por Richard Musgrave en 1957, y estipula que son bienes que son sobre o sub consumidos por los agentes dadas unas preferencias no racionales bajo la teoría neoclásica.

<sup>10</sup> Los mercados monopólicos son caracterizados por tener una (monopolio) o pocas firmas (oligopolio) del lado de la oferta de bienes generando facilidades para tomar decisiones sobre los niveles de producción y precios en el mercado completo.

<sup>11</sup> Cámara de Aseguramiento de la Asociación Nacional de Empresarios y Grupo de Economía de la Salud de la Facultad de Ciencias Económicas de la Universidad de Antioquia



se explicó anteriormente. Fueron pocas las firmas que contaban con los recursos para desarrollar una vacuna en el corto plazo haciendo que el mercado pasara de oligopolio a una competencia monopolística y hasta incluso un monopolio puro. En la competencia monopolística cada firma tiene poder sobre un bien particular y diferente a los comparables generando más control sobre el mercado. En el monopolio, una empresa tiene todo el poder sobre las características de mercado. Ambos mercados, sin regulación, reducen el bienestar para la sociedad y aumentan el beneficio para los oferentes.

El rol del Estado en la economía, en el siglo XXI es reconocido como un actor más que podía favorecer el bienestar más allá de una simple regulación y tener un papel principal a la hora de la creación y redistribución del valor. En pandemia ese rol del Estado no se trasladó de lo teórico a lo práctico. Los principales desarrolladores de vacunas fueron entidades privadas apalancadas por recursos estatales. Las economías más ricas firmaron contratos de compra anticipada con los principales laboratorios que hacían avances en la culminación de la vacuna. El gobierno de los Estados Unidos firmó un contrato por 2.000 millones de dólares con Pfizer por los desarrollos de su vacuna<sup>12</sup>, BioNTech recibió 445 millones de dólares por parte del gobierno alemán, Moderna más de 1.000 millones a través de dos organismos públicos estadounidenses y Astra-Zeneca recibió 1.000 millones de libras esterlinas por parte del gobierno inglés<sup>13</sup>, esto sin mencionar por falta de información las inversiones del gobierno chino a través de Sinovac. Lo anterior explica entonces el desequilibrio que se presentó en la distribución mundial de vacunas, donde las economías ricas abarcaron el 80% de las dosis distribuidas. Mazzucato anticipó esta situación y criticó el papel de los gobiernos mencionados. Para la italiana era inviable que la financiación pública se quedara en ganancias privadas. Es aquí donde la racionalidad subyacente al Proyecto adquiere sustento teórico y empírico.

A hoy el equilibrio de este mercado se define por los actores internacionales y no por el país. En efecto, Colombia hace parte de los países que, si bien cuentan con recursos para la adquisición de vacunas, su población sigue expuesta a las consecuencias de las crisis sanitarias al depender de las dinámicas de un mercado oligopólico de vacunas. En este orden de ideas, bajo el primer teorema del bienestar, el equilibrio que se logró si bien puede ser eficiente bajo un mercado oligopólico, no garantiza que se maximice el bienestar social para los colombianos pues los oferentes se quedan con la demanda de los países ricos para obtener más rentas económicas. Por consiguiente, el país estaría encaminado a pertenecer a un mercado en el cual no puede realizar regulaciones que garanticen el bienestar de su población. Ahora bien, de ninguna manera se concluye que el gobierno no acceda entonces a las vacunas, por el contrario, el costo de oportunidad es el valor que esos recursos tendrían si se destinaran a inversión en infraestructura pública, educación y subsidios, sin mencionar los costos a nivel de salud y vidas por demoras en la recepción de vacunas. Es entonces en este punto donde este

<sup>12</sup> Noah Weiland, Denise Grady, and David E. Sanger (Jul 2020). *The New York Times* - <https://www.nytimes.com/2020/07/22/us/politics/pfizer-coronavirus-vaccine.html>

<sup>13</sup> Mariana Mazzucato, Henry Lishi Li, and Els Torreele (Dic 2020). *Social Europe*. Designing vaccines for people, not profits.

Proyecto cobra relevancia económica y garantiza bienestar para la sociedad colombiana.

### El sustento económico (teórico y empírico) del Proyecto

La materialización de los objetivos del Proyecto en cuanto a la independencia sanitaria sobre el COVID-19 es una clara corroboración del segundo teorema del bienestar para la sociedad colombiana en la medida en que la Nación o el Distrito, estén en la capacidad de detentar poder de mercado desde el lado de la oferta de vacunas y tenga la capacidad de redistribuir las cantidades del mercado abriendo el espectro de equilibrios en donde se busque un mayor bienestar social. En términos económicos, la intervención del Estado en el mercado de biológicos se representa como un subsidio a la oferta de vacunas por medio del Centro de Desarrollo Tecnológico propuesto por la SDS y ATENEA. Un subsidio a la oferta genera que la redistribución de recursos se logre acercando el precio de venta a la sociedad colombiana (la Nación) a los costos de producción de las vacunas, llevando el mercado de oligopolio a uno de competencia pseudo perfecta. Por lo anterior, el Proyecto propuesto por la SDS y ATENEA tiene un sustento económico teórico y además evidencia empírica, como en el caso de la prestación de servicios públicos por parte de empresas públicas. Su sustento se basa en la aplicabilidad del segundo teorema del bienestar que desliga la eficiencia de la libertad de mercado y el bienestar social de una regulación de mercado. De igual manera, el Proyecto va en línea con los planteamientos realizados por Mazzucato. En efecto, en cabeza de la SDS y ATENEA, el sector público colombiano emprendería y buscaría la innovación en mecanismos de alianza para devolver el bienestar y el valor de mercado al pueblo colombiano.

En conclusión, los beneficios económicos de la intervención del Distrito en este mercado se pueden resumir en los siguientes:

- i) Se asegura un equilibrio de mercado que maximice el bienestar social para los colombianos logrando una independencia sanitaria sobre los mercados internacionales.
- ii) Se minimice el costo de oportunidad de la Nación en cuanto las inversiones en vacunas se realizarán a un mercado que guarde los beneficios para los colombianos y que exista un diferencial entre el precio de venta de los actores internacionales y el ofertado por el Distrito de suerte que permita del menor impacto fiscal.
- iii) El Proyecto busca el aprovechamiento de la capacidad instalada nacional y el aprovechamiento de recursos tecnológicos y científicos que ya existan. Lo anterior genera externalidades positivas en cuanto a la capacidad científica y de infraestructura productiva para el país.
- iv) La independencia sanitaria genera la capacidad de respuesta desde el interior del país para responder ante nuevas crisis de salubridad de manera permanente y con las herramientas científicas y productivas suficientes.

### El Proyecto desde un punto de vista estratégico

A lo anterior se suma la necesidad estratégica del Proyecto, fuera de las condiciones económicas del mercado. El Centro de Desarrollo Tecnológico se enfoca en la necesidad de retomar la autosuficiencia sanitaria, donde se recupere la capacidad local de producción y distribución de vacunas y medicamentos. Esta iniciativa nace del análisis y lineamientos definidos por la Comisión Económica para América Latina y el Caribe<sup>14</sup> para lograr este objetivo, a partir del estudio de la deficiencia de la región exacerbada por la pandemia del COVID-19.

La CEPAL resalta, entre otros, una justificación para el impulso de la autosuficiencia sanitaria en garantizar la protección de la salud de la población. La producción localizada permite acceder a un constante desarrollo tecnológico y aumento en la capacidad científica para atender condiciones similares a las del COVID-19, por medio de plantas internas para producción de vacunas, o medicamentos para enfermedades similares que representen un detrimento a la salud de la población.

La falta del conocimiento científico y tecnológico para la producción y desarrollo de biológicos o medicamentos necesarios a nivel local, llevan a una dependencia de los países productores y a una falta de respuesta oportuna ante enfermedades emergentes. Como se vivió durante la pandemia generada por el COVID-19, el acceso a las vacunas requeridas para proteger a la población fue cedido a un mercado externo, gobernado por farmacéuticas multinacionales y países con la capacidad tecnológica de producción. Esto generó un retraso en la vacunación que pudo haber causado mayores pérdidas de vidas, así como condiciones no equitativas de mercado por el desbalance entre la demanda y la oferta por las vacunas, con sus respectivos efectos en el bienestar económico y social, como se resaltó anteriormente.

El Proyecto establece el ambiente idóneo para fortalecer la investigación y desarrollo tecnológico nacional. La producción de biológicos a través de mecanismos de transferencia de tecnología sienta las bases para retomar la capacidad local en este campo. Así mismo, asegura una formación continua de la mano de obra colombiana para atender retos de desarrollo y disposición del conocimiento para la producción de medicamentos necesarios para situaciones similares a las generadas por la pandemia.

Así las cosas, el Centro de Desarrollo Tecnológico se justifica y se posiciona como un centro estratégico, el cual permite retomar la autosuficiencia sanitaria de Colombia y asegurar su capacidad científica para afrontar emergencias sanitarias. No solo eso, sino también se respalda en las teorías económicas del bienestar que buscan aprovechar la capacidad institucional para mejorar las condiciones sociales y económicas de la población colombiana.

---

<sup>14</sup> CEPAL. Lineamientos y propuestas para un plan de autosuficiencia sanitaria para América Latina y el Caribe. 2021.



## 4 ¿CON QUIÉN? SELECCIÓN DEL SOCIO ESTRATÉGICO

### 4.1 Introducción

En este capítulo analizaremos el régimen jurídico aplicable para que ATENEA seleccione un socio estratégico para el Proyecto, bien sea que dicho socio aúne esfuerzos con ATENEA mediante una figura contractual de la que no se derive la creación de una nueva persona jurídica, o lo haga incorporando una nueva entidad.

Pese a que el desarrollo y producción de biológicos es considerado de manera general como un aspecto propio del régimen de ciencia y tecnología (CTel), es necesario iniciar por un análisis de este particular régimen legal a fin de determinar con precisión si este Proyecto se adapta a sus postulados. Posteriormente, el análisis se enfocará a las modalidades de asociación previstas en el régimen de CTel, particularmente en los convenios especiales de cooperación, modalidad contractual con características similares al *joint venture* y las sociedades de economía mixta (SEM) destinadas al desarrollo de actividades científicas y tecnológicas.

Una vez analizado el marco jurídico aplicable a uno y otro esquema, procederemos a describir nuestros hallazgos respecto del procedimiento desarrollado hasta la fecha por la SDS y que llevó a la suscripción del MOU con Walvax, para contrastar este proceso con el trámite previsto en el marco jurídico colombiano para asociarse con un privado en proyecto de ciencia y tecnología.

Efectuado este contraste analizaremos el contenido del MOU y su alcance jurídico, así como su papel en el proceso de selección de un socio estratégico. Posteriormente efectuaremos un análisis de Walvax desde la perspectiva jurídica, financiera y técnica, de tal manera que pueda elaborarse un perfil de esta compañía el cual pueda también ser contrastado con un listado de requisitos que, considerando el portafolio de productos seleccionado, debería tener un potencial socio estratégico.

Finalmente, en este capítulo se presentarán nuestras conclusiones sobre los pasos a seguir en el proceso de selección de un socio estratégico.

### 4.2 Régimen de Ciencia y Tecnología

Tal como lo señalamos en la introducción, la producción de vacunas es considerada de manera intuitiva como materia de ciencia y tecnología. Sin embargo, si lo que se pretende es aplica este régimen a la transacción que se propone, debemos iniciar por definir aquellos aspectos comprendidos por dicho régimen a fin de determinar si en efecto la transacción propuesta está cobijada por éste y, por lo tanto, si los mecanismos de asociación que se proponen para la transacción serán los previstos en las normas propias de CTel o en las normas generales aplicables a la estructura del estado y la contratación pública.

#### 4.2.1 Ley 29 de 1990

El régimen de ciencia y tecnología tiene su principal soporte en la Ley 29 de 1990, que, si bien es anterior a la Constitución de 1991, se encuentra en perfecta armonía y consonancia con ésta. En efecto, a partir de esta norma el Estado ha podido desarrollar su deber fortalecer la investigación científica en universidades y ofrecer condiciones especiales para su desarrollo (Artículo 69, inciso 3°), así como su obligación de fomentar la ciencia y la tecnología mediante su inclusión en los planes de desarrollo económico y social y la creación de incentivos y estímulos para su desarrollo (Artículo 71).

El artículo 1 de la Ley 29 de 1990 comienza por señalar como obligación del Estado, la de incorporar a la ciencia y tecnología en los planes de desarrollo; así mismo, su artículo 2 se refiere a los fines de la acción del Estado en ciencia y tecnología, incluyendo dentro de los mismos a la generación de conocimiento científico y tecnología nacionales, el estímulo a la innovación, la importación selectiva de tecnología aplicable a la producción nacional, fortalecimiento de la investigación científica y desarrollo tecnológico, la organización de un sistema nacional en la materia y la consolidación de su sistema institucional, entre otros.

Pero tal vez lo más relevante de la Ley 29 de 1990 es que mediante el artículo 11 se otorgaron facultades extraordinarias al Gobierno para dictar normas de asociación con particulares para el desarrollo de actividades científicas y tecnológicas y para regular las modalidades de contratos de fomento para los mismos fines. Fue en ejercicio de estas facultades extraordinarias que se expidieron los Decretos Leyes 393, 585 y 591 de 1991 que regulan el sector de la ciencia y la tecnología. A continuación, nos referiremos al Decreto 585 de 1991, mediante el cual se organizó el sistema nacional de ciencia y tecnología, mientras que a los Decretos 393 y 591 de 1991 nos referiremos más adelante al analizar los posibles esquemas de asociación en materia de ciencia y tecnología.

#### 4.2.2 El SNCTI y la Aplicación del Régimen de Ciencia y Tecnología

El Decreto-Ley 585 de 1991 define al Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología (hoy SNCTI) como:

*“un sistema abierto, no excluyente, del cual forman parte todos los programas, estrategias y actividades de ciencia y tecnología, independientemente de la institución pública o privada o de la persona que los desarrolle”.*

Esta definición fue complementada por el artículo 20 de la Ley 1286 de 2009 que indicó que al SNCTI pertenecen las “organizaciones públicas, privadas o mixtas que realicen o promuevan el desarrollo de actividades científicas, tecnológicas y de innovación”.

El SNCTI se organiza a través de “Programas de Ciencia y Tecnología”, los cuales son definidos por el artículo 5 del Decreto Ley 585 de 1991 como:

*“ámbito de preocupaciones científicas y tecnológicas estructurado por objetivos, metas y tareas fundamentales, que se materializa en proyectos y otras actividades complementarias que realizarán entidades públicas o privadas, organizaciones comunitarias o personas naturales”.*

Estos programas pueden ser nacionales o regionales, siendo estos últimos creados cuando las prioridades regionales no han sido incorporadas en programas nacionales.

La norma contiene el siguiente listado de Programas de Ciencia y Tecnología nacionales:

- El Programa de Ciencias Básicas
- El Programa de Ciencias Sociales y Humanas
- El Programa de Desarrollo Tecnológico Industrial y Calidad
- El Programa de Ciencia y Tecnologías Agropecuarias
- El Programa de Ciencias del Medio Ambiente y el Hábitat
- El Programa de Estudios Científicos de la Educación
- El Programa de Ciencia y Tecnología de la Salud

Como puede advertirse, el Proyecto se enmarca con claridad en el programa de ciencia y tecnología de la salud, lo cual permite afirmar que la actividad que será desarrollada por el CIPB (Centro de investigación y Producción de Biológicos en Bogotá) estaría enmarcada en el SNCTI.

Lo anterior se hizo evidente en la reciente comisión de sabios adelantada por el Ministerio de Ciencias (Ministerio de Ciencias, 2022). Esta iniciativa, orientada al desarrollo de la política pública en materia de ciencia y tecnología, se focalizó en ocho áreas diferentes, entre ellas ciencias de la vida, efectuando una serie de recomendaciones de política pública para el Estado colombiano. En esta área, dos de las tres recomendaciones efectuadas tienen relación con el Proyecto, siendo la primera recomendación la generación de una red de alianzas de laboratorios para atender el COVID y enfermedades tropicales, destacándose como un logro la descentralización de estas iniciativas. Por su parte, la segunda recomendación se refiere a la implementación de un modelo de innovación farmacéutico, que promueva la generación de lazos de articulación entre grupos de trabajo e instituciones, como los centros de investigación y de desarrollo tecnológico.

Ahora bien, que el Proyecto se enmarque en el SNCTI no es suficiente para concluir que le son aplicables las normas de ciencia y tecnología. El artículo 2 del Decreto Ley 591 de 1991 incorporó el listado de actividades que se entienden como científicas y tecnológicas y que, como veremos posteriormente, constituye la piedra

angular para definir los objetos contractuales en la materia. En tal sentido, dispone la referida norma:

*“Artículo 2: Para los efectos del presente Decreto, entiéndese por actividades científicas y tecnológicas las siguientes:*

*1. Investigación científica y desarrollo tecnológico, desarrollo de nuevos productos y procesos, creación y apoyo a centros científicos y tecnológicos y conformación de redes de investigación e información.*

*2. Difusión científica y tecnológica, esto es, información, publicación, divulgación y asesoría en ciencia y tecnología.*

*3. Servicios científicos y tecnológicos que se refieren a la realización de planes, estudios, estadísticas y censos de ciencia y tecnología; a la homologación, normalización, metrología, certificación y control de calidad; a la prospección de recursos, inventario de recursos terrestres y ordenamiento territorial; a la promoción científica y tecnológica; a la realización de seminarios, congresos y talleres de ciencia y tecnología, así como a la promoción y gestión de sistemas de calidad total y de evaluación tecnológica.*

*4. Proyectos de innovación que incorporen tecnología, creación, generación, apropiación y adaptación de la misma, así como la creación y el apoyo a incubadoras de empresas, a parques tecnológicos y a empresas de base tecnológica.*

*5. Transferencia tecnológica que comprende la negociación, apropiación, desagregación, asimilación, adaptación y aplicación de nuevas tecnologías nacionales o extranjeras.*

*6. Cooperación científica y tecnológica nacional e internacional.”*

Encajar el Proyecto en estas categorías resulta relevante pues el Consejo de Estado (Sentencia 16653, 11 de febrero de 2009), precisó sólo aquellos que se adapten a estas categorías son susceptibles de la aplicación del régimen exceptivo de ciencia y tecnología:

*“A fin de determinar la aplicación de estas normas especiales, que individualizan y caracterizan los contratos aludidos, debe acudirse a la definición que el artículo 2º del Decreto ley 591 de 1991 (en concordancia con los artículos 1 y 2º del Decreto 393 de 1991) realiza de las actividades científicas y tecnológicas susceptibles de contratar (...)*

*De acuerdo con la norma transcrita, el régimen especial sólo se aplica cuando los contratos enunciados tienen por objeto el desarrollo de cualquiera de las anteriores actividades, lo que, por consiguiente, excluye aquellas que no encuadren en alguna de ellas o les sean meramente de auxilio o apoyo.”*

Al contrastarse el alcance del Proyecto con las categorías contenidas en el artículo 2 del Decreto-Ley 591 de 1991, puede advertirse que el alcance del proyecto encaja en los numerales 1, 4 y 5, pues tiene la vocación de investigar y desarrollar tecnología en materia de biológicos, incorporando tecnología para el desarrollo y producción de vacunas en Bogotá, para lo cual se requerirá de la vinculación de un socio estratégico que transfiera la tecnología necesaria para estos propósitos.

Para mayor certeza sobre este razonamiento, puede acudirse a los criterios adoptados por el Consejo Nacional de Beneficios Tributarios en Ciencia, Tecnología e Innovación calificar los proyectos como de carácter científico y tecnológico y/o como proyectos de innovación<sup>15</sup>. Aunque estos criterios son utilizados para determinar la procedencia de beneficios tributarios de acuerdo con lo previsto en el artículo 31 de la Ley 1286 de 2009, en concordancia con lo establecido en el artículo 158-1 del Estatuto Tributario, resultan ser un criterio adicional para determinar si el Proyecto se adecúa a los requerimientos del régimen de ciencia y tecnología.

Las siguientes Tablas tomadas del Acuerdo 01 del 1° de junio de 2011 adoptado por el CNBTCT indican para cada tipo de investigación o proyecto, sus características, posibles resultados y además presentan un listado de actividades que se consideran excluidas de la categoría.

---

<sup>15</sup> De acuerdo con el Parágrafo 2° del artículo 2 de la Resolución 1855 de 7 de diciembre de 2010 de Colciencias, *“los proyectos de innovación se fundamentan en la aplicación del conocimiento y la tecnología al proceso productivo, para modernizarlo y mejorar su eficiencia, para el efecto se seguirán los criterios definidos en los Manuales de Oslo 2005, Frascati 2002 y otros, así como aquellos que en su momento adopte Colciencias. En el marco de un proyecto de Ciencia, Tecnología e Innovación, las inversiones en nueva maquinaria productiva, con tecnologías más avanzadas, pueden hacer parte de los proyectos de innovación; al igual que los requerimientos necesarios, incluyendo gastos de personal y capacitación, para el desarrollo de los mismos.”*

**Tabla 1 Proyectos que califican como desarrollo tecnológico y Propuesta de tipología de proyectos que califican como de innovación**

### 3.2 PROYECTOS QUE CALIFICAN COMO DE DESARROLLO TECNOLÓGICO

TIPO DE INNOVACIÓN	CARACTERÍSTICAS	POSIBLES RESULTADO	PROYECTOS QUE NO SON DESARROLLO TECNOLÓGICO
<b>DESARROLLO TECNOLÓGICO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Objetivo la creación o mejora desde el punto de vista tecnológico de procesos productivos y/o productos, concretos, mediante la aplicación de desarrollos de carácter innovador. Incluye en su alcance la puesta a punto de procesos productivos y la estandarización de lotes de prueba para el caso de nuevos productos.</li> <li>Generación o desarrollo de nuevos bienes o servicios.</li> <li>Mejora significativa de la funcionalidad y características de uso de bienes y servicios existentes.</li> <li>Desarrollo de nuevos usos para un producto (incluye aquellos que han sufrido mejoras técnicas significativas).</li> <li>Adición de nuevas funciones o características a servicios existentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reemplazo de productos.</li> <li>Nuevos usos para productos ya existentes.</li> <li>Desarrollo de productos ambientalmente amigables.</li> <li>Mejora de calidad de bienes y servicios.</li> <li>Reducción de consumo de materias primas y energía.</li> <li>Cumplimiento de estándares técnicos industriales.</li> <li>Reducción de impactos ambientales.</li> <li>Mejora de condiciones de seguridad y salud ocupacional.</li> <li>Cumplimiento de requerimientos regulatorios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Las modificaciones habituales o periódicas efectuadas en productos, líneas de producción, procesos de fabricación, servicios existentes y otras operaciones en curso, aun cuando dichas modificaciones puedan representar mejoras de los mismos.</li> <li>Escalamiento de resultados desarrollados a nivel de planta piloto.</li> <li>Los esfuerzos rutinarios<sup>17</sup> para mejorar productos o procesos.</li> <li>Los cambios periódicos o de temporada (v.gr. diseño de moda).</li> <li>Cambios de diseño que no modifiquen la funcionalidad del producto.</li> <li>Las modificaciones estéticas de productos ya existentes para diferenciarlos de otros similares.</li> <li>Comercialización de productos y servicios de otras empresas, incluidas casas matrices.</li> <li>Proyectos cuyo objetivo único sean: <ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios de prefactibilidad, factibilidad o simple consultorías</li> <li>La simple sustitución, compra, ampliación o actualización de infraestructura, máquinas, equipos o programas informáticos.</li> </ul> </li> </ul>

<sup>17</sup> Los esfuerzos rutinarios se definen como las actividades que se realizan en forma cotidiana por la empresa

### 3.3 PROPUESTA TIPOLOGÍA DE PROYECTOS QUE CALIFICAN COMO DE INNOVACIÓN

TIPO DE INNOVACIÓN	CARACTERÍSTICAS	POSIBLES RESULTADO	PROYECTOS QUE NO SON INNOVACIÓN
<b>Producto<sup>22</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Introducción de nuevos bienes o servicios.</li> <li>Mejora significativa de la funcionalidad y características de uso de bienes y servicios existentes.</li> <li>Desarrollo de nuevos usos para un producto (incluye aquellos que han sufrido mejoras técnicas significativas).</li> <li>Adición de nuevas funciones o características a servicios existentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reemplazo de productos.</li> <li>Nuevos usos para productos ya existentes</li> <li>Desarrollo de productos ambientalmente amigables.</li> <li>Entrada a nuevos mercados.</li> <li>Incrementar o mantener la participación en el mercado.</li> <li>Mejora de calidad de bienes y servicios.</li> <li>Reducción de consumo de materias primas y energía.</li> <li>Cumplimiento de estándares técnicos industriales.</li> <li>Reducción de impactos ambientales.</li> <li>Mejora de condiciones de seguridad y salud ocupacional.</li> <li>Cumplimiento de requerimientos regulatorios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los esfuerzos rutinarios<sup>23</sup> para mejorar la calidad de productos.</li> <li>La adaptación de un producto o proceso de producción ya existente a los requisitos específicos impuestos por un cliente (Producción personalizada). A no ser que impliquen atributos funcionales significativamente diferentes.</li> <li>Los cambios periódicos o de temporada (v.gr. diseño de moda).</li> <li>Cambios de diseño que no modifiquen la funcionalidad del producto.</li> <li>Las modificaciones estéticas de productos ya existentes para diferenciarlos de otros similares.</li> <li>Comercialización de productos y servicios de otras empresas, incluidas casas matrices.</li> <li>Proyectos cuyo objetivo único sean: <ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios de prefactibilidad, factibilidad o simple consultorías</li> <li>La simple sustitución, compra, ampliación o actualización de infraestructura, máquinas, equipos o programas informáticos.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Proceso<sup>24</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Implementación de nuevos métodos o significativamente mejorados de producción o distribución (Incluye técnicas, equipos y/o software).</li> <li>Métodos nuevos o significativamente mejorados para la creación o provisión de servicios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción de tiempos de respuesta a las necesidades de los clientes.</li> <li>Mejora de calidad de bienes y servicios.</li> <li>Mejoras en la flexibilidad del proceso de producción o de provisión de servicios.</li> <li>Incrementos de la capacidad de producción o provisión de servicios.</li> <li>Reducción de costos de mano de obra.</li> <li>Reducción de consumo de materias primas y energía.</li> <li>Reducción de producto fuera de</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustes rutinarios realizados por la empresa debido a su operación normal</li> <li>Incrementos de Producción o capacidad de servicio, debidos al aumento de la capacidad de producción o el uso de sistemas logísticos similares a los usados corrientemente por la empresa<sup>25</sup></li> <li>Proyectos cuyo objetivo único sean: <ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios de prefactibilidad, factibilidad o simple consultorías</li> <li>La simple sustitución, compra, ampliación o actualización de infraestructura, máquinas, equipos o programas informáticos.</li> </ul> </li> </ul>



		especificaciones. • Reducción de los costos de diseño de productos. • Reducción de tiempos muertos en producción. • Reducción de costos operativos para la provisión de servicios. • Cumplimiento de estándares técnicos industriales. • Incremento de la eficiencia o rapidez de suministro y/o envío de bienes y servicios. • Mejora de las condiciones de trabajo. • Reducción de impactos ambientales. • Mejora de condiciones de seguridad y salud ocupacional. • Cumplimiento de requerimientos regulatorios.	
<b>Organizacionales</b>	• Implementación de nuevas formas de organizar las relaciones con otras firmas, de nuevos métodos organizacionales en las prácticas de negocio, organización del trabajo. • Nuevos métodos para organizar rutinas y procedimientos de trabajo. • Nuevos métodos para distribuir responsabilidades e incrementar autonomía para toma de decisiones entre los empleados.	• Reducción de costos administrativos y/o de transacción. • Reducción costos de suministros. • Mejora de las condiciones de trabajo. • Mejora en las comunicaciones e interacciones entre las diferentes unidades de negocio. • Incremento de la transferencia de conocimiento con otras organizaciones. • Incremento de la habilidad para adaptarse a los cambios en la demanda de los clientes. • Desarrollo de relaciones fuertes con los clientes (fidelización). • Reducción de tiempos de respuesta a las necesidades de los clientes. • Incremento de la eficiencia o rapidez de suministro y/o envío de bienes y servicios.	• Cambios en las prácticas de negocios, organización del trabajo o relaciones externas que estén basados en metodologías organizacionales ya utilizadas por la empresa. • Cambios en la estrategia empresarial, a no ser que estén acompañadas por la introducción de un nuevo método organizacional. • Fusiones y adquisiciones. • La adquisición y parametrización simple de software para gestión empresarial (ERP – CRM) • Proyectos cuyo objetivo único sean: - Estudios de prefactibilidad, factibilidad o simple consultorias - La simple sustitución, compra, ampliación o actualización de infraestructura, máquinas, equipos o programas informáticos.

<sup>22</sup> El término producto comprende tanto bienes como servicios.

<sup>23</sup> Los esfuerzos rutinarios se definen como las actividades que se realizan en forma cotidiana por la empresa

<sup>24</sup> Proceso se define como el conjunto de recursos y actividades interrelacionadas que transforman elementos de entrada en elementos de salida

<sup>25</sup> Diferenciar del concepto de escalamiento (Escalar un proceso es convertirlo de su escala de investigación (laboratorio) a escala industrial completa (producción)), el cual sería válido siempre y cuando la empresa haya cumplido la fase previa de planta piloto.

Fuente: Acuerdo 01 del 1° de junio de 2011 adoptado por el CNBTCT

De las tablas anteriores, puede concluirse que el Proyecto estaría en la categoría de investigación científica aplicada o de desarrollo tecnológico (nuevos bienes o servicios) o de innovación - producto (introducción de nuevos bienes o servicios).

Así, considerando que el Proyecto se encuentra en un programa del SNCTI y que las actividades que habrá de desplegar se enmarcan en lo previsto por el Decreto-Ley 591 de 1991, puede procederse al análisis de las formas de asociación en materia de ciencia y tecnología, pues será ese el marco jurídico que gobierne de manera general tanto la relación con un socio estratégico, como el Proyecto en general.

### 4.3 Modelos de Asociación para Ciencia y Tecnología

#### 4.3.1 Sociedades de Economía Mixta

De acuerdo con el artículo 97 de la Ley 489 de 1998, las sociedades de economía mixta (SEM) son organismos autorizados por la ley, constituidos bajo la forma de sociedades comerciales con aportes estatales y de capital privado, que desarrollan actividades de naturaleza industrial o comercial conforme a las reglas de derecho privado, salvo las excepciones que consagra la ley. En concordancia con lo dispuesto por el artículo 461 del Código de Comercio, las SEM tienen por característica fundamental la combinación de aportes públicos y privados,

pudiendo adoptar cualquier forma comercial admitida en la Ley, lo cual abarca las sociedades de responsabilidad limitada, las anónimas y las sociedades por acciones simplificada (SAS), entre otras.

Para su creación, la Ley y la jurisprudencia han definido ciertos requisitos que se exponen a continuación.

#### 4.3.1.1 Autorización

Tal como acertadamente lo señala Libardo Rodríguez (2021, pág. 281), las SEM requieren para su creación un proceso jurídico complejo que consiste en una autorización legal y el acto de asociación que se requiera de acuerdo con la naturaleza corporativa seleccionada. Para el caso de la creación de SEM en el nivel municipal o distrital, esta autorización legal habrá de provenir del Concejo, tal como lo dispone el artículo 313-6 de la Constitución Nacional.

En el caso de Bogotá, el artículo 55 del Decreto-Ley 1421 de 1993, Régimen Especial del Distrito Capital, contiene una referencia específica a la creación de entidades distritales en los siguientes términos:

*“Corresponde al Concejo Distrital, a iniciativa del alcalde mayor, crear, suprimir y fusionar secretarías y departamentos administrativos, establecimientos públicos, empresas industriales o comerciales y entes universitarios autónomos y asignarles sus funciones básicas. También le corresponde autorizar la constitución de sociedades de economía mixta. La constitución de entidades de carácter asociativo en los sectores de las telecomunicaciones y la ciencia y la tecnología se regirá por la Ley 37 de 1993, el Decreto ley 393 de 1991 y las demás disposiciones legales pertinentes.”* (subrayado al transcribir)

Como puede advertirse, la mencionada norma empieza por ratificar la competencia del Concejo Distrital para autorizar la creación de SEM, pero genera una excepción para la creación de este tipo de entidades de carácter asociativo en el sector de ciencia y tecnología, las cuales difiere al Decreto-Ley 393 de 1991. En este punto, vale la pena reiterar que la competencia de los Concejos para autorizar la creación de nuevas entidades es de origen constitucional, por lo que debemos cuestionarnos si resulta admisible que el decreto-Ley 1421 de 1993 hubiera creado esta excepción.

La respuesta a este cuestionamiento debe ser positiva, pues el régimen político de Bogotá no es el aplicable a los demás municipios del país, sino el que determina su régimen especial, previsto en el artículo 322 de la Constitución Política y contenido en el Decreto-Ley 1421 de 1993, el cual fue expedido en uso de las facultades extraordinarias conferidas al Presidente por el artículo transitorio 40 de la misma Constitución. Sobre este particular, el Consejo de Estado (Sentencia de 14 julio de 1995), se pronunció para ratificar no sólo que el Decreto 1421 de 1993 podía introducir excepciones al régimen general de creación de entidades del nivel distrital, sino para concluir que los artículos 313 y 315 de la Constitución no le son



aplicables al Distrito y por lo tanto que el artículo 55 del mencionado Decreto-Ley es acorde a la Constitución. Al respecto, esta corporación señaló:

*“En relación con el séptimo cargo, en el cual se plantea que el artículo 55, acusado, quebranta los artículos 313-6, 315, 374 de la Carta Política y 92-3 del decreto 1333 de 1986, debido a que el Gobierno no estaba facultado por los artículos transitorio 41 y 322 a 324 ibidem para modificar, derogar o adicionar las normas establecidas en la Constitución y en las leyes para los municipios, la Sala considera que ha de correr con la misma suerte que los ya analizados, pues se reitera que al disponer el inciso segundo del citado artículo 322 que el régimen político, fiscal y administrativo del Distrito Capital de Santa Fe de Bogotá, “... ser el que determinen la Constitución, las leyes especiales que para el mismo se dicten y las disposiciones vigentes para los municipios”, de ello se infiere que las normas contenidas en el Decreto 1421 de 1993 constituyen el régimen especial a que debe someterse y que las disposiciones vigentes para los municipios sólo serán aplicables en el Distrito Capital en la medida en que el legislador ordinario o extraordinario no regulen de manera particular determinadas materias, lo cual no ocurrió, precisamente, en el asunto bajo estudio. De otra parte, la Sala considera que las facultades atribuidas a los concejos y alcaldes municipales por los artículos 313 y 315 de la Carta Política no pueden predicarse respecto del Concejo Distrital y del Alcalde Mayor pues, como atrás se expresó, el régimen del Distrito Capital de Santa Fe de Bogotá es especial, contenido en el decreto acusado.”*

Confirmada la procedencia de la excepción, ha de concluirse que el régimen aplicable a la creación de entidades asociativas en materia de ciencia y tecnología es el Decreto-Ley 393 de 1991, cuyo artículo 3 contiene una autorización general para la creación de SEM en el sector de la ciencia y la tecnología, que si bien está redactada a favor de las entidades del orden nacional, ha de entenderse aplicable a las entidades distritales en atención a la expresa remisión del artículo 55 del Decreto-Ley 1421 de 1993. Al respecto señala el artículo 3 del Decreto-Ley 393 de 1991:

*“Autorízase a la Nación y a sus entidades descentralizadas para crear y organizar con los particulares sociedades civiles y comerciales y personas jurídicas sin ánimo de lucro como corporaciones y fundaciones, con el objeto de adelantar las actividades científicas y tecnológicas, proyectos de investigación y creación de tecnologías para los propósitos señalados en el artículo anterior. Los aportes podrán ser en dinero, en especie o de industria, entendiéndose por aportes en especie o de industria, entre otros conocimientos, patentes, material bibliográfico, instalaciones, equipos, y trabajo de científicos, investigadores, técnicos y demás personas que el objeto requiera.”*

La Corte Constitucional (Sentencia C-506-94) declaró ajustada a la Constitución esta autorización en los siguientes términos:

*"La Corte Constitucional reitera el mencionado criterio para estos asuntos, pero advierte que de existir fundamento constitucional expreso, que es para el caso la actividad de fomento de la investigación y de la actividad científica y tecnológica de que se ocupan las disposiciones acusadas en esta oportunidad, como ocurre con el artículo 71 superior, y mediando así disposición concreta y específica sobre el objeto de la entidad y el régimen al cual estarán sometidas y el tipo de aporte, lo procedente es la declaratoria de constitucionalidad de la disposición que autorice la creación de las personas jurídicas, como procederá a hacerlo en este caso". (Resaltado fuera del texto)*

La autorización no sólo comprende su creación y organización, sino que, conforme al artículo 4 del Decreto Ley comentado, alcanza la compra y venta de acciones, cuotas o partes de interés en sociedades y personas jurídicas sin ánimo de lucro ya existentes, cuyo objeto sea acorde con los propósitos listados por el artículo 2 del Decreto Ley. De igual manera, se permite la oferta de acciones, cuotas o partes de interés a otras personas públicas o privadas, sean socias o no.

En cuanto a la asociación entre entidades públicas, el artículo 9 del mismo Decreto-Ley 393 de 1991 dispone.

*"De conformidad con las normas generales la Nación y sus entidades descentralizadas podrán asociarse con otras entidades públicas de cualquier orden, para adelantar actividades científicas y tecnológicas, proyectos de investigación y creación de tecnologías, bajo las modalidades previstas en este Decreto."*

De una primera lectura de este artículo podría pensarse que, aunque la creación de sociedades de economía mixta tendría una autorización general en el campo de la ciencia y la tecnología contenida en el artículo 3 del Decreto-Ley 393 de 1991, no ocurriría lo mismo con las asociaciones entre entidades públicas pues el artículo 9 del mismo Decreto-ley menciona la aplicación de "las normas generales". Al respecto, debe entenderse que esta mención a las normas generales no se refiere a la autorización para la asociación, que contiene el Decreto-Ley, sino a que el resultado de dicha asociación debe atender a lo dispuesto en las normas generales sobre estructura del Estado que en el caso del Distrito corresponden a la Ley 489 de 1998 y al Acuerdo 257 de 2006.

A esta conclusión llegó el Consejo de Estado, Sala de Consulta y Servicio Civil, (Concepto 2259, 16 de febrero de 2016) al analizar la aplicación del Decreto 393 de 1991 para efectos de la creación de nuevas entidades:

*"-se concede autorización a la Nación y a sus entidades descentralizadas para crear y organizar con los particulares, sociedades civiles y comerciales, y personas jurídicas sin ánimo de lucro como corporaciones y fundaciones, para el cumplimiento de los propósitos señalados (artículo 3);*

*-también se autoriza a la Nación y a sus entidades descentralizadas para asociarse con otras entidades públicas de cualquier orden, para adelantar*

*actividades científicas y tecnológicas, proyectos de investigación y creación de tecnologías, de acuerdo con las modalidades referidas (artículo 9);”*

De conformidad con lo anterior, puede concluirse que las entidades del Distrito están autorizadas de manera general para concurrir en la creación de entidades destinadas al sector de la ciencia y la tecnología, bien sea en asociación con particulares o con otras entidades públicas.

Ahora bien, el artículo 132 del Acuerdo 761 de 2020, mediante el cual se adoptó el Plan de Desarrollo de Bogotá “un nuevo contrato social y ambiental para la Bogotá del siglo XXI”, autorizó la creación de la Agencia Distrital para la Educación Superior la Ciencia y la Tecnología (ATENEA) en los siguientes términos:

*“Se faculta a la Administración Distrital por el término de seis (6) meses a partir de la publicación del presente Acuerdo, para crear la Agencia Distrital para la Educación Superior, la Ciencia y la Tecnología, con autonomía administrativa, financiera y presupuestal, y para definir su naturaleza jurídica, patrimonio, funciones y adscripción o vinculación con la Secretaría de Educación Distrital y su relacionamiento con otras entidades distritales. Esta agencia se encargará de fortalecer, promover, financiar y propiciar oferta educativa del nivel superior, privilegiando la educación superior pública a través de las Instituciones de Educación Superior Pública, desde la educación media a la técnica, tecnológica y universitaria, en todas las modalidades, de articular la oferta educativa con la demanda laboral del sector privado, el sector público y las organizaciones sociales y culturales de la ciudad, así como de la promoción de la ciencia y la tecnología y la promoción de proyectos de investigación científica de grupos de investigación reconocidos por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación en el Distrito Capital.” (subrayado al transcribir)*

Como puede advertirse, el Concejo de Bogotá autorizó al Alcalde no sólo para la creación de la entidad sino para que al momento de su creación determinara las condiciones en la que esta entidad se relacionaría con otras entidades distritales, lo cual se materializó en el Decreto Distrital 273 de 2020 mediante el cual se crea ATENEA y se establecen sus funciones. En particular, resulta relevante lo señalado en el artículo 6, numeral 11 el cual incluye como parte de las funciones de ATENEA:

*“Suscribir convenios, asociarse o conformar esquemas asociativos con entidades públicas de cualquier nivel de gobierno o con personas de derecho privado, y efectuar las transferencias o aportes correspondientes, con sujeción a lo dispuesto en la Ley 489 de 1998, el Acuerdo 257 de 2006 y las demás normas legales que modifiquen, adicionen o regulen la materia.”*

A partir de esta esta función, ha de concluirse que, sin perjuicio de la autorización general contenida en el Decreto-Ley 393 de 2001, aplicable por mandato del Decreto-ley 1421 de 1993, ATENEA se encuentra autorizada para asociarse bajo figuras societarias y no societarias, sin que la referencia a la Ley 489 de 1998 y al Acuerdo 257 de 2006 impliquen la necesidad de obtener una autorización adicional, pues de lo contrario esta función resultaría inocua, haciendo además

incongruente la disposición contenida en el numeral 2.1 del artículo 7 del mismo Decreto Distrital 273 de 2020, en cuanto a que las acciones en sociedades en las que participe ATENEA hacen parte de su patrimonio.

#### 4.3.1.2 Selección del Tipo Societario

Tal como lo señalamos anteriormente, para la creación de una nueva entidad de naturaleza societaria es necesario no sólo contar con la autorización para la creación, sino suscribir los documentos que la incorporan, para lo cual es necesario primero definir el tipo societario que se pretende incorporar.

Puesto que la sociedad que se incorporaría tendrá vocación industrial y comercial, no sólo para el Distrito sino para un socio privado, han de considerarse únicamente los tipos de sociedades comerciales previstos en la Ley colombiana, descartando por lo tanto modalidades de asociación como la sociedad colectiva o en comandita de naturaleza civil. En la categoría de sociedades comerciales se encuentran las sociedades anónimas, las de responsabilidad limitada y las sociedades por acciones simplificadas.

En este análisis nos concentraremos en las Sociedad Anónima (SA) y en la Sociedad por Acciones Simplificada (SAS) toda vez que la sociedad de responsabilidad limitada si bien limita de manera general la responsabilidad de sus socios<sup>16</sup>, en las obligaciones de carácter laboral<sup>17</sup> y tributarias<sup>18</sup> de dicha sociedad sus socios responden de forma solidaria e ilimitada. Esta condición hace que este esquema societario resulte inadecuado para la vinculación de capital privado.

##### 4.3.1.2.1 *Sociedad Anónima*

Este tipo de sociedad es un vehículo jurídico apto y conveniente para la creación de una industria o de un proyecto de gran envergadura, el cual atrae personas que se asocian, no en virtud de su vínculo personal, sino en razón de la actividad económica que constituye el objeto social de dicha empresa. Cualquier persona puede ser accionista de ellas y la contribución inicial puede ser de industria o de capital, el cual puede ser en dinero o especie.

El capital se divide en títulos valores corporativos, o de participación, de igual valor (acciones), los cuales deben ser siempre nominativos. La sociedad anónima tiene como elemento fundamental la separación patrimonial entre la sociedad y los socios, tomando preponderancia el capital que estos aportan. Es así como el artículo 373 del código de comercio la denomina como “*la reunión de un fondo*

---

<sup>16</sup> Código de Comercio, artículo 353. “*En las compañías de responsabilidad limitada los socios responderán hasta el monto de sus aportes. En los estatutos podrá estipularse para todos o algunos de los socios una mayor responsabilidad o prestaciones accesorias o garantías suplementarias, expresándose su naturaleza, cuantía, duración y modalidades.*”

<sup>17</sup> Artículo 36 del Código Sustantivo del Trabajo.

<sup>18</sup> Artículo 794 del Estatuto Tributario.

*social suministrado por accionistas responsables hasta el monto de sus respectivos aportes”*

De conformidad con lo anterior, la responsabilidad de los socios se encuentra limitada incluso en lo que respecta a las obligaciones tributarias, para las cuales no existe solidaridad de los socios tal como se desprende de lo señalado en los artículos 793 y 794 del Estatuto Tributario que expresamente excluyen de esta condición “las sociedades anónimas y sus asimiladas”.

No obstante, existen ciertas excepciones a la responsabilidad limitada a los aportes otorgados a la sociedad, tal como ocurre en el caso regulado por el Art. 82 de la Ley 1116 de 2006, en el que se establece la responsabilidad civil del pago del faltante del pasivo externo de la empresa, en caso que la prenda común de los acreedores se desmejore debido al comportamiento doloso o culposo de socios, administradores, revisores fiscales y empleados<sup>19</sup>. Adicionalmente, la Corte Constitucional (Sentencia C-895-04) prevé el levantamiento del velo corporativo, y por ende, la responsabilidad solidaria de los socios con las obligaciones de la sociedad cuando ésta es utilizado por aquellos para defraudar los derechos de terceros.

Sobre el particular la Corte ha establecido:

*“Cuando se vulnera el principio de buena fe contractual y se utiliza a la sociedad de riesgo limitado no con **el propósito de lograr un fin constitucional válido, sino con la intención de defraudar los intereses de terceros, entre ellos, los derechos de los trabajadores, es que el ordenamiento jurídico puede llegar a hacer responsables a los asociados, con fundamento en una causa legal distinta de las relaciones que surgen del contrato social. Es entonces en la actuación maliciosa, desleal o deshonesto de los accionistas generadora de un daño para con los terceros, en donde se encuentra la fuente para desconocer la limitación de la responsabilidad y exigir de los socios la reparación del daño acontecido. Estas herramientas legales se conocen en la doctrina como la teoría del levantamiento del velo corporativo o “disregard of the legal entity” o “piercing the corporate veil” cuya finalidad es desconocer la limitación de la responsabilidad de los asociados al monto de sus aportaciones, en circunstancias excepcionales ligadas a la utilización defraudatoria del beneficio de la separación.”** (Negrilla fuera de texto).*

La sociedad anónima se constituye mediante contrato elevado a escritura pública en el cual se indiquen los aspectos mínimos concernientes a las personas que la constituyen, su nombre, objeto social, su capital autorizado, suscrito y pagado, sus órganos de administración y las facultades de sus representantes legales. Dicho proceso suele conllevar a que la constitución de una sociedad anónima tome un tiempo considerable, aún más cuando se tienen en consideración que para la

---

<sup>19</sup> Lo cual es aplicable a todas las formas societarias.



emisión de las acciones y el registro del capital pagado tengan que surtir proceso extensos.

La sociedad se puede constituir con un mínimo de cinco accionistas, sin que exista un límite de socios, a diferencia de lo que ocurre con las sociedades de responsabilidad limitada, las cuales tienen como límite veinticinco (25) socios<sup>20</sup>. No obstante, ningún socio podrá tener más del 95% de participación en el capital social<sup>21</sup>.

El capital de la sociedad está clasificado en tres tipos:

- a) **Capital autorizado:** correspondiente al monto máximo de capital que dicha sociedad podrá suscribir. Cualquier modificación del monto de capital autorizado deberá llevarse a cabo mediante la realización de una reforma estatutaria.
- b) **Capital suscrito:** correspondiente al monto del capital autorizado al cual cada socio se compromete a aportar. La totalidad del capital suscrito deberá ser por lo menos equivalente al 50% del autorizado.
- c) **Capital pagado:** el capital efectivamente desembolsado a la sociedad por parte de sus socios.

Como se desprende de lo anterior, no es necesario el pago del total de las acciones autorizadas para la constitución de la sociedad aunque por lo menos deberá suscribirse la mitad de este. Ahora bien, en cuanto al pago de las acciones suscritas, es necesario cancelar al menos la mitad de ellas al momento de suscripción y el saldo pendiente deberá ser pagado en no más de 1 año.

Todos los socios, sin importar el número de acciones que posean, tendrán derecho a participar en las deliberaciones de la asamblea general de accionistas y votar en ella, así como a recibir una parte proporcional de los beneficios sociales establecidos por los balances de fin de ejercicio. Podrán negociar libremente las acciones; podrán inspeccionar, libremente, los libros y papeles sociales y recibirán una parte proporcional de los activos sociales al tiempo de la liquidación y una vez pagado el pasivo externo de la sociedad.

Estas sociedades tienen tres tipos de órganos de administración y dirección:

- a) Un órgano de dirección, denominado asamblea general de accionistas, que deberá ejercer ciertas funciones consignadas en el Art. 420 del Código de Comercio, al igual que las que los estatutos sociales proclamen.

<sup>20</sup> Código de Comercio, artículo 356. “Los socios no excederán de veinticinco. Será nula de pleno derecho la sociedad que se constituya con un número mayor. Si durante su existencia excediere dicho límite, dentro de los dos meses siguientes a la ocurrencia de tal hecho, podrá transformarse en otro tipo de sociedad o reducir el número de sus socios. Cuando la reducción implique disminución del capital social, deberá obtenerse permiso previo de la Superintendencia, so pena de quedar disuelta la compañía al vencerse el referido término.”

<sup>21</sup> Artículo 457 del Código de Comercio.

- b) Un órgano de administración que se denomina la junta directiva, compuesta por no menos de tres personas, cada uno de las cuales tiene un respectivo suplente, de acuerdo con el Art. 434 del Código de Comercio. Las atribuciones de la junta deberán estipularse en los estatutos. De no ser establecidas, el Art. 438 del Código de Comercio establece como facultad de la junta el poder ejecutar o celebrar cualquier acto o contrato comprendido en el objeto social de la firma.
- c) El último cuerpo de la firma es un órgano de representación, cuya denominación es la del Gerente, quien tendrá en su cabeza la representación legal de la sociedad.

Las nuevas emisiones de acciones y la enajenación de las existentes no requieren formalización mediante escritura pública, siendo válido adelantar dichas actividades mediante simples actas de asamblea de accionistas, contratos de suscripción o documentos privados de transferencia, según sea el caso. Con ello se evita incurrir en los gastos que implican elevar los actos jurídicos a escrituras públicas, gastos que no se pueden ahorrar en las demás formas societarias (Arts. 301, 329, 330, 362 del Código de Comercio).

#### 4.3.1.2.2 Sociedad por Acciones Simplificada

Este tipo societario nace como consecuencia de la necesidad de generar empresas más flexibles, capaces de adaptarse a las condiciones del mercado, así como un incentivo a la formalización de las empresas, para lo cual se eliminan ciertas formalidades en su constitución y funcionamiento.

Tal como lo señala el artículo 3 de la Ley 1258 de 2008, la S.A.S.:

*“(...) es una sociedad de capitales cuya naturaleza será siempre comercial, independientemente de las actividades previstas en su objeto social. Para efectos tributarios, la sociedad por acciones simplificada se registrará por las reglas aplicables a las sociedades anónimas.”*

Los socios de dicha sociedad, al igual que lo que ocurre en las sociedades anónimas, tienen una responsabilidad limitada hasta por el monto de sus aportes y, como se desprende de la norma transcrita, al aplicársele las reglas de aquellas en materia tributaria, la excepción a la responsabilidad solidaria en materia de tributos y aduanas nacionales de que goza la sociedad anónima, le es aplicable a las S.A.S.

A diferencia de la sociedad anónima tradicional, las S.A.S. pueden constituirse por una sola persona, natural o jurídica. Sin embargo, puesto que la autorización derivada del artículo 9 del Decreto-Ley 393 de 1991 es para asociarse, en nuestro concepto no resulta viable la constitución de una nueva sociedad para el Proyecto mediante un único socio, requiriéndose en todo caso una pluralidad de entidades

del Distrito en el evento en que se opte por incorporar la sociedad antes de vincular el socio estratégico.

La organización social, tal como lo señala el artículo 17 de la Ley 1258 de 2008, determina que existe libertad para configurar la estructura orgánica de la sociedad, por lo tanto no es necesaria la constitución de la junta directiva, ya que el representante legal puede estar facultado para realizar las acciones que desempeñaría dicho órgano.

Otro elemento que materializa la libertad de organización de este tipo societario consiste en que no se requiere de pluralidad de socios para adelantar la deliberación y aprobación durante las asambleas que se realicen al interior de la sociedad<sup>22</sup>, ya que es perfectamente posible que haya un socio único.

Adicionalmente, en el artículo 24 de la ley, se establece libertad en cuanto a la determinación que pacten los accionistas sobre todo lo relacionado a las acciones, esto es, la compra o venta, el derecho de preferencia, o las restricciones al derecho de voto. Sin embargo, será necesario el nombramiento de un Revisor Fiscal<sup>23</sup> de la sociedad siempre que sus activos sean mayores a 5.000 salarios mínimos mensuales legales vigentes en Colombia.

A este tipo de organizaciones no se les aplican algunas de las prohibiciones que les son propias a otros tipos de sociedades<sup>24</sup>.

Respecto de los requisitos de constitución también las siguientes ventajas frente a los demás tipos societarios:

- Se creará mediante contrato o acto unilateral que conste en documento privado, inscrito en el Registro Mercantil de la Cámara de Comercio, en este caso de Bogotá. Lo anterior, salvo que el aporte de especie de alguno de sus accionistas sea un bien cuya transferencia de propiedad requiera escritura pública -por ejemplo, un predio- caso en el cual la sociedad deberá constituirse mediante el mismo instrumento.

---

<sup>22</sup> Ley 1258 de 2008, artículo 22. *QUÓRUM Y MAYORÍAS EN LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. "Salvo estipulación en contrario, la asamblea deliberará con uno o varios accionistas que representen cuando menos la mitad más una de las acciones suscritas. Las determinaciones se adoptarán mediante el voto favorable de un número singular o plural de accionistas que represente cuando menos la mitad más una de las acciones presentes, salvo que en los estatutos se prevea una mayoría decisoria superior para algunas o todas las decisiones. PARÁGRAFO. En las sociedades con accionista único las determinaciones que le correspondan a la asamblea serán adoptadas por aquel. En estos casos, el accionista dejará constancia de tales determinaciones en actas debidamente asentadas en el libro correspondiente de la sociedad."*

<sup>23</sup> Ley 40 de 1990 y Decreto 2020 de 2009.

<sup>24</sup> a) Exigencia de mayorías determinadas para aprobar la distribución de utilidades (art. 155 del Código de Comercio). b) Prohibición al administrador de adquirir nuevas acciones de la empresa mientras se encuentra en el cargo (art. 404 del código de comercio). c) Mayorías conformadas por familiares dentro de la junta directiva, en caso de estipularse junta directiva como órgano de gestión de la sociedad.



- El término de duración de la sociedad será indefinido si no se establece algo diferente en los estatutos.
- La posibilidad de no señalar un objeto social específico, entendiéndose si no se menciona nada al respecto, que podrá desarrollar cualquier actividad lícita.
- La posibilidad de definir características especiales sobre las acciones, tales como la existencia de acciones con dividendos preferenciales, con derecho de voto limitado o múltiple, entre otras. Esta característica puede ser de particular utilidad para definir ciertas prerrogativas de la o las entidades del Distrito que actúen como socios y que no necesariamente se relacionen con la proporción de capital.
- La posibilidad de tomar decisiones por parte de un socio siempre que su participación en la sociedad le permita configurar la mayoría correspondiente.
- Libertad para determinar el capital de la sociedad, así como la forma y el plazo para su pago, el cual no puede superar los dos años. Es decir que, a diferencia de las anónimas, no es necesario suscribir al menos la mitad del capital autorizado.
- Se requiere simplemente de la designación de un representante legal, quedando como potestad de la sociedad determinar la organización de la misma.

Considerando su flexibilidad, podemos concluir que la SAS resulta ser una estructura societaria adecuada para el proyecto, salvo que se requiera negociar acciones u otros valores en bolsa o mercado público, actividad que no es permitida para este tipo de sociedades. Ahora bien, si después de constituida la SAS se considerase útil la consecución de financiación a través del mercado de valores, la S.A.S puede ser transformada a S.A siempre que medie la decisión unánime de sus accionistas.

#### 4.3.1.3 Autorizaciones y conceptos para la creación

Puesto que la entidad a ser incorporada hará parte de la estructura del Distrito capital, habrán de cumplirse ciertos requisitos adicionales a los previstos en el derecho privado para la constitución de una sociedad.

De una parte, siguiendo lo previsto en el artículo 49 de la Ley 489 de 1998, debe contarse con la autorización del Alcalde Mayor para la creación de la nueva entidad. En esta, habrán de establecerse las entidades del Distrito que concurrirán al acto de creación, el tipo de sociedad seleccionado y su pertenencia al sector de ciencias y tecnología.

Por otra parte, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 20 del Decreto Distrital 140 de 2021, deberá obtenerse concepto favorable de la Dirección de Desarrollo Institucional de la Alcaldía Mayor respecto de la creación de la entidad y el documento que soporta tal decisión.

En lo que tiene que ver con su patrimonio y presupuesto, deberá obtenerse la viabilidad presupuestal expedida por la Dirección Distrital de Presupuesto.

Adicionalmente, habrá de obtenerse el concepto previo y favorable del Departamento Administrativo del Servicio Civil Distrital en cuanto a su planta de personal.

Finalmente, habrá de considerarse que para el pago de los aportes de capital a que se comprometan los socios que tengan la condición de entidades distritales, deberá contarse con el correspondiente certificado de disponibilidad presupuestal.

#### 4.3.1.4 Suscripción de los documentos de incorporación

Bajo la premisa que el modelo de sociedad seleccionado será la SAS, la suscripción de los documentos de incorporación se hará mediante documento privado, sin que el mismo requiera ser elevado a escritura pública. En el caso en que se opte por dar este paso con anterioridad a la vinculación del socio privado, ATENEA bien podría constituir la sociedad de consuno con otras entidades del Distrito.

#### 4.3.1.5 Selección del Socio

La selección del socio de las sociedades de economía mixta ha sido un tema de intenso debate. Hasta hace poco, existía cierto consenso en cuanto a que la legislación colombiana no prevé mecanismo alguno para la selección de socios privados, tal como lo indicó Colombia Compra Eficiente (Concepto 15130001385, 9 de marzo de 2015):

*“No existe regulación sobre el procedimiento de selección de los socios privados cuando se constituye una sociedad de economía mixta. Sin embargo, en aplicación del principio de selección objetiva, es conveniente que las Entidades Estatales adelanten un proceso competitivo para garantizar que el o los socios elegidos son la mejor opción para la ejecución del objeto social. Así, la Entidad Estatal debe establecer los criterios para identificar entre todos los posibles socios: (i) aquél que cumple en mejor forma y objetivamente las condiciones requeridas y, (ii) el procedimiento de selección a desarrollar.*

*Para esto, es necesario que la Entidad Estatal estudie el sector, los Riesgos, la naturaleza del proyecto y las condiciones para llevarlo a cabo.”*  
(subrayado fuera del texto original)

Esta misma línea de análisis había sido esgrimida por la Contraloría General de la Nación, tal como lo presentara el entonces Contralor General en el recuento de la transacción que terminó con la adquisición de una parte del capital de Colombia Telecomunicaciones por parte de Telefónica S.A. (Hernandez Gamarra, 2006). En efecto, el 30 de agosto de 2005, luego de analizar la celebración de un memorando de entendimiento entre Telmex y Colombia Telecomunicaciones para que el primero actuara como socio estratégico de la para entonces recién creada empresa estatal que reemplazara a Telecom, la CGR envió una comunicación de control de advertencia a la junta directiva de Colombia Telecomunicaciones en los siguientes términos:

*“Dada la magnitud de la operación, y por tratarse de negocios públicos con intervención de terceros, lo transparente hubiese sido una amplia convocatoria pública, que provocara una pluralidad de propuestas bajo unos términos de referencia claros, precisos y conocidos por todos los posibles interesados en igualdad de condiciones. Ésta ha sido la práctica usual en los procesos de negociación de activos públicos, que implica, además, una valoración previa de los bienes tangibles e intangibles involucrados en la transacción.*

*Ello contrasta con el hecho evidente de que se realizaron conversaciones directas con Telmex, excluyendo a otros potenciales participantes en un negocio de esta naturaleza.” (Subrayas fuera del texto original)*

Anexo al documento del control de advertencia, la CGR presentó su análisis sobre el MOU suscrito entre Colombia Telecomunicaciones y Telmex en el que se exponen algunos elementos adicionales por los que esta entidad consideraba que dicho MOU suscrito entre Colombia Telecomunicaciones y Telmex resultaba contrario a los principios de la contratación administrativa aun cuando el mismo contemplaba la posibilidad de que terceros presentaran propuestas. Al respecto, el ente de control señaló:

*“5. Las condiciones establecidas en la cláusula 4, numeral 4.2.4., segundo párrafo, para la oferta de terceros en este negocio conceden ventajas contrarias al principio de igualdad, a favor de Telmex y no contribuyen a la transparencia:*

- La exigencia al potencial oferente de tener un fondo líquido e incondicional de US\$50 millones constituye una severa barrera para otros interesados y por lo tanto una fuerte práctica restrictiva, máximo cuando tendrá que obtenerla en un plazo no superior a 30 días, mientras Telmex tuvo tiempo suficiente en el desarrollo de las conversaciones previas.*
- El plazo para presentar ofertas, 30 días, es muy corto para que terceros interesados puedan elaborarlas en una operación comercial tan compleja.*
- Existe un privilegio indebido para Telmex cuando se le permite hacer contrapropuestas frente a la oferta de un tercero, sin que éste tenga derecho*

*a replicarlas, es decir, no se establece una verdadera puja para establecer las condiciones del negocio. Al respecto se dice: “En todo caso, antes del cierre del negocio entre el tercero y Telecom, Telmex tendrá derecho a igualar las condiciones propuestas por dicho tercero, las cuales Telecom pondrá en conocimiento de Telmex oportunamente.” (subrayado fuera del texto original)*

Con posterioridad a esta comunicación de control de advertencia el gobierno anunció que no suscribiría el MOU con Telmex, procediendo posteriormente a abrir un proceso de subasta de las acciones de Colombia Telecomunicaciones que al final terminó ganando Telefónica S.A.

Es de resaltar que los argumentos presentados por el ente de control en ningún caso se refieren a la violación de una norma jurídica específica en la que se establezca el proceso para la selección del socio. Se trata de cargos que apuntan al no cumplimiento de los principios generales de la función pública y de manera general de la contratación administrativa.

Sin embargo, el Consejo de Estado modificó recientemente esta postura. Luego de analizar el proceso de selección de un socio para la creación de una sociedad de economía mixta, la Sección Segunda del Consejo de Estado (Sentencia 4251-15, 15 de noviembre de 2018) concluyó que al ser las sociedades un tipo de contrato, habrían de aplicarse las normas para la selección de contratistas para definir el socio privado más adecuado en una sociedad de economía mixta. Al respecto la corporación señaló:

*“En síntesis de lo anterior puede decirse entonces que el contrato de sociedad que se celebra entre el Estado y los particulares para la constitución de una SEM es un contrato estatal, pues en el mismo necesariamente debe estar presente una entidad del Estado e igualmente es susceptible de que en él se inviertan recursos públicos. En ese orden, a este contrato de sociedad deberá aplicársele el régimen jurídico de la contratación estatal, al que en las materias que no regula directamente, se le incorporan las disposiciones comerciales y civiles pertinentes.*

*Como se dijo, las normas relativas a la contratación estatal se refieren en su mayoría al procedimiento de selección de los contratistas del Estado. Estos, en virtud de lo consagrado en el artículo 2. ° de la Ley 1150 de 2007, deberán ser escogidos por regla general con arreglo a la modalidad de selección de licitación pública, y en el caso de las excepciones definidas en los numerales 2, 3 y 4 de dicha norma, a través de selección abreviada, concurso de méritos y contratación directa, respectivamente.” (Subrayas fuera del texto original)*

Esta nueva tesis del Consejo de Estado resulta discutible. Si bien en la legislación colombiana las sociedades son una forma de contrato -el artículo 98 del Código de Comercio así lo indica de manera expresa- el socio privado de una sociedad de economía mixta no es un contratista del Estado. Esto es particularmente relevante si se considera que los procedimientos previstos en el artículo 2 de la Ley 1150 de

2007 son para la selección de contratistas del Estado y no para la formación de cualquier contrato en el que intervenga una entidad pública.

Sin embargo, resulta adecuado atender a esta línea argumentativa no sólo porque el Consejo de Estado es la máxima autoridad en materia contencioso-administrativa, sino porque este fallo fue proferido con ocasión de la revisión de legalidad de un proceso disciplinario. En efecto, la conclusión del Consejo de Estado ante la ausencia de licitación pública para la selección del socio de una sociedad de economía mixta fue que el Alcalde del municipio que suscribió los documentos de constitución de la sociedad había cometido una falta disciplinaria gravísima y por lo tanto procedía su suspensión del cargo.

Ahora bien, considerando que el Consejo de Estado indica que para la selección del socio de una SEM ha de considerarse que la regla general es la licitación pública, salvo las excepciones que prevea la Ley, para lo cual invoca el artículo 2 de la Ley 1150 de 2007, en el que podrían encontrarse excepciones por razón de la materia o de las partes contratantes. Así, siguiendo la tesis del Consejo de Estado y considerando lo señalado en los literales d), h) e i) del numeral 4 del artículo 2 de la Ley 1150 de 2007, estarían sometidos al régimen de contratación directa los procesos de selección de los socios de las SEM destinadas al sector defensa, aquellas destinadas al sector servicios, a la producción de material artístico o a la venta y arrendamiento de bienes inmuebles.

También menciona el literal e) del numeral 4 del artículo 2 de la Ley 1150 de 2007 que los contratos para el desarrollo de actividades científicas y tecnológicas estarán sometidos al régimen de contratación directa que sin embargo no se desarrolla en el Decreto 1082 de 2015, que en el Título I de su Parte 2 se ocupa de la contratación estatal, sino en el Decreto-Ley 393 de 1991 y en el Decreto-Ley 591 de 1991, normas especiales del régimen de ciencia y tecnología.

El Decreto-Ley 393 de 1991 se ocupa de manera específica de las modalidades de asociación en materia de ciencia y tecnológica, esto es, de las sociedades (incluyendo las SEM) y los convenios especiales de cooperación, mientras que el Decreto-Ley 591 de 1991 se ocupa de manera general de los contratos para el fomento de la ciencia y la tecnología, salvo por la conformación de sociedades. En este contexto, siguiendo el criterio de especialidad, ha de acudirse inicialmente al Decreto-Ley 393 de 1991 para determinar el procedimiento de selección de los socios de una SEM dedicada a actividades científicas y tecnológicas. Este Decreto-Ley indica en su artículo 5 que las normas aplicables a este tipo de sociedades es el derecho privado, sin que se disponga de un procedimiento específico para la selección de los socios privados de las SEM.

Ahora bien, podría acudirse al artículo 8 del mismo Decreto que en efecto dispone ciertos requisitos para los convenios especiales de cooperación, forma alternativa de asociación para este sector. Al respecto, señala el mencionado artículo 8:

*“El convenio especial de cooperación, que siempre deberá constar por escrito, contendrá como mínimo cláusulas que determinen: su objeto,*

*término de duración, mecanismos de administración, sistemas de contabilización, causales de terminación y cesión.*

*Parágrafo. El convenio especial de cooperación no requiere para su celebración y validez requisitos distintos de los propios de la contratación entre particulares, pero exige su publicación en el DIARIO OFICIAL, pago del impuesto de timbre nacional, y apropiación y registro presupuestal si implica erogación de recursos públicos.*

Como puede advertirse, el artículo 8 del Decreto-Ley 393 de 1991 no impone requisito alguno para la selección de quienes se asocien con el Estado para el desarrollo de actividades científicas o tecnológicas mediante un CEC, aunque sí impone criterios posteriores a su celebración como la publicación en el Diario Oficial y apropiación presupuestal<sup>25</sup>.

Por su parte, el Decreto-Ley 591 de 1991 dispone en su artículo 4 que:

*“Los contratos de fomento de actividades científicas y tecnológicas a que se refiere el artículo 2° de este Decreto, se celebrarán directamente y sólo se requerirá para su validez el cumplimiento de los requisitos propios de la contratación entre particulares y de los especiales previstos en este Decreto y además apropiación y registro presupuestal, publicación en el DIARIO OFICIAL y pago del impuesto de timbre nacional, cuando a éste haya lugar.*

No impone este decreto requisito alguno para la selección de los contratistas, limitándose a establecer ciertas condiciones de los contratos a los que de manera específica se refiere entre los cuales, como advertimos anteriormente, no se encuentra el de sociedad. En lo que a los CEC se refiere, se concentra en las reglas aplicables al contenido de los convenios, sin referirse al proceso de selección.

De acuerdo con lo anterior, para la selección del socio privado de una SEM no se requiere acudir al mecanismo de licitación pública, ni a otro proceso de selección previsto en las normas de contratación estatal. Sin embargo, considerando que se trata del desarrollo de una transacción en la que se comprometerán recursos públicos, habrán de aplicarse los principios de la función pública previstos en el artículo 209 de la Constitución Nacional y los principios propios de la contratación estatal, atendiendo a lo previsto en el parágrafo 8 del artículo 2 de la Ley 1150 de 2007, adicionado por la Ley 2160 de 2021, el cual señala:

*“La modalidad de contratación directa prevista en el numeral 4 de este artículo deberá sujetarse a lo dispuesto en la Ley 80 de 1993 y sus modificaciones, o en los regímenes especiales de contratación, que disponen los requisitos jurídicos, técnicos y financieros; en todo caso teniendo en cuenta los principios de transparencia, responsabilidad, selección objetiva, economía, celeridad, imparcialidad, publicidad, eficacia y eficiencia.”*

<sup>25</sup> En la actualidad, la tarifa aplicable al impuesto de timbre es igual a cero



Lo anterior, nos obliga a retomar el concepto de Colombia Compra Eficiente citado al inicio de este numeral para concluir que, aun cuando la Ley permite que los socios de las SEM sean seleccionados de manera directa, sin más requisitos que los previstos en el derecho privado, dicha selección ha de hacerse de tal manera que se cumplan con los principios generales de la contratación y, por lo tanto:

- (i) La entidad desarrolle una etapa en la que estudie el mercado y las condiciones propias del mismo.
- (ii) Identifique los potenciales socios y desarrolle una aproximación a los posibles interesados.
- (iii) Evalúe las condiciones y riesgos de la transacción.
- (iv) Defina los requisitos y el procedimiento que permitirán la selección de una propuesta respecto de otra.
- (v) Acuda al mercado para la selección del socio estratégico.

En este punto debe señalarse que ATENEA cuenta en su Manual de Contratación con un procedimiento para la celebración de contratos de ciencia y tecnología sometidos a las reglas del derecho privado, que, siguiendo la misma línea expuesta en este numeral, se propone cumplir con los principios de la función administrativa previstos en el artículo 209 de la Constitución y aquellos que gobiernan la contratación administrativa.

De acuerdo con el Capítulo 4 de este manual, debe surtirse una fase previa e interna, consistente en la solicitud de contratación en la que debe constar los antecedentes de la transacción para posteriormente aplicar algunos de los tres mecanismos de selección previstos para este tipo de contratación, los cuales corresponden a la contratación con lista corta, convocatoria abierta y acuerdos marco.

Este último resulta ajeno al proceso para la selección de un socio estratégico, en tanto se orienta a seleccionar proveedores para la adquisición recurrente de bienes o servicios. En cuanto a la convocatoria abierta, se prevé para la participación de todo tipo de interesados, mientras que la selección mediante lista corta parte de la identificación previa de por lo menos tres proponentes idóneos.

De conformidad con lo anterior, de ser ATENEA quien se asocie con el privado a través de una SEM, el mecanismo de lista corta parecería el más adecuado para adelantar la selección de un socio estratégico, sin perjuicio de que se desarrolle un procedimiento *ad-hoc* para la selección de socios estratégicos y se adopte como parte del manual de contratación.

Por su parte, el manual de contratación de la SDS adoptado en el año 2021 carece de procedimiento para la celebración de contratos de ciencia y tecnología, no obstante, en su numeral 12.1.7.4 incluye este tipo de contratos en la categoría de contratación directa.

#### **4.3.2 Convenios Especiales de Cooperación**

De conformidad con los artículos 1.2 y 6 del Decreto Ley 591 de 1991, la ejecución de actividades científicas y tecnológicas, proyectos de investigación y creación de tecnologías, puede asimismo tener lugar a través de la celebración de CEC, que no implican la creación de una nueva persona jurídica, sino que se concretan en el aporte de recursos de distinto tipo para facilitar, fomentar, desarrollar o alcanzar en común, algunos de los propósitos señalados por el artículo 2 del mismo Decreto.

Estos convenios se someten a las siguientes reglas previstas en el artículo 7 del Decreto-Ley 393 de 1991, que se acercan particularmente a las características que la doctrina ha fijado para los convenios de asociación a riesgo compartido o *joint ventures*, a los cuales nos referiremos más adelante al analizar el MOU suscrito con Walvax:

- No existirá régimen de solidaridad entre las partes, asumiendo cada una de estas las obligaciones asignadas por el convenio.
- La propiedad de los resultados y derechos obtenidos debe ser precisada.
- Las obligaciones contractuales, especialmente las laborales deben ser claramente definidas.
- El manejo de los recursos podrá realizarse por encargo fiduciario u otro sistema de administración
- El régimen legal del convenio será el derecho privado<sup>26</sup>.

En cuanto los requisitos formales, el artículo 8 indica que el convenio deberá constar por escrito, contener cláusulas que al menos determinen el objeto, duración, mecanismos de administración, sistemas de contabilización, causales de terminación y cesión. Precisa el parágrafo que su celebración y validez no requiere requisitos distintos de los propios de la contratación entre particulares, pero exige su publicación en el Diario Oficial, pago del impuesto de timbre nacional, y apropiación y registro presupuestal, si implica erogación de recursos públicos.

Las normas comentadas fueron declaradas exequibles por la Sala Plena de la Corte Constitucional (Sentencia C-316-95).

En cuanto a la selección del socio del CEC, reiteramos lo señalado en el numeral 4.3.1.5 de este documento, que resulta aplicable en lo que se refiere a la contratación directa en materia de ciencia y tecnología.

---

<sup>26</sup>A este respecto, cabe destacar que el Consejo de Estado estimó que el régimen de derecho privado guarda armonía con los artículos 13 y 40 de la Ley 80 de 1993, según los cuales las estipulaciones de los contratos estatales serán las previstas por las disposiciones comerciales y civiles pertinentes según su objeto y naturaleza, salvo por lo expresamente regulado en la ley de contratación pública y en las normas especiales en materia de ciencia y tecnología (Decretos Ley 393 y 591 de 1991). Consejo de Estado. Sala de lo Contencioso Administrativo. Sección Tercera. Consejera Ponente: Ruth Stella Correa Palacio. Bogotá, D.C., once (11) de febrero de dos mil nueve (2009)

## 4.4 ANÁLISIS DE LA APROXIMACIÓN AL MERCADO

Para el análisis de la aproximación que la SDS hizo al mercado con anterioridad a la presente Consultoría, nos basamos exclusivamente en lo señalado por los funcionarios de la SDS durante la reunión de inicio de la consultoría y en la información contenida en el correo electrónico enviado por Carolina Gómez el 22 de julio de 2022 y en las copias de los mensajes de WhatsApp remitidas ese mismo día.

Las referencias a reuniones y documentos se soportan en todos los casos en correos y archivos electrónicos suministrados por la SDS, los cuales han sido organizados de acuerdo con el Anexo 1 de este documento.

### 4.4.1 Introducción

De acuerdo con lo señalado en la reunión de inicio de la consultoría, se entiende que el primer mercado relevante definido por la SDS apuntó a las cinco entidades que para inicios del año 2021 contaban con vacunas para el COVID 19 completamente desarrolladas, esto es: AstraZeneca (Reino Unido), Moderna (EE.UU.), Pfizer-BioNTech (EE.UU. y Alemania), Sinovac (China) y el Centro Chumakov (Rusia).

Entre estas entidades, fueron descartadas Moderna y Pfizer-BioNTech, considerando que la vacuna por ellos producida corresponde a tecnología mRNA, que el Distrito no consideraba como parte del proyecto.

Adicionalmente, la SDS solicitó a la oficina de relaciones internacionales de la Alcaldía Mayor el contacto con las embajadas de India, China y Cuba para explorar oportunidades con otros productores de vacunas que, aunque no hubieran completado el proceso de investigación y prueba de sus vacunas contra el COVID, estuvieran en proceso de terminarlo. Así mismo, la SDS acudió a otros laboratorios con estas características mediante contacto directo con sus representantes.

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en este proceso de acercamiento al mercado por parte de la SDS.

### 4.4.2 AstraZeneca

En el mes de marzo de 2021 la Alcaldesa Mayor de Bogotá envió una comunicación a Peter Overheu, presidente del clúster andino de AstraZeneca, manifestando su interés en explorar una posible asociación con esta farmacéutica. Al respecto señala la comunicación:

*“Bogotá está Interesado en celebrar un acuerdo con AstraZeneca para recibir transferencia de tecnología y fabricar las vacunas en la ciudad en beneficio global. El propósito de esta carta es manifestar nuestra voluntad y dar inicio al proceso que nos permita establecer las condiciones de dicho*

*acuerdo, que podría darse, entre otras posibilidades, en el marco de una compra directa de dosis por parte del Distrito Capital.”*

Al respecto, figura en los registros una cita para una reunión por MS Teams entre funcionarios de la SDS y Allan Aldana, funcionario de AstraZeneca.

#### **4.4.3 Vacuna Sputnik V**

De acuerdo con correo electrónico del 12 de marzo de 2021, el primer contacto con la embajada de la Federación Rusa se haría en marzo de 2021, mediante comunicación de la Alcaldesa Mayor de Bogotá al embajador de la Federación Rusa en Colombia.

Como respuesta a esa comunicación, la embajada rusa puso a la SDS en contacto con el Instituto de Investigación Científica de Vacunas y Sueros de San Petersburgo (IICVSSP) y con el Instituto Latinoamericano de Biotecnología Mechnikov, filial latinoamericana del IICVSSP con sede en Nicaragua.

Entre los meses de abril y mayo la embajada rusa hizo llegar a la SDS información sobre el IICVSSP y el Instituto Mechnikov con el propósito de acordar una reunión entre la SDS y estos dos institutos. En correo de 8 de junio de 2022, la SDS manifestó a la oficina de relaciones internacionales de la Alcaldía su disposición de realizar la reunión con los mencionados institutos, pero advirtió que estas entidades posiblemente no serían el contacto adecuado. Al respecto señala esta comunicación:

*“Adicionalmente, nos enviaron un folleto de ese instituto con el pipeline de investigación, en donde no aparecen vacunas para COVID.*

*En este sentido, la reunión sería más protocolaria, dado que es lo que ofreció la embajada, pero no pareciera que ese instituto pudiera ser de utilidad para nuestro proyecto.*

*1) Queremos hablar de nuestro proyecto de producción local de vacunas y biológicos y ver si hay algún campo en el que pudiéramos colaborar.*

*2) Nuestro interés principal son vacunas para COVID*

*3) Queremos saber si en su pipeline hay alguna vacuna para COVID, qué plataforma tecnológica utiliza y en qué fase de desarrollo está*

*4) Entender si ellos estarían dispuestos a hacernos transferencia tecnológica de una vacuna para COVID*

*5) Que nos cuenten un poco más de su proyecto en Nicaragua y si involucra fabricación de vacunas y otros biológicos”*

Se entiende que la SDS solicitó reconducir el contacto en Rusia hacia alguno que permitiera explorar la posibilidad de producir la vacuna Sputnik V en Colombia.

Como consecuencia de lo anterior, el 18 de junio de 2021 la Alcaldesa Mayor de Bogotá envió una comunicación al embajador de la Federación Rusa en Colombia solicitándole su apoyo para contactar el Centro Chumakov de la Academia de Ciencias Rusa, con el fin de explorar mecanismos de cooperación para transferir

la tecnología necesaria para producir vacunas contra el COVID. Añade la mencionada comunicación:

*“Desde la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá hemos venido adelantando las gestiones pertinentes para involucrar a la industria farmacéutica local en este proceso, y disponemos de recursos para apoyar la futura producción de vacunas. Estamos en el proceso de formalizar una alianza con dos empresas locales: la primera es la única empresa en Colombia que cuenta con la infraestructura apropiada para hacer vacunas; la segunda es la empresa líder en el mercado colombiano de productos inyectables estériles, que además produce su propio vidrio y exporta a varios países de Latinoamérica.”*

El 4 de junio de 2021, la SDS envió un correo a Valeri Doronin del Russian Direct Investment Fund (RDIF), fondo soberano de Rusia que se encarga del manejo comercial de la vacuna Sputnik V<sup>27</sup>. En este caso, también se hizo referencia a la eventual alianza con compañías farmacéuticas locales que facilitarían el desarrollo de la vacuna. Al respecto, señala el correo electrónico:

*“We are seeking to get technology transfer from companies that have already developed or are in the final stages of developing a COVID vaccine.*

*We are in the process of formalizing an alliance with two private local companies: Limor which currently produces vaccines for animals and is the only private company in the country with the facilities to produce vaccines; and Vitalis, one of the biggest generic producers in the country and the market leader in the production of sterile injectables. Vitalis has presence in other countries in the Latin American region. Vitalis is currently able to perform fill and finish of any vaccine. Vitalis also produces its own glass.”*

En respuesta a esta comunicación, el 15 de junio de 2021 el RDIF remitió un checklist para determinar si las plantas propuestas por el Distrito eran aptas para la producción de la vacuna, la cual la SDS remitió a Vitalis para su diligenciamiento.

El 19 de junio de 2021 Vitalis dio respuesta a la SDS sobre el check list enviado por el RDIF, indicando que sus instalaciones no cumplían con los requisitos requeridos por el Fondo. Al respecto señala el email:

*“Piden información muy específica pero que debe ser ya del proyecto mencionado no de lo actual como es el caso del SITE MASTER FILE. A mi modo de ver el cuestionario del Full Cycle es para diligenciarse en la fase siguiente del proyecto, porque por ejemplo solicita listados de equipos que obviamente a hoy no se tienen.*

*Te adjunto acta de GMP actual, pero como te comenté, aunque a hoy estamos operando con extensión de esta certificación debido a la pandemia, estamos próximos a recertificarnos en informe 32 ante Invima.”*

<sup>27</sup> Al respecto ver: [https://www.rdif.ru/Eng\\_COVID-19/](https://www.rdif.ru/Eng_COVID-19/)

Mediante correo del 7 de julio de 2021, el RDIF expresó algunas reservas respecto de las plantas propuestas por el Distrito. En cuanto a las instalaciones de Limor, indicaron que debería rediseñarse la planta íntegramente para pasar de la producción de biológicos para animales a la producción de la Sputnik V. En cuanto a Vitalis, indicaron que el sistema de llenado de esta planta era “clásico” lo que implicaba el llenado de los dos componentes de la vacuna en un mismo cuarto, para lo cual requerían claridad sobre el proceso de limpieza que garantizara que no habría contaminación cruzada. También manifestaron preocupación sobre la desinfección de ropa y la ventilación.

El 13 de julio de 2021 la SDS solicitó adelantar una reunión con el RDIF, lo cual fue aceptado por el Fondo quien además solicitó el concepto de Vitalis sobre algunos aspectos adicionales a los mencionados en el check list y relacionados con las preocupaciones manifestadas el 7 de julio. Esta reunión se llevó a cabo el 22 de julio de 2021.

De acuerdo con lo comentado por el Cliente en la reunión de inicio, entendemos que verbalmente indicaron al Distrito que no estarían interesados en continuar explorando una potencial colaboración.

#### **4.4.4 Cuba**

El 1 de julio de 2021 la Alcaldesa Mayor de Bogotá envió una comunicación al embajador de la República de Cuba en Colombia solicitándole su apoyo para contactar Instituto Finlay de Vacunas y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, con el fin de explorar mecanismos de cooperación para transferir la tecnología necesaria para producir vacunas contra el COVID. El texto de la comunicación es idéntico al enviado al embajador de la Federación Rusa el 18 de junio de 2021.

El 14 de julio de 2021 el embajador de la República de Cuba dio respuesta a esta comunicación declinando la invitación a explorar una posible colaboración:

*“(…) me puse en contacto con la empresa que agrupa a ambos centros científicos y le expresé su solicitud, cual es el mecanismo definido para nosotros hacer conocer de los intereses que se puedan presentar alrededor de los candidatos vacunales cubanos.*

*En el día de ayer me respondieron que esas dos entidades están inmersos en estos momentos en la producción de las vacunas para inmunización de nuestra población, así como en la satisfacción de algunos compromisos ya adquiridos, lo que redundo en una limitación de recursos humanos que les impide asumir nuevos compromisos por el momento.”*



#### 4.4.5 México

El caso de México no se refiere a una potencial cooperación con una empresa productora de biológicos, sino al intercambio de información sobre la producción de las vacunas existentes.

En efecto, el 3 de mayo de 2021 la Secretaría de Relaciones Exteriores de México remitió a la Alcaldía de Bogotá información básica sobre las vacunas que estaban autorizadas en México, junto con un modelo de MOU y de NDA para profundizar el intercambio de información.

En la información recibida no se encuentra avance adicional sobre intercambio de información con México.

#### 4.4.6 Reithera

El 19 de julio de 2021, por medio de un correo electrónico, Cécile Jacoby puso en contacto a la SDS y a Claudio Panzarella (miembro de Reithera).

La SDS se comunicó con Reithera el 6 de septiembre de 2021 y reiteró el interés de la ciudad de Bogotá en la ejecución del Proyecto y preguntó si la vacuna fue incluida en la “prueba de solidaridad”.

De las comunicaciones cruzadas entre las partes (22 de septiembre de 2021) entendemos que se habría explorado la posibilidad de desarrollar un estudio clínico.

La SDS le remitió a Claudio Panzarella el documento “Carta Reithera”, en el que explica que el Proyecto surge ante la necesidad del Distrito de contar con independencia para garantizar la inmunización contra el COVID 19 y otro tipo de virus. El modelo de negocio propuesto consiste en que el Distrito ayude a Reithera en la obtención de las aprobaciones regulatorias, instalaciones y aprobaciones de la vacuna, y la financiación de 1,000 a 2,000 participantes de los ensayos de fase III; a cambio, el Distrito propone una transferencia tecnológica con el fin que Bogotá pueda producir vacunas.

No se evidencian reuniones o discusiones posteriores entre las partes.

#### 4.4.7 Sinopharma

El 6 de abril de 2021, vía correo electrónico Huiqiang Cao remite dos formularios de participación del seminario sobre *“planificación de la inmunización y cooperación en materia de vacunas para países en desarrollo”*, llevado a cabo del 31 de marzo al 6 de abril de 2021. Adicionalmente se adjuntan las presentaciones y enlaces a las grabaciones del seminario.

Por medio de correo electrónico del 7 de junio de 2021, la SDS se comunicó con Sinopharma para presentar la iniciativa. En dicha comunicación, la SDS expresa

que cuentan con dos posibles socios locales, a saber, Limor y Vitalis, y que el principal objetivo del Proyecto es obtener la transferencia de tecnología por parte de alguno de los desarrolladores de la vacuna contra el COVID 19.

Sinopharma dio respuesta el 16 de junio de 2021, indicando que por el momento sería idóneo iniciar con una vacuna terminada en lugar de realizar una transferencia tecnológica. Como resultado de dicha comunicación, las partes tuvieron una reunión vía Zoom el 23 de junio de 2021.

El 29 de junio, Sinopharma solicitó que se remita una comunicación formal a la embajada china en Bogotá, y el envío de las presentaciones discutidas en la llamada del 23 de junio, a lo cual la SDS dio respuesta el 30 de junio. No se evidencia conversación adicional referente a la iniciativa del Distrito.

De otra parte, el 2 de diciembre de 2021 Sinopharma solicitó información respecto a un agente comercial o vehículo corporativo en el país, motivo por el cual la SDS contactó a InvestBogotá.

#### **4.4.8 Sinovac**

A partir de una reunión sostenida entre la SDS y Butantán la semana del 28 de junio al 3 de julio de 2021<sup>32</sup>, la Secretaría le solicitó a esta compañía, mediante correo electrónico del 6 de julio de 2021, ponerse en contacto con Sinovac para sostener una reunión y explorar alternativas de colaboración entre Sinovac, Butantán y el Distrito.

Se desconoce si continuaron las comunicaciones con Butantán. El 14 de julio de 2021, Tiago Rocca (miembro de Butantán) le confirma a la entidad la recepción de la documentación enviada sobre lo adelantado por Bogotá con Limor y Vitalis y solicita información adicional sobre la alineación del Ministerio de Salud con el proyecto discutido en cabeza de Bogotá. En concreto, requieren información sobre cómo sería la relación del Ministerio con el proyecto.

En correo electrónico del 17 de diciembre de 2021 de la SDS, se menciona una reunión sostenida con Sinovac, en la cual esta compañía le solicitó al Distrito enviar una propuesta.<sup>33</sup>

La SDS planteó que el Distrito estaría listo para contribuir con 17 millones de dólares en el primer año, con posibilidad de ampliar dicho presupuesto en los años siguientes, y que existen 3 lotes disponibles que cumplen con los estándares que mencionan haber enviado Sinovac, La SDS expresó interés en vacunas COVID-19, al igual que la producción de otras vacunas del portafolio de Sinovac que estén incluidas en el plan de vacunación nacional, e indicó que podría contribuir al Proyecto con otros aportes, entre ellos: autorización ante el INVIMA, asuntos regulatorios, registro de compras de vacunas para Bogotá. Se describe una transferencia de tecnología para producir vacunas en Bogotá, inicialmente como *fill-and-finish*, y finalmente produciendo a granel el principio activo (bulk).

El 5 de enero de 2022 Sinovac indicó que están a la espera de la respuesta de un nivel directivo superior. En agosto de 2022 Sinovac envió una propuesta, en donde proponen crear una compañía con participación del Distrito, o un joint venture, bajo las siguientes consideraciones:

- Las participaciones dependerán del capital aportado.
- De acuerdo a sus estudios de factibilidad, estiman que se necesitan alrededor de 150 - 170 millones de dólares para construir una instalación para la manufactura de biológicos en Bogotá, sin incluir gastos de investigación y desarrollo (research & development – R&D). Al respecto, señalan que, considerando con la propuesta hecha por el Distrito, según la cual aportarían 17 millones de dólares el primer año y adicionar dicho presupuesto posteriormente, Bogotá podría tener con una participación del 10% a 20% en la asociación. Mencionan una dirección de tres representantes, dos de Sinovac, y uno del Distrito.
- El objetivo de las instalaciones sería la producción de un portafolio que incluye producción de fraccionamiento de plasma, llenado y empaquetado de vacunas, producción al granel del principio activo, depósito de productos farmacéuticos y médicos, salas de animales, control de calidad e instalaciones de apoyo a la producción, distribución y comercialización de productos de alta calidad.
- El área para construir las instalaciones deberá tener al menos 60,000 m<sup>2</sup> de superficie de suelo. Los tres lotes propuestos por el Distrito pueden ser tenidos en cuenta, pero que también cuentan con otras alternativas en la ciudad.
- La capacidad de producción de las instalaciones propuestas es de hasta 50-100 millones de dosis de vacunas por año, 30,000 litros de plasma fraccionado por año para producir productos hemoderivados, en el cual el Distrito deberá tener un rol protagónico para las negociaciones con los bancos de sangre que pertenecen a la ciudad para lograr tener acceso al plasma no procesado de la ciudad, y otros productos farmacéuticos para distribución como primera opción de Bogotá, pero con capacidad para otros países.
- Sinovac propone producir en la ciudad de Bogotá 6 vacunas: COVID, Influenza, Varicela, Neumococo, sIPV y Hepatitis A, aunque existe la posibilidad de escoger entre sus 27 opciones en Pipeline o en pruebas clínicas. También proponen 8 hemoderivados en un proceso de dos etapas, la manufactura de biológicos, e investigación y desarrollo para vacunas y nuevas drogas. Este último programa incluye investigación científica básica, en nuevas vacunas, en enfermedades infecciosas, nuevas líneas celulares, nuevos adyuvantes, y otros. Manifiestan estar abiertos a contribuir al desarrollo de las capacidades de investigación y desarrollo farmacéutico en Bogotá y Colombia, transferido conocimientos y apoyo para el diseño y

construcción de laboratorios, la adquisición e instalación de equipos experimentales y la formación de técnicos experimentales.

- Sinovac transferiría a sus colaboradores colombianos el *know-how* de la construcción y operación de las instalaciones para producir biológicos, al igual que cómo producir vacunas y hemoderivados. Como es planteado, incluye múltiples actores locales, como constructores, empleados, y personas para entrenar a través de sus programas formales, junto con el SENA e incluso a través de becas en universidades e institutos de investigación, para el *know-how* de la producción, procesos científicos, control de calidad, realización de pruebas, y otros. Estiman reclutar 40 a 50 empleados locales para la construcción de la planta, y más de 100 para la operación de la misma.
- La transferencia del *know-how* a los empleados colombianos y demás personas necesarias para la **producción de vacunas** sería responsabilidad de Sinovac. También, sería responsable de los procesos de producción, alineado con las necesidades de las partes. El Distrito sería responsable de compartir la estrategia y las necesidades de vacunas en la ciudad con el fin de anticipar *stock*, pandemias, y otros factores relevantes a la demanda de vacunas, y de preparar a la empresa para poder apoyar al país en sus programas de salud pública. También sugiere que Bogotá debería encargarse de apoyar, guiar y proponer alternativas para obtener la certificación de buenas prácticas en la manufactura ante la autoridad competente, y asesorar en la estrategia regulatoria para lograr la autorización de comercialización de los productos en el país.
- Respecto de los **hemoderivados**, Sinovac proponer ser el responsable de contar con la materia prima necesaria para elaborar dichos productos, durante la primera etapa del plan, momento en el cual, el gobierno distrital sería responsable de facilitar el proceso de importación, envío y registro de esa materia prima y la droga final, que será de uso doméstico y exportación. A su vez, el Distrito sería responsable de todo lo relacionado a normativa aplicable, y de aportar recomendaciones.

#### 4.4.9 Bharat Biotech

La embajada de India en Colombia facilitó información de contacto de Bharat Biotech International Limited el 23 de junio de 2021, en respuesta a una carta que habría sido enviada el 22 de junio de 2021 por la Alcaldesa Mayor. Posteriormente, el 25 de junio de 2021 la SDS hizo un acercamiento mediante correo electrónico, indicando entre otros, que estaban interesados en celebrar una asociación público-privada con ellos y con farmacéuticas locales y privadas, concretamente Limor y Vitalis. Afirman estar buscando transferencia de tecnología de vacunas COVID que estén terminadas o en sus etapas finales, lo cual cumple su vacuna COVAXIN, respecto de la cual propusieron un modelo que empezara como *Fill-and-finish* y terminara con una transferencia de tecnología en la cual se produjera al granel el principio activo en Bogotá. Para avanzar, se invitó a fijar una reunión.

En correo electrónico del 01 de julio de 2021 Bharat Biotech manifestó interés en explorar las posibilidades para el proyecto propuesto, mediante una reunión con la entidad, al igual que con el Ministerio de Salud de Colombia. Posteriormente, la SDS remitió documentación sobre sus avances con Limor y Vitalis, mediante correo electrónico del 9 de julio de 2021 e insistió en llevar a cabo una reunión.

El 6 de septiembre de 2021 Bharat manifestó que se encontraban trabajando con Avalon Pharma para la introducción de su vacuna COVAXIN a Colombia y preguntaron sobre la posibilidad de una reunión explicativa con el Ministerio de Salud.

Ante esto, mediante correo del 7 de septiembre de 2021 la Secretaría describe que la posible asociación podría incluir participación y financiación de ensayos clínicos, aprobaciones regulatorias, conversaciones con el INVIMA, *fill-and-finish*, la producción al granel del principio activo o cualquier otra actividad requerida para la producción de esta en Bogotá, al igual que invertir con capital. A su vez, el 8 de septiembre ofrecieron varias opciones horarias para realizar la reunión.

Finalmente, el 15 de septiembre de 2021 Bharat Biotech manifestó que ha destinado una alta suma de recursos para la expansión de su producción de capacidades de COVAXIN en India y que ya se encuentran trabajando en el registro e introducción de la vacuna en Colombia, por lo cual no encuentran conveniente seguir con el proyecto.

#### **4.4.10 Conclusión de la Aproximación al Mercado**

La aproximación al mercado que hasta ahora ha sido realizada por la SDS es un paso relevante para el conocimiento profundo de las condiciones del mercado farmacéutico y, especialmente, del mercado de producción de vacunas contra el COVID-19.

Esta aproximación al mercado, junto con los resultados de esta primera fase de diagnóstico desarrollada como parte de esta consultoría, permitirán pasar rápidamente a una fase de selección del socio estratégico en la cual se combinarán los criterios del portafolio seleccionado la SDS y ATENEA, con los criterios que se definan en cuanto a experiencia y capacidad técnica del socio estratégico.

Sin embargo, esta aproximación que al mercado ha hecho la SDS no puede ser considerada como un procedimiento de selección del socio estratégico, considerando los criterios señalados en la sección 4.3.1.5 y especialmente por las siguientes razones:

##### **4.4.10.1 Inexistencia de Condiciones de la Asociación**

La comunicación remitida por la Alcaldesa manifiesta la intención del Distrito de Bogotá de asociarse con una entidad para el desarrollo de un proyecto de una

fábrica de vacunas, pero no indica las condiciones que determinarán que el Distrito se decante por una u otra propuesta.

Incorporar reglas claras para seleccionar una propuesta es esencial en cualquier proceso de selección para cumplir con los principios de selección objetiva y de transparencia, pues lo que indican los principios de la contratación pública es que, aun en aquellos casos en los que el derecho privado es aplicable, la selección no ha de ser caprichosa o arbitraria. En todos los casos ha de sustentarse de manera objetiva las razones por las cuales una opción resulta preferible para el Estado respecto de otra.

#### 4.4.10.2 Portafolio como parte de los Criterios de Selección

La comunicación remitida por la Alcaldesa se limita a mencionar el interés del Distrito de producir una vacuna para el COVID-19, sin hacer mención a otros biológicos. A estas alturas, resulta claro que la intención del Distrito es la de producir un portafolio de vacunas consistente en una vacuna COVID-19 basada en la tecnología de adenovirus, junto con una vacuna contra el neumococo y una vacuna DPT.

Siendo este el portafolio definido por la SDS para el proyecto de vacunas resulta necesario que en las condiciones de asociación que se les planteen a los interesados en el proyecto se les indique que este será el portafolio que deberá producirse y, por lo tanto, los potenciales interesados serán únicamente aquellas empresas que estén en condiciones legales y tecnológicas de producir este tipo de vacunas y de transferir al Distrito la tecnología para hacerlo.

#### 4.4.10.3 Variación de los Supuestos de Asociación

En la comunicación remitida por la Alcaldesa se indica que la asociación se haría de manera conjunta con empresas del sector farmacéutico local. Sin embargo, de acuerdo con las conversaciones adelantadas con la SDS, ese no sería el supuesto de la asociación en estos momentos para el Proyecto, en tanto lo que se contempla en la actualidad es una asociación directa con el socio estratégico sin vincular otros particulares.

#### 4.4.10.4 Validación de Condiciones Jurídicas

Durante la aproximación al mercado se tuvo contacto con funcionarios de diferentes empresas que, sin embargo, en ningún caso demostraron contar con la capacidad para adoptar decisiones por la empresa para la cual trabajan. Si bien esto es perfectamente normal durante el estudio de mercado, no resulta adecuado para un proceso de selección en el que todos los representantes de los Interesados deben acreditar estar en capacidad de demostrar que se encuentran en condiciones de obligar a las sociedades que representan, y que estas sociedades tienen capacidad jurídica para desarrollar la transacción propuesta.



#### 4.4.10.5 Aproximación Asimétrica

La aproximación efectuada con los diferentes actores no tuvo el mismo inicio en todos los casos, ni se desarrolló sobre las mismas bases. En efecto, aunque en la mayoría de los casos los contactos con los posibles socios estratégicos se dieron a partir de una comunicación enviada por la Alcaldesa mayor -las cuales comparten idéntico texto-, en otros casos la aproximación se inició por otros canales. En efecto, puede advertirse que en los casos de Reithera, el RDIF y Walvax las conversaciones no se inician con ocasión de la comunicación de la Alcaldesa sino de contactos directos de la SDS.

Esta asimetría no comporta problema alguno cuando se trata de un estudio de mercado. En efecto, el uso de uno u otro canal resulta prácticamente irrelevante cuando lo que se pretende es conocer el posible interés de los actores en la transacción propuesta por el Distrito. Sin embargo, cuando se trata de un proceso de selección, el principio de igualdad obliga a que los pasos previstos para cada uno de los interesados sean idénticos y, especialmente, en todos los casos tenga inicio en la entidad que dará origen a la asociación.

### 4.5 MOU CON WALVAX

La SDS celebró un memorando de entendimiento para cooperación estratégica con Walvax (en adelante el “Memorando” o “MOU”), con el propósito de expresar la voluntad de las partes de entrar en una asociación, en la que ambas partes cooperen para desarrollar, fabricar y comercializar ciertos productos biológicos en Bogotá y Colombia.

A continuación, se presenta a modo de resumen el contenido de las principales previsiones del MOU, para posteriormente, realizar ciertas consideraciones al respecto.

Tabla 2. Memorando de entendimiento para cooperación estratégica entre Walvax y la SDS

<b>Tema y cláusula</b>	<b>Resumen contenido principal</b>
Título	Memorando de entendimiento para cooperación estratégica (MOU)
Partes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Walvax Biotechnology Co., LTD., una compañía limitada organizada bajo las leyes de la República Popular China, con domicilio en la provincia de Yunnan, China (Walvax)</li> <li>• Secretaría Distrital de Salud (SDS)</li> </ul>
Fecha de firma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Por Walvax: 31/12/2021</li> <li>• Por SDS: 5/01/2022</li> </ul>

Tema y cláusula	Resumen contenido principal
Considerandos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Walvax tiene más de 20 años de experiencia en la investigación y desarrollo de vacunas, incluidas 3 vacunas para el COVID – 19 y otras que hacen parte del Plan de Inmunización de Colombia</li> <li>La SDS ha decidido mejorar las capacidades locales en la producción de vacunas y otros biológicos</li> <li>Walvax y la SDS han conversado acerca de la viabilidad de entrar en un acuerdo de transferencia de tecnología que permita la fabricación local de vacunas del portafolio de Walvax.</li> </ul>
Propósito (cláusula I)	El objeto del MOU es la expresión formal de la voluntad de las partes de entrar en una asociación, en la que ambas partes cooperen para desarrollar, fabricar y comercializar ciertos productos biológicos en Bogotá y Colombia.
Alcance Pasos para la cooperación (cláusula II.i)	<ul style="list-style-type: none"> <li>La cooperación para la fabricación local se iniciará con la vacuna para el COVID – 19 (adenovirus) desarrollada por Walvax y luego se expandirá a otros productos.</li> <li><i>Primera transferencia tecnológica:</i> Inmediatamente después de establecer el JV, con la asistencia técnica de Walvax y el soporte financiero de la SDS, el JV establecerá las bases de la capacidad de fabricación, a través de la construcción de nuevas instalaciones o mejora de infraestructura existente en Bogotá, que permita completar el proceso de llenado (“fill-finish process”) de la vacuna COVID - 19 (adenovirus) con el antígeno a granel (“bulk”) importado de Walvax.</li> <li><i>Segunda transferencia tecnológica:</i> Puede ser conducida después de completar la primera transferencia tecnológica o de forma paralela, de acuerdo con el cronograma que las partes negociaran de buena fe. Después de la Segunda transferencia tecnológica, JV estará en capacidad de fabricar la droga desde la materia prima.</li> <li>Este modelo de colaboración aplicará a otros Productos del MOU con el acuerdo de ambas partes.</li> </ul>
Alcance Joint-Venture (Cláusula II.ii)	Walvax y la SDS establecerán una asociación de riesgo compartido (“JV”) en Bogotá, que actuará como una entidad operacional para desarrollar la colaboración y conseguir el propósito.

Tema y cláusula	Resumen contenido principal
Producto (cláusula III)	Producto se refiere a los productos de Walvax que consisten en las vacunas de COVID-19 (adenovirus), vacuna polisacárida contra el neumococo 23-valente (23- valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine), vacuna polisacárida contra el neumococo conjugada 13-valente (13-valent Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine) y vacuna contra la difteria, tétano y tos ferina acelular DAPT (Diphtheria, Tetanus and Acellular Pertussis Combined Vaccine).
Roles y responsabilidades Walvax (cláusula IV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dirigir los ensayos clínicos de la vacuna COVID – 19 y otros Productos con la asistencia de la SDS, incluyendo la provisión de materiales y protocolos de prueba. Walvax y la SDS cooperarán en el diseño del ensayo, análisis y procesamiento de la información y publicación de resultados.</li> <li>• Proveer un dossier y otra información necesaria para el registro de la vacuna COVID-19 (adenovirus) y otros Productos en Colombia.</li> <li>• Proveer la documentación técnica y asistencia para apoyar el establecimiento de la capacidad de fabricación local de la JV.</li> <li>• Transferir la tecnología necesaria, el know-how y otros activos intangibles para lograr el Propósito.</li> </ul>
Roles y responsabilidades SDS (cláusula IV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coordinar con las agencias del Gobierno colombiano la aprobación del ensayo clínico y el registro (o uso de la aprobación de emergencia) de la vacuna COVID-19 (adenovirus) y otros Productos</li> <li>• Comprometerse a la compra de un volumen para cada año durante un período consecutivo para cada Producto, cuya cantidad será acordada por ambas partes.</li> <li>• Contribuir con los activos tangibles mencionados en la cláusula V.</li> </ul>
Contribuciones (cláusula V)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En principio, Walvax transferirá activos intangibles consistentes en derechos de patente y de know-how en relación con el Producto en Colombia, como su única contribución y tendrá hasta el 40% en la JV.</li> <li>• La SDS contribuirá con activos tangibles, que consisten en capital, instalaciones de manufactura y lo necesario para fabricar el Producto en Colombia, y tendrá no menos del 51% en la JV.</li> <li>• El porcentaje de Equity en la JV de cada parte será negociado en el acuerdo definitivo, de acuerdo con las actuales contribuciones de las partes.</li> </ul>

Tema y cláusula	Resumen contenido principal
Acuerdo formal (cláusula VI)	SDS y Walvax acuerdan hacer sus mejores esfuerzos para llegar a un acuerdo formal para el Propósito, que sea aceptable para ambas partes.
Término y exclusividad (cláusula VII)  -cláusula vinculante-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El MOU será efectivo después de su firma por ambas partes y durará 1 año, a menos que sea terminado antes de acuerdo con lo previsto en el MOU.</li> <li>• Durante este término, ni Walvax ni la SDS directa o indirectamente solicitarán, iniciarán ni alentarán a sabiendas inquietudes, discusiones o propuestas de ninguna persona o entidad relacionada con la colaboración de la fabricación local de vacunas en Colombia.</li> </ul>
Buena fe (cláusula VIII)	Ambas partes acuerdan proceder de buena fe para trabajar en determinar si la potencial colaboración resulta viable.
Confidencialidad (cláusula IX)  -cláusula vinculante-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ni la SDS, Walvax ni sus representantes, harán anuncio público o comunicado de prensa en relación con esta colaboración, sin el consentimiento escrito previo de la otra parte.</li> <li>• Cada parte mantendrá confidencial la información de la otra parte y sólo proveerá esa información a sus representantes que sean informados de su naturaleza confidencial.</li> <li>• No se harán comunicados oficiales ni anuncios de prensa sin el consentimiento de ambas partes.</li> <li>• El deber de confidencialidad (sección i cláusula IX) no aplicará a la información que deba ser revelada por virtud de ley, regulación u orden de alguna entidad competente.</li> </ul>
Gastos (cláusula XI)	Cada parte será responsable de sus gastos para la preparación y negociación del MOU, incluyendo gastos de alojamiento y viaje.
Anticorrupción (cláusula XII)	Ambas partes realizarán sus actividades en cumplimiento de las leyes aplicables en materia anticorrupción y de acuerdo con cada código de conducta.
Provisiones vinculantes y no vinculantes (cláusula XIV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El MOU debe ser visto como indicación de interés únicamente relativo a la colaboración en los términos generales y condiciones en él descritos.</li> <li>• El MOU no crea ninguna obligación vinculante ni relación fiduciaria entre las partes.</li> </ul>

Tema y cláusula	Resumen contenido principal
-cláusula vinculante-	<ul style="list-style-type: none"> <li>El MOU no constituye un contrato, una oferta, acuerdo o principio de acuerdo, acuerdo de acordar, compromiso o algún acuerdo vinculante de consumir la colaboración y los derechos y obligaciones específicos de las partes están sujetos a acuerdo.</li> <li>Cláusulas VII (término y exclusividad), IX (confidencialidad) y XIV (provisiones vinculantes y no vinculantes) son vinculantes con la ejecución del MOU.</li> </ul>

Fuente: elaboración propia

Del análisis de las disposiciones plasmadas en el MOU surgen los siguientes comentarios, que se realizarán a la luz del ordenamiento jurídico colombiano, a pesar de que el MOU no establece disposición alguna en cuanto a su jurisdicción y ley aplicable. Lo anterior, teniendo en cuenta que el MOU, de acuerdo con su alcance y disposiciones, está llamado a ser ejecutado en el territorio de la República de Colombia.

#### 4.5.1 Partes

Walvax es una compañía limitada organizada de acuerdo con las Leyes de la República Popular China.

La SDS es un organismo del sector central del orden distrital, cuyo objeto es orientar y liderar políticas, planes, proyectos, programas y estrategias para garantizar el derecho a la salud en el Distrito Capital de Bogotá. Es la cabeza del sector salud en el Distrito.<sup>28</sup> Tiene a su cargo la dirección, coordinación, vigilancia y control de la salud pública, lo que incluye la formulación y ejecución de planes y proyectos en el sector salud.<sup>29</sup>

<sup>28</sup> Artículo 83 Acuerdo 257 de 2006: “El Sector Salud tiene la misión de dirigir, planificar, coordinar y ejecutar las políticas para el mejoramiento de la situación de salud de la población del Distrito Capital, mediante acciones en salud pública, prestación de servicios de salud y dirección del Sistema General de Seguridad Social en Salud.”

<sup>29</sup> Señala al respecto, el artículo 85 del Acuerdo 257 de 2006, “por el cual se dictan normas básicas sobre la estructura, organización y funcionamiento de los organismos y de las entidades de Bogotá, Distrito Capital, y se expiden otras disposiciones”:

*“La Secretaría Distrital de Salud es un organismo del Sector Central con autonomía administrativa y financiera que tiene por objeto orientar y liderar la formulación, adaptación, adopción e implementación de políticas, planes, programas, proyectos y estrategias conducentes a garantizar el derecho a la salud de los habitantes del Distrito Capital.”*

La SDS corresponde una entidad estatal del orden distrital en los términos del artículo 2.1.a) de la Ley 80 de 1993 y, como tal, se encuentra sometida a dicho Estatuto General de Contratación de la Administración Pública. Por tratarse de una entidad del sector central, la SDS representa a la persona jurídica del Distrito Capital y es a éste a quien obliga cuando contrata con terceros, salvo en aquellos

---

*Como organismo rector de la salud ejerce su función de dirección, coordinación, vigilancia y control de la salud pública en general del Sistema General de Seguridad Social y del régimen de excepción, en particular.*

*Además de las atribuciones generales establecidas en el presente Acuerdo para las secretarías, la Secretaría Distrital de Salud tiene las siguientes funciones básicas:*

- a. *Formular, ejecutar y evaluar las políticas, estrategias, planes, programas y proyectos del sector salud y del Sistema General de Seguridad Social en Salud de conformidad con las disposiciones legales.*
- b. *Dirigir, coordinar, vigilar y controlar el sector salud y el Sistema General de Seguridad Social en Salud en Bogotá, D.C.*
- c. *Vigilar y controlar el cumplimiento de las políticas y normas técnicas, científicas y administrativas que expida el Ministerio de la Protección Social, para garantizar el logro de las metas del sector salud y del Sistema General de Seguridad Social en Salud, sin perjuicio de las funciones de inspección, vigilancia y control atribuidas a las demás autoridades competentes.*
- d. *Administrar, controlar y supervisar los recursos propios, los cedidos por la Nación y los del Sistema General de Participaciones con destinación específica para salud y cualquier otro tipo de recursos que se generen con ocasión del cumplimiento de su naturaleza, objeto y funciones, garantizando siempre su correcta utilización, dentro del marco de la ley.*
- e. *Gestionar y prestar los servicios de salud prioritariamente a través de su red adscrita, de manera oportuna, eficiente y con calidad a la población pobre no asegurada que resida en su jurisdicción, en lo no cubierto con subsidios a la demanda.*
- f. *Realizar las funciones de inspección, vigilancia y control en salud pública, aseguramiento y prestación del servicio de salud.*
- g. *Formular y ejecutar el plan de atención básica y coordinar con los sectores y la comunidad las acciones que en salud pública se realicen para mejorar las condiciones de calidad de vida y salud de la población.*
- h. *Coordinar, supervisar y controlar las acciones de salud pública que realicen en su jurisdicción las Entidades Promotoras de Salud - EPS, las Administradoras de Régimen Subsidiado - ARS, las entidades transformadas y adaptadas y aquellas que hacen parte de los regímenes especiales, así como las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud - IPS e instituciones relacionadas.*
- i. *Promover el aseguramiento de toda la población con énfasis en la población más pobre y vulnerable, al Sistema General de Seguridad Social en salud de acuerdo con lo establecido en el ordenamiento jurídico.*
- j. *Mantener actualizadas las bases de datos de la población afiliada al régimen subsidiado y reportar dichas novedades a la Secretaria de Planeación y demás entidades competentes.*
- k. *Definir, vigilar y controlar la oferta de servicios de salud del Distrito Capital, con el fin de garantizar su calidad y funcionamiento según las necesidades de la población.*
- l. *Promover el aseguramiento de las poblaciones especiales conforme lo define la ley y las acciones en salud pública establecidas en el ordenamiento jurídico.*
- m. *Promover la coordinación de políticas con otros sectores, en particular hábitat educación, planeación y medio ambiente, para incidir de manera integral en los determinantes de la salud y en la atención de la enfermedad.*
- n. *Implementar programas de prevención del consumo del alcohol, del tabaco y otras drogas y de rehabilitación y desintoxicación."*



casos en que representa al FFDS, entidad que cuenta con una persona jurídica independiente y en todas sus actuaciones es representada por la SDS.

Como se observa, ATENEA no hace parte del MOU. Siendo esta entidad la designada por el Distrito para desarrollar el Proyecto, no se encuentra vinculada al mismo. Al respecto debe recordarse que ATENEA es una entidad autónoma y con personería diferente de la del Distrito Capital por lo que, jurídicamente no hace parte de este acuerdo, sin perjuicio del deber de buena fe con que debe actuar el Distrito en su calidad de parte del MOU y entidad que ejerce el control de tutela de ATENEA.

#### **4.5.2 Naturaleza**

El uso de la figura del memorando de intención es frecuente en la etapa previa a la celebración de contratos, durante la cual las partes definen de manera general un acuerdo y declara su intención de ejecutarlo, sin que el mismo tenga contenido obligacional.

Colombia Compra Eficiente (Concepto C – 575, 2020) ha señalado que los MOU no corresponden a contratos estatales en tanto se limiten a declaraciones de intenciones y no impongan obligaciones a las partes pues, de hacerlo, mutarán en una figura contractual. A esta misma conclusión llegó la Secretaría General de la Alcaldía Mayor (Concepto 7409, 2011) al analizar la figura del MOU en la administración distrital.

El MOU suscrito entre la SDS y Walvax en su cláusula XIV ha establecido expresamente que éste se limita a la indicación de un interés de colaboración, en los términos en él descritos; no crea obligación vinculante y no constituye un contrato, una oferta, acuerdo o principio de acuerdo, acuerdo de acordar, compromiso o algún acuerdo vinculante de consumir la colaboración y los derechos y obligaciones específicos de las partes están sujetos a acuerdo.

Teniendo en cuenta lo anterior, el MOU con Walvax puede ser entendido como un documento preliminar de manifestación de voluntad de las partes que podrá o no preceder a un acuerdo o contrato.

En todo caso se debe tener en cuenta que en el MOU hay algunas obligaciones vinculantes para las partes, relacionadas particularmente con la confidencialidad y la exclusividad, según lo indica expresamente la misma cláusula XIV.

En cuanto a la confidencialidad, es de advertirse que, si bien la regla general de la información que reposa en las entidades estatales es de naturaleza pública, alguna información puede ser reservada en tanto así la Ley lo permita. Al respecto, el artículo 24 de la Ley 1755 de 2015 enuncia aquellas materias que son objeto de esta reserva, entre las cuales se encuentran las “negociaciones reservadas” a lo cual pueden acudir las entidades estatales cuando adelantan negociaciones previas a la celebración de un contrato sometido a contratación directa. En efecto, en un fallo particularmente relevante por haber levantado la reserva de los contratos de compra de vacunas celebrados por la Unidad de Gestión de Riesgos

de Desastres, el Tribunal Administrativo de Cundinamarca (Sentencia 2021-05-081 RI, 11 de mayo de 2021) admitió la procedencia de las cláusulas de confidencialidad y, por lo tanto, la reserva de las negociaciones, más no del contenido de los contratos, ni del contenido de las negociaciones mismas una vez suscritos dichos contratos. Al respecto, señaló el Tribunal:

*“(...) debe precisarse que la negociación es una etapa previa a la suscripción de un acuerdo, tratado, contrato o convención, que goza de confidencialidad para esa fase de conformación de la voluntad común de los sujetos, que busca que no se revele precisamente para garantizar la eficacia de la estrategia ideada para buscar un acuerdo que satisfaga en mayor medida los intereses nacionales del Estado, y en ese sentido le asiste razón a la UNGRD y a la FIDUPREVISORA de señalar que las negociaciones tiene la protección del secreto o de la confidencialidad para alcanzar sus propósitos en aquellos asuntos que lo requieren, pero no en todos, como en materia de contratación pública, donde justamente el proceso está reglado y caracterizado por la transparencia, la publicidad y la prevalencia del interés público.*

*Ahora bien, es necesario aclarar que, una vez traducido en un acuerdo, firmado el convenio, tratado o contrato, la fase de negociación ya se superó, por lo que no pueden la UNGRD y a la FIDUPREVISORA excusarse en una reserva que es temporal y para una etapa puntual (negociación) y no para su resultado, esto es para el tratado, acuerdo, convenio o contrato, precisamente porque ya no es útil al objetivo para el cual se creó, y el agreement ya está perfeccionado.”*

De acuerdo con lo anterior, la confidencialidad en este caso corresponde a una obligación que se considera admisible para la etapa de negociación, amparada en la Ley Estatutaria por medio de la cual se regula el derecho de petición, lo cual resulta vinculante para ambas partes.

En cuanto a la exclusividad, que también las partes decidieron hacer vinculante para ambas partes, se debe tener en cuenta que, como se expone en la parte **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** de este mismo documento, aun no se ha cumplido con un proceso de selección que culmine con la escogencia del socio estratégico del Distrito y, en consecuencia, Walvax no podría ser considerado como socio seleccionado. Por esta razón, salvo que las partes decidan eliminar su contenido o sea declarada nula, contiene obligaciones para el Distrito y para Walvax. Por ello, se recomienda, proceder con la modificación del MOU para eliminar esta cláusula, o considerar la terminación del MOU.

Finalmente, habrá de considerarse que de acuerdo con el artículo 32 de la Ley 80 de 1993, *“son contratos estatales todos los actos jurídicos generadores de obligaciones que celebren las entidades a que se refiere el presente estatuto, previstos en el derecho privado o en disposiciones especiales, o derivados del ejercicio de la autonomía de la voluntad, así como los que, a título enunciativo, se definen a continuación (...)”*

Es claro entonces que la naturaleza jurídica del contrato se determina en función de la entidad que lo celebra, tal como expresamente lo señalara el Consejo de Estado (Sentencia 19933, 25 de septiembre de 2013):

*“En el anotado sentido se ha pronunciado la Sección Tercera de esta Corporación:*

*“De este modo, son contratos estatales “todos los contratos que celebren las entidades públicas del Estado, ya sea que se regulen por el Estatuto General de Contratación Administrativa o que estén sujetos a regímenes especiales”, y estos últimos, donde encajan los que celebran las empresas oficiales que prestan servicios públicos domiciliarios, son objeto de control por parte del juez administrativo, caso en el cual las normas procesales aplicables a los trámites que ante éste se surtan no podrán ser otras que las del derecho administrativo y las que en particular existan para este tipo de procedimientos, sin que incida la normatividad sustantiva que se le aplique a los contratos” (énfasis añadido).*

*De conformidad con lo anterior, se tiene entonces que en el marco del ordenamiento vigente la determinación de la naturaleza jurídica del contrato radica en el análisis particular respecto del tipo de entidad que lo celebra, sin importar el régimen legal que les deba ser aplicable; dicho aserto encuentra soporte legal en lo preceptuado por el artículo 32 de la Ley 80 de 1993, disposición que al tratar de definir los contratos estatales adoptó un criterio eminentemente subjetivo u orgánico, apartándose así de cualquier juicio funcional o referido al régimen jurídico aplicable a la parte sustantiva del contrato:*

*“Son contratos estatales todos los actos jurídicos generadores de obligaciones que celebren las entidades a que se refiere el presente estatuto, previstos en el derecho privado o en disposiciones especiales, o derivados del ejercicio de la autonomía de la voluntad, así como los que, a título enunciativo, se definen a continuación: ...”.*

*Así las cosas, el mencionado artículo 32 del Estatuto Contractual torna ineludible remitirse al catálogo de entidades expresamente calificadas como estatales por el artículo 2o de la misma Ley 80 de 1993 (...)*

En consecuencia, al ser la SDS una de las partes, y por tener algún contenido obligacional, el MOU podría ser considerado como un contrato estatal.

#### 4.5.2.1 Ley aplicable

El MOU no define cuál es la ley aplicable al mismo. Tampoco indica el lugar de su celebración. Sin embargo, de sus disposiciones es claro que deberá ejecutarse en Colombia.

En consecuencia, por tratarse de un memorando celebrado por una entidad estatal (la SDS), llamado a ejecutarse en Colombia, de conformidad con lo establecido en el artículo 13 de la Ley 80 de 1993<sup>30</sup>, se rige por la ley colombiana y, en particular por las disposiciones comerciales y civiles aplicables, salvo en las materias que regule la Ley 80.

#### 4.5.3 El Joint Venture objeto del MOU

El propósito del MOU es definido como la voluntad de las partes de entrar cooperar para desarrollar, fabricar y comercializar ciertos productos biológicos en Bogotá y Colombia. Esto en el marco de una asociación, denominada “Joint Venture” (JV)

El acuerdo de JV no es un contrato típico en el ordenamiento jurídico colombiano, en tanto no hay una regulación legal que lo tipifique. Lo anterior, sin perjuicio de los contratos regulados en normas especiales, como, por ejemplo, aquellos que estaban previstos en la Ley 37 de 1993, hoy derogada, para la asociación de entidades prestadoras del servicio de telecomunicaciones.<sup>31</sup>

El término JV se ha utilizado en los negocios para referirse a una asociación a riesgo compartido entre dos o más personas para realizar un proyecto, por oposición a la creación de una corporación. Al respecto la doctrina (Arrubla Paucar, 2015) señala varias definiciones:

---

<sup>30</sup> Artículo 13: “Los contratos que celebren las entidades a que se refiere el artículo 2°. del presente estatuto se regirán por las disposiciones comerciales y civiles pertinentes, salvo en las materias particularmente reguladas en esta ley.

*Los contratos celebrados en el exterior se podrán regir en su ejecución por las reglas del país en donde se hayan suscrito, a menos que deban cumplirse en Colombia.*

*Los contratos que se celebren en Colombia y deban ejecutarse o cumplirse en el extranjero, podrán someterse a la ley extranjera.”*

<sup>31</sup> De acuerdo con la Ley 37 de 1993 (derogada por la Ley 1341 de 2012), los contratos de asociación a riesgo compartido o *joint venture* para el desarrollo de proyectos de telecomunicaciones tenían los siguientes elementos esenciales:

- Los contratos de asociación a riesgo compartido no son formas societarias y, por ende, no generan una nueva persona jurídica
- Suponen la realización de un proyecto específico o ad-hoc
- Se rigen por el derecho privado, aun cuando en ellos forman parte entidades estatales
- La entidad estatal participante es la titular del servicio público de telecomunicaciones
- La parte privada debe determinar cuál es la infraestructura que aporta al proyecto (el aporte no puede ser indeterminado y debe ser en infraestructura)
- Se distribuyen las utilidades o las pérdidas del negocio conjunto, teniendo en cuenta que estos contratos, como parte de su esencia, no generan una nueva persona jurídica.

- asociación de personas físicas o jurídicas que acuerdan participar en un proyecto común, generalmente específico (ad-hoc), para una utilidad común, combinando sus respectivos recursos, sin formar o crear una corporación o el estatus de una *partnership* en sentido legal.
- El *joint venture* es una unión o agrupación de dos o más personas, naturales o jurídicas, sin el propósito de formar una sociedad, para realizar una operación concreta en búsqueda de beneficios, asumiendo los riesgos que le son propios.

En el mismo sentido, se ha referido la jurisprudencia a los contratos de asociación a riesgo compartido, lo cuales ha clasificado como parte de los contratos de colaboración empresarial, ajenos a la conformación de una nueva persona jurídica (Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Cuarta, 2 de febrero de 2017 ):

*“Los contratos de colaboración empresarial, como el celebrado por el actor con treinta y seis (36) tenderos, han sido definidos por la doctrina como aquellos que “tienen por finalidad la consecución de un propósito común. (...). Estas figuras contractuales surgen como métodos para determinar colaboración, cooperación o coordinación entre distintas empresas, tendientes al logro o a la realización de un negocio jurídico-económico común; generalmente son utilizadas para emprendimientos económicos de relativa importancia y que necesitan importante infraestructura que no podría ser brindada por una sola de las contratantes en actuación individual”.*

*Se destacan como características de este tipo de contratos de colaboración empresarial, las siguientes: i) las partes mantienen su individualidad jurídica, ii) su finalidad se agota en la consecución del negocio para el cual se conformó y iii) pueden ser bilaterales o plurilaterales.*

*Dentro de las modalidades de los contratos de colaboración o participación empresarial se encuentran, entre otros, los consorcios, las uniones temporales, las agrupaciones de colaboración y los “joint venture” o contratos a riesgo compartido.*

**Según la doctrina, los contratos a riesgo compartido, que son los que interesan en esta oportunidad, son contratos atípicos de naturaleza jurídica propia y en los que la relación de las partes “no constituye una sociedad ni una asociación, precisamente porque no hay búsqueda de una utilidad sino un esfuerzo conjunto para obtener producción”.**

En consecuencia, el MOU celebrado con el propósito de conformar un JV relacionado con el desarrollo, fabricación y comercialización de ciertos productos biológicos en Bogotá y Colombia, debe ser entendido como un acuerdo dirigido a la ejecución de un proyecto conjunto, que no prevé la creación de una nueva persona jurídica.

En la parte 4.3 de este mismo documento se exponen dos posibles mecanismos a los que puede acudir el Distrito para asociarse con un socio estratégico. De una parte, las SEM, ajenas y diferentes a los *joint ventures* y, de otra parte, los CEC de naturaleza contractual y similares a la figura de la asociación a riesgo compartido.

Si bien el MOU se decanta por una de estas opciones, nada impide que el Distrito desarrolle otra pues, como se ha señalado anteriormente, salvo por las cláusulas que de manera expresa las Partes han dado contenido obligacional, el MOU es una declaración de intenciones que no debe limitar la libertad contractual del Distrito, bien sea esta ejercida a través de ATENEA, de la SDS o de ambas.

#### 4.5.4 Alcance, fases y responsabilidades

En cuanto a su alcance, el MOU contempla 2 categorías de Productos biológicos desarrollados por Walvax: (i) la vacuna para el COVID – 19 (adenovirus) y (ii) otras vacunas, correspondientes a 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, 13-valent Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine, Diphtheria, Tetanus and Acellular Pertussis Combined Vaccine; siendo la vacuna COVID – 19 (adenovirus) la que será desarrollada inicialmente en el marco del MOU, mientras que cualquiera de las otras podrá ser desarrollada con el acuerdo de las partes.

El esquema en el que el MOU prevé la fabricación de la vacuna es denominado “transferencia tecnológica”:

- En la “*Primera transferencia tecnológica*” se pretende contar con una infraestructura en la que se realice el proceso de llenado (“fill-finish process”) de la vacuna COVID - 19 (adenovirus) con el antígeno a granel (“bulk”) importado de Walvax. Se indica que esto se hará con la asistencia técnica de Walvax y el soporte financiero de la SDS.
- En la “*Segunda transferencia tecnológica*”, la cual puede ser posterior o paralela a la primera, se pretende que la JV esté en capacidad de desarrollar todo el proceso de fabricación, llenado y envasado.

Respecto de este esquema, en particular, en la descripción de la “*Primera transferencia tecnológica*”, no es claro en qué consistiría dicha transferencia, dado que lo que se ha indicado es que se comprará la materia prima a Walvax para hacer el proceso de llenado en Bogotá. En este caso, no parece plantearse una transferencia de propiedad intelectual aunque podría existir una transferencia tecnológica en cuanto a procesos de producción asociados al terminado y envasado de los biológicos, además del soporte técnico en la construcción de la fábrica.

En todo caso, si se prevé que la SDS compre esa materia prima, será necesario tener en cuenta ese aporte en la valoración del porcentaje que corresponderá a la SDS en la asociación.



Además de estas fases, el MOU prevé la realización de un ensayo clínico, respecto el cual: (i) Walvax dirigiría los ensayos clínicos y proveería materiales y protocolos de prueba de la vacuna COVID – 19 y otros Productos; (ii) la SDS coordinaría con las agencias del Gobierno colombiano la aprobación del ensayo clínico y el registro (o uso de la aprobación de emergencia) de la vacuna COVID-19 (adenovirus) y otros Productos.

Aunque la cláusula IV del MOU no lo indica, teniendo en cuenta lo dispuesto por las partes en la cláusula II.i, se entendería que el ensayo clínico sólo abarcaría inicialmente la vacuna COVID – 19 (adenovirus).

De otra parte, se observa que el MOU no prevé qué parte pagará el ensayo clínico. En todo caso, esto deberá ser considerado y valorado en las contribuciones de las partes.

#### **4.5.5 Contribuciones**

El MOU indica un principio de acuerdo para definir contribuciones y porcentajes en la JV: (i) Walvax (hasta 49%), con la única contribución de transferir activos intangibles consistentes en derechos de patente y de know-how en relación con el Producto en Colombia y SDS (no menos de 51%), con la contribución de activos tangibles, que consisten en capital, instalaciones de manufactura y lo necesario para fabricar el Producto en Colombia.

Al respecto, será necesario precisar en qué consisten los aportes de cada una de las partes y su método de valoración, teniendo en cuenta -como lo indica el mismo MOU- cuáles sean en definitiva los aportes de una de éstas. Como se indicó previamente, en el caso de la primera fase, será necesario definir cuál sería la contribución de Walvax en materia de transferencia tecnológica y valorar los aportes de cada parte.

Asimismo, como señalamos previamente, será necesario tener en cuenta en las contribuciones, aquellas relacionadas con el ensayo clínico.

#### **4.5.6 Compromiso de compra mínima**

La cláusula IV del MOU establece a cargo de la SDS un compromiso de compra de un volumen de cada Producto para cada año durante un período consecutivo, cuya cantidad será acordada por ambas partes. Ahora bien, entendemos que la compra de vacunas por el Distrito sólo podría tener lugar con autorización expresa del Ministerio de Salud.

De conformidad con las previsiones de la Ley 715 de 2001 y del Decreto 109 de 2021, la responsabilidad de la adquisición de los biológicos es de la Nación, a través del Ministerio de Salud y Protección Social.

Señala el artículo 42.13 de la Ley 715 de 2001:

*“Corresponde a la Nación la dirección del sector salud y del Sistema General de Seguridad Social en Salud en el territorio nacional, de acuerdo con la diversidad regional y el ejercicio de las siguientes competencias, sin perjuicio de las asignadas en otras disposiciones:*

*(...)*

*42.13 Adquirir, distribuir y garantizar el suministro oportuno de los biológicos del Plan Ampliado de Inmunizaciones (PAI), los insumos críticos para el control de vectores y los medicamentos para el manejo de los esquemas básicos de las enfermedades transmisibles y de control especial.”*  
(subrayado fuera del texto original)

De acuerdo con lo anterior, la Resolución 518 de 2015 del Ministerio de Salud y Protección Social, por la cual se dictan disposiciones en relación con la Gestión de la Salud Pública y se establecen directrices para la ejecución, seguimiento y evaluación del Plan de Salud Pública de Intervenciones Colectivas (PIC) dispuso lo siguiente:

*“Artículo 11. Responsabilidades. Además de las competencias asignadas a los actores involucrados en la planeación, formulación, ejecución, monitoreo y evaluación del PIC, estos tendrán las siguientes responsabilidades:*

#### *11.1. DEL MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL*

*(...)*

*11.1.5. Adquirir, distribuir y garantizar el suministro oportuno de los biológicos del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), los insumos críticos para el control de vectores y los medicamentos para el manejo de los esquemas básicos de las enfermedades transmisibles de interés en salud pública; así como preservativos y otros insumos definidos por el Ministerio de Salud y Protección Social.”* (subrayado fuera del texto original)

Por su parte, al Distrito corresponde, entre otras competencias:

*“11.2.9. Coordinar y ejecutar el proceso de gestión de insumos de interés en salud pública del nivel departamental o distrital y monitorear y evaluar el almacenamiento, utilización, disposición final e impacto de dichos insumos a nivel municipal y departamental.”*

En este contexto, el Anexo Técnico de la Resolución 518 de 2015 estableció:

*“Consideraciones generales respecto de las intervenciones, procedimientos y actividades del PIC definidas en el presente Anexo Técnico:*

1. *Los biológicos, medicamentos e insumos definidos en esta resolución, serán adquiridos y distribuidos a las entidades territoriales por este Ministerio.*
2. *En caso de que sea declarada la existencia de una pandemia o epidemia, se podrán adquirir vacunas, medicamentos, insumos y equipos que sean requeridos para la prevención y control de la misma, siempre y cuando sean necesarios para el desarrollo de las estrategias que el Ministerio defina para el efecto y que no estén financiados por otra fuente de recurso.*
3. *La adquisición de estos insumos por parte de las entidades territoriales, con excepción de los preservativos, sólo se podrá realizar previa justificación de la entidad territorial respectiva y autorización por parte de este Ministerio.*

Asimismo, para la adquisición de las vacunas contra el COVID-19, el artículo 26 Decreto 109 de 2021, por el cual se adopta el Plan Nacional de Vacunación contra el COVID-19 y se dictan otras disposiciones estableció:

*“El Ministerio de Salud y Protección Social será la única entidad encargada de importar las vacunas contra el COVID-19 que se apliquen en la ejecución del Plan Nacional de Vacunación. La misma entidad determinará el momento en el que personas jurídicas públicas y privadas podrán importar, comercializar y aplicar las vacunas contra el COVID-19, así como las condiciones que deberán cumplir para el efecto, previa recomendación de las instancias de coordinación y asesoría con las que cuente.”* (subrayado fuera del texto original)

Lo anterior, sin perjuicio de que, de conformidad con las previsiones de la Ley 2064 de 2020, por medio de la cual se declara de interés general la estrategia para la inmunización de la población colombiana contra la Covid-19 y la lucha contra cualquier pandemia y se dictan otras disposiciones, y el Decreto 660 de 2021, modificado por el Decreto 740 de 2021 el Gobierno Nacional pueda realizar alianzas estratégicas para el acopio de recursos científicos, financieros y logísticos. Al respecto, dispone el artículo 3 del Decreto 660:

*“Las personas jurídicas de derecho privado o las personas jurídicas con participación pública que se rijan por el derecho privado, individualmente o mediante instrumentos que permitan la asociación, agremiación o representación de un número plural de estas con capacidad para obligarse, podrán aportar recursos para la obtención de vacunas contra el Covid-19 por parte del Gobierno nacional, a través de la celebración de alianzas estratégicas prioritarias con la Unidad Nacional para la Gestión del Riesgo de Desastres (UNGRD).*

*Las alianzas estratégicas prioritarias se formalizarán por la Unidad Nacional para la Gestión del Riesgo de Desastres (UNGRD) por intermedio de convenios con personas jurídicas de derecho privado o personas jurídicas con participación pública que se rijan por el derecho privado.*

(...)”

De acuerdo con las disposiciones anteriores, es claro que, la adquisición de vacunas en Colombia es responsabilidad de la Nación, y el Distrito solamente podría realizar dicha compra con autorización del Ministerio de Salud. En consecuencia, un compromiso de compra como el previsto en el MOU podría ejecutarse siempre que medie una autorización del Ministerio de Salud.

## 5 ¿QUÉ? DEFINICIÓN DEL PORTAFOLIO

En la presente sección se realiza el análisis y definición del portafolio de biológicos del Proyecto. Este consiste en las vacunas definidas como objetivo de producción en el Centro de Desarrollo Tecnológico, las cuales se formulan a partir de los requerimientos preestablecidos para el Proyecto frente a la producción de vacunas COVID, así como aquellas adicionales que sean realizadas en la fábrica.

Para esto, se realiza un análisis que presenta el contexto de la pandemia por Sars-CoV-2, donde han surgido distintas vacunas y desarrollos para la prevención de la enfermedad. A partir de esto, se realiza una revisión de los tipos de vacunas que existen, los tipos que se han desarrollado de forma particular para COVID. Así mismo, se evalúa la fabricación de vacunas COVID y no COVID en América Latina a partir de la información disponible con el respectivo calendario vacunal.

Los alcances anteriormente descritos, determinan el diagnóstico de la situación existente. Será la base para proponer una decisión del portafolio y se desarrollará la evaluación de la eficacia, acoplamiento con las tendencias de vanguardia existentes, seguridad, cobertura, entre otros, en comparación con la selección de la Secretaría de Salud. Permitirá analizar y comparar qué rango de pautas públicas – privadas se deben implementar, en base a las pautas vacunales de país y las recomendadas internacionalmente, no incluidas, y que puedan aportar beneficios al Proyecto.

El desarrollo se ha efectuado a partir de la consulta de una amplia variedad de fuentes de información.

- Análisis de toda la documentación facilitada por la SDS y ATENEA, incluido la documentación relacionada en acercamientos previos del cliente con el mercado.
- En relación con la situación y evolución de la vacuna y vacunación por COVID-19 se ha recogido la información en las bases de datos internacionales como Ourworldindata, Vaccinetracker.org y Vaccinetracker del New York Times, Clinicaltrials.org, OMS, OPS.
- Regulación normativa nacional e internacional relacionada con la producción y distribución de vacunas.
- Para conocer la política de vacunación de Colombia, lo que se denomina Plan Ampliado de Inmunización (PAI), se ha acudido a la página del Ministerio de Salud Pública, así como referencias incluidas en la OMS y UNICEF.

### 5.1 Contexto

La pandemia por Sars-CoV-2 ha producido una revolución en la estrategia mundial de desarrollo y distribución de vacunas. Nunca una enfermedad había convocado un esfuerzo tan grande en la creación de nuevas vacunas y la experimentación con tecnologías novedosas. El 29 de julio de 2022, de acuerdo con el Vaccine Tracker

del New York Times (NYT), había 123 vacunas que se ensayan ya en humanos, tras haber pasado por la fase de laboratorio y experimental animal.

Tabla 3 Situación de las vacunas COVID-19 en el mundo

Status	Fase I	Fase I / 2	Fase II	Fase III	Autorizada	Aprobada	Abandonada
Número	34	19	19	41	21	12	15

Fuente: NYT. Disponible en <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html> ] [accedido el 1.08.2022]

En la tabla a continuación se muestran las 10 vacunas que tienen más reconocimiento mundial.

Tabla 4 Vacunas COVID-19 con más reconocimiento en el mundo

	Desarrollado por	Tecnología	Status
1	Pfizer-BioNTech	mRNA	Aprobada en EE.UU. y otros países. Uso autorizado en muchos países.
2	Sinopharm	Virus inactivo	Aprobadas en China, Bahrain. Uso autorizado en muchos países.
3	Oxford-AstraZeneca	vector viral adenovirus	Aprobado en Brasil, India. Uso autorizado en muchos países.
4	Sinovac	Inactivada	Aprobado en China. Uso autorizado en muchos países.
5	Moderna	mRNA	Aprobado en EE.UU., Canadá, Suiza. Uso autorizado en muchos países.
6	Novavax	Proteína	Aprobado en Canadá, Corea del Sur. Uso autorizado en muchos países.
7	Bharat Biotech	Virus inactivo	Aprobada en India. Uso autorizado en muchos países.
8	Johnson & Johnson	vector viral adenovirus	Aprobada en Canadá. Limitada en EE.UU. Uso autorizado en muchos países.
9	Baylor-Biological E	Proteína	Uso autorizado en India y Botswana.
10	Gamaleya	vector viral adenovirus	Aprobado en Rusia. Uso autorizado en muchos países.

Fuente: NYT

La situación provocada por la pandemia del COVID-19, para el acceso a las vacunas existentes, ha provocado el trabajo de gobiernos, entidades públicas y privadas para establecer nuevos criterios que aseguren un acceso universal a las mismas. América Latina y el Caribe no ha sido una excepción. En este escenario, la Comunidad de Estados Latinoamericanos y Caribeños (CELAC), solicitó a la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) la elaboración de un plan de autosuficiencia sanitaria para la región, que permitiera el diagnóstico de situación y el desarrollo de líneas de acción para fortalecer la capacidad local de producción de vacunas y medicamentos, así como su distribución.

En julio de 2022 de acuerdo con Vaccine Tracker del NYT el 80% de los habitantes de Latinoamérica había recibido al menos 1 dosis, y más del 75% dos dosis, el 50% tenían un recuerdo. Son cifras que superan las mejores y muy lejos de los países africanos



**Tabla 5 Porcentaje de población con 1ª y 2ª dosis vacuna Covid-19 en el mundo y Colombia a julio 2022**

	Una dosis	vacunado completo	Dosis adicional	Por 100 personas	Total
<b>Mundo</b>	<b>69%</b>	<b>63%</b>	<b>29%</b>	<b>161</b>	<b>12,342,182,796</b>
Colombia	84%*	72%*	26%	172*	86,474,076*

Fuente: NYT

De acuerdo con CEPAL en 2021, varios países estaban involucrados en algún momento del proceso de desarrollo de vacunas COVID-19 (tabla a continuación). En el caso de Colombia, había un proyecto de participación para el 2º semestre de 2022 en la cadena de producción de la vacuna china Sinovac, consistente en el llenado y envasado de dosis.

**Tabla 6 Centros y alianzas en los países de América Latina para la producción de vacunas COVID-19**

País	Centros	Vacunas	Acuerdos
Cuba	Instituto Finlay de Vacunas (IFV) y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)	Tres de sus cinco vacunas en desarrollo, Abdala, Soberana 02 y Soberana Plus, se encuentran en la fase III de ensayos clínicos y autorizadas para su uso de emergencia.	La vacuna Abdala ha comenzado su proceso de aprobación en México. El 31 de agosto recibió una opinión favorable del Comité de Moléculas Nuevas (CMN) de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), el primer paso en el proceso de aprobación de uso de emergencia. El IFV ha llegado a un acuerdo con el Instituto Pasteur del Irán para realizar ensayos clínicos en dicho país de la vacuna Soberana 02, que llevará el nombre de Pasteur.
Brasil	Instituto Butantan	ButanVac en fase I/II combinada	Icahn School of Medicine de Mount Sinai.
		Producción de la vacuna CoronaVac, al 30 de agosto de 2021 entregó 92 millones de dosis.	Según información 27 julio del 2022, el Instituto Biológico de Butantan decidió suspender oficialmente la fabricación de Sinovac bajo el nombre de CoronaVac, detenida desde octubre 2021.
	Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz)	Producción local a través de la importación del ingrediente farmacéutico activo	Acuerdo de producción local con AstraZeneca
	Eurofarma Laboratorios	Realizar los procesos de llenado y envasado de vacunas desde 2022, con una capacidad de 100	Pfizer-BioNtech

País	Centros	Vacunas	Acuerdos
		millones de dosis anuales.	
	União Química	Produciría, a la espera de autorización de emergencia, la vacuna Sputnik V en el país, con una capacidad de 8 millones de dosis al mes.	Laboratorio ruso Gamaleya
México	Avimex	La vacuna Patria se encuentra en fase I de ensayo clínico.	Universidad de Texas.
	Liomont	Completa el proceso de estabilización, fabricación y envasado para su posterior distribución en América Latina del producto de mAbxience	AstraZeneca
	Drugmex	Envasado de vacuna Convidecia; al 6 de agosto de 2021 había producido 4,5 millones de dosis.	CanSinoBio
Argentina	mAbxience	Producción del ingrediente farmacéutico activo de la vacuna. Capacidad de producción entre 151 - 250 millones de dosis anuales.	AstraZeneca y la Fundación Carlos Slim firmaron un acuerdo de transferencia tecnológica
	Laboratorios Richmond	Producción del primer y segundo componente de la vacuna Sputnik V; capacidad estimada de 40 millones de dosis en 2021 y 200 millones en 2022.	Laboratorio ruso Gamaleya
Chile		Acuerdo para la instalación de una planta de producción (relleno y envasado) para operar en 2022.	Sinovac
Colombia		Firmado un memorando de entendimiento con Sinovac para proyectos de producción, transferencia de tecnología y desarrollo de vacunas, comenzando con los procesos de llenado y envasado a partir del	Sinovac

País	Centros	Vacunas	Acuerdos
		segundo trimestre 2022. <sup>32</sup>	

*Fuente: Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), Lineamientos y propuestas para un plan de autosuficiencia sanitaria para América Latina y el Caribe (LC/TS.2021/115), Santiago, 2021.*

En este escenario la Agencia Distrital para la Educación Superior, la Ciencia y la Tecnología – ATENEA (en adelante “ATENEA”) abrió un proceso de selección adjudicado a la UT ATENEA PROFIT – DURÁN & OSORIO con el objeto 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. La intención es la búsqueda y validación de un socio tecnológico que le permita la definición de un portafolio de productos biológicos para el desarrollo del centro, con la intención de cubrir de forma local sus necesidades de vacunas para Colombia y otros países latinoamericanos.

## 5.2 El portafolio

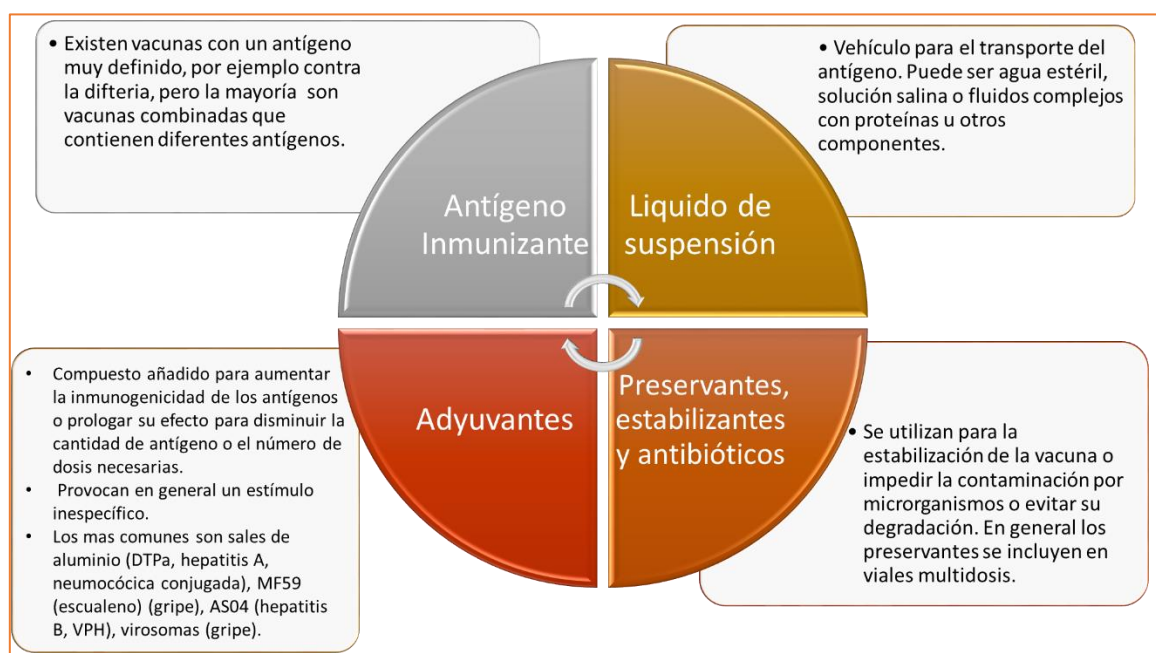
### 5.2.1 Tipos de vacuna

La inmunización frente a una enfermedad puede ser inducida por el uso de vacunas. Una vacuna es un producto biológico que, mediante diferentes mecanismos, estimulan el sistema inmunitario de un individuo sano. Según la OPS, se estima que si solo se cumplieran los objetivos de cobertura de introducción /utilización continua de al menos 10 vacunas: contra la hepatitis B, el Haemophilus influenzae tipo b, el virus del papiloma humano, la encefalitis japonesa, el sarampión, el meningococo A, el neumococo, el rotavirus, la rubéola y la fiebre amarilla, se podrían haber evitado de 24 a 26 millones de muertes en países de ingresos medios – bajos en el decenio de 2011 a 2020.

Una vacuna está compuesta por los siguientes elementos:

Figura 1 Elementos que compone una vacuna

<sup>32</sup> <https://fundacionandresbello.org/en/news/colombia-%F0%9F%87%A8%F0%9F%87%B4-news/sinovac-to-build-a-vaccine-production-plant-in-bogota/>



Fuente: Elaboración propia según <https://vacunasaep.org/documentos/manual>

Las vacunas conjugadas provocan mayor reactividad local que las no conjugadas, debido a la mayor inducción local de la inflamación y a la activación del sistema inmunitario. Además de estos componentes, las vacunas conjugadas contienen también una proteína transportadora.

La clasificación de las vacunas es tan variada como el criterio utilizado. Pueden ser los aspectos de su composición, proceso de fabricación o su naturaleza.

Un primer criterio, sencillo, es considerar su naturaleza: vivas o muertas, activas o inactivas. Un segundo criterio, es clasificarlas por el tipo de fabricación:

**1. Con virus o bacterias íntegros.** Pueden activar todas las fases del sistema inmunitario y ofrecer una inmunidad rápida y duradera a largo plazo. Mutaciones secundarias pueden causar reversión de la virulencia, provocando enfermedades en pacientes inmunodeprimidos, por ejemplo, en pacientes con SIDA.

- **Vacunas vivas atenuadas:** el microorganismo patógeno se debilita, pero conservando su capacidad inmunogénica, con técnicas parecidas a las vacunas inactivas. Algunas vacunas modernas utilizan la ingeniería genética para inducir con precisión la atenuación mediante la mutación selectiva, la supresión o la sustitución de genes. Algunos ejemplos son la vacuna contra el dengue y la vacuna contra la encefalitis japonesa (EJ).

*Uso:* SPR (con componente antisarampionoso, antiparotídico, y antirubeólico), varicela o virus zóster.

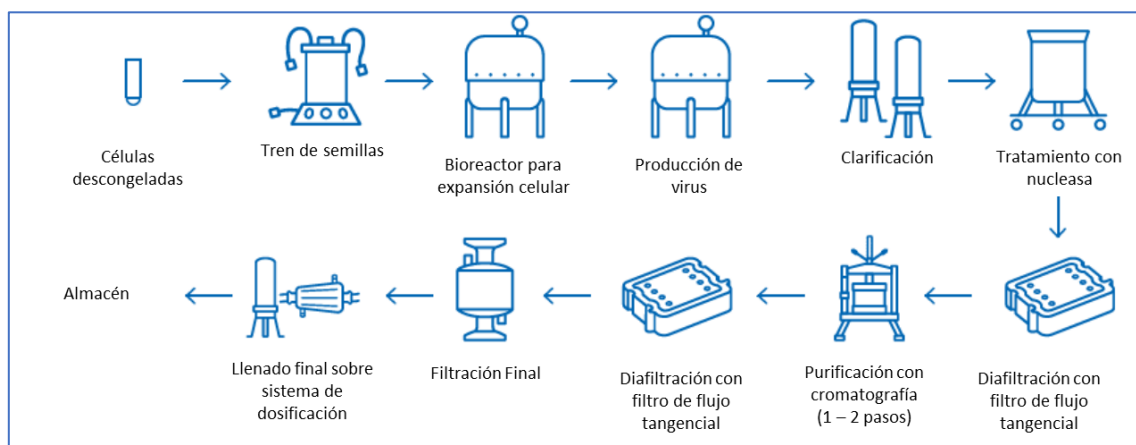
*Requerimientos:* laboratorio de nivel de seguridad certificado y elevado según el microorganismo.

**Limitación:** proceso complejo mediante sucesivos procesos de pasaje – crecimiento por medios de cultivo en huéspedes no relacionados o extraños, como cultivos de tejidos, huevos embrionados o animales vivos. No existe un modelo de fabricación estándar y es específico para cada vacuna. Cada proceso debe adaptarse en función de la forma, el tamaño, la naturaleza, el comportamiento fisicoquímico, la estabilidad y la especificidad del huésped.

Dificultad para el transporte, ya que se deben mantener condiciones de temperatura para la supervivencia del virus.

Se muestra un esquema general del proceso de fabricación industrial tipo:

Figura 2 Proceso industrial de fabricación de vacunas atenuadas



Fuente: Viral vaccine bioprocessing handbook – Merck.

El mayor reto es mantener el virus vivo a lo largo de todo el proceso de fabricación hasta el individuo sano. Algunas de ellas contienen múltiples cepas, como la polio y otras están liofilizadas. Suelen contener una pequeña cantidad de antibióticos (neomicina), excipiente (albúmina de suero humano, HAS), estabilizador (gelatina hidrolizada, proteína de huevo, sorbitol, sacarosa) y agentes amortiguadores (NaCl, otras sales).

**Dosificación:** única subcutánea, salvo las administradas por vía oral como la de la polio o contra rotavirus. *Se puede recomendar una segunda dosis, para reforzar inmunidad.*

- **Vacunas inactivas o muertas:** se inactivan o destruyen a través de sustancias químicas, calor o radiación el virus o bacteria causante de la infección. Cada fabricante desarrolla sus propias metodologías y utiliza diferentes tecnologías. Un biorreactor comercial tiene un tamaño entre 2.500 – 5.000 litros y un rendimiento del 35%, aunque es dependiente de la cepa del virus, por lo que se pueden llegar a producir entre 50 – 100 dosis de vacuna por litro de cultivo celular.

**Uso:** en vacunas antigripales y antipoliomelíticas.

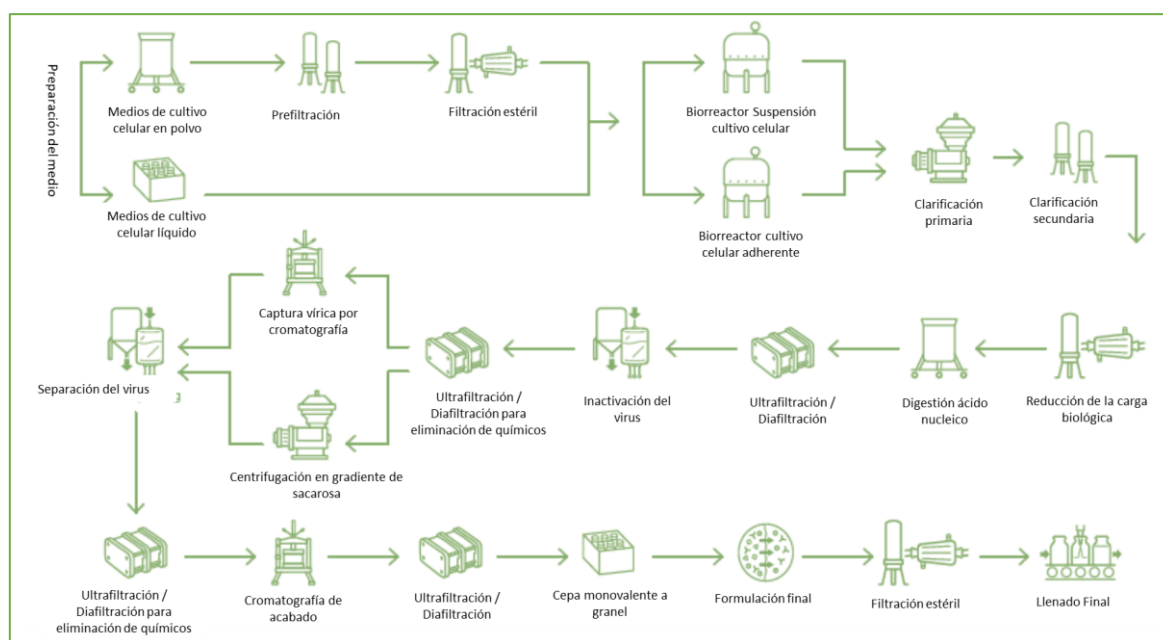
**Requerimientos:** laboratorio de nivel de seguridad certificado y elevado según el virus y la bacteria.

**Limitaciones:** Tiempos de fabricación largos y menor inmunogenicidad. Para el desarrollo y producción de la vacuna de la gripe se requiere meses. Dos vías de desarrollo, sobre células de huevos de gallina o sobre cultivos celulares. Este último proceso es más reproducible y le afecta menos la diferente velocidad de crecimiento de las cepas de la gripe, se obtiene con mayor pureza y evita la presencia de albumina y colágenos procedentes del huevo que mejora los procesos de purificación.

**Dosificación:** dos o tres dosis.

Un esquema muy general de producción industrial tipo estas vacunas, se representa en el gráfico siguiente:

Figura 3 Proceso industrial de fabricación de vacunas inactivas o muertas



Fuente: Viral vaccine bioprocessing handbook – Merck.

## 2. Utilizando un fragmento que induzca una respuesta en el sistema inmunitario:

- **Vírica:** contiene **vectores víricos** específicos del agente patógeno. Consiste en la utilización de virus inocuos que transportan fragmentos específicos del agente patógeno, en general ADN que codifica las proteínas antigénicas de manera que provoquen respuesta inmunitaria de un individuo sano.

La utilización de vectores víricos, es una vía con perspectivas de interés en el uso de diseño de nuevas vacunas, ya que puede inducir inmunidad celular en enfermedades complejas como ébola, VSR (virus respiratorio sincial).



En el caso de vacunas para Covid-19, su proceso productivo se centra en la producción de adenovirus en masa. Esto requiere de pasos de escalamiento en reactores dentro de la etapa conocida como upstream<sup>33</sup>, seguido de pasos que permitan asegurar la potencia, cantidad y calidad de las partículas virales infectivas..

La diferencia con una vacuna ARNm, reside en que las de vector viral, en el caso de coronavirus, utiliza un adenovirus para suministrar ADN que codifique la espiga de la proteína del virus para inducir inmunidad, mientras que las de ARNm en nanopartículas lipídicas codifican la espiga proteica del virus.

*Uso:* ébola, Covid-19 – Astra Zeneca, Sputnik, Cansino y Janssen.

*Requerimientos:* Ofrece una plataforma que permite una rápida readaptación para virus diferentes. Sin embargo, puede plantear dificultades en el proceso de suministro a una fuerte demanda, el mantenimiento de los estándares de ensayos de bioseguridad para caracterización, potencia e inocuidad del producto, así como la agilización de la producción para mejorar la preparación comercial y acelerar la salida al mercado del tratamiento. Los fabricantes que superan estos retos pueden capitalizar las oportunidades de la plataforma de vectores víricos, al tiempo que mejoran la respuesta a los desafíos sanitarios mundiales.

*Limitaciones:* Los costes del proceso dependerán de ajustar los parámetros productivos afectados por múltiples variables como las líneas celulares, inóculo viral, tipo de biorreactor, entre otros.

*Dosificación:* una dosis y dosis de refuerzo. Condicionado al tipo de vacuna.

- **Bacteriana:** con componentes bacterianos como polisacáridos y agentes coadyuvantes para introducir memoria inmunológica.

*Uso:* para infecciones bacterianas. Pueden ser con bacterias enteras muertas /inactivadas, como la vacuna BCG, o con fracción de la bacteria, por ejemplo, polisacáridos de neumococo o la toxina de la bacteria que produce el tétanos.

Las vacunas basadas únicamente en polisacáridos bacterianos, como la del neumococo, tienen una inmunogenicidad limitada en niños menores de 24 meses; produce una respuesta T-independiente que no induce memoria inmunológica.

<sup>33</sup> Las dos etapas principales en el bioproceso de fabricación de pequeñas moléculas y productos biológicos, por ejemplo, ribo-mAbs, hormonas, terapias celulares y genéticas son las etapas previas y posteriores denominadas en inglés upstream y downstream:

**Upstream precessing:** El procesamiento previo incluye la preparación del medio, la inoculación, la fermentación y/o la expansión/división celular y la cosecha. El objetivo es producir células o moléculas derivadas de células a partir de cepas/líneas celulares definidas/optimizadas con el mayor rendimiento posible.

**Downstream processing:** Por otro lado, la fase posterior incluye las operaciones unitarias de aislamiento, purificación, concentración y formulación para obtener el producto biofarmacéutico final con la máxima calidad, eficacia y estabilidad. La cromatografía, la filtración y la separación se utilizan en los pasos del proceso para apoyar la inactivación de los virus, la eliminación de impurezas, las partículas y el intercambio de tampones y la concentración.

Las vacunas conjugadas de polisacáridos (CPS en inglés) son utilizadas a nivel mundial para la prevención de enfermedades infecciosas causadas por bacterias, en especial en los niños y en los países en desarrollo como la neumonía, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y la meningitis.

Requerimientos:

Facilitar el procesamiento de polisacáridos por las células presentadoras de antígenos, los antígenos de vacunas se conjugan químicamente a una proteína transportadora con potencial inmunológico (Vacunas de polisacáridos conjugados).

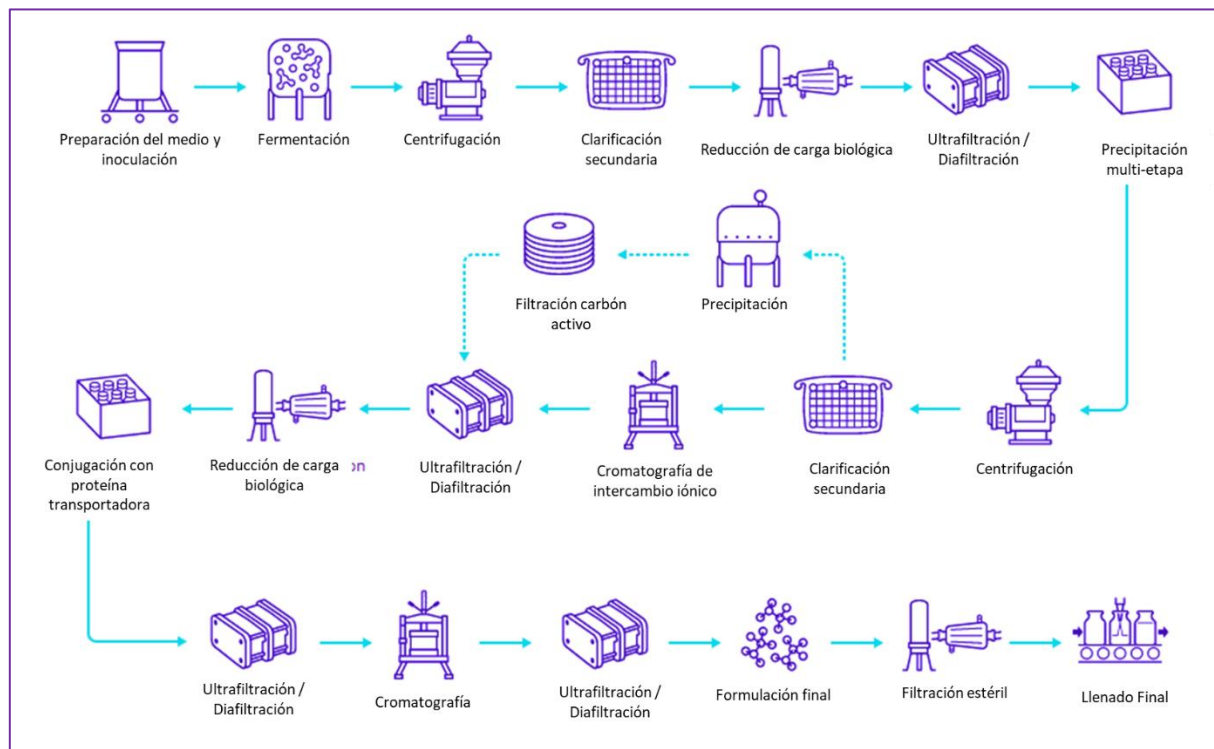
En la CPS, debido a que los antígenos polisacáridos no son muy inmunógenos en su estado nativo, la conjugación química con una proteína transportadora inmunógena es crucial para el aumento de inmunogenicidad. Las vacunas actualmente incluyen administración simultánea de las tres enfermedades, lo que aumenta el potencial de interferencia inmune.

Limitaciones: La producción de vacunas de CPS requiere un proceso de purificación complejo con varias etapas, que puede plantear graves problemas a los fabricantes si se quiere maximizar el rendimiento y reducir los costes. Para mantener las vacunas CPS a un precio asequible para los países en vías de desarrollo, son esenciales tecnologías de vanguardia y el diseño de procesos para una producción rápida y rentable sin olvidar el cumplimiento de las especificaciones.

Dosis: según vacuna, 3 o 4 dosis.

Se muestra un esquema general del proceso de fabricación industrial tipo:

Figura 4 Proceso industrial de fabricación de vacunas de polisacáridos conjugados



Fuente: Viral vaccine bioprocessing handbook – Merck.

- **Vacunas simlvíricas (VLP):** Se construye a través de una partícula simlvírica, nanopartícula biológica que consiste en la capa de proteína de la envuelta de un virus, sin su genoma. Al carecer de material genético, pero incluir la proteína/s del mismo, presenta una fuerte respuesta inmune, sin la toxicidad del virus.

**Uso:** Hay muchas vacunas basadas en VLP en distribución comercial y ensayos clínicos que se producen en cultivos celulares de mamíferos, sistemas de cultivo de baculovirus sistema de cultivo celular de insectos, fermentación microbiana (levadura *E. coli*, etc.) y plantas (tabaco, etc.), por ejemplo, hepatitis B, Influenza, Ébola, Malaria...

**Requerimientos:** Pueden producirse mediante métodos como el cultivo de células de mamífero, el cultivo de células de insecto y los sistemas bacterianos y basados en levaduras. Se pueden ensamblar in vivo, seguido de la purificación del lisado celular, o bien se obtienen in vitro, recuperando la proteína parcialmente ensamblada del lisado celular y montándola en las VLP. Tiene buenos resultados en la producción.

**Limitaciones:** la purificación requiere una atención especial. El reto consiste en desarrollar un proceso inicial escalable, junto con pasos de clarificación y purificación eficaz, a la vez que se garantiza la calidad y la reproducibilidad del producto.

**Ventajas:** Las vacunas de subunidades proteicas tienen una ventaja sobre las de ARNm: pueden producirse fácilmente utilizando una tecnología de

ADN recombinante bien establecida que es relativamente barata y razonablemente fácil de ampliar.

Las instalaciones de producción de vacunas basadas en proteínas están más disponibles en todo el mundo, incluso en los países de bajos ingresos. Son más estables térmicamente, facilitando su almacenamiento y transporte.

### 3. Utilizando material genético para la producción de proteínas específicas.

- **Vacunas de ADN plasmídico:**

El ADN plasmídico (ADNp) es uno de los componentes clave para las vacunas con vectores víricos y se usa igualmente, como elemento de inicio en las vacunas de ARNm.

Un vector no vírico es un plásmido. Estas moléculas de ADN circular pueden utilizarse como transgén terapéutico para codificar la cápside del virus o como vacuna en sí misma.

Uso: fácil administración y conservación, con estabilidad a temperatura ambiente, pudiendo ser procesado como un precipitado seco y ser reconstruido con adición de agua estéril.

Requerimientos: la producción de ADNp se puede realizar por fermentación, síntesis química o cultivo celular. La producción de ADNp se realiza empleando *Escherichia coli* (*E. coli*) en cultivos de alta densidad celular para maximizar el rendimiento volumétrico. Se obtienen a un costo por debajo de las vacunas tradicionales, su producción es relativamente simple y la mayoría de los laboratorios están equipados para su producción en cantidades adecuadas para investigación<sup>34</sup>,

Limitaciones: menor eficacia, siendo dependiente de la expresión del vector en las células. Se podría inducir anticuerpos anti-ADN. El ADN se podría integrar en el cromosoma si no se tiene cuidado con el promotor de transcripción utilizado.

- **Vacunas de ARNm**

Las vacunas de ARNm son un tipo de vacuna de desarrollo rápido y han demostrado claramente que están abriendo una nueva era en vacunología. Los ácidos nucleicos se basan en el ADN formado a partir de un proceso de fermentación y en el ARN mensajero (ARNm) que se sintetiza en sistemas *in vitro*.

Uso: Inducen o promueven una respuesta inmunitaria contra un gran número de posibles patógenos, por ejemplo, COVID19. La popularidad de estas vacunas de ARN está creciendo debido a su rápido tiempo de respuesta y a su producción rentable de grandes cantidades en caso de un

<sup>34</sup> Borja Zamfir, Gheorghe & Ramirez, Octavio & Lara, Alvaro. (2013). Vacunas de ADN Plasmídico: Una Herramienta Terapéutica Emergente. 17.

brote o una pandemia. También son resilientes y ofrecen una larga vida útil en una variedad de condiciones de almacenamiento.

**Requerimientos:** Su producción se caracteriza por un proceso simple que sólo demanda del sistema de reacción que los insumos químicamente definidos como los plásmidos, enzimas, nucleótidos, sales, entre otros, sean capaces de reaccionar; se asegura así una fácil estandarización, similar a un protocolo para una Reacción en Cadena de la Polimerasa. Su producción no precisa del crecimiento del virus en cultivos celulares, sino tan solo su identificación, optimización y la expresión del ARNm codificador del antígeno elegido<sup>35</sup>. Esto evita el factor variable y complejo de la presencia de células. En comparación con los sistemas de producción que utilizan células, el proceso con ARNm puede ser hasta cuatro veces más rápido en la producción de lotes con espaciados de 3 a 7 días<sup>36</sup>.

Esta tecnología permite una adaptación del proceso de producción muy rápido frente a nuevos virus, puesto que los cambios solo se producen en la secuencia del ADN que se utiliza para la producción del ARNm.

La inversión en equipamiento es menor frente a vacunas con células que pueden llegar a requerir biorreactores de hasta 12.000 litros, frente a la producción de moléculas, suficiente con un litro.

**Limitaciones:** Sobre efectos adversos, una potente referencia es la Agencia Europea del Medicamento que tiene entre otros objetivos recoger esta información. En su página web se recoge el número de efectos adversos notificados y el número de dosis administrada de cada vacuna. Es evidente que las dos basadas en RNA son las que menos efectos adversos tienen.

**Ventajas<sup>37</sup>:** La OMS participa activamente en la promoción de la distribución de vacunas a través del mecanismo COVAX y al intercambio de tecnología mediante acuerdos bilaterales y multilaterales, por ejemplo, a través del Acceso mancomunado de las tecnologías contra COVID19). Uno de estas estrategias en la iniciativa de establecer un Centro de Transferencia Tecnológica de ARNm para aumentar la capacidad de producción de vacunas, ayudando a los países a producir sus propias vacunas, dotándoles de los conocimientos y los procesos de funcionamiento necesarios para fabricar vacunas de ARNm a la escala necesaria y de conformidad con las prácticas adecuadas de fabricación de la OMS. Esta iniciativa ha permitido los proyectos de tecnología ARNm de Afrigen Biologics en Sudáfrica, el Instituto de Tecnología en Productos Inmunobiológicos (Bio-Manguinhos) de la Fundación Oswaldo Cruz (Brasil) y Sinergium Biotech (Argentina).

<sup>35</sup> Bartley J.M., Cadar A.N., Martin D.E. Better, faster, stronger: mRNA vaccines shown promise for influenza vaccination in older adults. *Immunol Invest.* 2021;8–11. doi: 10.1080/08820139.2021.1909617

<sup>36</sup> Kis Z, Rizvi Z. How to Make Enough Vaccine for the World in One Year. Washington, D.C.: Public Citizen, 2021 May 26, 2021 [Internet]. Report No.: 01. [citado el 12 de diciembre de 2021]. Disponible: <https://www.citizen.org/article/how-to-make-enough-vaccine-for-the-world-in-one-year/>.

Kis Z, Kontoravdi C, Shattock R, Shah N. Resources, Production Scales and Time Required for Producing RNA Vaccines for the Global Pandemic Demand. *Vaccines.* 2020;9(1). doi: 10.3390/vaccines9010003.

<sup>37</sup> <https://www.who.int/es/initiatives/the-mrna-vaccine-technology-transfer-hub/faq>

Las tecnologías que utilizan ARNm se pueden adaptar para fabricar vacunas contra otras enfermedades y, también, tratamientos. La inversión en formación para aprender a usar esta tecnología tendrá beneficios a largo plazo para las regiones de fabricación. Aunque la tecnología de ARNm es relativamente nueva, es fácil de transmitir, desarrollar y adaptar a nuevas variantes. Las empresas que fabrican productos farmacéuticos de calidad pueden adaptar sus procesos de fabricación a esta tecnología.

#### **4. Vacunas de toxoides**

Compuestas por toxinas producidas por los microorganismos que se detoxifican por medios fisicoquímicos, eliminando su poder patógeno, pero conservando su capacidad inmunógena. Suelen proporcionar inmunidad intensa y prolongada.

Uso: tétanos y difteria, HPV, Hepatitis B, ...

Requerimientos: El proceso de fabricación convencional de la vacuna comprende el cultivo de cepas en un medio líquido que favorece la producción de la toxina, la extracción de la toxina mediante filtración, su detoxificación y varias etapas de purificación y esterilización.

Limitaciones: los procedimientos para la producción de vacunas toxoides deben ser estrictamente controlados para lograr la desintoxicación/inactivación sin una modificación excesiva de la estructura del epítipo antigénico. Esta técnica se reserva para las enfermedades en las que las toxinas secretadas son la causa principal de la enfermedad.

Dosis: según vacuna, dos o tres dosis, múltiple.



En la siguiente tabla se muestra, de forma resumida, las ventajas e inconvenientes del uso de los diferentes tipos de vacunas:

Tabla 7 Ventajas y desventajas de cada uno de los tipos de vacunas

Tipo de vacuna	Ventajas	Desventaja <sup>38</sup>	Ejemplo de vacunas existentes
Vivos - Atenuados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Respuesta inmunitaria fuerte y duradera.</li> <li>- Amplio perfil antigénico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgo potencial de enfermedad.</li> <li>- Requerimiento de instalaciones de bioseguridad.</li> <li>- Reacciones adversas; no frecuente o muy raras<sup>39</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Viruela</li> <li>- Tuberculosis (BCG)</li> <li>- Sarampión</li> <li>- Polio (OPV)</li> </ul>
Inactivados	Amplio perfil antigénico.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción de la respuesta inmunitaria</li> <li>- Necesidad de instalaciones de bioseguridad.</li> <li>- Reacciones adversas: &lt; 1%<sup>39</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatitis A</li> <li>- Polio (IPV)</li> <li>- Menor pureza</li> <li>- Rabia</li> <li>- Gripe</li> </ul>
Sub unidad proteínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No infeccioso.</li> <li>- Dirigida a antígenos clave.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Capacidad limitada para inducir la inmunidad celular.</li> <li>- A menudo se necesita un adyuvante.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatitis B (VHB)</li> <li>- DTP (difteria, tétanos, y tos ferina)</li> </ul>

<sup>38</sup> La OMS clasifica las Reacciones Adversas en cinco categorías:

A. Reacciones inducidas por la vacunación (incluyendo reacciones alérgicas). Respuesta individual producida por las propiedades inherentes al producto, cuando la vacuna ha sido correctamente manipulada y administrada.

B. Reacciones por defectos en la calidad de la vacuna.

C. Reacciones debidas a errores de programa: errores en el almacenamiento, manipulación o administración. A diferencia de la anterior, se puede prevenir y evitar.

D. Reacciones debidas a procesos ansiosos relacionados con el acto vacunal. No relacionadas con el producto, pero sí con el "miedo al acto vacunal". Los 4 tipos más frecuentes descritos son: desmayo (síncope), hiperventilación (mareos, cefalea, hormigueo de manos y boca), vómitos y convulsiones.

E. Eventos coincidentes, no relacionados con la vacuna.

F. Reacciones idiosincrásicas o de causa desconocida.

Fuente: <https://vaccine-safety-training.org/classification-of-aefis.html>. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340576>.

Es importante diferenciar los diferentes significados de un acontecimiento adverso tras la vacunación (o AEFI) y una reacción adversa a la vacuna. Los efectos adversos se clasifican según su frecuencia de ocurrencia:

Muy común: > / = 10%.

Común (frecuente): > / = 1% y < 10%.

Infrecuente: > / = 0,1% y < 1%.

Raro: > / = 0,01% y < 0,1%.

Muy raro: < 0,01%.

<sup>39</sup> World Health Organization, Mort, Molly, Baleta, Adele, Destefano, Frank, Nsubuga, Jane G. et al. (2013). Vaccine safety basics : learning manual. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340576>

Tipo de vacuna	Ventajas	Desventaja <sup>38</sup>	Ejemplo de vacunas existentes
VPL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No infeccioso.</li> <li>- Amplio perfil antigénico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inmunogenicidad limitada.</li> <li>- Baja pureza.</li> </ul> Reacciones adversas de carácter leve <sup>40</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatitis B (VHB).</li> <li>- Virus del papiloma (HPV).</li> </ul>
Vector viral no replicante*	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rápida de producir.</li> <li>- Plataforma reutilizable.</li> <li>- Fuerte en las respuestas inmunitarias mediadas por células y anticuerpos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inmunidad preexistente contra el vector N.A.</li> <li>- Riesgo de reacciones adversas.</li> </ul>	
Vector viral replicante	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rápido de producir.</li> <li>- Dosis más bajas/una sola Dosis.</li> <li>- Plataforma reutilizable.</li> <li>- Fuerte respuesta inmunitaria mediada por células y anticuerpos.</li> <li>- Menos infeccioso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inmunidad preexistente contra el vector.</li> <li>- Riesgo de reacciones adversas.</li> </ul>	- Ébola (EUA)
ADN	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rápido de reproducir.</li> <li>- Escalable.</li> <li>- No infeccioso.</li> <li>- Sin riesgo de integración del genoma.</li> <li>- Plataforma reutilizable.</li> <li>- Estable a temperatura ambiente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puede requerir servicios de suministros especiales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Investigación en Malaria</li> <li>- investigación SARS Co-V (Plásmido ADN e inactivada)</li> <li>- investigación VIH (Plásmido ADN y vector vivo)</li> </ul>
ARNm	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rápido de producir.</li> <li>- No infeccioso.</li> <li>- Sin riesgo de integración del genoma.</li> <li>- Plataforma reusable.</li> <li>- Estimula una fuerte respuesta de la célula T.</li> <li>- Formulaciones sencillas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puede necesitar temperaturas extremadamente bajas para su almacenamiento y transporte.</li> <li>- Puede necesitar sistemas de suministro especiales.</li> </ul>	COVID-19 (EUA)

<sup>40</sup> (Egoavil et al., 2020 para HPV y <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/pneumo.html> )

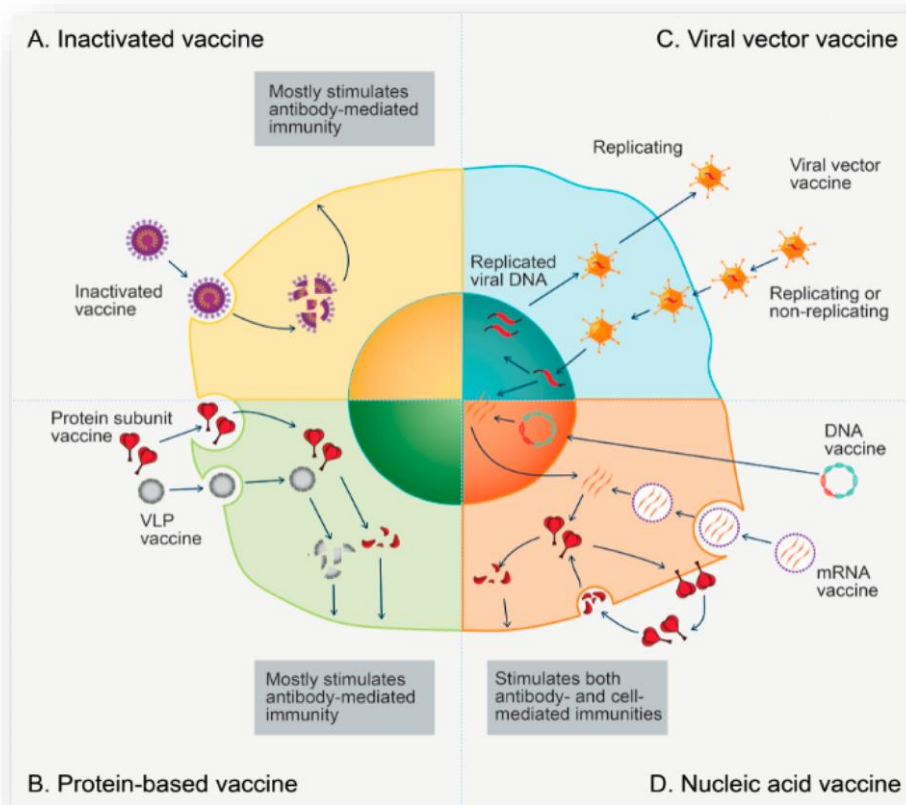
Fuente: A Comprehensive Review of the Global Efforts on COVID-19 Vaccine Development. Yingzhu Li, Rumiana Tenchov, Jeffrey Smoot, Cynthia Liu, Steven Watkins, and Qiongqiong Zhou. ACS Central Science 2021 7 (4), 512-533. DOI: 10.1021/acscentsci.1c00120

\* Las vacunas basadas en adenovirus son del grupo de Vector viral no replicante.

Los mecanismos de actuación para cada una de las vacunas, se resumen en el siguiente gráfico:

- (A) La vacuna inactivada produce un espectro más amplio de antígenos cuando es captada y descompuesta por las células.
- (B) La vacuna basada en proteínas produce una respuesta más focalizada a un antígeno objetivo cuando éste es captado y procesado en múltiples epítomos por las células.
- (C) La vacuna con vectores virales transporta el ADN que codifica el antígeno a las células y mejora la respuesta inflamatoria y la inmunidad.
- (D) La vacuna de ácido nucleico entra en las células y sirve como plantilla transcripcional /traduccional para la síntesis del antígeno proteico.

Figura 5 Tipos de vacunas y sus formas de producir inmunógeno en las células



Fuente: A Comprehensive Review of the Global Efforts on COVID-19 Vaccine Development. Yingzhu Li, Rumiana Tenchov, Jeffrey Smoot, Cynthia Liu, Steven Watkins, and Qiongqiong Zhou. ACS Central Science 2021 7 (4), 512-533. DOI: 10.1021/acscentsci.1c00120

Aproximadamente 7 de cada 100 vacunas que se analizan en los laboratorios y se prueban en animales de experimentación, llegan a considerarse lo suficientemente buenas como para pasar a la fase de realización de ensayos clínicos con humanos. De todas las vacunas que llegan a la fase de ensayos clínicos, tan solo una de cada cinco demuestra tener utilidad real.

### 5.2.2 Tipos de vacunas COVID

Los descubrimientos en inmunología, biología molecular y genética médica han dado como resultado avances revolucionarios en la investigación de vacunas. Algunas vacunas utilizan estas nuevas tecnologías de producción con resultados prometedores, como las de la COVID-19. Hay dos categorías de vacunas para el COVID-19<sup>41</sup>:

- Vacunas con componente viral. Los subtipos posibles son:
  - Subunidad proteica: contiene proteínas aisladas y purificadas.
  - Partículas similares al virus (VLP).

<sup>41</sup> Fuente: <https://covid19.trackvaccines.org/types-of-vaccines/>

- Basado en ADN y ARN: contiene material genérico que permite la producción de proteínas víricas.
- Vector viral no replicado.
- Vector viral replicante: contiene material genético viral empaquetado dentro de un virus inocuo que se puede copiar a sí mismo.
- Vacunas con virus completo. Los subtipos posibles son:
  - Inactivados.
  - Atenuados.

### 5.2.3 Vacunas que se fabrican actualmente en América Latina

#### 5.2.3.1 No Covid

Según el último informe “Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), Lineamientos y propuestas para un plan de autosuficiencia sanitaria para América Latina y el Caribe (LC/TS.2021/115), Santiago, 2021”, las vacunas que actualmente se fabrican en América Latina son:

Tabla 8 Centros de fabricación de vacunas en América Latina por países – 2021

País	Centro	Vacuna
Argentina	Instituto Malbrán	DTP (difteria, tétanos, tosferina)
Argentina	Instituto Malbrán	Bacilo de Calmette y Guérin
Argentina	Instituto de Enfermedades Virales Julio Maiztegui	Fiebre hemorrágica argentina
Brasil	Fiocruz	DTP (difteria, tétanos, tosferina)
Brasil	Fiocruz	Fiebre amarilla
Brasil	Fiocruz	Haemophilus influenzae tipo B (Hib)
Brasil	Fiocruz	Meningitis A y C
Brasil	Fiocruz	Neumocócica 10-valente <sup>42</sup>
Brasil	Fiocruz	Poliomielitis oral (VPO)
Brasil	Fiocruz	Poliomielitis inactivada (VPI)
Brasil	Fiocruz	Rotavirus humano
Brasil	Fiocruz	Triple viral
Brasil	Fiocruz	Tetraivalente viral
Brasil	Instituto Butantan	Influenza trivalente
Brasil	Instituto Butantan	Hepatitis A
Brasil	Instituto Butantan	Hepatitis B
Brasil	Instituto Butantan	Virus del Papiloma Humano (VPH)
Brasil	Instituto Butantan	Rabia
Brasil	Instituto Butantan	DTP, DT, dT
Brasil	Instituto Butantan	DTPa
Colombia	Instituto Nacional de Salud	Bacilo de Calmette y Guérin
Cuba	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)	Hepatitis B
Cuba	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)	Haemophilus influenzae tipo b
Cuba	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)	DTP-HB (difteria, tétanos, tosferina, hepatitis B)

<sup>42</sup> Actualmente hay dos vacunas: PVC13 que protege contra 13 serotipos, para niños menores de 2 años o adultos con problemas de salud. Y PPSV23 que protege para 23 serotipos, adecuada para adultos mayores de más de 65 años.

País	Centro	Vacuna
Cuba	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)	Pentavalente (DTP-HB-Hib)
Cuba	Instituto Finlay de Vacunas	Meningococo B y C
Cuba	Instituto Finlay de Vacunas	Leptospirosis trivalente Vi
Cuba	Instituto Finlay de Vacunas	DT (difteria, tétanos)
Cuba	Instituto Finlay de Vacunas	DTP (difteria, tétanos, tosferina)
Cuba	Instituto Finlay de Vacunas	Tétanos
Cuba	Instituto Finlay de Vacunas	Tifoidea
México	BIRMEX	Faboterápicos Polivalentes Antialacrán
México	BIRMEX	Faboterápicos Polivalentes Antiviperino
México	BIRMEX	Vacuna Antipoliomielítica Bivalente Oral
México	BIRMEX	TD (tétanos, difteria)
Venezuela	Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel	DTP (difteria, tétanos, tosferina)
Venezuela	Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel	Rabia

Fuente: Según datos de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO), COVID-19 y vacunación en América Latina y el Caribe: desafíos, necesidades y oportunidades, París, 2021.

Tabla 9 Resumen calendario vacunal de Colombia

Vacuna	Nº de dosis	Grupo de edad
<b>B.C.G.</b>	Única	Recién nacido hasta 28 días < 1 año Otros
<b>Antipolio</b>	3 + refuerzos	< 5 años
<b>DTP</b>	3 + refuerzos	< 5 años
<b>Hepatitis B</b>	RN + 3 dosis	< 1 año < 8 años
<b>Rotavirus</b>	3	2 a 3 meses 4 a 7 meses
<b>Neumococo</b>	3	2 meses 4 meses 12 y 15 meses
<b>Triple viral (sarampión, rubeola, parotiditis)</b>	1 + refuerzo	< 10 años
<b>Fiebre amarilla</b>	1 + refuerzos	1 año Refuerzos cada 20 años
<b>Influenza estacional</b>	2 + refuerzos	> de 60 años Embarazadas
<b>Toxoide tetánico /diftérico</b>	5 + refuerzos	Embarazadas Mujeres en edad fértil

Fuente: Infografía de la campaña para el cumplimiento del PAI

Figura 6 Flyer Vacunación Bogotá





Fuente: Secretaría de Distrital de Salud. 2021

Figura 7 Esquema de Vacunación en Colombia

ESQUEMA DE VACUNACIÓN DE COLOMBIA Actualizado diciembre 2019			
Edad	Vacuna	Dosis	Enfermedad que previene
Recién nacido	BCG	Única	Meningitis tuberculosa
	Hepatitis B	Recién nacido	Hepatitis B
A los 2 meses	Leche materna exclusiva		
	Pentavalente (Difteria - Tos ferina - Tétanos (DPT))	Primera	Difteria - Tos ferina - Tétanos
	<i>Haemophilus Influenzae</i> tipo b (Hib)		Meningitis y otras enfermedades causadas por <i>Haemophilus Influenzae</i> tipo b
	Hepatitis B		Hepatitis B
	Polio		Poliomielitis
	Rotavirus		Diarrea por Rotavirus
A los 4 meses	Neumococo	Primera	Neumonía, otitis, meningitis y bacteriemia
	Leche materna exclusiva		
	Pentavalente (Difteria - Tos ferina - Tétanos (DPT))	Segunda	Difteria - Tos ferina - Tétanos
	<i>Haemophilus Influenzae</i> tipo b (Hib)		Meningitis y otras enfermedades causadas por <i>Haemophilus Influenzae</i> tipo b
	Hepatitis B		Hepatitis B
	Polio		Poliomielitis
	Rotavirus		Diarrea por Rotavirus
A los 6 meses	Neumococo	Segunda	Neumonía, otitis, meningitis y bacteriemia
	Continúe la leche materna hasta que cumpla dos años e inicie alimentación complementaria nutritiva		
	Pentavalente (Difteria - Tos ferina - Tétanos (DPT))	Tercera	Difteria - Tos ferina - Tétanos
	<i>Haemophilus Influenzae</i> tipo b (Hib)		Meningitis y otras enfermedades causadas por <i>Haemophilus Influenzae</i> tipo b
	Hepatitis B		Hepatitis B
	Polio		Poliomielitis
	Influenza estacional		Enfermedad respiratoria causada por el virus de la influenza
A los 7 meses	Influenza estacional*	Primera	Enfermedad respiratoria causada por el virus de la influenza
A los 12 meses	Sarampión - Rubéola - Paperas (SRP)	Segunda	Sarampión - Rubéola - Paperas
	Varicela	Primera	Varicela
	Neumococo	Refuerzo	Neumonía, otitis, meningitis y bacteriemia
	Hepatitis A	Única	Hepatitis A

Edad	Vacuna	Dosis	Enfermedad que previene
<b>A los 18 meses</b>	Difteria - Tos ferina - Tétanos (DPT)	Primer refuerzo	Sarampión - Rubeola - Paperas
	Polio	Primer refuerzo	Poliomielitis
	Fiebre Amarilla (FA)	Única	Fiebre amarilla
<b>A los 5 años</b>	Difteria - Tos ferina - Tétanos (DPT)	Segundo refuerzo	Sarampión - Rubeola - Paperas
	Polio	Segundo refuerzo	Poliomielitis
	Sarampión - Rubeola - Paperas (SRP)	Refuerzo	Sarampión - Rubeola - Paperas
	Varicela	Refuerzo	Varicela
<b>Niñas a los 9 años</b>	Virus del Papiloma Humano (VPH)**	Primera: Fecha elegida	Cáncer de cuello uterino
		Segunda: 6 meses después de la primera dosis	
<b>Mujeres en Edad Fértil (MEF) entre los 10 y 49 años</b>	Toxoide tetánico y diftérico del adulto (Td)***	5 dosis: Td1: dosis inicial Td2: al mes de Td1 Td3: a los 6 meses de Td2 Td4: al año de Td3 Td5: al año de Td4 Refuerzo cada 10 años	Difteria - Tétanos - Tétanos neonatal
<b>Gestantes</b>	Influenza estacional	Una dosis a partir de la semana 14 de gestación en cada embarazo	Enfermedad respiratoria causada por el virus de la influenza
	Tdap (Tetanos - Difteria - Tos ferina Acelular)	Dosis única a partir de la semana 26 de gestación en cada embarazo	Tétanos neonatal - Difteria - Tos ferina del recién nacido
<b>Adultos de 60 años y más</b>	Influenza estacional	Anual	Enfermedad respiratoria causada por el virus de la influenza
*Aplicar una dosis de refuerzo contra influenza estacional entre los 12 y 23 meses de edad. ** Las niñas inmunocomprometidas deben recibir un esquema de 0, 2 y 6 meses. ***De acuerdo al antecedente vacunal de DPT y Td.			
<b>Niñas y niños con esquema de vacunación tardío de vacunación</b>			
<b>Entre 12 y 23 meses sin antecedente vacunal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 dosis de BCG si pertenece a población indígena o rural dispersa</li> <li>3 dosis de polio con intervalo de 4 semanas</li> <li>1 dosis de pentavalente. Se completa con:               <ul style="list-style-type: none"> <li>2 dosis de DPT con intervalo de 4 semanas</li> <li>2 dosis de hepatitis B con intervalo de 4 semanas</li> </ul> </li> <li>1 dosis de triple viral más un refuerzo a los 5 años de edad (mínimo 1 mes entre las dosis)</li> <li>1 dosis de fiebre amarilla</li> <li>1 dosis de hepatitis A</li> <li>1 dosis de varicela más un refuerzo a los 5 años de edad (mínimo 3 meses entre las dosis)</li> <li>2 dosis de neumococo con un intervalo de 2 meses</li> </ul> <b>Niños con esquema de vacunación incompleto</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Revisar, continuar y completar el esquema según antecedente vacunal.</li> </ul>		<b>Entre 2 y 5 años sin antecedente vacunal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 dosis de BCG si pertenece a población indígena o rural dispersa</li> <li>3 dosis de polio con intervalo de 4 semanas</li> <li>1 dosis de DPT con intervalo de 4 semanas. Completar esquema con los 2 refuerzos respectivos con DPT o TD pediátrico según sea el caso.</li> <li>3 dosis de hepatitis B con intervalo de 4 semanas.</li> <li>1 dosis de triple viral más un refuerzo a los 5 años de edad (mínimo 1 mes entre las dosis)</li> <li>1 dosis de fiebre amarilla</li> <li>1 dosis de hepatitis A</li> <li>1 dosis de varicela más un refuerzo a los 5 años de edad (mínimo 3 meses entre las dosis)</li> <li>1 dosis de neumococo</li> </ul> <b>Niños con esquema de vacunación incompleto</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Revisar, continuar y completar el esquema según antecedente vacunal.</li> </ul>	

Fuente: <http://www.saludinfantilvalledelcauca.com/pai.html>

Del **portafolio que ofrece Walvax**, la “Diphtheria Tetanus and Acellular Pertussis Combined Vaccine”, es de la que mayor fabricación existe en la región. Todos los países con centros de producción de vacunas, excepto Colombia, fabrican alguna de las posibilidades existentes de dicha vacuna.

Para el neumococo, solo Brasil produce una versión 10 valente; Walvax tiene aprobados recientemente una vacuna conjugada de polisacárido neumocócico 13-valente (PCV13-TT) y la vacuna bivalente del virus del papiloma humano recombinante (tipos 16,18) (HPV-2).

### 5.2.3.2 Covid

La pandemia provocada por el coronavirus, ha supuesto que los procesos de diseño, creación y producción de vacunas que duraban años, se aceleren y se expanda a nivel mundial.

En general, el desarrollo y test necesarios en el proceso de nuevas vacunas es un proceso estándar, que se inicia por una etapa exploratoria, seguida de una etapa preclínica hasta los estudios clínicos en humanos.

La etapa exploratoria, implica la investigación básica de laboratorio, y puede llegar a durar entre dos y cinco años de media. Se produce la investigación e identificación del posible antígeno, así como, el mecanismo de inmunización asociado. La vacuna candidata es evaluada en términos de seguridad y eficacia a través de ensayos in-vitro e in-vivo.

En la etapa preclínica, permite la utilización de sistemas de cultivo de tejidos o células y pruebas con animales que permiten evaluar la seguridad de la vacuna candidata, su inmunogenicidad, nivel de toxicidad, entre otros. Este proceso se realiza siguiendo las guías regulatorias. Permiten el conocimiento de las respuestas celulares que se podría esperar en humanos, determinar dosis iniciales y métodos posibles de administración. Se puede avanzar en desarrollo que permitan aumentar su efectividad a través de adyuvantes. Suelen llegar a dura entre uno y dos años. En paralelo, se puede establecer a pequeña escala los procesos de fabricación. Se establecen los protocolos de acuerdo con las Buenas prácticas de Fabricación (GMP en inglés) y se elaboran los primeros lotes de nivel GMP donde se comprueba la seguridad.

Los ensayos clínicos realizados sobre las vacunas, tienen tres fases:

Fase I:

- Sobre individuos sanos.
- Evaluación de nivel de seguridad según dosis.
- Número de individuos: docenas - cientos.

Fase II:

- Evaluación del nivel de seguridad.
- Comprobar nivel de respuesta inmunitaria.
- Número de individuos: cientos – miles.
- Puede ser combinado con fase I.

Fase III:

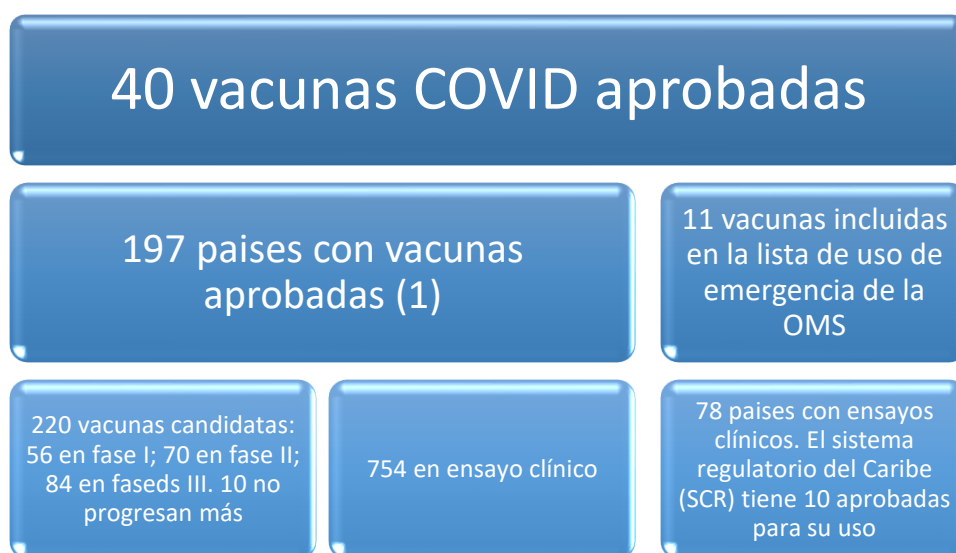


- Pruebas sólidas de seguridad y protección.
- Nivel de eficacia.
- Número de individuos: miles, decenas de miles y a veces 1.000.000.
- Puede ser combinado con fase II.

Si las pruebas I, II y III son válidas, serán revisadas por las autoridades nacionales y las agencias reguladoras para aprobar y autorizar su uso. Este proceso de revisión difiere según el país y la autoridad reguladora. Hay muchas vías de aprobación. Las vacunas que figuran como aprobadas incluyen las que han sido: aprobadas, autorizadas, licenciadas, con autorización de uso de emergencia, con aprobación de emergencia o que están disponibles para su uso a través de cualquier mecanismo reconocido en ese país.

A nivel mundial, los datos actualizados a 20 de julio de 2022 son:

Figura 8 Vacunas COVID Aprobadas en 2022



(1) Las aprobaciones de vacunas incluyen aquellas vacunas que han sido aprobadas, autorizadas, licenciadas, con estatus de uso de emergencia o disponibles para su uso fuera de los ensayos clínicos a través de cualquier vía.

Fuente: elaboración propia

## 5.2.4 Vacunas aprobadas

### 5.2.4.1 Vacunas COVID

#### 5.2.4.1.1 En Colombia

En agosto de 2022, Colombia dispone de 6 vacunas aprobadas y 6 en fases de ensayo clínico; 1 no progresa (Curevac CVnCoV; RNA):

Tabla 10 Estado de vacunas Covid-19 en Colombia

Estado	Compañía	País	Vacuna	Tipo	Nota
Aprobadas	Anhui Zhifei Longcom	China	Zifivax <sup>43 44</sup>	Sub unidad proteica	Aprobadas en 4 países. 20 ensayos en 5 países
	Moderna	Estados Unidos	Spikevax	ARN	Aprobada en 86 países
	Pfizer/BioTech	Estados Unidos / Alemania	Comirnaty	ARN	Aprobada en 146 países
	Janssen (Johnson & Johnson)	Estados Unidos	Ad26.COV2.S	Vector viral no replicante	Aprobado en 111 países.
	Oxford/AstraZeneca	Reino Unido	Vaxzevria	Vector viral no replicante	Aprobada en 141 países
	Sinovac	China	CoronaVac	Virus inactivado	Aprobada en 56 países
En ensayo clínico	Clover	Australia	SCB-2019	Sub unidad proteica	15 ensayos en 13 países
	Inovio	Estados Unidos	INO-4800	ADN	10 ensayos en 9 países
	Janssen (Johnson & Johnson)	Estados Unidos	Ad26.COV2.S	Vector viral no replicante	Aprobada en 111 países. 24 ensayos clínicos en 24 países
	Oxford/AstraZeneca	Reino Unido	Vaxzevria	Vector viral no replicante	Aprobada en 141 países. 32 países con 69 ensayos clínicos
	Sinovac	China	CoronaVac	Virus inactivado	Aprobado en 56 países. 10 países con 40 ensayos clínicos
	Sinovac Biotech	China	Trivalent COVID-19 Vaccine (Vero Cell)	Virus inactivado	1 ensayo en 1 país
Vacunas en Colombia que no progresan	Curevac	Alemania	CVnCoV	ARN	9 ensayos en 12 países. La compañía toma la decisión estratégica de centrar su desarrollo en un programa de vacunas de

<sup>43</sup> <https://zifivaxvacuna.com/es/espanol/>.

<sup>44</sup> <https://www.larepublica.co/economia/zifivax-la-nueva-vacuna-anticovid-que-el-invima-autorizo-para-uso-de-emergencia-3293077>

Estado	Compañía	País	Vacuna	Tipo	Nota
					segunda generación <sup>45</sup>

Fuente: Covid19.trackvaccines.org.

La **vacuna Clover** de fabricación australiana, evalúa la eficacia, inmunogenicidad, reactogenicidad y seguridad de una vacuna recombinante con adyuvante de la subunidad de proteína de pico (S) trimérica del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (SCB-2019) para la prevención de la COVID mediada por el SARS-CoV-2 -19 en participantes mayores de 12 años. En el estudio que participa Colombia, entre otros lugares, en el EC NCT04672395 el contacto es:

- Clínica de la Costa Ltda. Barranquilla, Colombia, 080020. Contacto: Maria Alexandra Castañeda, M.Sc +5753736200 [lbuchado@clinicadelacosta.co](mailto:lbuchado@clinicadelacosta.co). Contact: Daniela Higgins Molina, Physician. Principal Investigador: Dr. Leonardo Fabio Brochado Fontalvo, M.D.
- Centro de Estudios en Infectología Pediátrica S.A.S. - CEIP S.A.S. Cali, Colombia. Contacto: Hilda Giraldo Orjuela +5724860220X1113 [pio.lopez@ceiponline.org](mailto:pio.lopez@ceiponline.org). Contacto: Julio Cesar Rengifo. Principal Investigador: Dr. Pio Lopez, M.D

**Inovio**, de fabricación china, desarrolló una vacuna ADN que se evalúa en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, de fase 2/3 NCT04642638 para valorar la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de INO-4800 administrado mediante inyección intradérmica (ID) seguida de electroporación (EP) con el dispositivo CELLECTRA® 2000 para prevenir la COVID-19 en participantes con alto riesgo de exposición al SARS-CoV-2. El segmento de la Fase 2 evaluará la inmunogenicidad y la seguridad en aproximadamente 400 participantes en dos niveles de dosis en tres grupos de edad. La información de seguridad e inmunogenicidad del segmento de Fase 2 se utilizará para determinar el nivel de dosis para el segmento de eficacia de Fase 3 del estudio en el que participan aproximadamente 7116 participantes. Colombia participa en este estudio en los siguientes centros:

- Centro de Investigación Medico Asistencial S.A.S. Barranquilla, Atlántico, Colombia, 800001
- Clínica de la Costa LTDA. Barranquilla, Atlántico, Colombia, 80002
- Corazón IPS S.A.S. Barranquilla, Atlántico, Colombia, 80020
- IPS Centro Científico Asistencial SAS. Barranquilla, Atlántico, Colombia, 80020
- Centro de Investigaciones Clínicas IPS Cardiomet Pereira. Pereira, Risaralda, Colombia, 660003

<sup>45</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ends-rolling-review-cvncov-covid-19-vaccine-following-withdrawal-curevac-ag>



La vacuna de **Jansen AD26.CoV2.S** es un vector viral no replicante que se ensaya en múltiples localizaciones, Colombia participa con:

- Fundación Cardiomet CEQUIN. Armenia, Colombia.
- IPS Centro Científico Asistencial José Luis Accini S.A.S. Barranquilla, Colombia, 80020.
- Asistencia Científica de Alta Complejidad S.A.S. Bogotá, Colombia.
- Centro Médico Imbanaco de Cali S.A. Casanare, Colombia, 760042.
- T Y C Inversiones S A S Grupsalud. Santa Marta, Colombia, 470001.
- Caja de Compensación Familiar Cafam. Bogotá, 11001. Colombia

**Astra Zeneca** está evaluando la vacuna **AZD1222** que se basa en un adenovirus de chimpancé recombinante que expresa la glicoproteína de superficie SARS-CoV-2-5. **Aunque figura Colombia como participante, en el protocolo de ensayo clínico registrado en Clinical Trials, aún no aparece la dirección.** El interés de esta vacuna es que **se parece a una de las que desarrolla Walvax y que forma parte del portafolio del proyecto.**

La **vacuna CoronaVac** es virus inactivado trivalente: prototype strain, delta strain y omicron strain. Este es el mismo ensayo que el que figura como “Trivalent COVID-19 Vaccine (Vero Cell)”. Por tanto, hay 4 EC en marcha en Colombia, el más importante, por ser la única localización con 1400 participantes es el de CoronaVac para evaluar el efecto recuerdo en vacunados. Se evalúa en Colombia en:

- Clínica de la Costa. Barranquilla, Colombia. Contacto: Dr. Andrés Cadena.

Además de estas vacunas, en Clinicaltrial.org se han localizado otras dos en ensayo clínico:

- **Sanofi-Pasteur** evalúan en el EC NCT04904549 que se desarrolla en múltiples sitios, incluido Colombia, la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de **dos vacunas CoV2 preS dTM-AS03 v(monovalente y bivalente)** como parte de una serie primaria en un abordaje de multietapas y también el efecto de la dosis de recuerdos de la vacuna CoV2 preS dTM-AS03 en adultos de 18 años y más. La participación en Colombia se está realizando en los siguientes lugares numerados de investigación (Investigational Site Number):
  - 1700010. Aguazul, Colombia.
  - 1700002. Barranquilla, Colombia, 080020.
  - 1700008. Barranquilla, Colombia, 080020.
  - 1700001. Bogotá, Colombia, 111611.

- 1700005. Cali, Colombia, 760002.
  - 1700006. Chía, Colombia, 0000.
  - 1700004. Floridablanca, Colombia, 681004.
  - 1700007. Girardot, Colombia, 00000.
  - 1700009. Meta, Colombia, 0000.
  - 1700015. Quindío, Colombia, 630001.
  - 1700003. Soledad, Colombia.
- **La empresa alemana Cure-Vac** evalúa en un EC NCT04652102 b/3 con enmascaramiento del observador aleatorizado para demostrar la eficacia de un **programa de 2 dosis de CVnCoV**, una vacuna ARNm en la prevención de los primeros episodios de casos confirmados virológicamente de COVID-19 de cualquier gravedad en SARS-CoV-2 naïve Participantes. El objetivo principal de la fase abierta de este ensayo es evaluar la seguridad en todos los participantes  $\geq 18$  años de edad que permanecen en el ensayo después del desenmascaramiento. Como se indica en la tabla 9 y según carta enviada a la European Medicines Agency<sup>46</sup> en octubre del año 2021, la compañía tomó la decisión de retirar la solicitud de autorización de comercialización.

Según los datos del INVIMA, desde el año 2021 el país ha recibido 41 solicitudes de participación en ensayos para el desarrollo de vacunas, 17 de ellas relacionadas con el desarrollo de vacunas COVID o con la comprobación de su eficacia. De estas 17 vacunas, según la última fecha disponible (enero 2022), 9 se encuentran aprobadas y en activo, mientras que los 8 restantes están no activos, 3 por desistimiento (entre las que se encuentra la de Walvax), 2 han sido negadas y 3 están en proceso de presentación de documentación al INVIMA.

En la siguiente tabla se muestra el estado de los Protocolos De Investigación Clínica Con Vacunas asociadas al COVID-19 a enero de 2022.

Tabla 11. Estado de protocolos de investigación clínica con vacunas asociadas al COVID-19

No	FECHA DE RADICACION	TÍTULO DEL ESTUDIO	PATROCINADOR / CRO	CONCEPTO	FECHA DE ACTO ADMINIST.	ESTADO
20	28/04/2020	Evaluación del desempeño de la vacunación con BCG en personal de la salud, para reducir la gravedad de la infección por SARS-COV-2 en Medellín, Colombia	Universidad de Antioquia	NEGADO	07/09/2020	NO ACTIVO

<sup>46</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-letter/withdrawal-letter-curevacs-covid-19-vaccine-cvncov\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-letter/withdrawal-letter-curevacs-covid-19-vaccine-cvncov_.pdf)

No	FECHA DE RADICACION	TÍTULO DEL ESTUDIO	PATROCINADOR / CRO	CONCEPTO	FECHA DE ACTO ADMINIST.	ESTADO
21	26/05/2020	Reducción de ausentismo laboral en los trabajadores de la salud en la pandemia por sars-cov-2 y la enfermedad que produce covid19, mediante respuesta inmunitarias mejoradas a través de la vacunación con bacillus calmette-guerin. Estudio tipo ensayo clínico, aleatorizado controlado (estudio bcg-covid-19-unicauca)	Universidad del Cauca	NEGADO	21/10/2020	NO ACTIVO
22	18/08/2020	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase 3, para evaluar la eficacia y la seguridad de Ad26.COV2.S para la prevención de COVID-19 mediada por SARS-CoV-2 en adultos a partir de 18 años de edad	Janssen Vaccines & Prevention B.V. /IQVIA RDS COLOMBIA SAS	APROBADO	25/08/2020	ACTIVO
23	09/11/2020	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo fase 3, para evaluar la eficacia y seguridad de Ad.26 COV2.S para la prevención de la COVID 19 mediada por SARS- Cov-2 en adultos a partir de los 18 años de edad. ENSEMBLE 2	Janssen Vaccines & Prevention B.V. /IQVIA RDS COLOMBIA SAS	APROBADO	13/11/2020	ACTIVO

No	FECHA DE RADICACION	TÍTULO DEL ESTUDIO	PATROCINADOR / CRO	CONCEPTO	FECHA DE ACTO ADMINIST.	ESTADO
24	17/11/2020	Estudio de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, en adultos, para determinar la seguridad, eficacia e inmunogenicidad de AZD1222, una vacuna de vector ChAdOx1 no replicante, para la prevención de la COVID-19	AstraZeneca AB / IQVIA RDS Colombia S.A.S	DESISTIMIENTO	24/12/2020	NO ACTIVO
26	11/12/2020	Estudio clínico de fase 2b/3, aleatorizado, ciego para el observador, controlado con placebo, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna en investigación ARNm CVnCoV contra el SARS-CoV-2 en adultos a partir de los 18 años de edad	CureVac AG / RPS Colombia Ltda	APROBADO	26/01/2021	ACTIVO
27	09/12/2020	Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado, de fase 2/3 para evaluar la eficacia, la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna de subunidad de la proteína S trimérica del SARS-CoV-2 recombinante, adyuvada con AS03 (SCB-2019) para la prevención de la COVID19 mediada por SARS-CoV-2 en participantes de 18 años o más	Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd / Vaxtrials Colombia S,A,S,	APROBADO	29/01/2021	ACTIVO

No	FECHA DE RADICACION	TÍTULO DEL ESTUDIO	PATROCINADOR / CRO	CONCEPTO	FECHA DE ACTO ADMINIST.	ESTADO
32	19/04/2021	Estudio de fase 2/3, aleatorizado, con observador ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad, la eficacia y la inmunogenicidad de una vacuna recombinante con partículas similares al coronavirus contra la COVID-19 en adultos de 18 años o más	Medicago R&D Inc. / Syneos Health Colombia Ltda	APROBADO	08/07/2021	ACTIVO
33	22/04/2021	Estudio clínico multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase III, para evaluar la eficacia, la seguridad y la capacidad inmunógena de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (células Vero) para la prevención de la COVID-19 en adultos sanos, mayores de 18 años	Shenzhen Kangtai biological Products Co. Ltd y Beijing Minhai Biotechnology Co. Ltd / Intrials S.A.S.	DESISTIMIENTO	29/07/2021	NO ACTIVO
34	07/05/2021	Estudio clínico global, multicéntrico, aleatorizado, con doble ciego, comparado con placebo, de fase III, para evaluar la eficacia protectora, la seguridad y la capacidad inmunógena de la vacuna de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) contra el SARS-CoV-2 en una población mayor de 18 años	Yuxi Walvax Biotechnology Co., Ltd. / Intrials S.A.S.	DESISTIMIENTO	17/08/2021	NO ACTIVO

No	FECHA DE RADICACION	TÍTULO DEL ESTUDIO	PATROCINADOR / CRO	CONCEPTO	FECHA DE ACTO ADMINIST.	ESTADO
35	13/05/2021	Estudio de fase III, con doble ciego modificado, de grupos paralelos, múltiples grupos y varias etapas para evaluar la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad de dos vacunas de proteínas recombinantes de SARS-CoV-2 (monovalente y bivalente) con adyuvante para la prevención contra la COVID-19 en adultos de 18 años en adelante.	Sanofi Pasteur S.A.	APROBADO	16/06/2021	ACTIVO
36	29/06/2021	Ensayo de fase 2/3, aleatorizado, ciego y controlado con placebo, para evaluar la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de la INO-4800, una vacuna profiláctica contra la enfermedad de COVID-19, administrada por vía intradérmica, seguida de la electroporación en adultos con alto riesgo de exposición al SARS-CoV-2	Inovio Pharmaceuticals, Inc. / Icon Clinical Research	APROBADO	06/10/2021	ACTIVO
37	11/08/2021	Ensayo de Solidaridad de Vacunas. Un ensayo internacional aleatorizado de vacunas candidatas contra COVID-19	Organización Mundial de la Salud - OMS	APROBADO	13/09/2021	ACTIVO
38	01/10/2021	Estudio Clínico global, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo, de fase III, para evaluar la eficacia protectora y la	Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co. Ltd. / Tigermed Colombia S.A.S.	APROBADO	13/12/2021	ACTIVO



No	FECHA DE RADICACION	TÍTULO DEL ESTUDIO	PATROCINADOR / CRO	CONCEPTO	FECHA DE ACTO ADMINIST.	ESTADO
		seguridad de la vacuna contra la COVID-19 de vector del virus influenza en aerosol intranasal (DeINS1-2019-nCoV-RBD-OPT1) en una población mayor de 18 años.				
39	25/10/2021	Un estudio adaptativo de fase 2/3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de diferentes niveles de dosis de Ad26.COVS.S administrado como un régimen de una o dos dosis en adolescentes sanos desde los 12 hasta los 17 años inclusive	Janssen Vaccines & Prevention B.V. / IQVIA RDS COLOMBIA SAS	REQUERIDO	TRAMITE EN CURSO	NO ACTIVO
40	01/12/2021	Estudio de fase IV, abierto, no aleatorizado, multicohorte y multicéntrico en adultos inmunodeprimidos no vacunados previamente para determinar la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna AZD1222 para la prevención de la COVID-19	AstraZeneca AB / IQVIA RDS Colombia S.A.S	REQUERIDO	TRAMITE EN CURSO	NO ACTIVO
41	30/12/2021	"Ensayo clínico de fase IIIb multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la dosis de refuerzo inactivada de la	Sinovac Life Sciences Co., Ltd.	REQUERIDO	TRAMITE EN CURSO	NO ACTIVO

No	FECHA DE RADICACION	TÍTULO DEL ESTUDIO	PATROCINADOR / CRO	CONCEPTO	FECHA DE ACTO ADMINIST.	ESTADO
		vacuna contra la COVID-19 (Vero Cell) en adultos"				

Fuente: Extraído de Agencia Nacional de Referencia Regional. Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. Protocolos de Investigación Clínica con Vacunas 2014-2022. Enero, 2022.

#### 5.2.4.1.2 En el Mundo

Las vacunas COVID aprobadas por emergencia por la OMS son:

Tabla 12 Vacunas COVID-19 aprobadas por emergencia por la OMS

Compañía	Vacuna	Tipo	Países con aprobación	Nº de países con ensayos clínicos
Serum Institute of India	COVOVAX (Novavax formulation)	Protein Subunit	Aprobada en 5 países	4 ensayos en 2 países
Novavax	Nuvaxovid	Protein Subunit	Aprobada en 39 países	17 ensayos en 13 países
Moderna	Spikevax	Protein Subunit	Aprobada en 86 países	67 ensayos en 23 países
Pfizer/BioNTech	Comirnaty	RNA	Aprobada en 146 países	85 ensayos en 27 países
CanSino	Convidecia	RNA	Aprobada en 10 países	14 ensayos en 6 países
Janssen (Johnson & Johnson)	Ad26.COV2.S	Non Replicating Viral Vector	Aprobada en 111 países	24 ensayos en 24 países
Oxford/AstraZeneca	Vaxzevria	Non Replicating Viral Vector	Aprobada in 141 países	66 ensayos en 31 países
Serum Institute of India	Covishield (Oxford/AstraZeneca formulation)	Non Replicating Viral Vector	Aprobada en 49 países	4 ensayos en 1 país
Bharat Biotech	Covaxin	Non Replicating Viral Vector	Aprobada en 14 países	14 ensayos en 2 países
Sinopharm (Beijing)	Covilo	Inactivated	Aprobada en 91 países	31 ensayos en 13 países
Sinovac	CoronaVac	Inactivated	Aprobada en 56 países	39 ensayos en 10 países

Fuente: Covid19.trackvaccines.org.

En julio de 2022, el mayor desarrollo de vacunas para Covid-19, está en vacunas basadas en sub unidades proteínicas, con un 43% de las empresas que utilizan, seguida de un 27% que utilizan virus inactivados. **La complejidad en el desarrollo de vacunas basadas en ARNm, queda reflejado en que solo 4 compañías, están utilizando esta tecnología.** En la siguiente tabla se muestra el número de vacunas que ha sido aprobadas, autorizadas, licenciadas, con autorización de uso de emergencia o puestas a disposición para su uso fuera de los ensayos clínicos

a través de cualquier vía por una agencia reguladora, una autoridad nacional u otra entidad por número de países y su tipología.

Tabla 13 Países con aprobación y número de compañías de vacunas Covid-19 según tecnología de vacuna

Tipo	Países con aprobación	Compañías
Por virus inactivos	349	11
Por vector viral no replicante	259	7
Por Sub unidad proteínica	285	17
ARNm	36	4
VLP	3	1
<b>Total vacunas aprobadas (1)</b>	<b>932</b>	

Fuente: Elaboración propia sobre datos OMS.

(1) Las vacunas que se enumeran a continuación son las que han sido aprobadas, autorizadas, licenciadas, con autorización de uso de emergencia o puestas a disposición para su uso fuera de los ensayos clínicos a través de cualquier vía por una agencia reguladora, una autoridad nacional u otra entidad.

En la siguiente tabla se muestra el listado de las mismas, así como el número de países que la han aprobado y en número de ensayos clínicos: se han marcado en color verde, las que tiene desarrollos con tecnología de ARNm:

Tabla 14 Compañía / Vacuna Covid-19, n° de países que la tiene aprobada y cantidad de ensayos clínicos

Nº	"Compañía, Centros de Investigación u otras entidades"	País	Vacuna	Tipo	Países con aprobación	Nº de países con ensayos clínicos
1	Anhui Zhifei Longcom	China	Zifivax	Protein Subunit	4	20 ensayos en 5 países
2	Bagheiat-allah University of Medical Sciences	Irán	Noora vaccine	Protein Subunit	1	3 ensayos en 1 país
3	Bharat Biotech	India	Covaxin	Protein Subunit	14	14 ensayos en 2 países
4	Biological E Limited	India	Corbevax	Inactivated	2	7 ensayos en 1 país
5	CanSino	China	Convidecia	Protein Subunit	10	14 ensayos en 6 países
6	Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB)	Cuba	Abdala	Non Replicating Viral Vector	6	5 ensayos en 1 país
7	Chumakov Center	Rusia	KoviVac	Protein Subunit	3	3 ensayos en 1 país
8	Gamaleya	Rusia	Gam-COVID-Vac	Inactivated	1	2 ensayos en 0 países
9	Gamaleya	Rusia	Sputnik Light	Non Replicating Viral Vector	26	7 ensayos en 3 países
10	Gamaleya	Rusia	Sputnik V	Non Replicating Viral Vector	74	25 ensayos en 8 países
11	Genovva Biopharmaceuticals Limited	India	GEMCOVAC-19	Non Replicating Viral Vector	1	2 ensayos en 1 país
12	Health Institutes of Turkey	Turquía	Turkovac	RNA	1	8 ensayos en 1 país

Nº	"Compañía, Centros de Investigación u otras entidades"	País	Vacuna	Tipo	Países con aprobación	Nº de países con ensayos clínicos
13	Instituto Finlay de Vacunas Cuba	Cuba	Soberana 02	Inactivated	4	4 ensayos en 2 países
14	Instituto Finlay de Vacunas Cuba	Cuba	Soberana Plus	Protein Subunit	4	5 ensayos en 1 país
15	Janssen (Johnson & Johnson)	EE.UU.	Ad26.COVS.2	Protein Subunit	111	24 ensayos en 24 países
16	Medicago	Canadá	Covifenz	Non Replicating Viral Vector	1	6 ensayos en 6 países
17	Medigen	China	MVC-COV1901	VLP	3	15 ensayos en 4 países
18	Moderna	EE.UU.	Spikevax	Protein Subunit	86	67 ensayos en 23 países
19	National Vaccine and Serum Institute	China	Recombinant SARS-CoV-2 Vaccine (CHO Cell)	RNA	1	3 ensayos en 2 países
20	Novavax	EE.UU.	Nuvaxovid	Protein Subunit	39	17 ensayos en 13 países
21	Organization of Defensive Innovation and Research	Irán	FAKHRAVAC (MIVAC)	Protein Subunit	1	3 ensayos en 1 país
22	Oxford/AstraZeneca	Reino Unido	Vaxzevria	Inactivated	141	66 ensayos en 31 países
23	Pfizer/BioNTech	EE.UU. - Alemania	Comirnaty	Non Replicating Viral Vector	146	85 ensayos en 27 países
24	Razi Vaccine and Serum Research Institute	Irán	Razi Cov Pars	RNA	1	5 ensayos en 1 país
25	Research Institute for Biological Safety Problems (RIBSP)	Kazajistán	QazVac	Protein Subunit	2	3 ensayos en 1 país
26	Serum Institute of India	India	Covishield (Oxford/AstraZeneca formulation)	Inactivated	49	4 ensayos en 1 país
27	Serum Institute of India	India	COVOVAX (Novavax formulation)	Non Replicating Viral Vector	5	4 ensayos en 2 países
28	Shenzhen Kangtai Biological Products Co	China	KCONVAC	Protein Subunit	2	7 ensayos en 1 país
29	Shifa Pharm Industrial Co	Irán	COVIran Barekat	Inactivated	1	6 ensayos en 1 país
30	Sinopharm (Beijing)	China	Covilo	Inactivated	91	31 ensayos en 13 países
31	Sinopharm (Wuhan)	China	Inactivated Cells (Vero)	Inactivated	2	9 ensayos en 7 países
32	Sinovac	China	CoronaVac	Inactivated	56	39 ensayos en 10 países
33	SK Bioscience Co Ltd	Corea del Sur	SKYCovione	Inactivated	1	6 ensayos en 6 países
34	Takeda	Japón	TAK-019 (Novavax formulation)	Protein Subunit	1	3 ensayos en 1 país
35	Takeda	Japón	TAK-919 (Moderna formulation)	Protein Subunit	1	2 ensayos en 1 país
36	Valneva	Francia	VLA2001	RNA	33	6 ensayos en 3 países
37	Vaxine/CinnaGen Co.	Australia/Irán	SpikoGen	Inactivated	1	7 ensayos en 2 países
38	Vector State Research Center of Virology and Biotechnology	Rusia	Aurora-CoV	Protein Subunit	1	2 ensayos en 1 país
39	Vector State Research Center of Virology and Biotechnology	Rusia	EpiVacCorona	Protein Subunit	4	4 ensayos en 1 país
40	Zydus Cadila	India	ZyCoV-D	Protein Subunit	1	6 ensayos en 1 país

Fuente: [www.Covid19.trackvaccines.org](http://www.Covid19.trackvaccines.org)

Del análisis, de las vacunas en sus diferentes fases de ensayos clínicos, se obtiene los siguientes resultados, donde el desarrollo de vacunas por sub unidad proteica, es la que mayor número de países tienen aprobada y con el mayor número de ensayos.

Tabla 15: Vacunas COvid-19 según tipo, estado de fase, países con aprobación y nº de ensayos clínicos

Tipo	Ensayo clínico	Países con aprobación	Nº de países con ensayos clínicos
DNA	Fase I		6
	Fase II		6
	Fase III	2	3
Inactivado	Fase I		4
	Fase II		3
	Fase III	10	16
Vivo - Atenuado	Fase III	1	1
Vector viral no replicante	Fase I		11
	Fase II	1	7
	Fase III	6	10
Subunidad proteica	Fase I		15
	Fase II	1	25
	Fase III	14	34
Vectro viral replicante	Fase I		3
	Fase II	1	3
	Fase III		2
ARN	Fase I		17
	Fase II	1	22
	Fase III	2	15
VLP	Fase II		4
	Fase III	1	3
Total general		40	210

Fuente: [www.Covid19.trackvaccines.org](http://www.Covid19.trackvaccines.org)

### Presencia de la tecnología de ARN en América Latina

A través de la OMS, se están realizando esfuerzos para la introducción de la tecnología ARNm en América Latina<sup>47</sup>. Todos los indicios, debido a los procesos de vacunación desarrollados con los diferentes tipos de vacunas a nivel global durante la pandemia, han puesto de manifiesto que **las vacunas desarrolladas bajo tecnología de ARNm, son las más eficaces en la prolongación de la inmunidad frente al COVID-19**. China optó inicialmente por utilizar la tecnología tradicional de virus inactivados, fácil de conseguir y utilizada en otro tipo de vacunas que había funcionado adecuadamente, produciendo una respuesta inmunitaria múltiple a diferentes proteínas del virus. Sin embargo, los malos resultados de dicha vacuna frente a las variantes, especialmente Ómicron, ha supuesto un cambio en su estrategia, y han optado por vacunas basadas en ARNm y vectores virales, que inducen una respuesta específica a una proteína del virus<sup>48</sup>.

<sup>47</sup> <https://www.paho.org/es/historias/por-equidad-vacunal-productores-unen-esfuerzos-para-traer-tecnologia-arnm-america-latina>

<sup>48</sup> Son referencias de estas aseveraciones las siguientes:

En noviembre de 2021, la empresa china de biotecnología Suzhou Abogen Biosciences y su socio Walvax Biotechnology recibieron la aprobación para probar su vacuna de ARNm en un ensayo de refuerzo. Su vacuna utiliza el mismo tipo de tecnología que las vacunas de Moderna y BioNTech/Pfizer. Los reguladores chinos, no han aprobado la vacuna de ARNm de Biontech; esta compañía intentó entrar en el mercado chino a través de la farmacéutica china Fosun Pharma. Este hecho pone de manifiesto las barreras técnicas en la producción de nanolipidos para proteger al ARNm de china, así como la disponibilidad de sistemas de producción adecuados.

En el 59.o Consejo Directivo de la OPS (septiembre de 2021) se aprobó el documento de política "Aumento de la capacidad de producción de medicamentos y tecnologías sanitarias esenciales" y la resolución CD59.R3 correspondiente. Estos documentos proporcionan un marco común y sostenible con líneas de acción estratégicas priorizadas para orientar y guiar a los países de la Región en su labor.

Dentro de este marco de actuación, se realizó una convocatoria de manifestaciones de interés en abril de 2021, en la que se invitó a fabricantes e instituciones de investigación públicas y privadas, a contribuir al establecimiento de centros de transferencia de tecnología de vacunas de ARNm contra la COVID-19 en economías emergentes. De esta convocatoria, se seleccionaron dos centros en Brasil, el Instituto Bio-Manguinhos de Tecnología en Inmunobiología de la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz) y en Argentina, Sinergium Biotech, una empresa biofarmacéutica privada. Son dos centros que trabajan para producir en el futuro vacunas de ARNm con miras a disminuir la alta dependencia de la región a las importaciones de tecnología sanitaria. Ambos centros se sumaron a la

---

- Rotshild, V., Hirsh-Racah, B., Miskin, I. et al. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 11, 22777 (2021).

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-02321-z>

-Thibault Fiolet, Yousra Kherabi, Conor-James MacDonald, Jade Ghosn, Nathan Peiffer-Smadja, Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review, *Clinical Microbiology and Infection*. Volume 28, Issue 2, 2022: 202-221. ISSN 1198-743X.

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.10.005>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X21006042>)

- Melissa M Higdon, Brian Wahl, Carli B Jones, Joseph G Rosen, Shaun A Truelove, Anurima Baidya, Anjalika A Nande, Parisa A ShamaeiZadeh, Karoline K Walter, Daniel R Feikin, Minal K Patel, Maria Deloria Knoll, Alison L Hill, A Systematic Review of Coronavirus Disease 2019 Vaccine Efficacy and Effectiveness Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Disease, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 9, Issue 6, June 2022, ofac138.

<https://doi.org/10.1093/ofid/ofac138>

- Rotshild, V., Hirsh-Racah, B., Miskin, I. et al. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 11, 22777 (2021).

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-02321-z>

- Wright, Bill J et al. Comparative vaccine effectiveness against severe COVID-19 over time in US hospital administrative data: a case-control study *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 10, Issue 6, 557 – 565.

-Vivek Naranbhai, Wilfredo F Garcia-Beltran, Christina C Chang, Cristhian Berrios Mairena, Julia C Thierauf, Grace Kirkpatrick, Maristela L Onozato, Ju Cheng, Kerri J St Denis, Evan C Lam, Clarety Kaseke, Rhoda Tano-Menka, Diane Yang, Maia Pavlovic, Wendy Yang, Alexander Kui, Tyler E Miller, Michael G Astudillo, Jennifer E Cahill, Anand S Dighe, David J Gregory, Mark C Poznansky, Gaurav D Gaiha, Alejandro B Balazs, A John Iafate, Comparative Immunogenicity and Effectiveness of mRNA-1273, BNT162b2, and Ad26.COVS.2 COVID-19 Vaccines, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 225, Issue 7, 1 April 2022, Pages 1141–1150, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab593>.

- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines>.

-Wise J Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ*. 2021; 372: n699.

- Østergaard, S. D., Schmidt, M., Horváth-Puhó, E., Thomsen, R. W., & Sørensen, H. T. (2021). Thromboembolism and the Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence?. *The Lancet*, 397(10283), 1441-1443.



iniciativa liderada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Banco de Patentes de Medicamentos (MPP, por sus siglas en inglés) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para el desarrollo de esta innovadora tecnología. La transferencia de tecnología permitirá a las empresas producir vacunas no solo para COVID-19, sino también para influenza y otros virus respiratorios.

Recibieron capacitación en transferencia de tecnología en vacunas de ARNm en Sudáfrica, como parte de una plataforma de la OPS para avanzar en la disponibilidad de tecnologías médicas esenciales en la región. Durante la capacitación, que tuvo lugar del 7 al 9 de marzo del 2022 en el laboratorio de Afrigen, en Ciudad del Cabo, científicos de la Argentina Sinergium Biotech y del Instituto de Tecnología Bio-Manguinhos de Brasil aprendieron sobre los procesos de fabricación de Afrigen, incluida la formulación de nanopartículas lipídicas, análisis de datos y producción y control de vacunas utilizando tecnología de ARNm.

En febrero 2022, se realizó el segundo Taller Técnico Regional para la Manufactura de Vacunas en la región, organizado por el Gobierno de México, CEPI, OPS y CEPAL. Más de 70 autoridades, expertos internacionales y actores relevantes de toda América Latina y el Caribe participaron de manera virtual como seguimiento del primero realizado a finales de octubre del 2021.

En esta plataforma la OPS sigue con sus actuaciones dentro de la **adopción de políticas de estado sustentables, que promuevan el fortalecimiento de los sistemas regulatorios**, fortaleciendo la armonización y convergencia regulatoria y adoptando nuevos sistemas de evaluación:

- Promoción de iniciativas de desarrollo y producción.
- Desarrollo de ecosistemas productivos.
- Generar información para la toma de decisiones.
- Promover el diálogo y la cooperación Regional y Subregional.

La OPS está realizando varios estudios en siete países de la región (Argentina, Brasil, Chile, **Colombia**, Costa Rica, México y Perú) para identificar y analizar políticas sectoriales relacionadas a la producción de medicamentos, vacunas y otras tecnologías sanitarias. También, se está realizando un estudio de casos sobre experiencias y lecciones aprendidas sobre la cadena de suministro durante la pandemia en 12 países (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, República Dominicana, Guatemala, Haití, Jamaica, México, Paraguay y Suriname)<sup>49</sup>.

Se prevé una convocatoria para la realización de estudios sobre cadenas de valor regionales de productos biológicos, medicamentos de síntesis química, dispositivos médicos, y equipos de protección personal; esperan sus resultados

<sup>49</sup> <https://www.pmfarma.com.mx/noticias/19490-ops-presenta-avances-y-nuevas-iniciativas-de-la-plataforma-regional-para-la-produccion-de-vacunas-y-otras-tecnologias-sanitarias-para-la-cov.html>

para fines de 2022. Finalmente, para el año 2023, se implementará un análisis sobre la capacidad de control de los laboratorios públicos para evaluar el cumplimiento de las normas internacionales de desempeño de dispositivos médicos estratégicos en ocho países a definir.

Organizaciones sin ánimo de lucro, como Knowledge Ecology International (KEI), acumulan información principalmente de Estados Unidos, en referencia a contratos realizados entre su gobierno y las diferentes compañías a través Freedom of Information Act requests, Securities & Exchange Commission filings (FOIA). En su página, se puede descargar los diferentes acuerdos existentes de colaboración entre fabricantes para vacunas COVID, y refleja la complejidad del diseño y proceso de producción de las vacunas en cada una de sus fases:

Tabla 16: Acuerdos existentes, según datos KEI.org entre compañía biotecnológicas – farmacéuticas.

Empresas	Contrato / Fecha	Alcance
AIM Immuno Tech-Roswell Park Cancer Institute Corporation/Roswell Park Comprehensive Cancer Center	Roswell Park Cancer Institute-AIM Immuno Tech Clinical Trial Agreement. July 6, 2020.	Ensayos clínicos
AIM Immuno Tech-Amarex	AIM Immuno Tech-Amarex Project Work Order Proposal. August 4, 2020.	Ensayos clínicos
Amerimmune-Histogen	Amerimmune-Histogen Collaborative Development and Commercialization Agreement. October 26, 2020.	Terapéutica
Anixa Biosciences-OntoChem	Anixa-OntoChem Collaboration Agreement. April 14, 2020.	Terapéutica
AbCellera Biologics-Eli Lilly and Company	AbCellera-Eli Lilly Research Collaboration and License Agreement. March 11, 2020.	Terapéutica
GlaxoSmithKline-Vir Biotechnologies	GlaxoSmithKline-Vir Preliminary Collaboration Agreement. April 5, 2020.	Vacunas y terapéutica
Hoth Therapeutics-George Washington University	Hoth-GWU Sponsored Research Agreement. September 1, 2020.	Sistema de detección directa de virus basado en teléfonos inteligentes
Hoth Therapeutics-Voltron Therapeutics	Hoth-Voltron Development and Royalty Agreement. March [redacted], 2020.	Vacunas
Kiromic Biopharma-Molipharma	Kiromic-Molipharma Joint Venture Agreement. April 2, 2020.	Vacunas, terapéuticas y diagnósticas.
Moderna-Lonza	Moderna-Lonza Global Long Term Agreement. September 4, 2020.	Vacunas y terapéuticas de ARNm

Empresas	Contrato / Fecha	Alcance
Nascent Biotech-Manhattan Biosolutions	Nascent-Manhattan Research Collaboration Agreement. April 30, 2020.	Vacunas y terapéutica
Novavax-Serum Institute of India	Novavax-Serum Institute Supply and License Agreement. July 30, 2020.	Vacunas
PharmaCyte Biotech-Hai Kang Life Corporation Limited	PharmaCyte-Hai Kang Life License Agreement. April 2, 2020.	Diagnóstico
Pfizer – BioNTech	Pfizer-BioNTech Collaboration Agreement. March 17, 2020.	Vacuna

Fuente: KEI - Inter-company Agreements Concerning COVID-19. <https://www.keionline.org/>

### 5.2.5 Demanda de nuevas vacunas

La fabricación de vacunas es un compromiso entre la velocidad de producción, los requerimientos del mercado y su coste, manteniendo la seguridad del producto. Esto requiere una revisión constante de los procesos para alcanzar mayor eficiencia, recuperación de productos, un alto rendimiento en procesos de máxima seguridad y reproducibilidad en cadenas de producción múltiples.

Las vacunas de segunda generación tienen el objetivo de permitir una reducción de transmisión, y la erradicación del SARS-CoV-2, pero deben ser fáciles de fabricar, almacenar y transportar para asegurar la accesibilidad de las mismas a países como África o con un nivel muy bajo de desarrollo. Solo así se permitirá una disminución de las variantes. Un valor importante para una mejor distribución es un método más fácil de administración. Muchos de los ensayos que se están realizando se orientan a diferentes tipos de administración como la inhalación oral<sup>50</sup>.

La complejidad de los procesos de fabricación de vacunas, requiere la implementación de procesos de escalado para la implantación de nuevos centros de producción en un país. Cepal en su último informe indica que la mejor forma es la utilización de centros de fabricación de productos estériles y el inicio por la fase de Fill & Finish, lo que en inglés se define como fabricación de última milla (o etapa final):

Figura 9 Fabricación de la última milla (Last Mile manufacturing)

<sup>50</sup> Ver Moderna: <https://aws.amazon.com/es/solutions/case-studies/moderna-therapeutics/>  
Ver Vacunas sobre plantas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7754927/>  
Ver manufacture exprés: <https://www.mecart-cleanrooms.com/projects/case-studies/vaccine-manufacturing-facility/>

### Fabricación de la última Milla (Last Mile manufacturing)



Fuente: The last-mile manufacturing of vaccines: Recommendations for scaling-up production of COVID-19 vaccines in Africa. UPS Abril 2021.

## 5.3 Conclusiones del análisis para la definición del portafolio

### 5.3.1 Sobre el portafolio

Para el portafolio, se ha aplicado el análisis de Pareto es decir aquellas vacunas cuyo gasto total representa más del 91% en Colombia. Para la estimación del gasto que representa cada vacuna se ha empleado la demanda de dosis \* precio por dosis en el año 2022, y sus proyecciones anuales hasta 2032. (Ver anexo 1 del producto 3).

En la tabla que a continuación se expone, se recogen cual es el portafolio recomendado de acuerdo con estos criterios (sombreadas en color azul), con las coberturas actuales del PAI:

Tabla 17. Análisis de Pareto sobre los costos de vacunación estimados para Colombia para vacunas COVID-19 y vacunas del PAI

Costo Vacunas según PAI [\$USD]	2022	2034
COVID-19	88.268.486	82.445.971
Varicela	20.755.886	18.809.475
Neumococo	13.034.715	11.742.292
Influenza Estacional	9.816.503	11.099.045
Rotavirus	8.470.345	6.162.669
Pentavalente (Hib, Hep B, DPT)	4.068.882	3.577.528
Polio	3.928.690	3.941.776
TdaP (Tétanos, Difteria, Tos ferina acelular)	3.193.054	2.473.187
Virus del Papiloma Humano (VPH)*	2.872.067	2.398.636
SRP (Sarampión, Rubeola, Paperas)	2.018.245	1.887.182
Fiebre Amarilla	857.131	720.881
Hepatitis A	383.968	420.593
Hepatitis B	352.536	381.535
BCG	281.616	423.158
<b>Total</b>	<b>158.302.122</b>	<b>146.483.927</b>

Fuente: Elaboración propia a partir de información del MSMS y del Fondo Rotatorio de la OPS

De ahí que nuestra propuesta de portafolio sea COVID en todos los casos y al menos alguna de aquellas que mayor gasto representan: Varicela, Neumococo, Influenza Estacional, Rotavirus y Pentavalente (Hib, Hep B, DPT).

Con relación Virus del Papiloma Humano (VPH), si se considera una cobertura del 89%, valor alcanzado en el año 2012 el coste de vacuna alcanza en el año 2022 6.872.497 \$USD, pasando a la posición quinta de facturación. De esta forma, sería parte de la propuesta de portafolio, sujeto a esfuerzos de salud pública que aumenten la cobertura de esta vacuna en la población objetivo del PAI.

### 5.3.2 Sobre la tecnología de las vacunas COVID-19

Existe multitud de bibliografía que confirma la superioridad de las vacunas por tecnología mRNA sobre las vacunas con tecnología vírica.

**La eficacia de las vacunas** se ha examinado mediante ensayos clínicos que compara la incidencia de enfermedad en vacunados y no vacunados. Existe una extensa bibliografía que recoge los resultados de estos ensayos para las diferentes vacunas en diferentes poblaciones. Dada esa abundancia, lo mejor es acudir a los meta-análisis. En uno publicado recientemente<sup>51</sup>, se examina la efectividad de las diferentes vacunas en uso, frente a las distintas variantes de Sars-CoV-2 que han ido apareciendo. En cada análisis incluye el grado de incertidumbre. **Las conclusiones son claras a favor de las vacunas con tecnología de mRNA.** Con eso ya bastaría para definir la eficacia de las diferentes tecnologías. Pero como los meta-análisis pueden pecar de selección de estudios y de heterogeneidad, conviene reforzar esta idea con más estudios. Y los hallazgos se confirman en otros metan-análisis<sup>52</sup>, incluido el que examina la eficacia frente a enfermedad grave<sup>53</sup>. De menos peso es el examen mediante una revisión narrativa<sup>54</sup> que también incide en unos resultados en la misma dirección.

**La efectividad hay que examinarla en las condiciones reales, no las experimentales como los ensayos clínicos.** Son estudios observacionales. Por ejemplo, un estudio de casos y controles reciente de base hospitalaria que incide en los mismos resultados<sup>55</sup> También los estudios observacionales se pueden

<sup>51</sup> Rotshild, V., Hirsh-Racah, B., Miskin, I. et al. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 11, 22777 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02321-z>

<sup>52</sup> Thibault Fiolet, Yousra Kherabi, Conor-James MacDonald, Jade Ghosn, Nathan Peiffer-Smadja, Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review, *Clinical Microbiology and Infection*. Volume 28, Issue 2, 2022: 202-221. ISSN 1198-743X. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.10.005>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X21006042>)

<sup>53</sup> Melissa M Higdon, Brian Wahl, Carli B Jones, Joseph G Rosen, Shaun A Truelove, Anurima Baidya, Anjalika A Nande, Parisa A ShamaeiZadeh, Karoline K Walter, Daniel R Feikin, Minal K Patel, Maria Deloria Knoll, Alison L Hill, A Systematic Review of Coronavirus Disease 2019 Vaccine Efficacy and Effectiveness Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Disease, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 9, Issue 6, June 2022, ofac138. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac138>

<sup>54</sup> Rotshild, V., Hirsh-Racah, B., Miskin, I. et al. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 11, 22777 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02321-z>

<sup>55</sup> Wright, Bill J et al. Comparative vaccine effectiveness against severe COVID-19 over time in US hospital administrative data: a case-control study *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 10, Issue 6, 557 – 565.

reunir, para un análisis sistemático, mediante la técnica de meta-análisis. Es lo que han hecho los Rotschild et al, autores del primer metaanálisis mencionado. **Los resultados confirman la superioridad de las vacunas RNA frente a las otras, incluidas las basadas de vehículo viral.**

Finalmente, vale la pena añadir un estudio, entre los muchos, que demuestra la superior capacidad inmunológica<sup>56</sup>.

**Sobre efectos adversos**, una potente referencia es la Agencia Europea del Medicamento que tiene entre otros objetivos recoger esta información. En su página web<sup>57</sup> se recoge el número de efectos adversos notificados y el número de dosis administrada de cada vacuna. **Es evidente que las dos basadas en RNA son las que menos efectos adversos tienen.**

Por otra parte, la vacuna comercializada como Vaxzeviria, que contiene Adenovirus de chimpancé no replicativo (producido por tecnología de recombinación de ADN) que vehiculiza la información genética para la producción de la glicoproteína S del virus SARS-CoV-2, ha estado implicada en efectos secundarios graves. Esta situación ha supuesto que dejara de utilizarse, o disminuyera su uso, en los países más ricos donde se podría acceder a vacunas RNA<sup>58</sup>. Aunque no está del todo claro, que esta vacuna puede ser causa de tromboembolismo<sup>59</sup>, a veces fatal, esta amenaza, unida a la moderada eficacia y a la menor duración de la inmunidad, ha repercutido internacionalmente en su uso, como se ha descrito en la entrega previa.

Adicionalmente, se puede indicar que es el propio Walvax en su estrategia tecnológica, apostando por vacunas con tecnología mRNA en su portafolio de desarrollo clínico, siendo la vacuna con mRNA la que se encuentra en un estado más avanzado, tal y como se describe en el anexo 1:

Tabla 18. Desarrollo de productos por Walvax en etapa clínica

	Fases de desarrollo					
Producto en valoración	Pre-clinical	IND	Fase I	Fase II	Fase III	BLA
Vacuna SARS-CoV-2 ARNm						
Vacuna contra el VPH recombinante 9-valente (Pichia pastoris)						Con el apoyo de BMGF
Grupo ACYW135 Vacuna conjugada de polisacáridos meningocócicos						
Vacuna de subunidad recombinante SARS-CoV-2				Con el apoyo de BMGF & CEPI		

<sup>56</sup> Vivek Naranbhai, Wilfredo F Garcia-Beltran, Christina C Chang, Cristhian Berrios Mairena, Julia C Thierauf, Grace Kirkpatrick, Maristela L Onozato, Ju Cheng, Kerri J St Denis, Evan C Lam, Clarety Kaseke, Rhoda Tano-Menka, Diane Yang, Maia Pavlovic, Wendy Yang, Alexander Kui, Tyler E Miller, Michael G Astudillo, Jennifer E Cahill, Anand S Dighe, David J Gregory, Mark C Poznansky, Gaurav D Gaiha, Alejandro B Balazs, A John lafrate, Comparative Immunogenicity and Effectiveness of mRNA-1273, BNT162b2, and Ad26.COVS2 COVID-19 Vaccines, The Journal of Infectious Diseases, Volume 225, Issue 7, 1 April 2022, Pages 1141–1150, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab593>.

<sup>57</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines>.

<sup>58</sup> Wise J Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. BMJ. 2021; 372: n699.

<sup>59</sup> Østergaard, S. D., Schmidt, M., Horváth-Puhó, E., Thomsen, R. W., & Sørensen, H. T. (2021). Thromboembolism and the Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence?. The Lancet, 397(10283), 1441-1443.



Producto en valoración	Fases de desarrollo					
	Pre-clinical	IND	Fase I	Fase II	Fase III	BLA
Vacuna contra el SARS-CoV-2 basada en vectores adenovirales						
Vacuna tetravalente contra la influenza						
Vacuna de ARNm contra el herpes						

IND = Investigational New Drug Application

BLA = Biologic License Application

BMGF = Gates Foundation

CEPI = Coalition for Epidemic Preparedness Innovations

Fuente: adaptado de <https://en.walvax.com/r-d/pipeline>

Para concluir, tal y como se ha comentado sobre las bases de la evidencia científica, las vacunas de RNAm muestran una mayor efectividad, eficacia y menores eventos adversos, que las producidas mediante otras tecnologías.

Sin embargo, existen otros factores además del científico, que pueden ser valorados a la hora de la elección del tipo de vacuna COVID19 que se producirá en el CDT-PIB.

Entre ellos, la estrategia de la Secretaría de Salud de la ciudad de Bogotá o del Ministerio de Salud Pública de Colombia; el costo de fabricación más alto que puede suponer la vacuna de RNAm; la mayor complejidad de la tecnología que se emplea para su producción; las recomendaciones del Grupo Científico de la SDS/ Atenea u otros factores del entorno sociales, ambientales, entre otros.

## 6 Bibliografía

- Arrubla Paucar, J. A. (2015). *Contratos Mercantiles Contratos Atípicos*. Octava Edición. Medellín: Biblioteca Jurídica.
- CEPAL. (2021). *Lineamientos y propuestas para un plan de autosuficiencia sanitaria para América Latina y el Caribe*.
- Colombia Compra Eficiente. (2020). *Concepto C – 575*.
- Colombia Compra Eficiente. (9 de marzo de 2015). *Concepto 15130001385*.
- Consejo de Estado, Sala de Consulta y Servicio Civil. (16 de febrero de 2016). *Concepto 2259*. Alvaro Namén Vargas.
- Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo. (25 de septiembre de 2013). *Sentencia 19933*. Consejero Ponente Mauricio Farjado Gómez.
- Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Cuarta. (2 de febrero de 2017 ). *Consejero Ponente (E) Hugo Fernando Bastidas Bárcenas*.
- Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Segunda, Subsección A. (15 de noviembre de 2018). *Sentencia 4251-15*. William Hernández Gómez.
- Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Tercera. (11 de febrero de 2009). *Sentencia 16653*. Ruth Stella Correa.
- Consejo Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera. (Sentencia de 14 julio de 1995). *Expedientes 2680 y 3051*. Libardo Rodríguez Rodríguez.
- Corte Constitucional. (10 de noviembre de 1994). *Sentencia C-506-94*. Fabio Morón Díaz.
- Corte Constitucional. (19 de julio de 1995). *Sentencia C-316-95*. Antonio Barrera Carbonell.
- Corte Constitucional. (2004). *Sentencia C-895-04*. Rodrigo Escobar Gil.
- Edgeworth, F. (1881). *Mathematical Psychics: An Essay on the Application of Mathematics to the Moral Sciences*.
- Hernandez Gamarra, A. (2006). *TELECOM: Ganó la Transparencia Ganó la Nación*. Contraloría General de la República.
- Lange, O. (1942). *The Foundations of Welfare Economics*.
- Mazzucato, M. (2011). *The Entrepreneurial State*.
- Mazzucato, M., Lishi Li, H., & Torreele, E. (Diciembre de 2020). Social Europe. Designing vaccines for people, not profits.
- Ministerio de Ciencias. (4 de agosto de 2022). *Comisión de Sabios: Ciencias de la Vida y la Salud*. Obtenido de [https://especiales.minciencias.gov.co/cienciasparatodos/ciencias\\_de\\_la\\_vida\\_y\\_la\\_salud.html](https://especiales.minciencias.gov.co/cienciasparatodos/ciencias_de_la_vida_y_la_salud.html)
- Pareto, V. (1909). *Manuel*.
- Roríguez, L. (2021). *Derecho Administrativo General y Colombiano* (Vols. <https://www-ebooks7-24-com.ezproxy.uniandes.edu.co/?il=16983&pg=317>). Bogotá: Temis.
- Secretaría General de la Alcaldía Mayor de Bogotá. (2011). *Concepto 7409*.
- Smith, A. (1776). *The Wealth of Nations*.
- Stiglitz, J., & Greenwald, B. (1886). *Externalities in Economies with Imperfect Information and Incomplete Markets*.

Tribunal Administrativo de Cundinamarca. (11 de mayo de 2021). *Sentencia 2021-05-081 RI*. Moisés Rodrigo Masabel.

Walras, L. (1874). *Éléments d'économie politique pure, ou théorie de la richesse sociale*.

Weiland, N., Grady, D., & Sanger, D. (Julio de 2020). Pfizer Gets \$1.95 billion to produce coronavirus vaccine by year's end. Obtenido de <https://www.nytimes.com/2020/07/22/us/politics/pfizer-coronavirus-vaccine.html>

## 7 ANEXOS

### 7.1 ANEXO 1 – Análisis de Walvax Biotechnology

#### 7.1.1 DESCRIPCIÓN DE WALVAX

##### 7.1.1.1 Descripción general

Walvax Biotechnology Co. Ltd. es una sociedad de responsabilidad limitada constituida en 2001 bajo las Leyes de la República Popular China, su objeto es la investigación, desarrollo, manufactura, y distribución de productos biofarmacéuticos. Actualmente el portafolio del laboratorio incluye la elaboración de las vacunas contra el Papiloma Humano y el Neumococo, entre otros.

En el 2010 la compañía cotizó en la Bolsa de valores de Shenzhen, actualmente la compañía registra un total de 1.601.571.884 acciones, su composición accionaria mayoritaria es:

Figura 10. Accionistas mayoritarios

Nombre del accionista	naturaleza de los accionistas	Ratio de participación	numero de veces compartido	Número de acciones mantenidas sujetas a restricciones de venta
Liu Junhui	Persona física doméstica	4,71%	75.427.555	0
Sociedad limitada de compensación de valores de Hong Kong	Persona jurídica en el extranjero	2,76%	41.130.686	0
Yang Geng	Persona física doméstica	1,89%	30.319.900	0
Li Yunchun	Persona física doméstica	1,70%	27.150.181	27,150,181
Wang Qinghui	Persona física doméstica	1,62%	26,000,000	0
Bank of China Limited - China Merchants Guozheng Biomedical Index Graded Securities Investment Fund	otro	1,62%	25,962,270	0
Yuxi High-tech Group Real Estate Development Co., Ltd.	Persona jurídica nacional no estatal	1,50%	24.038.398	0
Sociedad de gestión empresarial Chengdu Xiyun (sociedad limitada)	Persona jurídica nacional no estatal	1,48%	23,656,807	0
chen erjia	Persona física doméstica	1,41%	22,569,724	0
China Merchants Bank Co., Ltd. - Ruiyuan Growth Value Hybrid Securities Investment Fund	otro	1,20%	19,271,544	0

Fuente: [www.walvax.com](http://www.walvax.com).

##### 7.1.1.2 Análisis financiero y de mercado

Sobre este grupo de empresas del sector farmacéutico, con el criterio científico se reduce a aquellas que se consideran en el mismo nicho de Walvax. Así, se toman aquellas empresas del sector con un enfoque guiado a la producción y venta de vacunas, al igual que aquellas que se han especializado en la producción de biotecnológicos y vacunas para el COVID-19, como se distingue entre los objetivos para el Proyecto. Entre otras, se eliminan a las empresas de gran tamaño con impacto en el mercado de producción de vacunas para el COVID-19, como lo son Pfizer, Moderna y Jonsson & Jonsson, las cuales pueden distorsionar el análisis y

no se consideran comparables dada su larga trayectoria en el mercado y crecimiento previo a la pandemia.

Lo anterior, establece un nicho de 14 empresas a nivel internacional, con presencia en los mercados asiáticos de China e India, así como aquellas representativas en los mercados occidentales de Europa y América:

- Sinovac Biotech Ltd.
- Guangzhou Baiyunshan Pharmaceuticals Holdings
- Jiangsu Hengrui Medicine Co.
- GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Limited
- AstraZeneca PLC
- UCB
- Ipsen S.A.
- AbbVie Inc.
- Bristol-Myers Squibb Company
- Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
- Chongqing Zhifei Biological Products Co., Ltd.
- Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Ltd.
- Hualan Biological Engineering Inc.
- CanSino Biologics Inc.

Estas empresas se evalúan a partir de la información pública por cotizar en mercados de bolsa de valores. Así se acudió a información contenida en los mercados de Shenzhen, Shanghai y Hong Kong de China, la Stock Exchange de India, los mercados de Nueva York y Nasdaq de Estados Unidos y la Euronext Paris Exchange de Francia.

El análisis se concentra en la evaluación de los siguientes indicadores para construir una matriz de evaluación financiera y de mercado de las empresas comparables:

- Índice de liquidez: Relación entre los activos y pasivos corrientes, interpretado como la capacidad de atender a las obligaciones de corto plazo.
- Índice de Dupont: Relación entre las utilidades netas y las ventas totales, demuestra la eficiencia del aprovechamiento de recursos tanto como de activos (ROA) como de patrimonio (ROE)
- Índice de endeudamiento de corto plazo: Relación entre los activos y los pasivos totales de corto plazo, interpretado como el nivel de inversión en capital de trabajo como medida de generación de flujos operacionales de la empresa frente a operaciones de endeudamiento de mayor término.
- Índice de endeudamiento de largo plazo: Relación entre los activos y los pasivos totales de largo plazo, interpretado como el nivel de apalancamiento y riesgo financiero sobre los activos de la compañía.
- Rotación de inventario: Relación entre el costo de ventas y el inventario. Permite analizar la rotación de inventarios de la compañía y los niveles mínimos de sostenimiento.

- Margen bruto: Relación entre las ventas totales y el costo de venta, demuestra la capacidad de la empresa para optimizar los ingresos sobre los costos de producción de los bienes.
- Margen neto: Relación entre ventas totales y utilidad neta. Demuestra la rentabilidad de la operación frente a los costos y gastos incurridos para generar ingresos.
- Rentabilidad del activo (ROA): Relación entre la utilidad operacional y los activos totales, interpretado como la capacidad de generar utilidad a partir de las inversiones realizadas.
- Rentabilidad del patrimonio (ROE): Relación entre la utilidad operacional y el patrimonio, interpretado como la rentabilidad de cada recurso propio invertido en el negocio.
- Rentabilidad Económica (ROI): Relación entre la utilidad operacional y las inversiones totales, interpretado como la rentabilidad de cada recurso (propio y apalancado) invertido en el negocio.
- Price-to-earnings: Indicador de mercado que relaciona el valor en bolsa de la compañía sobre sus ingresos. Indica el retorno esperado por el mercado como accionista sobre los ingresos proyectados para la compañía.
- Price-to-sales ("P/S" Ratio): Relación entre la capitalización de mercado y el nivel de ventas de la compañía, demuestra la valoración de cada unidad monetaria invertida frente a una venta de la compañía.
- Enterprise Value: Medida de ajuste para el valor de mercado de la compañía, calculado como su capitalización, más endeudamiento y capital preferencial, menos los activos corrientes por efectivo y equivalentes. Demuestra el valor total neto de la compañía y su tamaño en el mercado frente a las comparativas en el sector.
- Inversión en Investigación y Desarrollo: Porcentaje de las ganancias invertidas en investigación y desarrollo. Permite evaluar la evolución tecnológica de la compañía y la apreciación del gasto para generación de mayores activos intangibles y captación de mercado de nuevas tecnologías especializadas. Así mismo, resalta la tendencia de crecimiento que puede tener la compañía al lograr ejecutar estudios clínicos de forma efectiva y su potencial como socio estratégico por transferencia de conocimiento para el Proyecto.

Estos indicadores se presentan de dos formas, una matriz donde se presentan los resultados para cada una de las compañías y las estadísticas que surgen de la información (media, mediana, primer cuartil y tercer cuartil), así como la representación gráfica mediante el diagrama de caja. Este último recopila la información por medio de la presentación de la anterior información estadística en un gráfico que contiene: i) una barra en la mitad para representar la mediana, ii) una equis al interior de la caja para representar la media, iii) un límite inferior de la caja para representar el primer cuartil, iv) un límite superior para representar el tercer cuartil y v) líneas denominadas bigotes que se extienden de los extremos de las cajas para presentar variabilidad desde los cuartiles superior e inferior.

Finalmente, se realiza un análisis detallado de las principales condiciones de Walvax frente a los drivers de su valor en el mercado, al igual que la evaluación de



los mismos indicadores presentados anteriormente. A partir de esto, se dan conclusiones sobre posicionamiento en el sector, de acuerdo con las estadísticas para los indicadores y el crecimiento generalizado que ha presentado la empresa, así como proyecciones y estimaciones intrínsecas en su valor de mercado.

#### 7.1.1.2.1 Evaluación de mercado del sector farmacéutico

##### 7.1.1.2.1.1 Benchmark de empresas comparables

De primera mano, se expone a continuación los principales valores de los estados financieros de cada una de las empresas evaluadas. Estos incluyen los activos, pasivos, valor del patrimonio en libros y el Enterprise Value de la compañía. Esta información corresponde a aquella reportada por las empresas en el cuarto trimestre de 2021, es decir, contiene la información de cierre del año anterior. Así mismo, se destaca que la información de mercado correspondiente al Enterprise Value de Sinovac no se encuentra disponible, debido a que esta ya no cotiza en bolsa.

**Tabla 19 Información general de la muestra de empresas del sector farmacéutico y de biotecnológicos**

Empresa	País	Ticker	Moneda	Assets (moneda original)	Current Assets (moneda original)	Liabilities (moneda original)	Current Liabilities (moneda original)	Equity (moneda original)	Sales (moneda original)	EV (moneda original)
Sinovac Biotech Ltd.	China	NASDAQ: SVA	mmUSD	\$ 16.748	\$ 14.915	\$ 2.872	\$ 2.413	\$ 13.876	\$ 19.375	-
Guangzhou Baiyunshan Pharmaceuticals Holdings	China	HKG: 0874 SHA: 600332	mmCNY	\$ 66.118	\$ 52.811	\$ 34.791	\$ 32.254	\$ 31.327	\$ 68.758	\$ 46.727
Jiangsu Hengrui Medicine Co.	China	SHA: 600276	mmCNY	\$ 39.266	\$ 30.188	\$ 3.694	\$ 3.402	\$ 35.572	\$ 25.780	\$ 306.112
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Limited	India	NSE: GLAXO	mmINR	\$ 46.333	\$ 37.080	\$ 19.703	\$ 16.984	\$ 26.630	\$ 32.768	\$ 254.098
AstraZeneca PLC	UK	NASDAQ: AZN	mmUSD	\$ 105.363	\$ 26.244	\$ 66.076	\$ 22.594	\$ 39.287	\$ 36.541	\$ 206.389
UCB	Belg	BSE: UCB	mmEUR	\$ 14.210	\$ 3.710	\$ 5.824	\$ 2.824	\$ 8.386	\$ 5.471	\$ 20.397
Ipsen S.A.	France	EPA: IPN	mmEUR	\$ 4.991	\$ 1.954	\$ 2.253	\$ 1.228	\$ 2.738	\$ 2.869	\$ 6.769
AbbVie Inc.	USA	NYSE: ABBV	mmUSD	\$ 146.529	\$ 27.928	\$ 131.093	\$ 35.194	\$ 15.436	\$ 56.197	\$ 307.206
Bristol-Myers Squibb Company	USA	NYSE: BMY	mmUSD	\$ 109.314	\$ 33.262	\$ 73.308	\$ 21.868	\$ 36.006	\$ 45.055	\$ 162.930
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	USA	NASDAQ: REGN	mmUSD	\$ 25.435	\$ 14.015	\$ 6.666	\$ 3.933	\$ 18.769	\$ 12.117	\$ 58.797
Chongqing Zhifei Biological Products Co., Ltd.	China	SHE: 300122	mmCNY	\$ 30.047	\$ 24.754	\$ 12.390	\$ 11.871	\$ 17.657	\$ 30.629	\$ 195.925
Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Ltd.	China	SHE: 300601	mmCNY	\$ 14.149	\$ 7.341	\$ 4.982	\$ 2.618	\$ 9.167	\$ 3.650	\$ 66.189
Hualan Biological Engineering Inc.	China	SHE: 002007	mmCNY	\$ 11.537	\$ 6.851	\$ 2.473	\$ 2.215	\$ 9.064	\$ 4.426	\$ 10.089
CanSino Biologics Inc.	China	HKG: 6185	mmCNY	\$ 11.874	\$ 9.290	\$ 3.326	\$ 2.875	\$ 8.548	\$ 4.300	\$ 22.960

Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

La información financiera anterior se normaliza a millones de USD, para poder comparar los tamaños entre las distintas empresas. Las conversiones de moneras se hicieron con las siguientes tasas de cambio del 8 de agosto de 2022:

- CNY a USD: 0,148
- INR a USD: 0,0126
- EUR a USD: 1,0192

Como referencia, se destaca la TRM de la misma fecha de COP4.307,09 por USD.

Tabla 20. Información general de la muestra de empresas del sector farmacéutico y de biotecnológicos en USD

Empresa	País	Ticker	Moneda	Assets (mmUSD)	Current Assets (mmUSD)	Liabilities (mmUSD)	Current Liabilities (mmUSD)	Equity (mmUSD)	Sales (mmUSD)	EV (mmUSD)
Sinovac Biotech Ltd.	China	NASDAQ: SVA	mmUSD	\$ 16.748	\$ 14.915	\$ 2.872	\$ 2.413	\$ 13.876	\$ 19.375	-
Guangzhou Baiyunshan Pharmaceuticals Holdings	China	HKG: 0874 SHA: 600332	mmCNY	\$ 9.785	\$ 7.816	\$ 5.149	\$ 4.774	\$ 4.636	\$ 10.176	\$ 6.916
Jiangsu Hengrui Medicine Co.	China	SHA: 600276	mmCNY	\$ 5.811	\$ 4.468	\$ 547	\$ 503	\$ 5.265	\$ 3.815	\$ 45.305
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Limited	India	NSE: GLAXO	mmINR	\$ 584	\$ 467	\$ 248	\$ 214	\$ 336	\$ 413	\$ 3.202
AstraZeneca PLC	UK	NASDAQ: AZN	mmUSD	\$ 105.363	\$ 26.244	\$ 66.076	\$ 22.594	\$ 39.287	\$ 36.541	\$ 206.389
UCB	Belg	BSE: UCB	mmEUR	\$ 14.483	\$ 3.781	\$ 5.936	\$ 2.878	\$ 8.547	\$ 5.576	\$ 20.788
Ipsen S.A.	France	EPA: IPN	mmEUR	\$ 5.086	\$ 1.991	\$ 2.296	\$ 1.252	\$ 2.790	\$ 2.924	\$ 6.899
AbbVie Inc.	USA	NYSE: ABBV	mmUSD	\$ 146.529	\$ 27.928	\$ 131.093	\$ 35.194	\$ 15.436	\$ 56.197	\$ 307.206
Bristol-Myers Squibb Company	USA	NYSE: BMY	mmUSD	\$ 109.314	\$ 33.262	\$ 73.308	\$ 21.868	\$ 36.006	\$ 45.055	\$ 162.930
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	USA	NASDAQ: REGN	mmUSD	\$ 25.435	\$ 14.015	\$ 6.666	\$ 3.933	\$ 18.769	\$ 12.117	\$ 58.797
Chongqing Zhifei Biological Products Co., Ltd.	China	SHE: 300122	mmCNY	\$ 4.447	\$ 3.664	\$ 1.834	\$ 1.757	\$ 2.613	\$ 4.533	\$ 28.997
Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Ltd.	China	SHE: 300601	mmCNY	\$ 2.094	\$ 1.086	\$ 737	\$ 387	\$ 1.357	\$ 540	\$ 9.796
Hualan Biological Engineering Inc.	China	SHE: 002007	mmCNY	\$ 1.708	\$ 1.014	\$ 366	\$ 328	\$ 1.341	\$ 655	\$ 1.493
CanSino Biologics Inc.	China	HKG: 6185	mmCNY	\$ 1.757	\$ 1.375	\$ 492	\$ 425	\$ 1.265	\$ 636	\$ 3.398

Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

Como se puede ver, por tamaño de mercado la principal empresa entre las evaluadas es AbbVie la cual cotiza en la bolsa de Nueva York. Esta es una compañía enfocada en productos biofarmacéuticos destacada, entre otros, por patentes como Botox y medicamentos para neurociencia, oncología y virología. A esta, le sigue AstraZeneca, la cual presenta una valoración en el 2021 que corresponde a su crecimiento dado el mercado adquirido a través del desarrollo y venta de su vacuna para el COVID-19. A nivel de China, en el mercado donde se desarrolla Walvax, se destaca a Jiangsu Hengrui Medicine, con un valor de USD45.305 millones, referente en el mercado biotecnológico con desarrollos en medicina oncológica, analgésicos quirúrgicos y medicamentos cardiovasculares, por vías de vacunación, capsulas duras y capsulas blandas.

Dentro de sus portafolios, se destaca la vacuna para el COVID-19 por parte de AstraZeneca, tomando el 10,72% de sus ventas y aumentando su Enterprise Value como se destaca anteriormente. Así mismo, se encuentra entre ellas el coctel de

anticuerpos REGN-COV2 de Regeneron Pharmaceuticals, un medicamento efectivo en la disminución de efectos del COVID-19 para tratamiento de la enfermedad con un 36,26% dentro de sus ventas. Entre otros, se resalta la vacuna contra la influenza de Hualan Biological Engineering, la especialización en cuidado especial de Ipsen y el desarrollo de vacunas tradicionales chinas de Guangzhou Baiyunshan Pharmaceuticals, la empresa del mercado chino con mayores ventas entre las analizadas.

**Tabla 21. Principal producto del portafolio por participación en ventas de la muestra de empresas del sector farmacéutico y de biotecnológicos**

Empresa	País	Ticker	Portafolio (participación en ventas)
Sinovac Biotech Ltd.	China	NASDAQ: SVA	No hay información pública. Principalmente vacuna de COVID-19.
Guangzhou Baiyunshan Pharmaceuticals Holdings	China	HKG: 0874 SHA: 600332	Chinese Patent Medicine Manufacturing - 15,88%
Jiangsu Hengrui Medicine Co.	China	SHA: 600276	No hay información de ventas por producto específico.
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Limited	India	NSE: GLAXO	No hay información de ventas por producto específico.
AstraZeneca PLC	UK	NASDAQ: AZN	Vaxzevria (Covid-19 vaccine) - 10,72%
UCB	Belg	BSE: UCB	No hay información de ventas por producto específico.
Ipsen S.A.	France	EPA: IPN	Special Care - 85,39%
AbbVie Inc.	USA	NYSE: ABBV	Immunology - 44,99%
Bristol-Myers Squibb Company	USA	NYSE: BMJ	Revlimid - 27,64%
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	USA	NASDAQ: REGN	REGN-COV2 - 36,26%
Chongqing Zhifei Biological Products Co., Ltd.	China	SHE: 300122	Vaccines Not Covered by Immunization Programs - 68,29%
Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Ltd.	China	SHE: 300601	Independent Product Non-Immune Planning Vaccine - 68,08%
Hualan Biological Engineering Inc.	China	SHE: 002007	Flu Vaccine - 41,13%
CanSino Biologics Inc.	China	HKG: 6185	No hay información de ventas por producto específico.

Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

Ahora bien, desde los estados anteriores, se destacan los siguientes indicadores financieros, correspondiente a aquellos que se extraen de la información contable de la situación financiera y flujos de efectivo por ventas de cada compañía.

**Tabla 22. Indicadores financieros de la muestra de empresas del sector farmacéutico y de biotecnológicos**

Empresa	País	RC	Dupont	Razón Endeudamiento CP	Razón Endeudamiento LP	Rotación de Inventario	Margen Bruto	Margen Neto	ROA	ROE	ROIC
Sinovac Biotech Ltd.	China	6,18	109,60%	14,41%	17,15%	4,46	94,47%	43,70%	90,81%	167,99%	174,45%
Guangzhou Baiyunshan Pharmaceuticals Holdings	China	1,64	12,47%	48,78%	52,62%	5,52	19,17%	5,39%	5,91%	13,48%	8,93%
Jiangsu Hengrui Medicine Co.	China	8,87	13,52%	8,66%	9,41%	1,79	85,56%	17,49%	12,24%	13,83%	12,40%
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Limited	India	2,18	19,94%	36,66%	42,53%	2,48	20,51%	12,28%	11,46%	21,71%	19,55%
AstraZeneca PLC	UK	1,16	13,38%	21,44%	62,71%	1,91	80,09%	12,01%	4,99%	22,23%	12,74%
UCB	Belg	1,31	13,02%	19,87%	40,99%	1,66	75,11%	18,31%	7,69%	13,51%	9,97%
Ipsen S.A.	France	1,59	25,33%	24,61%	45,14%	2,48	82,06%	21,56%	13,89%	26,64%	18,92%
AbbVie Inc.	USA	0,79	73,76%	24,02%	89,47%	5,42	68,96%	20,54%	7,77%	80,52%	16,19%
Bristol-Myers Squibb Company	USA	1,52	18,64%	20,00%	67,06%	4,77	78,57%	15,08%	6,14%	18,96%	7,08%
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	USA	3,56	51,38%	15,46%	26,21%	1,26	84,83%	50,25%	37,91%	54,21%	46,12%
Chongqing Zhifei Biological Products Co., Ltd.	China	2,09	76,76%	39,51%	41,24%	2,90	49,04%	33,30%	45,11%	78,81%	64,60%
Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Ltd.	China	2,80	16,43%	18,50%	35,21%	1,32	72,99%	34,59%	10,65%	15,19%	12,62%
Hualan Biological Engineering Inc.	China	3,09	15,33%	19,20%	21,44%	1,09	68,74%	29,28%	12,04%	16,37%	15,04%
CanSino Biologics Inc.	China	3,23	17,36%	24,21%	28,01%		69,85%	44,52%	20,56%	27,22%	22,72%
<b>Media</b>		<b>2,86</b>	<b>34,07%</b>	<b>23,95%</b>	<b>41,37%</b>	<b>2,85</b>	<b>67,85%</b>	<b>25,59%</b>	<b>20,51%</b>	<b>40,76%</b>	<b>31,52%</b>

Empresa	País	RC	Dupont	Razón Endeudamiento CP	Razón Endeudamiento LP	Rotación de Inventario	Margen Bruto	Margen Neto	ROA	ROE	ROIC
Mediana		2,13	18,00%	20,72%	41,11%	2,48	74,05%	21,05%	11,75%	21,97%	15,62%
Primer Cuartil		1,54	13,97%	18,68%	26,66%	1,66	68,79%	15,68%	7,71%	15,49%	12,45%
Tercer Cuartil		3,20	44,87%	24,51%	50,75%	4,46	81,57%	34,27%	13,55%	47,59%	19,39%

Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

Como se puede notar, el primer indicador relacionado con la razón de liquidez o razón corriente (RC) resalta que las empresas del sector manejan una cuenta de activos corrientes suficiente para pagar sus obligaciones de corto plazo, llegando incluso a niveles de 8,9 veces sus obligaciones corrientes en el caso de Jiangsu Hengrui. Así mismo, se evidencia una baja capacidad de pago por parte de AbbVie, lo cual indica la necesidad de una reestructuración de sus cuentas liquidas.

El indicador de Dupont presenta la rentabilidad de las inversiones de la compañía, desde los factores de rentabilidad de sus activos y el peso de los factores como margen de utilidades neto y apalancamiento. Así, evidencia la capacidad de la entidad de generar valor a partir de sus condiciones financieras, por lo que un mayor valor indica una mejor posición en el manejo corporativo. Dentro de estas, se resalta la rentabilidad e Sinovac Biotech que, dado el conocimiento de su desarrollo, demuestra la viabilidad financiera de su inversión en la producción de vacunas para el COVID-19, como principal driver de su valor en el mercado por la demanda del medicamento. Así mismo, se presenta a la empresa Chongqing Zhifei Biological Productos, enfocada en productos vacunales, donde se generan altos niveles de ventas y rentabilidades financieras dada su participación en el mercado, con un índice Dupont superior a las demás presentadas salvo por valor atípico generado por Sinovac.

Se remarca un nivel bajo de endeudamiento, comparable tanto en obligaciones de corto plazo como aquellas de largo plazo. Esto denota que el sector no es dependiente de mayores inversiones que se generen por medio de acercamientos al mercado financiero, sino que, por el contrario, se sostienen rentabilidades sobre sus activos que reducen la necesidad de apalancamiento. Sin embargo, se resalta el caso de AbbVie donde, como se ve en el indicador de razón corriente, solo el 11% de sus activos se contrastan con cuentas patrimoniales.

La razón de inventario demuestra que, en promedio, cada 4 meses se genera una rotación de esta cuenta para liquidación en ventas de productos. Esto indica que el sector retiene bajos niveles de productos en inventario, lo cual se traduce a su turno a bajos requerimientos de inversión en capital de trabajo y pronta recuperación de cartera en ingresos. Dentro de las empresas sondeadas, la rotación más lenta corresponde a Hualan Biological Engineering, lo cual resalta la retención de productos posiblemente asociada a la temporalidad de aplicación de vacunas para la influenza, su representante en un 41% del portafolio de ventas.

El margen bruto demuestra una eficiencia operacional en el sector y una facilidad para extraer utilidades sobre los costos asociados a la venta por insumos y mano de obra. El promedio de esta cuenta se sitúa en 67,85%, con una mediana superior a esta de 74,05%, la cual distingue el efecto de los valores atípicos de GlaxoSmithKline y Guangzhou Baiyushan cercano al 20% en el mercado de los

medicamentos. A su turno, esta rentabilidad alcanza márgenes netos del 25%, por la constante inversión no operacional en la que incurre el sector de farmacéuticos y biotecnológicos por expandir su horizonte tecnológico mediante investigación y desarrollo.

Finalmente, los indicadores de rentabilidad reflejan el buen desempeño de las compañías del sector. En promedio, se presenta una rentabilidad sobre el patrimonio del 40%, con un primer cuartil en el 22% principalmente por las empresas del mercado chino, frente a otras como AbbVie y Regeneron Pharmaceuticals. A su turno, la rentabilidad sobre el valor de los activos, el cual incluye principalmente aquellos activos intangibles por patentes y conocimiento, es de 19,94%, donde resaltan las rentabilidades de Sinovac por el amplio mercado para venta de las vacunas del COVID-19, frente a aquellas menos especializadas como las patentes de medicamentos tradicionales chinos en poder de Guangzhou Baiyunshan.

En términos de mercado, como resultado de su valoración y cálculo del Enterprise Value como empresas tranzadas en el mercado de bolsa, se presentan los siguientes indicadores de mercado:

**Tabla 23 Indicadores de mercado de la muestra de empresas del sector farmacéutico y de biotecnológicos**

Empresa	País	Ticker	Sector	EV (mmUSD)	P/E	P/S	I&D/Rev 2020-2021
Sinovac Biotech Ltd.	China	NASDAQ: SVA	Health Care - Biotechnology	-			5,17%
Guangzhou Baiyunshan Pharmaceuticals Holdings	China	HKG: 0874 SHA: 600332	Health Care - Drug Manufacturers—Specialty & Generic	\$ 6.916	8,00	0,43	1,13%
Jiangsu Hengrui Medicine Co.	China	SHA: 600276	Health Care - Drug Manufacturers—General	\$ 45.305	71,42	12,49	20,47%
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Limited	India	NSE: GLAXO	Health Care - Drug Manufacturers—General	\$ 3.202	74,15	8,62	0,06%
AstraZeneca PLC	UK	NASDAQ: AZN	Health Care - Drug Manufacturers—General	\$ 206.389	51,28	5,49	22,43%
UCB	Belg	BSE: UCB	Health Care - Biotechnology	\$ 20.788	23,14	3,17	30,42%
Ipsen S.A.	France	EPA: IPN	Health Care - Drug Manufacturers—Specialty & Generic	\$ 6.899	10,29	2,22	15,29%
AbbVie Inc.	USA	NYSE: ABBV	Health Care - Drug Manufacturers—General	\$ 307.206	14,64	4,11	12,16%
Bristol-Myers Squibb Company	USA	NYSE: BMJ	Health Care - Drug Manufacturers—General	\$ 162.930	27,27	3,34	21,14%
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	USA	NASDAQ: REGN	Health Care - Biotechnology	\$ 58.797	19,43	7,05	24,50%
Chongqing Zhifei Biological Products Co., Ltd.	China	SHE: 300122	Health Care - Biotechnology	\$ 28.997	79,82	17,36	1,89%
Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Ltd.	China	SHE: 300601	Health Care - Drug Manufacturers—Specialty & Generic	\$ 9.796	53,26	18,52	10,76%
Hualan Biological Engineering Inc.	China	SHE: 002007	Health Care - Biotechnology	\$ 1.493	41,79	13,41	4,99%
CanSino Biologics Inc.	China	HKG: 6185	Health Care - Drug Manufacturers—Specialty & Generic	\$ 3.398	7,20	3,21	20,44%
<b>Media</b>					<b>37,05</b>	<b>7,65</b>	<b>13,63%</b>
<b>Mediana</b>					<b>27,27</b>	<b>5,49</b>	<b>13,73%</b>
<b>Primer Cuartil</b>					<b>14,64</b>	<b>3,21</b>	<b>5,04%</b>
<b>Tercer Cuartil</b>					<b>53,26</b>	<b>12,49</b>	<b>20,97%</b>

Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

El indicador de Price to Earnings, P/E o precio de mercado sobre ganancias, demuestra la relación de cómo valora el mercado cada acción de la compañía sobre su generación de utilidades netas como resultado del ejercicio. A su turno el indicador de Price to Sales, P/S o precio de mercado sobre ventas relaciona directamente las ventas de la compañía contra su valor en mercado, sin considerar

el margen que genere este como parte de su eficiencia corporativa. En esta medida, se puede ver como el sector farmacéutico tiene valoraciones de 37 veces sus utilidades netas anuales en promedio, lo que se puede traducir a un retorno de la inversión, ceteris paribus, en 37 años dada su utilidad actual. Sin embargo, como se resaltó anteriormente en el análisis de indicadores financieros, las empresas del sector farmacéutico y de biotecnológicos presentan reducciones en su utilidad neta por la constante inversión en desarrollo, por la valoración de mercado frente a las ventas demuestra un indicador promedio de 7,65, menor al del precio frente a ganancias.

La diferencia entre estos indicadores se hace aun mayor entre las empresas del mercado chino. La mayor relación de precio de mercado sobre ganancias se da en Chongqing Zhifei Biological Products, empresa dedicada al mercado de vacunas, seguida por GlaxoSmithKline de India y Jiangsu Hengrui Medicine, nuevamente de China. AstraZeneca maneja una valoración 10 veces mayor por utilidades frente al resultado sobre el cálculo de ventas. Esto refleja el crecimiento dado por la venta de vacunas COVID-19, en escenarios de alta inversión en desarrollo, comercialización y distribución del producto.

Por último, y como se ha destacado, la muestra de compañías del sector presenta valores altos de inversión en Investigación y Desarrollo, por el comportamiento de la industria frente al avance tecnológico. Este indicador, medido como inversión en el rubro sobre las ventas totales, demuestra el compromiso de la compañía por expandir su conocimiento y desarrollar productos que impacten el mercado y, a su turno, se traduzcan en rentabilidades financieras como empresa del sector privado. Este indicador, en promedio, indica que el 13,63% de sus ingresos por ventas se reinvierten en el desarrollo tecnológico de la compañía, con valores altos dado por aquellas empresas que se han enfocado en la atención a los efectos del COVID-19, como lo son AstraZeneca y Regeneron Pharmaceuticals, con un 22,43% y 24,50% respectivamente.

En el mercado chino, sin embargo, este indicador se reduce a un promedio del 9,26% lo cual refleja una baja intención de estas compañías por reinvertir el capital generado por ingresos en mayores desarrollos tecnológicos. Dentro de estas, Jiangsu Hengrui Medicine mantiene niveles superiores al promedio de la muestra, por su constante inversión como referente en el mercado de medicina oncológica, analgésicos y medicamentos cardiovasculares.

Como resultado del análisis anterior, se presenta la siguiente matriz con los promedios por indicador, generalizado para la muestra, únicamente para el mercado chino y únicamente para el mercado analizado distinto a dicha región.

Tabla 24 Matriz de resultado de los indicadores financieros y de mercado

Indicador	Promedio general	Mercado chino	Mercado distinto de china
RC	2,86	3,99	1,73
Dupont	34,87%	38,95%	30,78%
Razón Endeudamiento CP	23,95%	24,75%	23,15%
Razón Endeudamiento LP	41,37%	29,30%	53,44%
Rotación de Inventario	2,82	2,79	2,85
Margen Bruto	67,85%	65,69%	70,02%
Margen Neto	25,59%	29,75%	21,43%



Indicador	Promedio general	Mercado chino	Mercado distinto de china
ROA	20,51%	28,19%	12,84%
ROE	40,76%	47,56%	33,97%
ROIC	31,52%	44,39%	18,65%
P/E	37,05	43,58	31,46
P/S	7,65	10,90	4,86
I&D/Rev 2020-2021	13,63%	9,26%	18,00%

Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

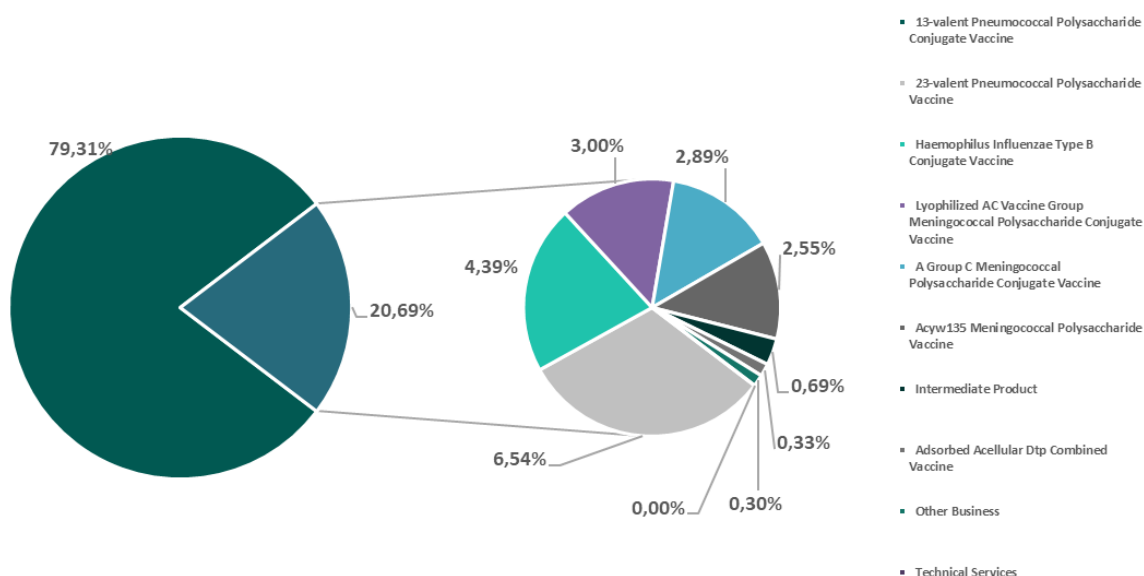
#### 7.1.1.2.1.2 Evaluación financiera de Walvax y comparación con el mercado

Walvax Biotechnology Co.,Ltd., fue fundada en 2001 como una compañía biofarmacéutica cuyo negocio se enfoca en la venta de productos bio-médicos en la República Popular China. En los últimos años Walvax ha tenido un crecimiento promedio en sus ingresos por ventas de 36,2% altamente ponderado por los años de pandemia en los cuales, sus ingresos han crecido 91,2% año sobre año. En materia de activos totales, en el último quinquenio, el crecimiento anual compuesto (CAGR) fue de 16,7% teniendo grandes incrementos en rubros como cuentas por cobrar y efectivo en caja. En materia de pasivos, Walvax ha aprovechado los incrementos en sus ingresos para pagar las obligaciones financieras de largo plazo hasta el punto de tener una estructura de capital concentrada en un 99% por aportes de *Equity*.

Su portafolio de productos ha variado significativamente en los últimos 10 años. Para cierre contable de 2012, la mitad de los ingresos de Walvax (47,4%) provenía de la vacuna *Haemophilus Influenzae Type B Conjugate* y un 78,9% sumando la participación de la vacuna en etapa de prellenado. Para 2017, este producto ya solo representaba el 37,3% de sus ingresos diversificando su portafolio con un 14,2% de principio activo y la vacuna PPSV23 con un 15,3%. Hoy día, el 85,85% de sus ingresos está concentrado en la PCV13 (79,31%) y TPSV23 (6,54%).

A continuación, presentamos el portafolio de productos de Walvax para el cierre contable de 2021:

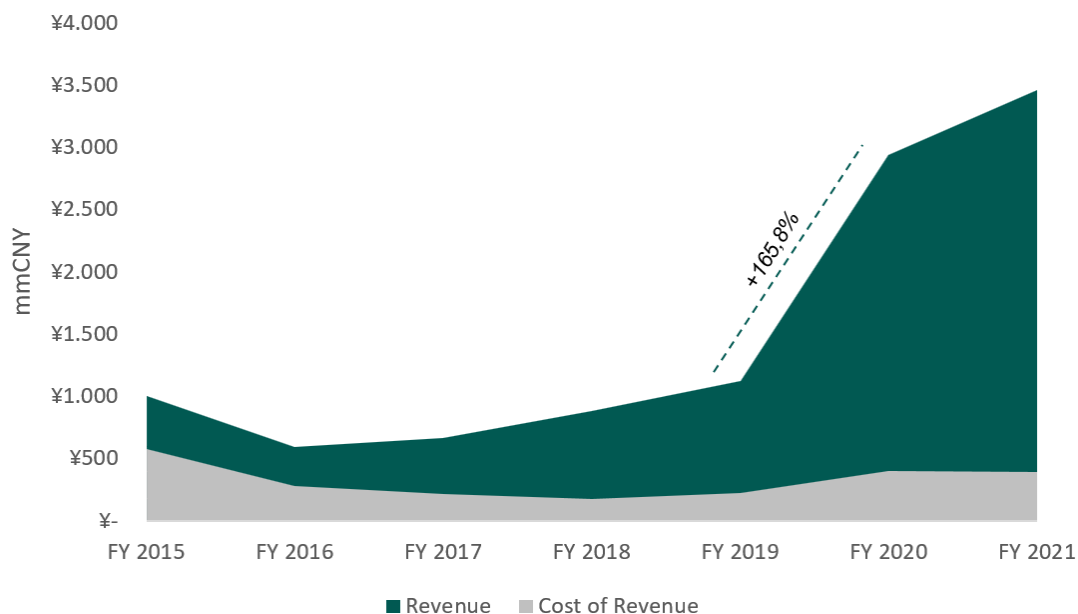
Figura 11. Portafolio de productos de Walvax por participación en ventas



Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

Como se mencionó anteriormente, los ingresos de Walvax fueron altamente beneficiados de la pandemia generando unos excesos en el estado de resultados que la compañía invirtió en un aumento también generalizado de los gastos en mercadeo y ventas; y también en los rubros de investigación y desarrollo. Una de las primeras conclusiones desde el componente financiero es el aumento que tuvo Walvax en términos de márgenes brutos. Para el cierre contable de 2019, prepandemia, Walvax tenía un margen sobre las ventas de 79,25% y tras el crecimiento de las ventas en los años 2020 y 2021 sus márgenes aumentaron hasta casi 90%. Lo anterior demuestra una estabilidad en los costos de operación de Walvax y características de economías de escala sobre el costo de producción de su portafolio, mientras sus ventas crecieron más del 90% los costos de producción apenas aumentaron un 37,34% durante los años de pandemia.

Figura 12. Crecimiento histórico de ingresos y costos de venta de Walvax

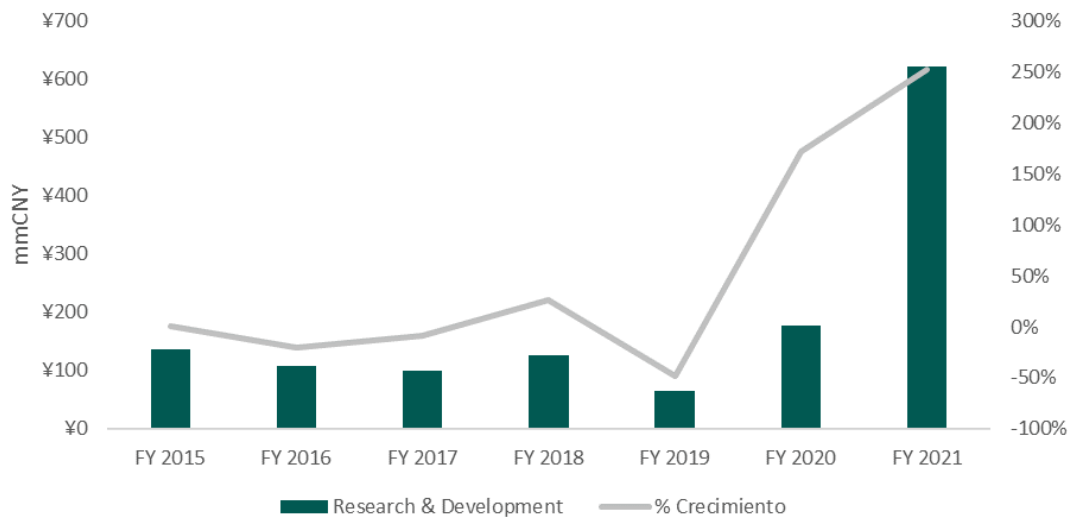


Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

Como se evidencia, durante los años prepandemia, Walvax tenía un margen bruto estable con el primer portafolio de productos expuesto. Tras la llevada de su vacuna PPSV23 Walvax tuvo unos incrementos marginales a medida que la inclusión de esta vacuna en su portafolio se consolidaba en el mercado chino.

Ahora bien, como se mencionó, los incrementos en los ingresos de Walvax a unos márgenes amplios en términos brutos. Sin embargo, estos números superavitarios no se tradujeron en salidas de efectivo hacia los acreedores ni los accionistas. No hubo flujo hacia los prestamistas porque Walvax redujo sus obligaciones de largo plazo con estos ingresos de pandemia. No hubo salidas de efectivas hacia los accionistas pues en estos mismos años Walvax hizo grandes gastos en áreas comerciales en aras de dar cumplimiento a sus objetivos de expandir su presencia por fuera del mercado chino y tener grandes inversiones en términos de investigación y desarrollo e incluso la adquisición de activos intangibles. A lo largo de 2020 y 2021 Walvax tuvo unos gastos por ¥798 mmCYN en investigación y desarrollo, lo cual representa un crecimiento del 419% sobre los dos años inmediatamente anteriores.

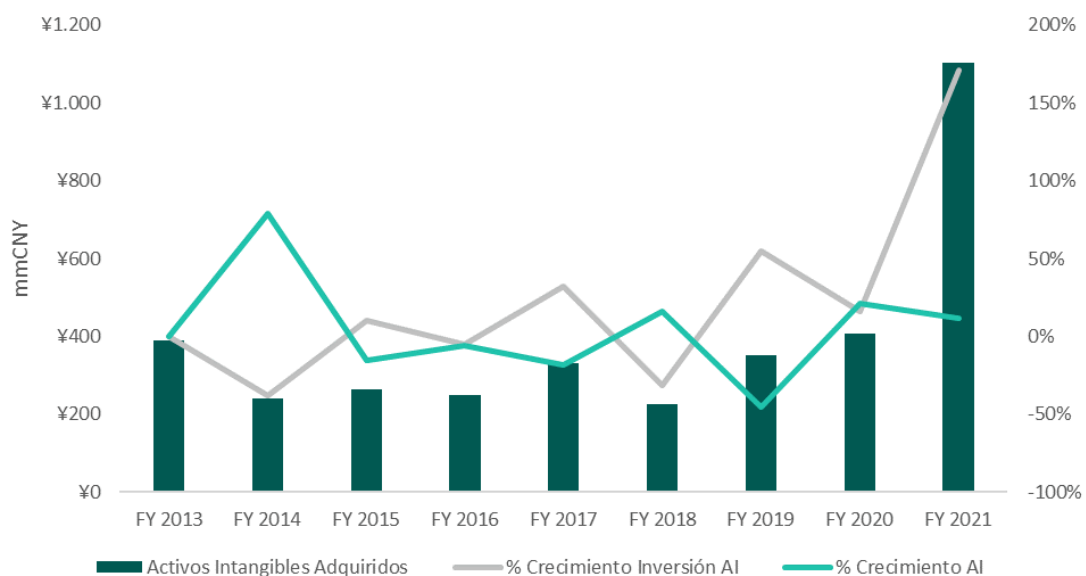
Figura 13. Perfil de gasto histórico de Walvax en Investigación y Desarrollo



Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

Es importante mencionar que todos estos gastos se han desarrollado a partir de los flujos superavitarios del periodo de 2020 y 2021. Adicionalmente, Walvax ha realizado inversiones significativas en la adquisición de activos intangibles. De acuerdo con la información disponible no es posible discriminar en el tipo de activo intangible, si hace referencia a una patente, la adquisición de un *goodwill* de otra compañía u otro activo de esta misma índole. Ahora bien, si bien los números respaldan las inversiones de aproximadamente ¥1.510,6 mmCNY en los últimos dos años, las valoraciones en libros están por debajo de las inversiones realizadas dando margen a suponer que por lo menos en lo que es valor en libros, estas inversiones aún no se traducen en activos productivos o rentables a el corte contable de 2021.

Figura 14. Crecimiento de activos intangibles frente a la inversión histórica de Walvax



Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

La figura muestra las inversiones destinadas a la adquisición de activos fijos e intangibles incluidos en el flujo de cada de Walvax, así como el crecimiento anual de estas inversiones contrastadas con el crecimiento en libros de los activos intangibles netos. Las diferencias en el último año marcan que, si bien las inversiones fueron realizadas de acuerdo con los buenos resultados de estos últimos años, los activos fijos e intangibles pueden no estar representando activos productivos o hacen parte de los activos fijos de equipamiento de la compañía. No obstante, la combinación de estos flujos con las salidas en gastos para investigación y desarrollo denotan el posicionamiento estratégico de la compañía hacia una expansión fuera de su nicho actual de mercado compuesto en un 98% por el mercado chino y los gastos/inversiones de sus dos vacunas de COVID-19 en fase II y III.

A partir de lo anterior, se presentan los resultados del cierre de 2021 de los estados financieros de Walvax, al cual se incluyen los resultados de Sinovac para el análisis.

Tabla 25. Información financiera general de Walvax y Sinovac

Concepto	Walvax	Sinovac
País	China	China
Ticker	SHE: 300142	NASDAQ: SVA
Moneda	mmCNY	mmCNY
Assets (moneda original)	\$ 13.674,11	\$ 16.748,17
<b>Assets (mmUSD)</b>	<b>\$ 2.023,77</b>	<b>\$ 16.748,17</b>
Current Assets (moneda original)	\$ 7.680,29	\$ 14.915,11
<b>Current Assets (mmUSD)</b>	<b>\$ 1.136,68</b>	<b>\$ 14.915,11</b>
Liabilities (moneda original)	\$ 3.675,32	\$ 2.872,17
<b>Liabilities (mmUSD)</b>	<b>\$ 543,95</b>	<b>\$ 2.872,17</b>
Current Liabilities (moneda original)	\$ 3.235,40	\$ 2.412,85
<b>Current Liabilities (mmUSD)</b>	<b>\$ 478,84</b>	<b>\$ 2.412,85</b>
Equity (moneda original)	\$ 9.998,80	\$ 13.876,01
<b>Equity (mmUSD)</b>	<b>\$ 1.479,82</b>	<b>\$ 13.876,01</b>
Sales (moneda original)	\$ 3.452,33	\$ 19.374,90
<b>Sales (mmUSD)</b>	<b>\$ 510,95</b>	<b>\$ 19.374,90</b>
EV (moneda original)	\$ 88.400,84	-
<b>EV (mmUSD)</b>	<b>\$ 13.083,32</b>	-

Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

El valor de mercado de Walvax, dado por su Enterprise Value de USD13.083,32 millones la ubica como la octava empresa dentro de las 15 evaluadas en el mercado de compañías comparables. A nivel de China se ubica como la tercera detrás de Jiangsu Hengrui Medicine y Chongqing Zhifei Biological Products, con las cuales compite en el mercado de biológicos y de producción de vacunas. En este caso, no se puede evaluar el valor de mercado de Sinovac, pues esta empresa ya no transa en el mercado público.

Con la información anterior e información complementaria de los estados de flujos de efectivo y resultados de ganancias en el periodo, se construyen los siguientes indicadores financieros y de mercados, comparados con los promedios generales de la muestra del sector evaluada en el numeral anterior:

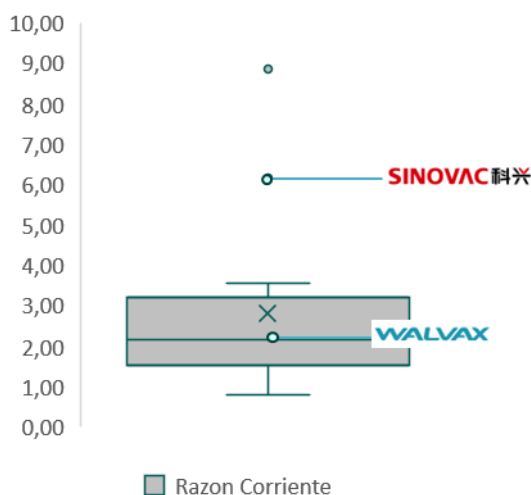
**Tabla 26. Indicadores financieros y de mercado de Walvax y Sinovac frente a la muestra de empresas del sector farmacéutico y de biotecnológicos**

Indicador	Promedio general	Mercado chino	Mercado distinto de china	Walvax	Sinovac
RC	2,86	3,99	1,73	2,37	6,18
Dupont	34,87%	38,95%	30,78%	10,75%	109,60%
Razón Endeudamiento CP	23,95%	24,75%	23,15%	23,66%	14,41%
Razón Endeudamiento LP	41,37%	29,30%	53,44%	26,88%	17,15%
Rotación de Inventario	2,82	2,79	2,85	0,58	4,46
Margen Bruto	67,85%	65,69%	70,02%	88,61%	94,47%
Margen Neto	25,59%	29,75%	21,43%	12,35%	43,70%
ROA	20,51%	28,19%	12,84%	7,86%	90,81%
ROE	40,76%	47,56%	33,97%	11,64%	167,99%
ROIC	31,52%	44,39%	18,65%	11,32%	174,45%
P/E	39,54	50,86	31,46	91,86	0,00
P/S	8,02	12,44	4,86	31,17	0,00
I&D/Rev 2020-2021	13,63%	9,26%	18,00%	12,46%	5,17%

Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

Para entender mejor el posicionamiento de las compañías frente aquellas evaluadas en el sector, se presentan los diagramas de caja que, como se resaltan al inicio del capítulo, incluyen información gráfica de i) la mediana por medio de la barra en la mitad de la caja, ii) la media por medio de una equis al interior de la caja, iii) el primer cuartil como el límite inferior de la caja, iv) el tercer cuartil como el límite superior y v) máximos y mínimos como líneas denominadas bigotes que se extienden de los extremos de las cajas.

**Figura 15. Indicador de razón corriente de Walvax y Sinovac frente a resultados de la muestra del mercado**



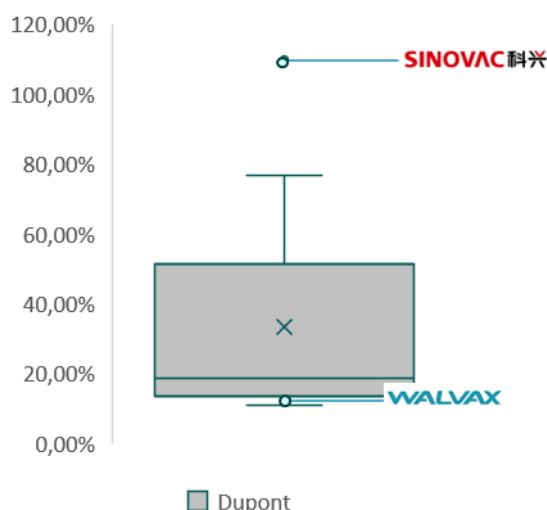
Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

El primer indicador presenta la razón corriente, la cual relaciona los activos corrientes de la compañía contra los pasivos corrientes u obligaciones de corto plazo. En este, se puede ver como Walvax se encuentra en línea con el mercado en valores entre la media y la mediana de la distribución. Con una razón de 2,37, mayor a 1, se puede indicar que cuenta con la capacidad de atender a sus obligaciones cercanas por medio de las cuentas más líquidas de sus activos, las cuales incluyen efectivo o equivalentes y cuentas por cobrar.



A su turno, Sinovac se ubica en una razón corriente de 6,18, lo cual indica una capacidad elevada para atender sus obligaciones de corto plazo con activos líquidos, por encima del mercado y únicamente por debajo del resultado de Jiangsu Hengrui.

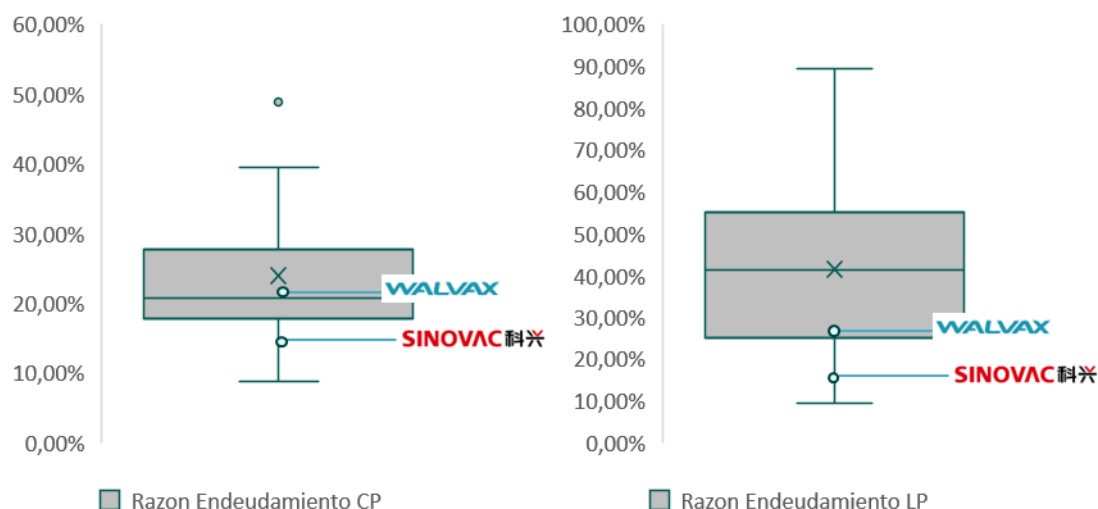
Figura 16. Índice de Dupont de Walvax y Sinovac frente a resultados de la muestra del mercado



Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

El indicador de Dupont presenta la capacidad de generar rentabilidades a partir de sus activos, capital invertido y niveles de endeudamiento. En este punto, al ubicarse hacia los límites inferiores del gráfico, se identifica que Walvax genera menores rentabilidades que el mercado. Lo anterior, se debe en principio a su alta inversión en activos intangibles y desarrollo de nuevas patentes por medio de recursos destinados a Investigación y Desarrollo. En este caso, Sinovac presenta el valor máximo, ya que dado la venta de vacunas de COVID-19 generaron una rentabilidad superior a las inversiones requeridas para su desarrollo.

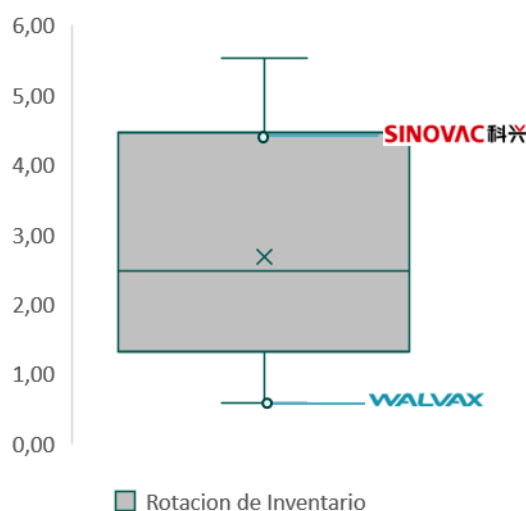
Figura 17. Indicadores de endeudamiento de Walvax y Sinovac frente a resultados de la muestra del mercado



Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

En términos de endeudamiento, Walvax presenta los mismos niveles de la muestra del sector por razones de endeudamiento de corto plazo, mientras que la razón de endeudamiento de largo se encuentra hacia los límites inferiores de la muestra sobre el primer cuartil de la distribución. Esto indica que, si bien manejan obligaciones de corto plazo similares a las de su competencia, presentan un adecuado manejo del apalancamiento de largo plazo, generando apoyo sobre cuentas patrimoniales e inyecciones de Equity, con un bajo peso en su rentabilidad por el pago de intereses a sus prestamistas. En ambas de estas, Sinovac presenta niveles por debajo de mercado, con una alta salud financiera para atender su endeudamiento.

Figura 18. Razón de inventario de Walvax y Sinovac frente a resultados de la muestra del mercado

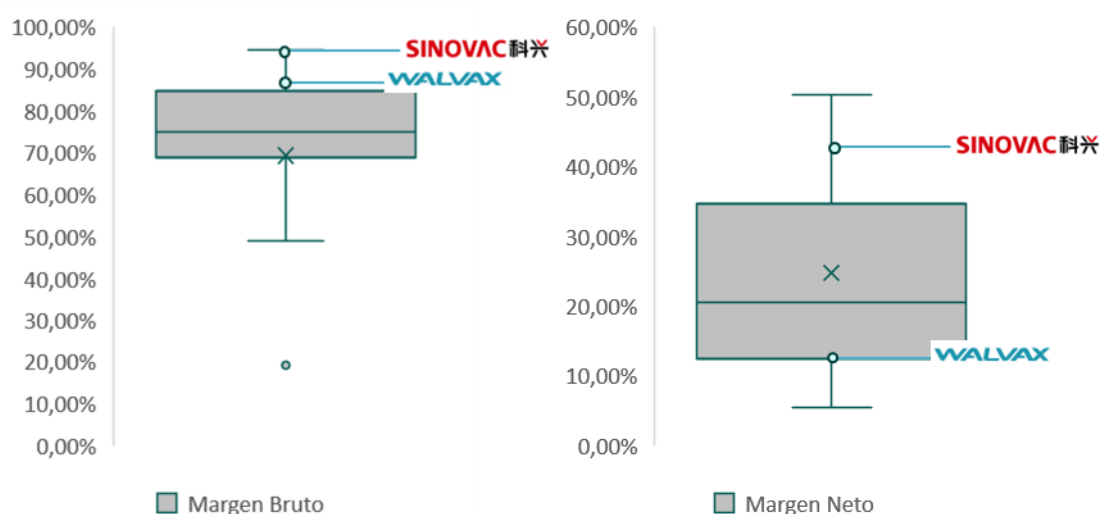


Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

La rotación de inventario de Walvax lo ubica hacia los valores más bajos del mercado. Una rotación de 0,58 indica que su inventario se liquida en un término cercano a los 21 meses, lo que representa una retención importante de sus activos para conversión a ingresos de la compañía. Si bien es deseable presentar rotaciones más altas por menor inversión en capital de trabajo y activos de corta vida en inventarios, se resalta que esto se debe a la rotación por el calendario de aplicación y adquisición de su principal producto por participación en ventas, la vacuna para el Pneumococo de 13 y 23 valencias. En todo caso, esto resalta una preparación de la compañía para atender flujos adelantados de venta, por medio del descargue de sus inventarios y liquidación en ingresos operacionales para potenciar sus rentabilidades.

Sinovac, a su vez, vende su inventario 4,46 veces en un año. De esta forma, se puede ver como las vacunas de COVID-19, su principal producto, tienen una baja retención e inversiones bajas de capital de trabajo, pues su alta demanda conlleva a una rápida venta en el mercado.

Figura 19. Márgenes brutos y netos de Walvax y Sinovac frente a resultados de la muestra del mercado



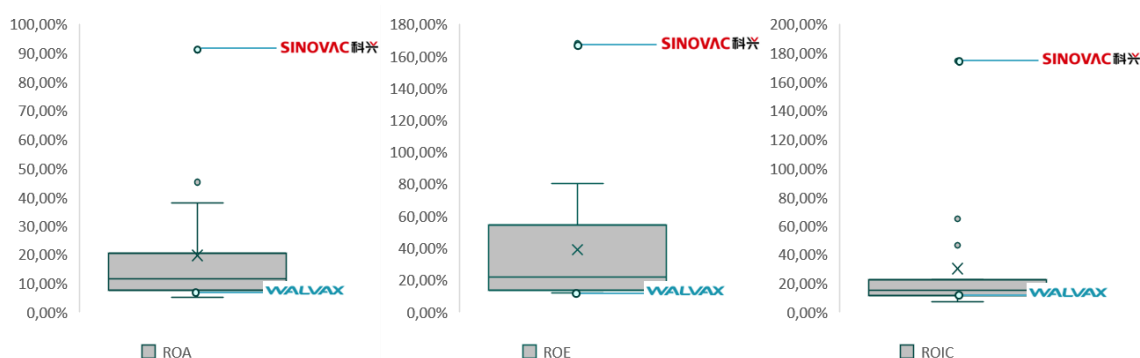
Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

Walvax presenta un margen bruto de 88,61%, sobre el tercer cuartil de la distribución evaluada. Esto indica que cuenta con una rentabilidad operacional y flujos de ingresos superiores a los costos de sus ventas, con una eficiencia en el manejo de su misión que supera a aquellos de la muestra evaluada en el sector. Sin embargo, el margen neto como utilidad resultante del ejercicio, presenta un valor cercano al primer cuartil por de la distribución por 12,35%, frente a un promedio de 25,79% en el mercado. Esto denota un gasto administrativo elevado, que reduce la eficiencia operacional hacia la utilidad final de sus accionistas. No obstante, este gasto está representado principalmente por un gasto asociado al marketing, en lo que se puede entender como campañas de expansión del

mercado para lograr mayores rentabilidades por ventas en el futuro a partir del provecho de su margen bruto.

El margen bruto de Sinovac es de 94,47%, con un margen neto de 43,70%. Ambos de estos se encuentran por encima de la distribución en el diagrama de caja. Esto indica una eficiencia operacional elevada, que a su vez se traduce en utilidades netas para los socios. Esto último se entiende a partir de la baja inversión requerida para marketing e Investigación y Desarrollo, en comparación con el nivel de ventas y demanda de las vacunas de COVID-19.

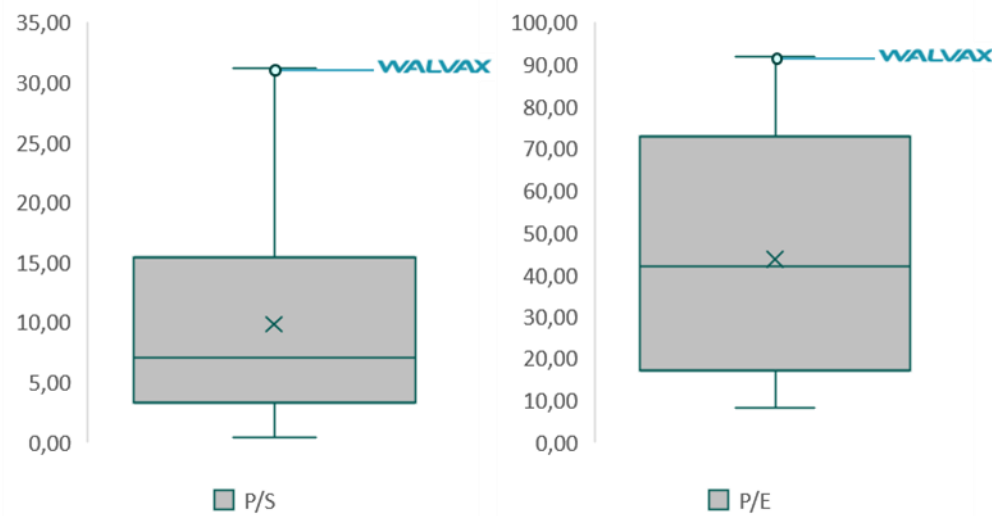
**Figura 20. Indicadores de rentabilidad de Walvax y Sinovac frente a resultados de la muestra del mercado**



Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

Finalmente, los indicadores de rentabilidad en términos de utilidad tanto neta como operacional sobre sus activos y capital invertido de Walvax se encuentran por debajo del mercado. Esto mismo se resalta con el indicador de Dupont, por lo que se evidencia una dificultad para traducir sus bienes a rentabilidades por medio de utilidades. Así mismo, esto se debe a la baja materialización de utilidades netas a partir del alto margen operacional que maneja, por lo que el gasto administrativo es un punto clave que debe ser atendido en una coalición con Walvax. Sin embargo, se apunta que las bajas ganancias del ejercicio se deben principalmente a elevados gastos de marketing como parte del gasto administrativo, lo cual puede llevar a una mayor captación de mercado y un futuro rendimiento mayor sobre sus activos y patrimonio. Nuevamente, se destaca la alta rentabilidad de Sinovac al lograr desarrollar la vacuna COVID-19, donde los niveles de venta por demanda de esta vacuna generaron rentabilidades muy superiores a los costos de Investigación y Desarrollo una vez aprobada.

Figura 21. Indicadores de valoración de mercado de Walvax frente a resultados de la muestra del mercado

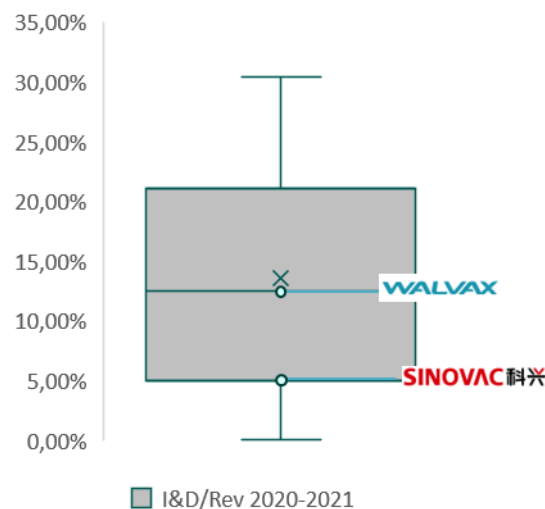


Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

Ahora bien, en términos de valoración de mercado se presentan los indicadores de P/S, valor de mercado sobre ventas, y P/E valor de mercado sobre ganancias. Como se presenta anteriormente, estos indicadores reflejan la apreciación de aquellos quienes adquieren las acciones de Walvax en el mercado de bolsa frente a los resultados de la compañía. Mayores valores para estos indicadores reflejan una proyección de los inversionistas para crecimientos tanto a nivel de ventas como a nivel de rentabilidades. En ambos, Walvax presenta los mayores valores de la distribución, con un P/S de 31,17 y un P/E de 91,86. Si bien lo que implican estas valoraciones es el término de años en los cuales la inversión es recuperada tanto por ventas como por ganancias, respectivamente, se entiende que el mercado anticipa un crecimiento importante en los flujos de la Compañía, principalmente por su enfoque en el desarrollo de vacunas para el COVID-19 las cuales se han visto beneficiadas de la alta demanda por aplicación. Así mismo, ante el riesgo que representan estas valoraciones, lo que se refleja es una confianza por parte de los inversionistas en la eventual aprobación de estos productos biotecnológicos y crecimiento en las ventas y utilidades de la compañía.

Estas gráficas no incluyen los resultados de Sinovac, pues al no estar listada en el mercado público no cuenta con un valor de mercado.

Figura 22. Indicador de inversión en desarrollo tecnológico de Walvax y Sinovac frente a resultados de la muestra del mercado



Fuente: Elaboración propia a partir de información de mercado de Bloomberg

Como cierre de lo anterior, se presenta el indicador de la inversión en Investigación y Desarrollo como porcentaje de los ingresos totales por ventas. En este punto, Walvax se encuentra sobre la mediana y la media de la distribución, lo cual refleja una importante inversión en desarrollo y un enfoque corporativo en estos conceptos. Como se destaca al inicio del literal, este rubro ha presentado crecimientos durante los últimos años, contrastado en la valoración de las patentes en sus activos intangibles. Se resalta también que Walvax se encuentra por encima del promedio de inversión en este concepto con respecto a sus contrapartes en el mercado chino, donde se manejan valores cercanos al 7,40% de las ventas anuales. Así mismo, esta inversión está guiada al desarrollo de vacunas de ARN mensajero, única en el mercado chino, con lo cual se captarían ventas mayores a las actuales y cercanas a las de gigantes en ventas como Sinovac Biotech, 40 veces mayores en el cierre del año fiscal 2021 frente a las de USD511 millones de Walvax; esto, con su respectivo efecto en la valoración que presenta el mercado para la compañía en los indicadores de P/S y P/E.

#### 7.1.1.2.2 Resultados del análisis financiero y de mercado de Walvax

Del análisis anterior se quiere resaltar que el sector farmacéutico mundial es muy diferente en cuanto a la focalización de cada laboratorio, la dirección estratégica de cada uno, los portafolios de servicios y productos ofrecidos y el momento en el que se encuentran a cuanto a maduración de productos, vacunas, capital y salud financiera. Walvax es único en su composición de estructura de capital, mayoritariamente apalancado en sus accionistas, que ha aprovechado la oportunidad brindada por la pandemia para minimizar sus obligaciones de largo plazo y tener la capacidad de destinar una suma importante de sus recursos en inversión, activos intangibles, que se traducen en esas dos vacunas de COVID-19 en fase II y III. Ahora bien, cuando llevamos a Walvax al mercado chino e internacional tiene algunos puntos altos y otros bajos.



Empezaremos por mencionar que la razón corriente de Walvax es semejante a sus homólogos más cercanos en el mercado ubicándola dentro de los percentiles medianos del mercado. Lo anterior obedece a la salud financiera de Walvax frente a sus acreedores y su alta capacidad de responder por sus obligaciones de corto plazo con sus activos. Congruentemente, los indicadores de endeudamiento son saludables en términos individuales y de mercado, en donde frente a sus obligaciones de corto plazo tiene indicadores promedio, pero en cuanto a las obligaciones financieras de largo plazo sobresale debido a el aprovechamiento de la pandemia y el crecimiento en sus ingresos para saldar las obligaciones que traía no corrientes.

Saliendo de los indicadores de endeudamiento, sobre las características operativas de Walvax se debe resaltar que Walvax está en los percentiles más altos de los márgenes brutos, es decir, que tiene la capacidad para retener la mayor parte sus ventas ya sea por una gran penetración de mercado y/o una optimización a lo largo de los años de sus costos de producción. Como se mencionó en el acápite anterior, Walvax pasa de uno de los mejores márgenes brutos a tener un percentil bajo en el margen neto. Lo anterior se debe a dos factores, i) los aumentos en los gastos de ventas y de mercadeo; y ii) los gastos de inversión y desarrollo en los últimos años. Sin lugar a duda estos factores presionan a la baja su indicador sobre la capacidad de retener utilidad neta. Ahora bien, para dar un juicio de valor con respecto al espectro financiero es menester ver el conjunto de los indicadores tanto internos como de mercado.

El indicador más crítico de Walvax es su rotación de inventario, como se indicó a la hora de presentar el indicador en el numeral anterior, el indicador refiere que Walvax hace sus barrido e inventario una vez cada más de 600 días, muy por debajo de los referentes de mercado. En adición a lo anterior, los pesos relativos de las cuentas por pagar y por cobrar hacen mella de las dificultados de Walvax para volver liquidas sus ventas. Las cuentas por cobrar responden al 32,9% de los activos corrientes y las cuentas por pagar ascienden al 89,1% de los pasivos corrientes, dejando a Walvax expuesto a unas obligaciones de corto plazo a las que no podría liquidar por medio de las cuentas por pagar y por ende sacrificaría liquidez. Ahora bien, a la hora de liquidez su incapacidad de hacer liquido si inventario deja entonces expuesto a las obligaciones de corto plazo. Lo anterior, es coherente entonces con que, tras los años de pandemia, Walvax haya buscado liquidar las obligaciones de largo plazo mitigando una posible escalabilidad en la incapacidad de responder en un futuro por estas obligaciones.

Pasando a los indicadores de rentabilidad, indicadores que miden la capacidad de los activos y capital de proveer rentabilidades hacia los acreedores, podemos notar que Walvax está por debajo de lo que rentan los activos de sus competidores. Walvax ni siquiera alcanza a entrar en el primer cuartil para el ROA, ROE, ROIC, y Dupont. A priori estos bajos indicadores deberían significar una señal de alerta para cualquier inversor, en cuanto a los activos esta más de 12 puntos porcentuales por debajo del S&P500 y más de 15 frente al ROE. Sin embargo, en el detalle de sus movimientos es claro que la reducción de 60% de margen bruto a margen neto distorsiona el correcto desempeño de estos indicadores. En general,

toda salida de efectivo por la adquisición de un activo productivo no pasa por el estado de resultados, pero el caso de Walvax es diferente. Walvax tiene gastos que en el corte transversal no generan rentabilidades pero que si una visión estratégica. Al Walvax tener unos gastos que buscan un posicionamiento estratégico fuera de su nicho de mercado, gastos de ventas y mercadeo; y tener unos gastos e inversiones en investigación y desarrollo estos movimientos hacen que sus indicadores estén por debajo de mercado. Lo anterior puede ser semejante a una política de *dividend payout ratio* de cero, como la de Apple, en donde toda utilidad es reinvertida al interior de las compañías con fines estratégicos y de largo plazo.

De manera consiguiente a los indicadores de rentabilidad, los indicadores de mercado nos dan una luz sobre el análisis inmediatamente anterior. Es relevante diferenciar el concepto de rentabilidad sobre el concepto de valor. Rentabilidad, en el marco de este análisis, será la capacidad de un activo de generar retribuciones a inversiones hechas en un plazo determinado. Por el contrario, valor será la capacidad del activo de generar flujos de caja futuros. Los indicadores de mercado elegidos para este análisis responden precisamente a este segundo concepto. Ya analizamos la capacidad de Walvax para generar rentabilidades. Como se mencionó anteriormente, los indicadores de P/E y P/S son indicadores de valoración de mercado y miden la disponibilidad de pago de los inversores según el precio de mercado para adquirir el derecho sobre las ganancias y/o las ventas de la compañía. En medida de lo anterior, recordando que Walvax es líder en estos indicadores, es posible concluir que el mercado valora en gran medida el potencial de generar valor de Walvax. Soporte de lo anterior, son las cantidades invertidas y los sondeos de información sobre sus vacunas en fases clínicas II y III, una de la cual (RNAm) es única en el mercado chino. Anteriormente mencionamos que Walvax estaba 15 puntos porcentuales por detrás del portafolio de mercado, no obstante, las mismas ganancias de Walvax se valoran aproximadamente 3 veces por encima de las ganancias del S&P500.

A manera de cierre, Walvax Biotechnology Co., Ltd. presenta una salud financiera operacional ideal, los incrementos en ventas le han permitido liquidar las obligaciones financieras de largo plazo y tener tanto gastos como inversiones en su negocio central. Por consiguiente, sus indicadores de endeudamiento son ideales y se encuentran por encima de los de mercado. Por otro lado, a nivel de poder de negociación Walvax presenta serias alertas en cuanto a la capacidad de volver liquidas sus cuentas por cobrar y presenta un riesgo frente a las cuentas por pagar bajo la poca capacidad de tener un inventario líquido que pueda fungir de colateral de las cuentas por cobrar. A nivel rentable sus indicadores son bajos frente al mercado pero que con base en los resultados de los indicadores de mercado presenta un soporte en términos de valor y confianza por parte de los inversionistas. En términos generales a nivel financiero Walvax es un jugador con alta proyección de mercado, que al no tener obligaciones financieras es atractivo en niveles de riesgo pero que su poca diversificación de su portafolio y baja rotación de inventario contrapesa el bajo riesgo financiero con un riesgo ante fluctuaciones en el mercado.

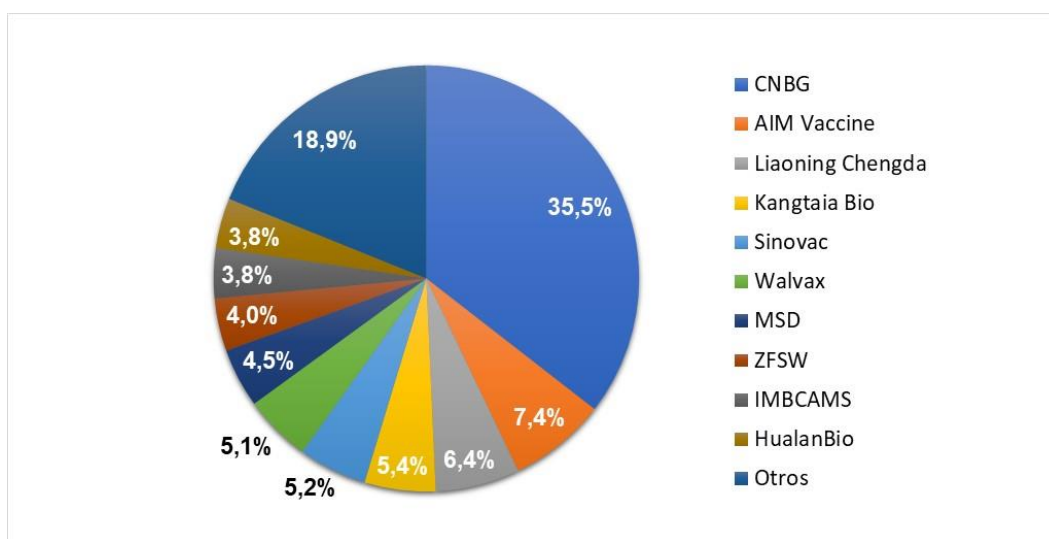
### 7.1.1.3 Análisis técnico

La empresa Walvax Biotechnology Co., Ltd. (Walvax), fue creada en el año 2001, con casa matriz en la ciudad de Kunming capital de la provincia de Yunnan, con 1.237 empleados. Según los datos de su página web, actualmente dispone de tres centros de fabricación: en la ciudad de Yuxi (Yunnan), el distrito de Daxing (Pekín) y la ciudad de Taizhou (Jiangsu)<sup>60</sup>.

La planta de fabricación comercial de Walvax, de 93.000 m<sup>2</sup>, situada en la ciudad de Yuxi, a unos 70 km al sur de Kunming, fabrica actualmente todas las vacunas autorizadas y por autorizar. La capacidad anual de una variedad de vacunas en las instalaciones de Yuxi es de unos 190 millones de dosis al año.

Su posición en China frente a otros competidores, si se considera el volumen de lotes de vacuna suministrados, sin incluir vacunas COVID, después de inspección del National Institutes for Food and Drug Control de China, ocupa el 6 lugar de los diez primeros suministradores para China:

Figura 23. Volumen de lotes liberados por “National Institutes for Food and Drug Control” de China según compañías (No incluye vacunas Covid-19).

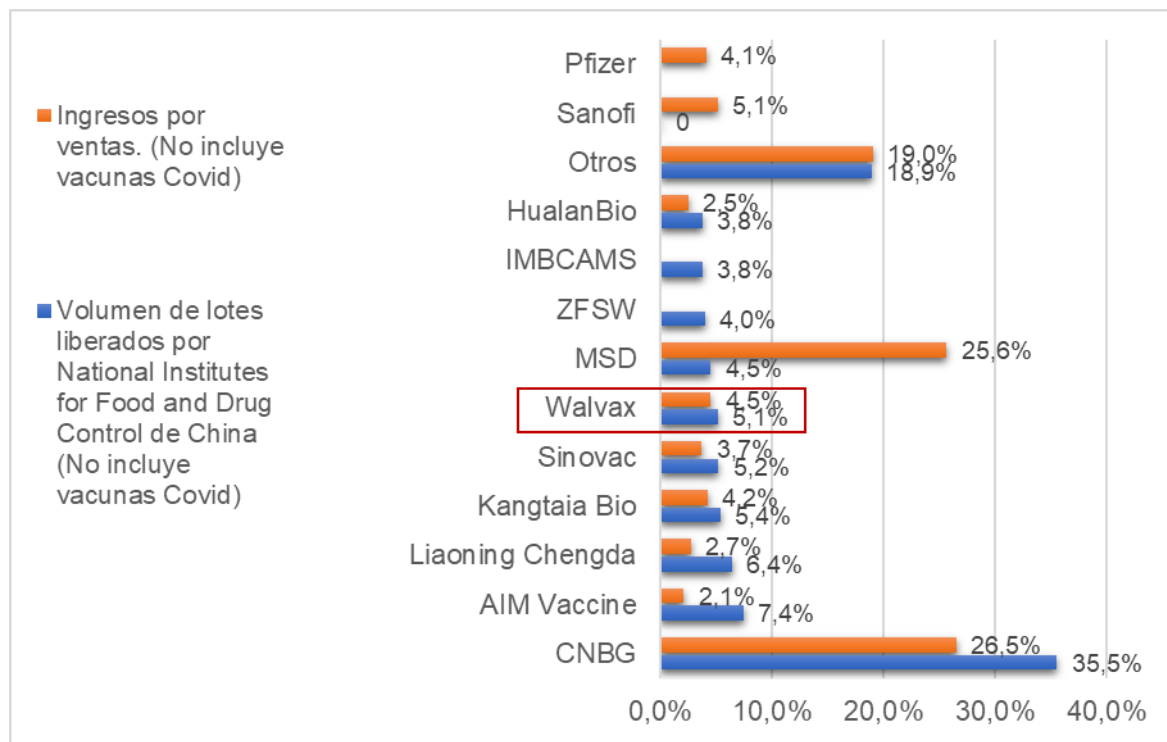


Fuente: Application Proof de AIM Vaccine para The Stock Exchange of Hong Kong Limited y the Securities and Futures Commission.

Si se compara por volumen de mercado, ocupa la cuarta posición en China:

<sup>60</sup> En 2012 la compañía biotecnológica Zerun Biotech fundada en el año 2003, completó con éxito la integración con Yunnan Walvax Biotechnology Co., Ltd., y se convirtió en su filial de holding. Situada en el parque Zhangjiang Hi-Tech, de Pudong: hasta el momento, ha solicitado y autorizado 35 patentes de invención nacionales y 30 patentes de invención internacionales PCT.

**Figura 24. Ranking de compañías fabricantes de vacunas por volumen de ventas en China (No incluye vacunas Covid-19). 2021**



Fuente: Application Proof de AIM Vaccine para The Stock Exchange of Hong Kong Limited y the Securities and Futures Commission.

De acuerdo con Globaldata Walvax tuvo los siguientes acontecimientos:

**Tabla 27 Acontecimientos Walvax**

Año	Acontecimiento	Descripción
2021	Contracts/Agreements	En abril la compañía Sirnaomics Biopharmaceuticals llegó a un acuerdo de participación en el desarrollo del Antiviral RNAi STP702.
2017	Acquisitions/Mergers/Takeovers	En diciembre Tianjin-planea adquirir 11% stake in company's biotechnology unit for CNY650 million.
2016	Financing Agreements	In November, the company raised US\$89 million through private placement of shares.

Fuente: Globaldata <https://www.globaldata.com/company-profile/walvax-biotechnology-co-ltd/>

Y los siguientes acuerdos recientes:

**Tabla 28 Acuerdos Recientes realizados por Walvax**

Announced Date	Headline	Deal Type	Acquirers / Investors / Surviving Entity	Issuer/Partner/Target
July 21, 2021	Zerun Bio, Watson Bio and	Partnership	-	Coalition for Epidemic Preparedness Innovations;

Announced Date	Headline	Deal Type	Acquirers / Investors / Surviving Entity	Issuer/Partner/Target
	CEPI Enter into Co-Development Agreement			Yunnan Watson Biotechnology Co Ltd; Shanghai Zerun Biotechnology Co Ltd
April 29, 2021	Walvax Biotech Enters into Licensing Agreement with Sirnaomics Biopharma	Licensing Agreement	Walvax Biotechnology Co Ltd	Sirnaomics Ltd
October 22, 2020	Sirnaomics Raises USD105 Million in Series D Financing	Venture Financing	Hongtao Capital; Sangel Capital Management Co Ltd; Longmen Capital; Alpha Win Capital Limited; Sunshine Riverhead Capital Investment Management Co Ltd; Rotating Boulder Fund; Walvax Biotechnology Co Ltd	Sirnaomics Ltd

Fuente: <https://www.globaldata.com/company-profile/walvax-biotechnology-co-ltd>

Actualmente Walvax tiene registrados 15 ensayos clínicos, entre los que se incluye:

- Un estudio finalizado de para demostrar la inmunogenicidad no inferior de la vacuna Yuxi Walvax MPV ACYW® en sujetos sanos de 2 a 10 años contra neisseria meningitidis.
- Estudio finalizado de inmunogenicidad y seguridad de la vacuna conjugada de polisacárido neumocócico 13-valente en bebés y niños pequeños sanos de 2 a 71 meses de edad (el más pequeño podría tener 6 semanas de edad).
- Seguridad e inmunogenicidad de una nueva vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente en adultos y niños chinos.
- Estudio de seguridad e inmunogenicidad de una vacuna conjugada de polisacárido neumocócico 13-valente.

Walvax fabrica y distribuye en China las siguientes vacunas no Covid:

#### 7.1.1.3.1 Vacunas no COVID

- **Vacuna contra el neumococo - PCV13:**

Es una vacuna 13-valent Pneumococcal Polysaccharide Conjugada desarrollada por Yuxi Walvax Biotechnology Co., Ltd.

**Formulación:** La vacuna se formula combinando el antígeno polisacárido capsular de Streptococcus pneumoniae serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, conjugado individualmente con la proteína portadora del toxoide tetánico.

**Dosificación:** PCV13-TT se presenta tanto en viales (1 dosis única humana de 0,5 ml), como en jeringas precargadas (1 dosis única humana de 0,5 ml).

Se comercializa en China desde mayo de 2020 con la indicación de prevenir enfermedades invasivas causadas por los 13 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, con el régimen de dosificación de series completas de 4 dosis administradas a los 2, 4, 6 y 12-15 meses (la primera a dosis podría suministrarse tan pronto como a las 6 semanas de edad) o a los 3, 4, 5 y 12 a 15 meses de edad, o un programa de recuperación de 3 dosis (con 2 meses de diferencia) para niños de 7 a 11 meses de edad, o un programa de actualización de 2 dosis (con 2 meses de diferencia) para niños de 12 a 23 meses de edad, así como una dosis única para niños de 2 a 5 años de edad.

Tabla 29 Eventos recientes Walvax Vacuna neumococo – PCV13

Eventos recientes	Actuaciones
16 Oct 2020	Walvax Biotechnology completa un ensayo de fase III en infecciones por neumococo (prevención, en bebés, en niños) en China (parenteral) en diciembre de 2017 (NCT02736240)
28 Abr 2019	No se han identificado informes recientes sobre el desarrollo clínico de infecciones neumocócicas (prevención, en voluntarios) en China (parenteral).
31 Mar 2016	En Infecciones por neumococo (prevención, en bebés, en niños) en China (parenteral) en abril de 2016 (NCT02736240)

Fuente: <https://adisinsight.springer.com/drugs/800045148>. Última actualización 12 nov 2020.

En cuanto a las referencias de la vacuna **PCV13 disponibles en Pubmed**, se encuentra que:

- En 2019 publicaron<sup>61</sup> el protocolo del ensayo clínico y en mayo de 2022 Zhao et al<sup>62</sup> comunican el resultado del estudio de no inferioridad de los siete serotipos comunes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) en la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (PCV13) con cada serotipo conjugado a una proteína portadora del toxoide tetánico y adsorbido en fosfato de aluminio y la superioridad de sus seis serotipos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A) a los serotipos en el PCV7 en un total de 1.040 lactantes sanos. Los siete serotipos comunes en el PCV13 no fueron inferiores a los del PCV7 en términos de producción de IgG específica de serotipo inducida; sin embargo, no se demostró la no inferioridad para el serotipo 6B después de la serie infantil. La proporción de sujetos que alcanzaron títulos de anticuerpos OPA  $\geq 1:8$  en el grupo PCV13 fue del 89,25 % o superior. Las reacciones locales y los eventos sistémicos fueron de gravedad leve o moderada y similares entre los dos grupos. No se observaron nuevas señales de seguridad.

La vacuna contra el neumococo de Walvax está en la lista de vacunas que recoge en la plataforma Developing Países Vaccine Manufacturers Network (DCVMN).

<sup>61</sup> Chen JJ, Yuan L, Huang Z, Shi NM, Zhao YL, Xia SL, Li GH, Li RC, Li YP, Yang SY, Xia JL. Safety and immunogenicity of a new 13-valent pneumococcal conjugate vaccine versus a licensed 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a study protocol of a randomised non-inferiority trial in China. *BMJ Open*. 2016 Oct 19;6(10):e012488. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012488. PMID: 27798013; PMCID: PMC5073664.

<sup>62</sup> Zhao Y, Li G, Xia S, Ye Q, Yuan L, Li H, Li J, Chen J, Yang S, Jiang Z, Zhao G, Li R, Li Y, Xia J, Huang Z. Immunogenicity and Safety of a Novel 13-Valent Pneumococcal Vaccine in Healthy Chinese Infants and Toddlers. *Front Microbiol*. 2022 May 9;13:870973. doi: 10.3389/fmicb.2022.870973. PMID: 35615504; PMCID: PMC9125316.



- **Vacuna neumocócica polisacárida 23 (PPSV23):**

Desarrollada en conjunto con Fourth Military Medical University; Guangxi Center for Disease Control and Prevention.

Tabla 30 Eventos recientes vacuna polisacárida 23

Eventos recientes	Actuaciones
12 Oct 2017	Lanzado para infecciones neumocócicas (en adolescentes, en niños, en ancianos, en prevención, en voluntarios, en adultos) en China (IM) antes de octubre de 2017.
05 Apr 2017	Registrado para infecciones por neumococo (en adolescentes, en niños, en ancianos, en prevención, en voluntarios, en adultos) en China (IM).
01 May 2013	Walvax Biotechnology completa un ensayo de fase III en infecciones por neumococo (en voluntarios, prevención, en adolescentes, en adultos, en niños, en ancianos) en China (IM) (NCT02285036)

Fuente: <https://adisinsight.springer.com/drugs/800041649>. Última actualización 17 oct 2017.

La vacuna neumocócica 23 de Walvax está en la lista de vacunas que recoge en la plataforma Developing Países Vaccine Manufacturers Network (DCVMN)

- **Vacuna contra papiloma virus humano recombinante, cepas 16 y 18 - HPV-2:**

En 2012 se recoge en Clinical Trials un ensayo clínico con dos dosis de 0,5 y 1 cc.

No se tiene en la página información sobre: frecuencia de síntomas solicitados y no solicitados en ambos grupos y en los placebo y nivel de anticuerpos neutralizantes a los 30 días, ni las personas incluidas.

No se ha encontrado un registro en Clinical Trials de más ensayos clínicos ni más publicación.

Tabla 31 Eventos recientes vacuna contra papiloma virus humano recombinante, cepas 16 y 18 – HPV-2

Eventos recientes	Actuaciones
Marzo 2022	El 25 de marzo <sup>63</sup> se recoge que <b>ha sido autorizada por la Administración Nacional de Productos Médicos de la República Popular de China</b> y que pueden producir 15 millones de dosis anuales. Se obtiene por parte de NMPA <sup>64</sup> la licencia de fabricación de medicamentos para la vacuna HPV2 (Walrinvax).
02 Sep 2021	Preregistro para infecciones por el virus del papiloma humano (en adolescentes, en niños, prevención, en adultos) en China (IM) (Shanghai Zerun Biotechnology) (Walvax Biotechnology pipeline, agosto de 2021).

<sup>63</sup> <https://www.yicaglobal.com/news/walvax-cervical-cancer-vaccine-gets-greenlight-to-go-to-market-in-china>.

<sup>64</sup> NMPA = The National Medical Products Administration. Es la reguladora en China para medicamentos y equipos médicos.

Eventos recientes	Actuaciones
19 Apr 2021	Ensayos clínicos de fase III en infecciones por el virus del papiloma humano (en adolescentes, en niños, prevención, en adultos) en China (IM).
01 Feb 2016	Ensayos clínicos de fase II en infecciones por el virus del papiloma humano (en adolescentes, en niños, prevención) en China (IM) (NCT02740777).

Fuente: <https://adisinsight.springer.com/drugs/800035861>. Última actualización 07 sep 2020.

La Fundación americana “Bill & Melinda Gates Foundation” ha dedicado considerables recursos y esfuerzos a apoyar ampliamente el desarrollo de vacunas dirigidas a los patógenos más relevantes para los entornos de escasos recursos, apoyando a nuevos proveedores que puedan alcanzar el estatus de precalificación de la OMS y para un acceso global. Dentro de esta estrategia está la vacuna contra el papiloma (VPH), y el apoyo de la fundación a Walvax<sup>65</sup> e Innovax en China, y al Serum Institute de India, para el desarrollo de sus vacunas bivalentes, tetravalentes y nonavalentes contra el VPH. Este apoyo incluye vacunas que permitan un almacenamiento y conservación adecuado, que no requiera de grandes inversiones, así como la capacidad de disponer de la misma en viales multidosis.

Referencias en Pubmed de la vacuna del papiloma humano HPV-2 de Walvax:

- Año 2022. Zhu et al<sup>66</sup> examinaron la capacidad de producir anticuerpos neutralizantes de partículas vírica de HPV 16 y 18.
- Zhou et al<sup>67</sup> evaluaron la capacidad antigénica de la vacuna HPV 16 E7-HBcAg-Hsp65 (VR111) desarrollada con el objetivo de aumentar la inmunidad celular anti-HPV16. VR111 mediante SDS-PAGE, transferencia Western, enfoque isoeléctrico capilar (cIEF), ultracentrifugación analítica (AUC) y dispersión de luz dinámica (DLS). El ensayo de secreción de interferón gamma (IFN-γ) se realizó mediante inmunospot ligado a enzimas (ELISPOT) y ELISA para probar su capacidad para inducir una respuesta inmunitaria celular. Se demostró que VR111 podría inducir un aumento significativo en las respuestas de células T CD8 (+) específicas de E7. También se observó respuesta inmune humoral. Los niveles de títulos de anticuerpos se midieron por ELISA. Estos resultados indicaron que VR111 es una vacuna terapéutica prometedora para la prevención del cáncer de cuello uterino con posible potencial terapéutico en entornos clínicos.

<sup>65</sup> En 2015, recibió 5 millones de dólares para acelerar el desarrollo de la vacuna bivalente del HPV, así como su proceso de precalificación de la OMS. Si bien la precalificación de la OMS no implica ninguna garantía sobre las vacunas que se puedan adquirir ya que se deben valorar otros aspectos como garantizar la estabilidad financiera y solvencia del proveedor, la capacidad de suministro de las dosis requeridas en tiempo y forma, así como otros aspectos relacionados con registros y autorizaciones de cada país.

<sup>66</sup> P, Zhu H, Wang H, Wang G. Development of a 2-plex luminex-based competitive immunoassay to quantify neutralizing antibodies induced by virus-like particles for human papillomavirus 16 and 18. J Biomed Biotechnol. 2011; 2011:272806. doi: 10.1155/2011/272806. Epub 2011 Jul 25. PMID: 21808597; PMCID: PMC3144720.

<sup>67</sup> Zhou CM, Zhang GX, Ma XX. Characterization and evaluation of the immune responses elicited by a novel human papillomavirus (HPV) therapeutic vaccine: HPV 16E7-HBcAg-Hsp65 fusion protein. J Virol Methods. 2014 Mar; 197:1-6. doi: 10.1016/j.jviromet.2013.10.033. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24291739.

- En 2022 se publica<sup>68</sup> un estudio sobre la capacidad de metilparaben para conservar la vacuna HPV2 multidosis que evite la contaminación microbiana y facilite el empleo de esta técnica, muy necesaria en países con problemas económicos. El metilparaben se demuestra eficaz para dichos fines.

- **Vacuna conjugada contra el Haemophilus influenza tipo b.**

No se ha podido encontrar referencias del estudio de efectividad de la vacuna Hib de Walvax, pero en Clinicaltrial.org se recoge un estudio de no inferioridad de otra vacuna conjugada Hib de Chengdu Olymvax Biopharmaceuticals Inc. a phase III cuyo comparador es la de Walvax<sup>69</sup> por tanto, ya estaba aprobada y se consideraba referencia, lo que le da, aparentemente, credibilidad.

- **Vacuna polisacárida contra el meningococo del grupo A y C (MPV AC).**

No se ha encontrado información referente a la misma.

- **Vacuna conjugada contra el meningococo del grupo A y del grupo C (MCV AC).**

No se ha encontrado información referente a la misma.

- **Vacuna meningocócica polisacárida del grupo ACYW135 (MPV ACYW135).**

En 2021 Clinicaltrials.org recoge el ensayo clínico “A Study to Demonstrate Non-inferior Immunogenicity of Yuxi Walvax MPV ACYW® Vaccine in Healthy Subjects Aged 2-10 Years” donde se compara esta vacuna con la Sanofi Pasteur Menactra.

La vacuna meningocócica A/C y la meningocócica ACYW de Walvax está en la lista de vacunas que recoge en la plataforma Developing Países Vaccine Manufacturers Network (DCVMN).

- **Vacuna combinada contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular (DTaP o DTP):**

La vacuna de Walvax, es una vacuna acelular. Su competencia son Arabia, Butantan y CNBG.

Existen múltiples variantes de este tipo de vacuna, así como diferentes conjugaciones:

<sup>68</sup> Miao C, Ma X, Fan J, Shi L, Wei J. Methylparaben as a preservative in the development of a multi-dose HPV-2 vaccine. Hum Vaccin Immunother. 2022 Nov 30;18(5):2067421. doi: 10.1080/21645515.2022.2067421. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35471842; PMCID: PMC9302532.

<sup>69</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02692859>

Tabla 32 Tipos de vacunas difteria, tétanos y tos ferina y sus conjugaciones existentes en el mercado

Tipo vacuna	Descripción	Empresas	OMS precalificada
DTaP-Hib	Vacunas combinadas a base de DT, que contienen toxoide diftérico (D) y toxoide tetánico (T) en combinación con tos ferina acelular (aP) y conjugados de Haemophilus influenzae tipo b (Hib).	Minhai	
DTP-célula entera	Vacuna de toxoide diftérico combinada con vacuna antitetánica y antitosferina (DTP) de células enteras.	Bharat	
		Biofarma	SI
		Biological E	SI
		Butantan	
		Indian Immunologicals	
		Panacea	
		Pasteur Institute of India	
DTPwHepB	Vacuna combinada de toxoide diftérico, tétanos y tos ferina (DTP) y vacuna de células enteras combinada con la vacuna de la hepatitis B.	Serum Institute of India	SI
		Bharat	
		LG Chem	
DTPhib	Vacunas combinadas a base de DT, que contienen toxoide diftérico (D) y toxoide tetánico (T) en combinación con tos ferina (P) y conjugados de Haemophilus influenzae tipo b (Hib).	Serum Institute of India	SI
		Bio-Manguinhos	
		Panacea	

Fuente: <http://www.dcvmn.org/-Vaccines>

La vacuna acelular DTP de Walvax está en la lista de vacunas que recoge en la plataforma Developing Países Vaccine Manufacturers Network (DCVMN).

- **Vacuna recombinante contra el enterovirus (EV71)**

En julio de 2021 Wang Z et al<sup>70</sup> publican los resultados en animales de laboratorio sobre inmunogenicidad, eficacia y toxicología de la vacuna recombinante EV71.

El enterovirus 71 (EV71) es uno de los principales agentes causantes de la enfermedad de manos, pies y boca (HFMD, por sus siglas en inglés) en niños. Actualmente, el gobierno chino ha aprobado tres vacunas EV71 inactivadas.

Anteriormente se demostró que las partículas similares al virus (VLP) EV71 recombinantes producidas en *Pichia pastoris* se pueden producir con un alto

<sup>70</sup> Wang Z, Zhou C, Gao F, Zhu Q, Jiang Y, Ma X, Hu Y, Shi L, Wang X, Zhang C, Liu B, Shen L, Mao Q, Liu G. Preclinical evaluation of recombinant HFMD vaccine based on enterovirus 71 (EV71) virus-like particles (VLP): Immunogenicity, efficacy and toxicology. *Vaccine*. 2021 Jul 13;39(31):4296-4305. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.06.031. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34167837

rendimiento con un proceso de fabricación simple, y la vacuna candidata provocó respuestas inmunitarias humores protectoras en ratones.

En el presente estudio, la inmunogenicidad no clínica, la eficacia y la toxicidad de la vacuna EV71 se evaluaron exhaustivamente en roedores y primates no humanos. La evaluación de inmunogenicidad mostró que la vacuna EV71 VLP provocó respuestas de anticuerpos neutralizantes altas y persistentes, que podrían ser comparables con una vacuna inactivada autorizada en animales. Los sueros inmunes de los ratones vacunados también mostraron actividades de neutralización cruzada frente a los subtipos heterólogos de EV71. Tanto los anticuerpos específicos de antígeno pasivos como los maternos protegieron a los ratones recién nacidos contra el desafío letal de EV71. Además, la evaluación de seguridad no clínica de la vacuna EV71 VLP no mostró signos de toxicidad sistémica en animales.

Por lo tanto, los excelentes datos de inmunogenicidad, eficacia y toxicología respaldaron una evaluación adicional de la vacuna EV71 basada en VLP en humanos.

#### 7.1.1.3.2 Vacunas de Walvax precalificadas por la OMS

Ninguna de las vacunas de Walvax, hasta la fecha, ha sido precalificada por la OMS. Actualmente las vacunas precalificadas en la OMS que coinciden con el portafolio que tiene Walvax son:

Tabla 33 Vacunas precalificadas por la OMS a la fecha

Tipo vacuna	Año de precalificación	Fabricante	Fórmula farmacéutica	Presentación	Agencia Nacional responsable
Diphtheria-Tetanus-Pertussis (acelular)	2013	GlaxoSmithKline Biologicals SA	Líquido: listo para uso	Vial	Federal Agency for Medicines and Health Products
	2017	Sanofi Pasteur Limited	Líquido: listo para uso	Vial	Health Canada - Santé Canada
Human Papillomavirus (Bivalent) <sup>71</sup>	2009	GlaxoSmithKline Biologicals SA	Líquido: listo para uso	Vial	Federal Agency for Medicines and Health Products
	2021	Xiamen Inovax Biotech Co. Ltd.	Líquido: listo para uso	Vial	National Medical Products Administration

<sup>71</sup> Merk no tiene preclasificadas, vacunas HPV bivalentes. Las vacunas que Merk tiene precalificadas son:

Gardasil - Human Papillomavirus (Quadrivalent) con precalificación 20/05/2009.

Gardasil 9 - Human Papillomavirus (Ninevalent) con precalificación 09/02/2018.

Tipo vacuna	Año de precalificación	Fabricante	Fórmula farmacéutica	Presentación	Agencia Nacional responsable
Pneumococcal (conjugate)	2009	GlaxoSmithKline Biologicals SA	Líquido: listo para uso	Vial	European Medicines Agency
	2010	GlaxoSmithKline Biologicals SA	Líquido: listo para uso	Vial	European Medicines Agency
		Pfizer Europe MA EEIG	Líquido: listo para uso	Vial	European Medicines Agency
	2016	Pfizer Europe MA EEIG	Líquido: listo para uso	Vial	European Medicines Agency
	2017	GlaxoSmithKline Biologicals SA	Líquido: listo para uso	Vial	European Medicines Agency
	2019	Serum Institute of India Pvt. Ltd.	Líquido: listo para uso	Vial	Central Drugs Standard Control Organization

Fuente: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/prequalified-vaccines>.

La precalificación de la OMS, no implica ninguna garantía sobre las vacunas que se puedan adquirir ya que se deben valorar otros aspectos como garantizar la estabilidad financiera y solvencia del proveedor, la capacidad de suministro de las dosis requeridas en tiempo y forma, así como otros aspectos relacionados con registros y autorizaciones de cada país.

En relación con las vacunas incluidas en el portafolio de Walvax, únicamente se ha constatado la certificación GMP (Good Manufacturing Practice) desde 2017 para su vacuna antineumocócica polisacárida, con un periodo de vigencia de hasta el 18 de abril de 2022, desconociéndose si dicha certificación ha sido renovada.

#### 7.1.1.3.3 Vacunas COVID en desarrollo por Walvax

En China no estuvieron disponibles las vacunas ARNm, siendo empleadas las de virus inactivados CoronaVac y BBIBP-CorV. Todo hace pensar que estas vacunas no tienen la misma capacidad inmunogénica que las RNA ni su persistencia. De hecho, tal como recoge Liu X et al<sup>73</sup> en una carta al editor publicada el 14 de junio de 2022: *Un trabajo reciente indicó que los anticuerpos neutralizantes contra Ómicron estaban ausentes o eran indetectables en la mayoría de las poblaciones chinas que recibieron dos dosis de vacunas inactivadas, mientras que una dosis de refuerzo con la vacuna de ARNm BNT162b2 mostró una superioridad significativa sobre el refuerzo homólogo en la protección contra Ómicron.*

<sup>72</sup> <https://www.reuters.com/article/brief-walvax-biotechnology-unit-receives-idUSL4N1HW1DN>

<sup>73</sup> Liu X, Li Y, Wang Z, Cao S, Huang W, Yuan L, Huang YJ, Zheng Y, Chen J, Ying B, Xiang Z, Shi J, Zhao J, Huang Z, Qin CF. Safety and superior immunogenicity of heterologous boosting with an RBD-based SARS-CoV-2 mRNA vaccine in Chinese adults. Cell Res. 2022 Jun 14:1–4. doi: 10.1038/s41422-022-00681-3. Epub ahead of print. PMID: 35701541; PMCID: PMC9197092.



La necesidad de una vacuna mRNA en China es un clamor que también recoge el NYT<sup>74</sup>.

En esta carta muestran la eficacia comparada de la vacuna mRNA frente a la de virus inerte; en su capacidad de producir la elevación de la inmunidad en personas vacunadas con virus inertes que ya no tenían anticuerpos, el resultado es muy superior.

Walvax, en relación a vacunas contra el SARS-CoV-2, trabaja en tres tipos:

- Vacunas de ARNm: ARCoV.
- Vacunas de subunidades recombinantes.
- Vacunas basadas en vectores adenovirales.

#### 7.1.1.3.3.1 Vacuna ARNm

En 2021, la vacuna de ARNm del SARS-CoV-2 (ARCoV) entró en el ensayo clínico de fase III, y la vacuna recombinante contra el SARS-CoV-2 (vector adenoviral de chimpancé), que se desarrolló conjuntamente con la Universidad de Tsinghua y la Universidad Médica de Tianjin, entró en el ensayo clínico de fase I<sup>75</sup>. La página web de Walvax indica que Shanghai Zerun Biotech y Walvax Biotech amplían su colaboración para desarrollar una vacuna multivalente contra la COVID-19 (<https://en.walvax.com/news/154.html>; fecha de febrero de 2022).

En contraste con las dos mRNA aprobadas para uso, Moderna y Pfizer - Bion-Tech, la vacuna de Walvax codifica el RBD de SARS-CoV-211 como su antígeno de selección. Los estudios preclínicos mostraron inmunización con ARCoV en un programa de dos dosis, lo que provocó anticuerpos neutralizantes robustos contra el SARS-CoV-2, así como respuestas celulares sesgadas de T-helper-1 en ratones y primates no humanos.

Además, ARCoV se fabricó como una formulación líquida y se puede almacenar en condiciones de refrigeración estándar (2–8 °C), lo cual es conveniente para el transporte y la aplicación. Este ensayo clínico de fase 1 tuvo como objetivo evaluar el perfil de tolerabilidad y seguridad de ARCoV en adultos chinos.

Se hicieron 2 ensayos en fase I en China, con 120 y 168 individuos; 1 en fase II en China con 420 individuos (120 sujetos en dosis de 5, 10 y 15 microgramos y 60 placebo: IgG, anticuerpo neutralizante e inmunidad celular) encontrándose actualmente en fase III<sup>76</sup>.

---

<sup>74</sup> Chinese official acknowledges low effectiveness of the country's Covid vaccines. The NYT April 11, 2021. Why China doesn't have RNA vaccines. NYT feb 18 2022

<sup>75</sup> A Phase III Clinical Study of a SARS-CoV-2 Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Vaccine Candidate Against COVID-19 in Population Aged 18 Years and Above. Clinicaltrials.gov

<sup>76</sup> COVID19 Vaccine tracker (<https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/23/#trial-chictr2000034112>) visitado el 26/07.

Según el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, de Colombia), entre los PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON VACUNAS 2014-2022 (actualizado a enero de 2022) la empresa Walvax solicitó el 7 de mayo de 2021 la autorización para el desarrollo del ***“Estudio clínico global, multicéntrico, aleatorizado, con doble ciego, comparado con placebo, de fase III, para evaluar la eficacia protectora, la seguridad y la capacidad inmunógena de la vacuna de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) contra el SARS-CoV-2 en una población mayor de 18 años”***, presentando el 17 de agosto del mismo año el desistimiento<sup>77</sup> de dicho proyecto.

Dicho estudio de fase III dio comienzo en julio de 2021, previéndose su finalización el 30 de mayo de 2023 (estudio aleatorio con 28000 participantes, asignación cruzada y doble ciego), encontrándose en fase de reclutamiento en México (donde Walvax ha expresado anteriormente su interés en fabricar vacunas) e Indonesia<sup>78</sup>, así como en realización de ensayos de fase III en China y Nepal.

La **vacuna SARS-CoV-2 de Walvax fue la primera vacuna de ARNm aprobada para ensayos clínicos en China**, pudiendo ser almacenada a una temperatura de entre +2°C a +8°C durante 6 meses.

#### En el ensayo de fase 1 de ARCoV<sup>79</sup>

Controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, de un solo centro, se llevó a cabo en el hospital Shulan (Hangzhou) en Hangzhou, provincia de Zhejiang, China. Se inscribieron adultos sanos de 18 a 59 años de edad negativos para la infección por SARS-CoV-2 y se asignaron aleatoriamente mediante aleatorización en bloque para recibir una inyección intramuscular de vacuna o placebo.

Las dosis de vacuna fueron de 5 µg, 10 µg, 15 µg, 20 µg y 25 µg. Los primeros seis participantes de cada bloque fueron centinelas y junto con los 18 participantes restantes, fueron asignados aleatoriamente a los grupos (5:1). En el bloque 1, los controles recibieron la dosis de vacuna más baja y después de una observación de 4 días con análisis de seguridad confirmados, los 18 participantes restantes en el mismo grupo de dosis continuaron y los controles del bloque 2 recibieron su primera administración en un programa de dos dosis, 28 días de diferencia.

Todos los participantes, investigadores y el personal que realizaba los análisis de laboratorio estaban cegados a la asignación del tratamiento. Las respuestas humorales se evaluaron midiendo anti-SARS-CoV-2 RBD IgG usando un ELISA

<sup>77</sup> Desistimiento: Eventualidad en la que patrocinador o CRO, solicita no continuar con el trámite de evaluación del protocolo de investigación.

<sup>78</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04847102?term=ARCoV-005&draw=2&rank=1>

<sup>79</sup> Chen GL, Li XF, Dai XH, Li N, Cheng ML, Huang Z, Shen J, Ge YH, Shen ZW, Deng YQ, Yang SY, Zhao H, Zhang NN, Zhang YF, Wei L, Wu KQ, Zhu MF, Peng CG, Jiang Q, Cao SC, Li YH, Zhao DH, Wu XH, Ni L, Shen HH, Dong C, Ying B, Sheng GP, Qin CF, Gao HN, Li LJ.

Safety and immunogenicity of the SARS-CoV-2 ARCoV mRNA vaccine in Chinese adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet Microbe*. 2022 Mar;3(3): e193-e202. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00280-9. Epub 2022 Jan 24. PMID: 3509817

estandarizado y anticuerpos neutralizantes usando ensayos de neutralización de SARS-CoV-2 vivos y basados en pseudovirus.

Las respuestas de células T específicas de SARS-CoV-2 RBD, incluida la producción de IFN- $\gamma$  e IL-2, se evaluaron mediante un ensayo de inmunospot ligado a enzimas (ELISpot). El resultado primario de seguridad fue la incidencia de eventos adversos o reacciones adversas dentro de los 60 minutos y en los días 7, 14 y 28 después de cada dosis de vacuna.

El resultado de seguridad secundario fueron cambios anormales detectados por pruebas de laboratorio en los días 1, 4, 7 y 28 después de cada dosis de vacuna.

Para la inmunogenicidad, el resultado secundario fueron las respuestas inmunitarias humorales: títulos de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 vivo, anticuerpos neutralizantes contra el pseudovirus e IgG específica de RBD al inicio y 28 días después de la primera vacunación y en los días 7, 15 y 28 después de la segunda vacunación.

El resultado exploratorio fueron las respuestas de células T específicas del SARS-CoV-2 a los 7 días después de la primera vacunación y a los días 7 y 15 después de la segunda vacunación

Entre el 30 de octubre y el 2 de diciembre de 2020, se evaluaron 230 personas y se asignó aleatoriamente a 120 participantes elegibles para recibir niveles de cinco dosis de ARCoV o un placebo (20 por grupo). Todos los participantes recibieron la primera vacunación y 118 recibieron la segunda dosis.

No se informaron eventos adversos graves dentro de los 56 días posteriores a la vacunación y la mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados. La fiebre fue la reacción adversa sistémica más frecuente (una [5 %] de 20 en el grupo de 5  $\mu$ g, 13 [65 %] de 20 en el grupo de 10  $\mu$ g, 17 [85 %] de 20 en el grupo de 15  $\mu$ g, 19 [95%] de 20 en el grupo de 20  $\mu$ g, 16 [100%] de 16 en el grupo de 25  $\mu$ g,  $p < 0.0001$ ).

La incidencia de eventos adversos sistémicos de grado 3 fue ninguno (0 %) de 20 en el grupo de 5  $\mu$ g, tres (15 %) de 20 en el grupo de 10  $\mu$ g, seis (30 %) de 20 en el grupo de 15  $\mu$ g, siete (35%) de 20 en el grupo de 20  $\mu$ g, cinco (31%) de 16 en el grupo de 25  $\mu$ g y ninguno (0%) de 20 en el grupo de placebo ( $p = 0.0013$ ).

Como era de esperar, la mayoría de la fiebre se resolvió en los primeros 2 días después de la vacunación para todos los grupos. La incidencia de eventos adversos sistémicos solicitados fue similar después de la administración de ARCoV como primera o segunda vacunación.

Las respuestas inmunitarias humorales que incluyen IgG anti-RBD y anticuerpos neutralizantes aumentaron significativamente 7 días después de la segunda dosis y alcanzaron su punto máximo entre 14 y 28 días después.

La respuesta específica de células T alcanzó su punto máximo entre 7 y 14 días después de la vacunación completa. 15  $\mu$ g indujeron el título más alto de

anticuerpos neutralizantes, que fue aproximadamente el doble que el título de anticuerpos de pacientes convalecientes con COVID-19.

ARCoV fue seguro y bien tolerado en las cinco dosis. El perfil de seguridad aceptable, junto con la inducción de fuertes respuestas inmunes humorales y celulares, respaldan más pruebas clínicas de ARCoV a gran escala.

### Ensayo Clínico fase III con ARCoV

Aproximadamente 28.000 sujetos se inscribirán en este ensayo. Los sujetos elegibles se estratificarán por edad ( $<60$  años y  $\geq 60$  años, la proporción de personas mayores  $\geq 60$  años se prevé que sea  $\geq 25\%$ ) y se asignarán aleatoriamente al grupo de estudio y al grupo de control en una proporción de 1:1 (14.000 en cada grupo) para administrar por vía intramuscular con la vacuna en investigación o placebo en un régimen de 2 dosis con un intervalo de 28 días.

Las vacunas experimentales se vacunarán de forma cruzada después de que los datos disponibles de la vacuna en investigación muestren que se han logrado la eficacia esperada y la buena seguridad (es decir, los sujetos del grupo de estudio se vacunarán con placebo y los del grupo de control se vacunarán con la vacuna en investigación) en el mismo calendario que se indicó anteriormente).

Después de completar la segunda dosis para la vacunación cruzada, se realizará un seguimiento de los sujetos durante 12 meses para observar la seguridad. Un subgrupo de inmunogenicidad ( $n \geq 3000$ ) y un subgrupo de reactogenicidad ( $n \geq 6000$ ) también se incluirán en este ensayo para evaluar la inmunidad humoral inducida por la vacuna en investigación y los eventos adversos solicitados observados dentro de los 7 días posteriores a la inmunización.

También se realizará un seguimiento de todos los sujetos inscritos para la evaluación de la eficacia protectora, que se caracterizará principalmente por la tasa de incidencia (persona-año) de los casos de COVID-19 recopilados 14 días después de la serie completa. Los eventos adversos se recopilarán entre 0 y 28 días después de cada vacunación y los eventos adversos graves se recopilarán desde la dosis 1 hasta los 12 meses posteriores a la serie completa.

Medidas de resultado primarias:

1. Criterio de valoración principal de la eficacia medido por la tasa de incidencia (persona-año) de casos de COVID-19 [Marco de tiempo: desde 14 días después de la serie completa] La tasa de incidencia (persona-año) de los casos de COVID-19 recopilados 14 días después de la serie completa en sujetos de 18 años o más.
2. Variable principal de seguridad medida por las tasas de incidencia de eventos adversos [Marco de tiempo: dentro de los 28 días posteriores a cada vacunación] Tasas de incidencia de eventos adversos observados para todos los sujetos dentro de los 28 días posteriores a cada vacunación;

3. Variable principal de seguridad medida por las tasas de incidencia de eventos adversos graves [Marco de tiempo: A los 7 días posteriores a cada vacunación] Tasas de incidencia de eventos adversos solicitados observados para sujetos incluidos en el subgrupo de reactogenicidad dentro de los 30 minutos y a los 7 días posteriores a cada vacunación.

Medidas de resultado secundarias:

1. Criterio de valoración secundario de la eficacia medido por la tasa de incidencia (persona-año) de casos graves y críticos de COVID-19 [Marco de tiempo: desde 14 días después de la serie completa] La tasa de incidencia (persona-año) de casos graves y críticos de COVID-19 recopilados 14 días después de la serie completa en sujetos de 18 años o más;
2. Criterio de valoración secundario de la eficacia medido por la tasa de incidencia (persona-año) de casos de COVID-19 que resultaron en muertes [Marco de tiempo: desde 14 días después de la serie completa] La tasa de incidencia (persona-año) de casos de COVID-19 que resultaron en muertes recopiladas 14 días después de la serie completa en sujetos de 18 años o más;
3. Criterio de valoración secundario de la eficacia medido por la tasa de incidencia (persona-año) de casos de COVID-19 después de 1 dosis de vacunación [Marco de tiempo: desde 14 días después de la dosis 1] La tasa de incidencia (persona-año) de casos de COVID-19 recopilados a partir de 14 días recopilados después de la dosis 1 en sujetos de 18 años o más a quienes no se les administró la dosis 2 por motivos personales.
4. Criterio de valoración de seguridad secundario medido por la tasa de incidencia de eventos adversos graves [Marco de tiempo: desde la dosis 1 hasta 12 meses después de la serie completa] Tasas de incidencia de eventos adversos graves observados para todos los sujetos desde la dosis 1 hasta los 12 meses después de la serie completa.

#### 7.1.1.3.3.2 Vacuna recombinante

En noviembre de 2021 Liu H et al<sup>80</sup> publicaron los resultados de su investigación sobre una vacuna recombinante basada en un trímero de espícula estabilizado por prefusión de SARS-CoV-2 y formulada con hidróxido de aluminio y CpG 7909.

La proteína espiga se expresó en células de ovario de hámster chino (CHO), se purificó y se preparó como una formulación estable con el adyuvante dual.

Los estudios de inmunogenicidad mostraron que las vacunas candidatas provocaron respuestas sólidas de anticuerpos neutralizantes y respuestas

<sup>80</sup> Liu H, Zhou C, An J, Song Y, Yu P, Li J, Gu C, Hu D, Jiang Y, Zhang L, Huang C, Zhang C, Yang Y, Zhu Q, Wang D, Liu Y, Miao C, Cao X, Ding L, Zhu Y, Zhu H, Bao L, Zhou L, Yan H, Fan J, Xu J, Hu Z, Xie Y, Liu J, Liu G. Development of recombinant COVID-19 vaccine based on CHO-produced, prefusion spike trimer and alum/CpG adjuvants. *Vaccine*. 2021 Nov 26;39(48):7001-7011. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.10.066. Epub 2021 Oct 30. PMID: 34750014; PMCID: PMC8556577

sustanciales de células T CD4+ tanto en ratones como en primates no humanos. Y los anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacuna persistieron en un nivel alto durante al menos 6 meses. Los estudios de desafío demostraron que la vacuna candidata redujo significativamente las cargas virales y la inflamación en los pulmones de los hámsteres sirios dorados infectados con SARS-CoV-2. Además, los anticuerpos inducidos por la vacuna mostraron actividad de neutralización cruzada frente a las variantes B.1.1.7 y B.1.351.

Estos datos sugieren que la vacuna candidata es eficaz para prevenir las infecciones por SARS-CoV-2 y la neumonía asociada, lo que justifica los estudios clínicos de fase I/II en curso en China (NCT04982068 y NCT04990544).

#### *7.1.1.3.3 Vacuna basada en vectores adenovirales*

En diciembre de 2020, la empresa Walvax manifestó su interés en desarrollar una vacuna basada en adenovirus, similar a la de AstraZeneca, previendo una producción de 200 millones de dosis al año a partir de 2021, sin embargo, el desarrollo de esta vacuna se encuentra aún en fase II, formando parte del portafolio ofrecido por la empresa a la Secretaría Distrital de Salud.

La vacuna contra el SARS-CoV basada en vectores adenovirales se trata de una tecnología menos vanguardista que la aplicación de ARNm, habiendo demostrado la aplicación clínica un mayor porcentaje de eficacia en esta última.



Tabla 34 Vacunas COVID de aplicación en Colombia

Fabricante	Plataforma	Edad recomendada de aplicación	Eficacia	Nº de dosis	Intervalo entre dosis	Conservación	Necesita reconstitución	Vida útil vial perforado	Adquiridas <sup>81</sup>
<b>Pfizer Inc y BioNTech</b> BNT1062B2	ARN mensajero monocatenario	12 a 17 años 18 y más	95%	2 + refuerzo	21 días y 4 meses refuerzo	Entre -60 y -90 °C	Sí	6 horas	10 millones
<b>Sinovac Life Sciences Co Ltd</b> CoronaVac	Virus inactivado	3 a 11 años 12 a 17 años 18 y más	51% - 84%	2	28 días	+2 a +8 °C	No	8 horas (2 dosis)	7.5 millones
<b>Janssen</b> Pharmaceutica NV (J&J)	Vector de Adenovirus humano	18 y más	66.9%	1	-	-20°C a ±5°C (24 meses) 2 °C a 8 °C (6 meses)	No	6 horas	9 millones
<b>Moderna</b> ARNm-1273 Switzerland GmbH	ARN mensajero monocatenario	12 a 17 años 18 y más	94.1%	2	28 días	-25 a -15°C (9 meses) +2 a +8 °C (30 días)	No	19 horas	10 millones
<b>AstraZeneca</b> ChAd0x1-S* recombinante o AZD1222	<b>Vector de adenovirus (de chimpancé no replicativo) (vector viral)</b>	18 y más	70.4% Si comorbilidades es el 58.3%	2	84 días	+2 a +8 °C	No	48 horas	10 millones

Fuente: elaboración propia a partir de información extraída de la Resolución 1140 de 1 de julio de 2022. Ministerio de Salud y Protección social. República de Colombia.

La vacuna de AstraZeneca y Janssen presentaban riesgos de trombocitopenia y trastornos de la coagulación, siendo, no obstante, la vacuna que en más países se ha administrado por su facilidad de conservación y, posiblemente, precio.

<sup>81</sup><https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Vacunacion/Paginas/Vacunacion-covid-19.aspx#:~:text=pa%C3%ADs%3F,a%20trav%C3%A9s%20del%20mecanismo%20COVAX.>

Según la página web de la empresa, la vacuna COVID-19 basada en ARNm se encuentra en fase III, mientras que la basada en adenovirus está en fase II, además de encontrarse en desarrollo otras vacunas basadas en ARNm.

Tabla 35. Desarrollo de productos por Walvax en etapa clínica

Producto en valoración	Fases de desarrollo					
	Pre-clinical	IND	Fase I	Fase II	Fase III	BLA
<b>Vacuna SARS-CoV-2 ARNm</b>						
Vacuna contra el VPH recombinante 9-valente (Pichia pastoris)						Con el apoyo de BMGF
Grupo ACYW135 Vacuna conjugada de polisacáridos meningocócicos						
Vacuna de subunidad recombinante SARS-CoV-2						Con el apoyo de BMGF & CEPI
<b>Vacuna contra el SARS-CoV-2 basada en vectores adenovirales</b>						
Vacuna tetravalente contra la influenza						
Vacuna de ARNm contra el herpes						

Fuente: adaptado de <https://en.walvax.com/r-d/pipeline>

**Leyenda:**

IND = Investigational New Drug Application

BLA= Biologic License Application

BMGF= Gates Foundation

CEPI= Coalition for Epidemic Preparedness Innovations

#### 7.1.1.3.4 Walvax y sus colaboraciones

Una forma de evaluar la calidad de una empresa es a través de sus colaboraciones.

Walvax ha colaborado estrechamente con socios comerciales y ha estado exportando vacunas a 17 países, entre ellos Estados Unidos, Egipto, Indonesia, Filipinas, Bangladesh, Guinea, Nigeria, Senegal, Mauricio, Níger, India, Kirguistán, Marruecos (año 2022), etc.

Walvax y sus filiales se han asociado con instituciones académicas, otras industrias y organizaciones internacionales. A continuación, se describen dos con alto impacto en su historia.

##### 7.1.1.3.4.1 Con la Fundación BILL & MELINDA GATES

En 2015, Walvax recibió una subvención de investigación de \$5 millones de la Fundación Bill y Melinda Gates para acelerar el desarrollo de su vacuna bivalente contra el VPH y el proceso de precalificación de la OMS.

Hasta ahora, Walvax ha recibido tres subvenciones por valor de 8,5 millones de dólares en total de la Fundación Bill y Melinda Gates para apoyar la precalificación de la OMS para el VPH-2 y el VPH-9 con el fin de preparar la adquisición por parte de UNICEF para los países Gavi, y para acelerar también la investigación preclínica de la vacuna recombinante de la subunidad SARS-CoV-2.

Basándose en este importante logro, Walvax inició su expansión internacional con el objetivo inicial de proporcionar una vacuna asequible contra el VPH a mujeres y niñas que viven en países en desarrollo. Como resultado, Walvax consolida su estrecha colaboración con instituciones globales y organizaciones benéficas, incluidas la OMS, UNICEF, PATH, GAVI, CEPI y DCVMN.

Además, las vacunas HPV-2, MPV ACYW135 y MCV AC se encuentran en fase de evaluación de la OMS-PQ, mientras que la PCV13 está en fase de preparación del expediente de la OMS-PQ.

#### *7.1.1.3.4.2 Con CEPI*

Walvax también se ha asociado con CEPI y ha ampliado su colaboración para desarrollar la vacuna multivalente COVID-19, con una subvención total de 25,1 millones de dólares a través del acuerdo CEPI Y ZERUN BIOTECHNOLOGY CO (ZerunBio) y su compañía matriz WALVAX BIOTECHNOLOGY.

CEPI, la Coalición para la Innovación en la Preparación para Epidemias, anunció el 8 de febrero de 2022, que ampliaba su colaboración con Shanghai Zerun Biotechnology Co., Ltd. (ZerunBio) y su empresa matriz Walvax Biotechnology Co., Ltd. (Walvax), para avanzar en el desarrollo de una vacuna variante COVID-19.

CEPI invertirá hasta USD \$ 8,15 millones adicionales para respaldar un ensayo clínico de Fase I / II en Malí que evaluará la seguridad y la inmunogenicidad del prototipo de ZerunBio y los candidatos a vacunas multivalentes. Este será el primer ensayo clínico de la vacuna multivalente, que tiene el potencial de brindar protección contra una amplia gama de variantes de COVID-19.

Incluyendo este último financiamiento, CEPI ahora ha comprometido hasta USD \$ 25,1 millones para esta asociación de desarrollo de vacunas para apoyar estudios preclínicos, ensayos clínicos en etapas iniciales, optimización de procesos y ampliación de la fabricación de prototipos y vacunas multivalentes.

Los resultados de un estudio de Fase I/II del prototipo de vacuna candidata, financiado por CEPI, demuestran que el producto tiene un buen perfil de seguridad y datos de inmunogenicidad prometedores. Los datos indican que el prototipo de vacuna candidata indujo un alto nivel de respuesta inmunitaria en sujetos adultos después de dos dosis de vacunación, y el suero clínico demostró un buen efecto de neutralización cruzada en las cepas Beta y Delta.

Los estudios preclínicos mostraron que la vacuna multivalente desarrollada a través de la misma plataforma tecnológica también demostró un amplio espectro de resultados de neutralización cruzada para múltiples variantes preocupantes, incluidas Alpha, Beta, Gamma, Delta y Omicron, así como para la cepa prototipo.

Los datos de estos estudios se enviarán para su publicación en una revista revisada por pares en breve. CEPI, ZerunBio y Walvax se comprometen a permitir el acceso equitativo global a esta vacuna COVID-19. Según los términos del acuerdo, se anticipa que la producción de vacunas financiada por la inversión de CEPI se adquirirá y asignará a través del Fondo COVAX, cuyo objetivo es brindar acceso equitativo a las vacunas COVID-19 para todos los países participantes, en todos los niveles de desarrollo.

Se espera que la planta de comercialización de vacunas contra el COVID-19 de ZerunBio en el distrito de Daxing, Beijing, China, entre en funcionamiento en 2022, lo que permitirá a ZerunBio producir volúmenes comerciales de la vacuna contra el COVID-19.

#### 7.1.1.3.4.3 Con HONEYWELL

Tal como recoge Brian Buntz en marzo de 2022, Walvax (SHE: 300142) recientemente formó una colaboración estratégica con Honeywell (Nasdaq: HON) que condujo a la construcción de la primera planta de producción de vacunas de ARNm COVID-19 de China. De esta forma Walvax se asegura en procesos de calidad y seguridad en la producción.

*La empresa ha estado trabajando desde 2017 para convertirse en una empresa líder en investigación y desarrollo de vacunas, comentó Shawn Opatka, vicepresidente de ciencias biológicas de Honeywell Process Solutions. “Sus objetivos aceleraron la construcción de un centro digital para la producción de vacunas y la visión de una fábrica inteligente”, dijo. Al desarrollar el plan de vacunas de ARNm, Walvax utilizó la tecnología de planta inteligente de Honeywell para permitir la producción y operación digital de la planta inteligente.*

**La tecnología Honeywell Experion Batch** combina el control distribuido, la automatización de lotes y la visualización de lotes para optimizar la disponibilidad, la productividad y la confiabilidad. El procesamiento por lotes es un programa compuesto por procesos, procesos unitarios, operaciones y etapas. Configuramos la receta en el mismo entorno de Experion que otros esquemas de control de Experion. Los elementos de la fórmula se pueden configurar en serie o en paralelo y se pueden alternar según sea necesario. No hay límite en el número de elementos del programa. La receta tiene parámetros asociados, que generalmente se utilizan para almacenar procesos de punto fijo, cantidades de materia prima, información de enrutamiento e informes de variables de proceso.

La tecnología de procesamiento por lotes de Honeywell Experion ofrece las siguientes ventajas:

- Mejora la disponibilidad de la ejecución por lotes mediante la ejecución de programas completos en controladores redundantes en el mismo entorno.
- Aumenta la producción al reducir y retrasar el tiempo de ejecución del procesamiento por lotes entre aplicaciones en diferentes niveles.

- Mejora la usabilidad del operador a través de la integración de pantallas e instrucciones interactivas.
- Cubre todos los niveles de funciones de secuencia en el modelo ISA S88<sup>82</sup>.
- Reduce el mantenimiento de la fórmula a través de una fórmula maestra independiente del equipo. La tecnología de visualización protegida por patente presenta el estado operativo actual y futuro de forma natural e intuitiva.

El despliegue consistió en implementar procesos paso a paso y sistemas de control de lotes, sistemas de BMS/EMS, MES, QMS, WMS<sup>83</sup>, registros electrónicos de lotes para la producción de vacunas, asegurar la integridad de datos, calidad y cumplimiento y ciberseguridad desde una solución integrada que mejore la trazabilidad y la transparencia con captura, registro e informes de datos que simplifiquen y protejan el cumplimiento, ayuden a mantener la audibilidad, optimización de la producción y aceleren el tiempo de comercialización con garantías de calidad y repetibilidad.

La planta de vacunas contra el COVID-19 está ubicada en los pisos primero a quinto del Edificio 301 en Yuxi WALVAX. El objetivo de este proyecto es instalar un sistema de control descentralizado para controlar y monitorear los siguientes datos del sistema para dos líneas de producción de ARNm y una de adenovirus:

- Sistema de configuración de medios.
- Sistema de almacenamiento y configuración de tampones.
- Sistema de recolección.
- Sistema de purificación.
- Módulo CIP.

Igualmente se ha proporcionado todo el hardware, software y licencias, programación de sistemas, depuración de sistemas, verificación de sistemas, capacitación, etc. de DCS (Distributed Control System).

Con esta implementación del sistema de Honeywell, se quiere alcanzar los siguientes objetivos:

---

<sup>82</sup> Norma ISA S88: Estándar internacional relacionado con las industrias de proceso tipo batch. (1988). Intenta resolver cuatro problemas fundamentales de los procesos batch: Inexistencia formal del control batch. Inexistencia de terminología común para expresarse en temas relacionados con procesos batch. Alta complejidad en la construcción de sistemas de control batch. Alta complejidad en la integración de productos para batch de diferentes fabricantes

<sup>83</sup> QMS: Quality Management Software.

WMS: Warehouse management system

MES: Manufacturing Execution System.

BMS Building management systems.

EMS Energy management systems.

- Control de procesos y lotes mediante implementación paso a paso.
- BMS/EMS, MES, QMS, WMS (sistema de gestión de almacenes), etc. para registros electrónicos de lotes de producción de vacunas,
- integridad de datos, calidad y cumplimiento, ciberseguridad.
- Utilización y el análisis de big data y el aprendizaje automático para profundizar en la investigación y el desarrollo de la interconexión de dispositivos y la computación perimetral.
- Mejorar la seguridad de la producción y las habilidades del operador.
- Explorar cómo usar la última tecnología de realidad virtual, tecnología móvil y tecnología digital para promover la capacitación de habilidades del operador, la gestión de procesos de mantenimiento de equipos, las aplicaciones de tecnología AR/VR, la gestión de alarmas de producción, la gestión del rendimiento del bucle DCS, etc.
- Realizar inicialmente la visualización de la cabina y el gemelo digital, sentando una base sólida para la visualización de gestión.
- Expansión de las funciones del QMS en función de los requisitos comerciales.
- Integración mayor de los datos de WMS y ERP (Enterprise Resource Planning) para realizar la informatización de la gestión de almacenes.

#### 7.1.1.3.4.4 Otros

Walvax dispone de una asociación con la Academia China de Ciencias Médicas Militares, lo que sugiere un fuerte respaldo gubernamental, aunque Pekín no ha mencionado una colaboración oficial. Tiene, según su página, una capitalización en el mercado de 14.000 millones de dólares, unos beneficios operativos de 110,9 millones de dólares.

Es un grupo que cotiza en bolsa; la empresa empezó a cotizar en el GEM Board de la Bolsa de Shenzhen de China en noviembre de 2010 (abreviatura de la acción: Watson Bio; código de la acción: 300142).



Figura 25. Walvax bolsa de Shengzen



Fuente: <https://es.investing.com/equities/walvax-biotech>, en el día 27.07.2022.

#### 7.1.1.3.5 Evolución en su calidad

Hay 14 ensayos clínicos en la lista en la que figura Walvax, pero no en todos ellos es la promotora. Aquí se comentan los que sí lo son según la página visitada:

Tabla 36. Ensayos clínicos donde aparece Walvax.

Ensayos Clínicos	Datos
A Study to Demonstrate Non-inferior Immunogenicity of Yuxi Walvax MPV ACYW® Vaccine in Healthy Subjects Aged 2-10 Years.	Son resultados. Última entrada 2021.
Immunogenicity and Safety Study of the 13-valent Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine in 2-71 Months Old Healthy Infants and Toddlers (the Youngest Could be 6 Weeks Old).	Sin resultados. Última publicación en esa página en 2020.
Safety and Immunogenicity of a Newly 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Chinese Adults and Children.	Última entrada 2014. Sin resultados publicados en la página.
A Phase 1b Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 mRNA Chimera Vaccine Against COVID-19-	Primera entrada en 2022. La página indica que aún no están reclutando individuos.
A Phase 1a Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 mRNA Chimera Vaccine Against COVID-19.	Primera entrada en 2022.

Ensayos Clínicos	Datos
A Phase III Clinical Study of a SARS-CoV-2 Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Vaccine Candidate Against COVID-19 in Population Aged 18 Years and Above.	En 2021 decía que aún estaban reclutando individuos.
Safety Evaluation of Meningococcal Group ACYW135 Conjugate Vaccine in 2-month to 55 Years Old Population.	Completado el reclutamiento en enero 2020, última entrada.
Safety and Immunogenicity of Recombinant SARS-CoV-2 Spike Protein Vaccine (CHO Cell) for the Prevention of COVID-19.	Reclutando. Última entrada en abril 2022.
Phase II Clinical Trial of Recombinant SARS-CoV-2 Spike Protein Vaccine (CHO Cell).	Reclutando. Última entrada agosto 2021.

Fuente: elaboración propia

#### 7.1.1.3.6 Walvax en los medios

De acuerdo con su página web, su presencia en los medios ha ido en claro incremento. Se recoge la historia desde 2020, fecha desde la que hay registro en su página. En ese año, recoge una noticia del 3 de junio que anuncia la estrategia para producir al menos 84 millones de vacunas HPV para los países GAVI en la que participa Walvax además MSD, GSK, Inovax, Serum Institute of India Pvt. Ltd. Como se recoge en este documento, la Fundación Gates colabora con Walvax en este proyecto con una donación.

En 2021 aparecen 3 noticias:

- El 21 de junio la colaboración con la CEPI para el desarrollo de una vacuna modular.
- El 1 setiembre un taller en tecnología modular: Es un proceso avanzado que combina edificios modulares con instalaciones de construcción convencional, lo que permite una construcción más contenida y puede acelerar el programa de industrialización de la vacuna de ARNm contra el SARS-CoV-2. La construcción de edificios modulares puede ocurrir simultáneamente con el sitio y el trabajo de cimentación, lo que permite que los proyectos se completen en un período más corto.
- El 7 de diciembre, la participación de México en el ensayo clínico fase III que se comenta en este texto.

En 2022 aparecen 5 noticias

- El 7 febrero la publicación de Lancet que se comenta en este escrito, sobre los resultados de la fase I de la vacuna mRNA.
- El 8 de febrero la colaboración con CEPI para desarrollar una vacuna COVID-19 multivariante que se comenta.
- El 11 de mayo hacen eco de la publicación dos días antes en *Frontiers of Microbiology* de la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna polisacárido

conjugada PCV13 contra el neumococo en contraste con la PVC7 conjugada. Se demuestra no inferioridad inmunogénica y no menos seguridad.

- El 13 de mayo recibe una orden de compra de la vacuna PVC 13 desde Marruecos.
- El 18 de mayo enviaron el primer cargamento de PVC13 a Marruecos.

#### 7.1.1.3.7 Portafolio considerado en el MOU entre Walvax y la SDS

Sin perjuicio del análisis que del MOU firmado entre la Secretaría Distrital de Salud y la empresa china Walvax Biotechnology, se hace en la Sección 4.5 de este documento, es de resaltar que incluye los siguientes productos:

- Vacuna COVID-19 (adenovirus, en Desarrollo en fase II).
- 23 valente pneumococo polisacárido.
- 13 valente pneumococo polisacárido conjugado.
- Vacuna combinada Difteria, tétanos y tos ferina acelular.

Walvax ha desarrollado con éxito 8 vacunas autorizadas (en su país), incluida la vacuna conjugada de polisacárido neumocócico 13-valente (PCV13-TT) y la vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano recombinante (tipos 16,18) (HPV-2) recientemente aprobadas. Ninguna de sus vacunas está incluida en el listado de vacunas autorizadas por la OMS a fecha de 7 de julio de 2022.

Tabla 37. Vacunas producidas por Walvax en China

Familia	Tipo de vacuna	Aplicación
Vacunas contra el neumococo	Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico 13-valente	Prevención de enfermedades invasivas causadas por 13 serotipos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> para uso en bebés y niños de 6 semanas a 5 años de edad (menores de 6 años).
	Vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente	Prevención de enfermedades invasivas causadas por 23 serotipos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> para uso en personas de $\geq 2$ años que tienen un mayor riesgo de enfermedades neumocócicas.
Vacunas contra el meningococo	Grupo ACYW135 Vacuna antimeningocócica de polisacáridos	Prevención de enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los serogrupos A, C, Y y W135 de <i>Neisseria meningitidis</i> para uso en personas $\geq 2$ años.

Familia	Tipo de vacuna	Aplicación
	Vacuna antimeningocócica de polisacáridos de los grupos A y C	Prevención de la meningitis cerebroespinal epidémica causada por los serogrupos A y C de Neisseria meningitidis para uso en personas $\geq 2$ años.
	Vacuna conjugada meningocócica del grupo A y del grupo C	Prevención de enfermedades meningocócicas invasivas causadas por Neisseria meningitidis serogrupos A y C para uso en bebés y niños de 3 meses a 5 años de edad.
	Vacuna conjugada contra Haemophilus influenza tipo b	Prevención de infecciones invasivas causadas por Haemophilus Influenza tipo b para bebés y niños de 2 meses a 5 años de edad.
	Vacuna combinada difteria, tétanos y tos ferina acelular, adsorbida	Prevención de la tos ferina, la difteria y el tétanos para bebés y niños de 3 meses a 6 años de edad.
	Vacuna recombinante contra el virus del papiloma humano bivalente (tipos 16, 18) (Pichia pastoris)	Para la prevención de cánceres de cuello uterino y lesiones precancerosas causadas por el virus del papiloma humano tipos 16/18.

Fuente: elaboración propia a partir de información de la empresa extraída de su página web

Según la información facilitada para este estudio, y teniendo en cuenta la actual producción de vacunas de Walvax, en la siguiente tabla se compara el tipo y volumen de vacunas proporcionadas por el Fondo Rotatorio de la OPS, si están o no incluidas en el calendario vacunal de Colombia, si son fabricadas por Walvax (en China) y si forman parte del actual proyecto en valoración.

Tabla 38 Compra de vacunas en Colombia a la OPS en 2020 y otros aspectos en valoración

VACUNAS OFRECIDAS POR EL FONDO ROTATORIO DE LA OPS	PRECIO OPS EN U\$	¿Forma parte del PAI?	CANTIDAD COMPRADA POR COLOMBIA EN 2020	GASTO TOTAL EN COLOMBIA	¿PRODUCIDA POR WALVAX?	¿Forma parte del portafolio del proyecto?
Varicela (Cepa OKA) 1	\$ 15,850	Sí	1.200.000	\$ 19.020.000,00		
Varicela (Cepa MAV/06) 1	\$ 15,850	Sí	1.200.000	\$ 19.020.000,00		
DTPa-Polio Inactivada-Hib (Pentavalente Acelular) (Jeringa Prellenada) 1	\$ 15,840	Sí	1.200.000	\$ 19.008.000,00		¿?
Influenza Estacional Trivalente Hemisferio Sur 2021 - Adulto - Origen Corea (Jeringa prellenada) 1	\$ 3,240	adultos >60 años Gestantes	3.100.000	\$ 10.044.000,00		
Hepatitis "A" Adulto (Vial y Jeringa prellenada) 1	\$ 13,629		650.000	\$ 8.858.850,00		
SRP: Antisarampion/ Rubeola/Parotiditis (Jeryl Lynn) 1	\$ 5,590	sí	1.200.000	\$ 6.708.000,00		
Papiloma Virus Humano (HPV) Quadrivalente 1	\$ 9,980	Sí	500.000	\$ 4.990.000,00	Cepas 16 y 18 - HPV-2. Autorizada por la autoridad China para producir en el país 15 millones de dosis unitarias. Desarrollo apoyado por la Fundación Bill y Melinda Gates para su precalificación por parte de la OMS.	
dTpa Triple Acelular Adolescente/Adulto 1	\$ 12,930		380.000	\$ 4.913.400,00	SI. Incluida en DCVMN	SI
Polio Inactivado (IPV) (Jeringa Prellenada) 1	\$ 3,100	Sí	1.500.000	\$ 4.650.000,00		
Polio Inactivado (IPV) 5	\$ 3,100	Sí	1.500.000	\$ 4.650.000,00		
Hepatitis "A" Pediátrica 1	\$ 8,166	Sí	500.000	\$ 4.083.000,00		
DPT Hib Liofilizada (Pediátrica) 1	\$ 3,000	Sí	1.200.000	\$ 3.600.000,00		

VACUNAS OFRECIDAS POR EL FONDO ROTATORIO DE LA OPS	PRECIO OPS EN US\$	¿Forma parte del PAI?	CANTIDAD COMPRADA POR COLOMBIA EN 2020	GASTO TOTAL EN COLOMBIA	¿PRODUCIDA POR WALVAX?	¿Forma parte del portafolio del proyecto?
Fiebre Amarilla 10	\$ 1,430	sí	2.500.000	\$ 3.575.000,00		
SRP: Antisarampion/Rubeola/Parotiditis (Zagreb) 1	\$ 2,750	sí	1.200.000	\$ 3.300.000,00		
Fiebre Amarilla 5	\$ 1,280	Sí	2.500.000	\$ 3.200.000,00		
Influenza Estacional Trivalente Hemisferio Sur 2021 - Pediatric - Origen Corea 20	\$ 1,195	Sí	2.100.000	\$ 2.509.500,00		
SRP: Antisarampion/Rubeola/Parotiditis (Zagreb) 5	\$ 1,450	sí	1.200.000	\$ 1.740.000,00		
Antirrabica Humana Celulas Vero 1	\$ 9,929		120.000	\$ 1.191.480,00		
Rotavirus Oral Liquida (Esquema de Inmunización = 2 dosis) 1	\$ 0,950	sí	900.000	\$ 855.000,00		
SR: Antisarampion/Rubeola 1	\$ 2,480	sí	300.000	\$ 744.000,00		
Hepatitis B Recombinant Pediatrica 1	\$ 0,532	Sí	650.000	\$ 345.605,00		
BCG 10	\$ 0,231		1.100.000	\$ 254.100,00		
DPT (Pediátrica) 10	\$ 0,181	Sí	1.200.000	\$ 217.560,00		
Polio Oral Bivalente (bOPV) 10	\$ 0,170	Sí	950.000	\$ 161.500,00		
BCG 20	\$ 0,116		1.100.000	\$ 127.050,00		
Polio Oral Bivalente (bOPV) 20	\$ 0,128	Sí	950.000	\$ 121.600,00		
Hepatitis B Recombinante Adulto 1	\$ 0,740		90.000	\$ 66.600,00		
DTPa Triple Acelular (Pediatrica) 1	\$ 16,200	¿Sí?	1.900	\$ 30.780,00	SI. Incluida en DCVMN	SI
Hepatitis B Recombinante Adulto 10	\$ 0,270		90.000	\$ 24.300,00		
Hib Liofilizada 1	\$ 2,150			\$ 0,00	Haemophilus influenza tipo b.	
Meningococo ACYW135 1	\$ 20,300			\$ 0,00	Sí, incluida en DCVMN	



VACUNAS OFRECIDAS POR EL FONDO ROTATORIO DE LA OPS	PRECIO OPS EN U\$	¿Forma parte del PAI?	CANTIDAD COMPRADA POR COLOMBIA EN 2020	GASTO TOTAL EN COLOMBIA	¿PRODUCIDA POR WALVAX?	¿Forma parte del portafolio del proyecto?
Neumococo Conjugado Pediatrico - 13 Valente (PCV-13) 1	\$ 14,500			\$ 0,00	SI, incluida en DCVMN	SI
Neumococo No Conjugado Adulto - 23 Valente 1	\$ 8,630			\$ 0,00	SI, Vacuna neumocócica polisacárida 23 (PPSV23). Desarrollada en conjunto con Fourth Military Medical University; Guangxi Center for Disease Control and Prevention. Incluida en DCVMN	SI

Fuente: elaboración propia (columnas verdes) a partir de la información facilitada por el cliente en el archivo Excel Cuadro gasto en vacunas PAI JAIRO (columnas azules)

DCVMN= Developing Countries Vaccine Manufacturers Network

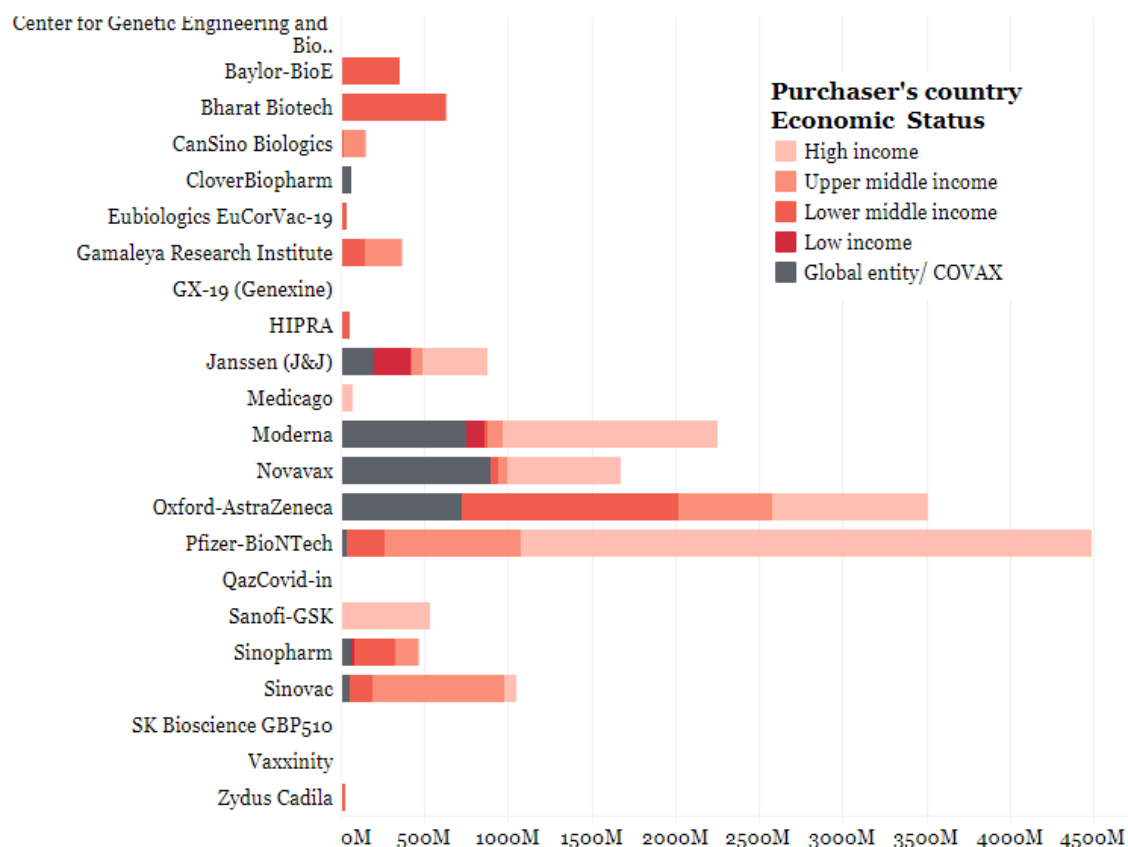
Red de fabricantes de vacunas de los países en desarrollo.

### 7.1.1.3.8 Vacunas COVID-19 en Colombia

La producción de vacunas por parte de Walvax en Colombia se orienta no solo a satisfacer la necesidad del país, sino también a poder proporcionar suministro a sus países vecinos, mejorando las condiciones de accesibilidad.

Actualmente el mayor proveedor de vacunas COVID en el mundo es Pfizer-BioNTech, con aplicación de ARNm, sobre todo en países de altos ingresos, mientras que en países de ingresos bajos y dependientes de Covax destaca la vacuna basada en adenovirus de Oxford-AstraZeneca y la de Novavax (proteína de la espícula).

**Figura 26 Volumen de dosis de vacunas compradas a los diferentes laboratorios según el nivel de ingreso de los países adquirientes**



Dosis compradas a junio de 2022

Fuente: Duke. Global Health Innovation Center. Disponible en:  
<https://public.tableau.com/app/profile/duke.global.health.innovation.center/viz/ProcurementVisualsnew/Story2>

Colombia tiene aprobadas dos vacunas adenovirus, Jansen y AstraZeneca. La evolución de la participación en el mercado colombiano de estas dos vacunas ha representado un 40,8% del total de dosis adquiridas por el MSYPS (20 millones de

dosis del total de 46,5) (Según sus datos de la página web, actualizados a fecha 9 de agosto de 2022<sup>84</sup>:

- Pfizer: 10 millones de dosis adquiridas para 5 millones de personas.
- AstraZeneca: 10 millones de dosis para 5 millones de personas.
- Janssen: 9 millones de dosis para 9 millones de personas.
- Moderna: 10 millones de dosis para 5 millones de personas.
- Sinovac: 7.5 millones de dosis para 3.750.000 personas.

Además, el MSYPS de Colombia ha publicado que en este momento ha adquirido vacunas para cubrir toda la demanda de la inmunización. Se cita textualmente de su página web “Hemos comprado ya vacunas suficientes para inmunizar, con el esquema completo, a 40.5 millones de personas. Esto son aproximadamente 70 millones de dosis de vacunas, de las cuales 51,5 millones se recibirán a través de acuerdos directos con productores y el resto a través del mecanismo COVAX”. Frente al COVID, Bogotá lleva aplicadas más de 16 millones de vacunas.

Tabla 39. Total de dosis compradas confirmadas por país y vacuna (datos en millones)

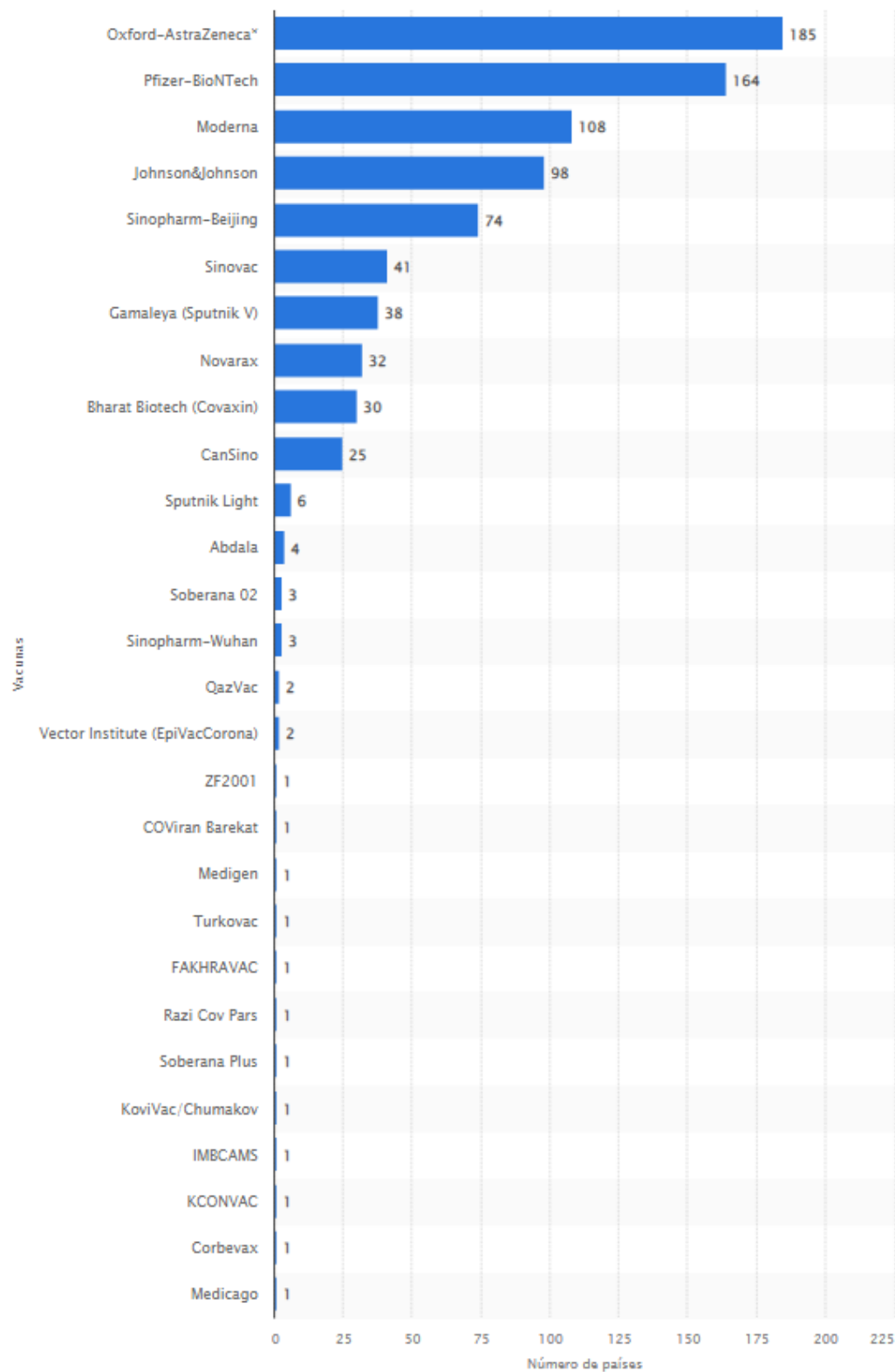
Empresa fabricante vacuna COVID-19	Colombia	Venezuela	Ecuador	Perú	Panamá	Brasil	total dosis
Pfizer	10		6	67	5	300	388
AstraZeneca	10		5	14	s.d.	102	131
Moderna	20.8			20		s.d.	40.8
Novavax	-			s.d.			0
Gamareya-Sputnik	s.d.	10		20	s.d.		30
Sinovac CoronaVac	10		2	s.d.		100	112
Janssen	9			s.d.		38	47
CanSino			6			60	66
Sinopharm				49			49
Vaxxinity			2	s.d.		s.d.	2
<b>total</b>	<b>59.8</b>	<b>10</b>	<b>21</b>	<b>170</b>	<b>5</b>	<b>600</b>	<b>865.8</b>

Fuente: elaboración propia a partir de datos extraídos de Duke. Global Health Innovation Center .  
<https://public.tableau.com/app/profile/duke.global.health.innovation.center/viz/ProcurementVisuals/new/Story2>

La vacuna de AstraZeneca y Janssen presentaban riesgos de trombocitopenia y trastornos de la coagulación, siendo, no obstante, la vacuna que en más países se ha administrado.

<sup>84</sup> Según sus datos de la página web, actualizados a fecha 9 de agosto de 2022  
<https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Vacunacion/Paginas/Vacunacion-covid-19>

Figura 27. Vacunas contra el coronavirus administradas en el mundo a 31 de julio de 2022, según número de países



Fuente: <https://es.statista.com/estadisticas/1207705/covid-19-vacunas-en-uso-en-el-mundo-por-numero-de-paises/>

La principal ventaja que ofrece la vacuna COVID basada en tecnología de adenovirus es la mayor facilidad para su conservación (entre 2°C y 8°C) y su precio que oscila entre los 3€ por dosis de la de AstraZeneca-Univ. Oxford (2 dosis) y los 8€ la de Janssen -J&J (1 dosis), frente a los 15,5€ por dosis de la de Pfizer-BioNTech o los 21€/dosis de Moderna (precios orientativos y correspondientes al año 2021), si bien la eficacia de las primeras es inferior a las basadas en ARNm (con la excepción de CureVac).

Tabla 40. Comparación de principales características de las vacunas COVID de mayor utilización en el mundo

Laboratorio	Nacionalidad	Tecnología	Eficacia	Conservación	Dosis	Precio
Pfizer-BioNTech	EE.UU.-Alemania	ARNm	95%	-70°C	2	15.5€/dosis (31€)
Moderna	EE.UU.	ARNm	94.1%	-20°C	2	21€ (42€)
CureVac	Alemania	ARNm	47%	5°C	2	10€ (20€)
Janssen -J&J	EE.UU.	Vector viral adenovirus	66%	-20°C	1	8€
Sputnik-Instituto Gamaleya	Rusia	Vector viral adenovirus	91.6%	Entre 2°C y 8°C	2	8€ (16€)
EpiVacCorona .Vektor Institute	Rusia	Antígenos peptídicos	100%	Entre 2°C y 8°C	2	N/D
AstraZeneca-Univ. Oxford	Reino Unido	Vector viral adenovirus	70,4%	Entre 2°C y 8°C	2	3€ (6€)
CanSinoBio	China	Vector viral	65.28%	Entre 2°C y 8°C	1	25.4€
KoviVac-Centro Shumalov	Rusia	Virus inactivado	100%	Entre 2°C y 8°C	2	N/D
CoronaVaC-Sinovac Biotech	China	Virus inactivado	86%	Entre 2°C y 8°C	2	25€ (50€)
Sinopharm-CNGBG	China	Virus inactivado	79.34%	Entre 2°C y 8°C	2	60€ (120€)
Novavax	EE.UU.	Proteína S (Spike)	89.3%	Entre 2°C y 8°C	2	N/D

Fuente: Diario Expansión. Año 2021

A fecha de 1 de julio de 2022, el 83,3% de la población colombiana ha recibido al menos una dosis de la vacuna contra el COVID-19, el 70.8% de la población ha completado su esquema de vacunación y el 6% ha recibido su refuerzo<sup>85</sup>.

#### 7.1.1.3.9 Conclusiones sobre la capacidad técnica de Walvax

La valoración de la empresa se realiza a partir de la documentación científica disponible, sin que se haya dispuesto de documentación de primera mano facilitada

<sup>85</sup> Resolución 1140 de 1 de julio de 2022.

por la propia Walvax, lo que dificulta el análisis de su política de buenas prácticas, del sistema de gestión de calidad y de bioseguridad.

Las claves en el desarrollo, la fabricación y la comercialización son el diseño del producto, el desarrollo y la validación del proceso, la estabilidad fisicoquímica, el procesamiento aséptico, la integridad del cierre del envase, las garantías del producto (release testing) y la distribución controlada del producto.

Para concluir el presente análisis de valoración técnica de Walvax, la empresa ha de facilitar información sobre “chemistry, manufacturing, and controls” CMC (química, fabricación y controles), una lista de cada lugar donde el producto, si está autorizado, se fabrica o se fabricaría, información relevante sobre cada lugar y el estado actual de los lugares de fabricación con respecto a los requisitos de CGMP Current good manufacturing practices o buenas prácticas de fabricación actualizadas.

Se requiere así mismo conocer las medidas de seguridad que se esperaría que estuvieran implementadas para la fabricación, las pruebas de liberación, el almacenamiento y el envío<sup>86</sup>.

- Presentación de los detalles sobre cómo se fabrica, empaqueta, prueba la vacuna y se prepara para su distribución.
- Detalles de la fabricación y las pruebas de tres lotes del proceso de cualificación del rendimiento (process performance qualification PPQ) de la vacuna por instalación de fabricación para respaldar la consistencia de la calidad de la vacuna.
- Validación de pasos críticos de fabricación de vacunas, por ejemplo, inactivación de virus, filtración estéril, llenado aséptico e integridad del cierre del contenedor.
- Un historial de inspecciones satisfactorias de conformidad con las GMP de la NRA china en el sitio de fabricación o, para un sitio nuevo, una inspección previa a la aprobación.
- Pruebas de estabilidad del almacenamiento a largo plazo y distribución de la vacuna con especial énfasis en el mantenimiento de temperaturas bajo cero de almacenamiento y envío y el tiempo que la vacuna puede mantenerse en refrigeración y temperatura ambiente en los lugares de administración.

La revisión de la documentación científica publicada indica el cumplimiento y superación de las diferentes fases de los estudios clínicos, obteniendo resultados significativos y concluyentes para su continuación o desarrollo de la vacuna (Walvax solo produce vacunas). Por otra parte, y como se recoge en el apartado de valoración financiera, Walvax está realizando una importante inversión en

---

<sup>86</sup> Tony Cundell, PhD, Microbiological Consulting, LLC and PDA COVID-19 Pandemic Task Force. 17 marzo 2021. Accessible en <https://www.pda.org/pda-letter-portal/home/full-article/the-role-of-current-gmps-in-covid-19-vaccine-production>



investigación y desarrollo, lo que redundará en la mayor competitividad de la empresa.

No obstante, **la emisión de un juicio fundamentado sobre la solvencia técnica de Walvax requiere disponer de la siguiente documentación, sobre todo teniendo en cuenta que actualmente los productos de Walvax carecen de precalificación por parte de la OMS:**

- Evaluación preclínica de adyuvantes de vacunas y adyuvantes.
- Evaluación clínica de vacunas: expectativas regulatorias.
- Buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos de la OMS.
- Buenas prácticas de fabricación de la OMS para productos biológicos
- Buenas prácticas clínicas (BPC) para ensayos de productos farmacéuticos.
- Evaluación de la Estabilidad de las Vacunas.
- Guía modelo para el almacenamiento y transporte de productos farmacéuticos sensibles al tiempo y la temperatura.
- Directrices sobre la evaluación de la estabilidad de las vacunas para su uso en condiciones de temperatura controlada prolongada.
- Procedimientos y requisitos de datos para cambios en vacunas aprobadas.
- Declaración de política de la OMS: política de viales multidosis (MDVP). Manipulación de vacuna multidosis 3 viales después de abrir.

**La falta de esta información dificulta el poder emitir esta valoración sobre una base cierta.**

#### 7.1.1.4 Conclusiones sobre el portafolio basado en el MOU con Walvax

Según la revisión efectuada en los apartados previos, Walvax ofrece a la Secretaría Distrital de Salud el desarrollo de una nueva vacuna COVID basada en adenovirus, siendo esta una tecnología que, si bien cuenta con apoyo técnico y científico, ha sido desplazada por la tecnología basada en ARNm al demostrar su mayor eficacia. Por otra parte, Walvax ya se encuentra realizando estudios en fase III con su vacuna COVID basada en ARNm (entre los países participantes de dicho estudio se encuentra México, que tendrá prioridad para la adquisición de la misma), tecnología esta que ofrece mayor efectividad y menores efectos secundarios.

Tabla 41. Ventajas e inconvenientes de las vacunas de ADN y ARN frente a otros tipos

<b><i>Ventajas</i></b>	<b><i>Inconvenientes</i></b>
Producción más rápida a gran escala, a un costo menor, considerando que no hay necesidad de cultivar microorganismos, como en el caso de vacunas atenuadas e inactivadas y requieren una estructura más pequeña de laboratorio de producción.	Los requerimientos para el transporte y conservación de la vacuna de RNAm (menos 80° para la de Pfizer y menos 20° para Moderna) frente a los 2 a 8 grados de las vacunas con virus atenuado e inactivo.
Ambas vacunas inducen una buena respuesta inmune en las personas, superior a las otras modalidades. También eliminan el riesgo de que una persona contraiga la enfermedad por la vacunación, lo que puede ocurrir si se utilizan virus atenuados.	Menor experiencia en la utilización de DNA y RNAm para la producción de vacunas. De hecho, sus detractores argumentan que a pesar del desarrollo rápido y sin precedentes, ninguno de los productores de vacunas había empleado esta plataforma con anterioridad a la COVID, ni se había probado en personas, a gran escala.
Los ensayos clínicos de las vacunas de este tipo, aprobadas por las distintas agencias internacionales de medicamentos y productos sanitarios y por la OMS, se han realizado de acuerdo a todos los criterios de las buenas prácticas para los ensayos clínicos los expertos afirman que han introducido un innovador y efectivo enfoque.	
La vacuna de ARN tiene la ventaja de la seguridad, al no existir la posibilidad de integración con el genoma de la persona. A pesar de la ventaja de la vacuna de ADN en cuanto a la estabilidad de la molécula bajo altas temperaturas, hay una desventaja al precisar un dispositivo especial para la penetración en la célula.	
La plataforma de vacunas de ARN es flexible, lo que permite la rápida adaptación de la vacuna para nuevas variantes del virus, lo que suele ser habitual para los virus respiratorios. Esto evita la necesidad de desarrollar nuevas vacunas, en un espacio corto de tiempo	
Las tendencias de vanguardia en el campo de las vacunas se dirigen hacia este tipo de vacunas. Posiblemente, las plataformas tecnológicas empleadas en otras modalidades de vacunas serán sustituidas por estas.	

Fuente: elaboración propia

El desarrollo de vacunas COVID con adenovirus es una tecnología que se sigue aplicando por sus menores requerimientos tecnológicos y de instalaciones frente a las basadas en ARNm, por poder utilizar el conocimiento, habilidades y laboratorios existentes (siempre y cuando cumplan con las buenas prácticas y sean adecuados para el cultivo de virus), por su mayor facilidad de almacenado, mejor precio y la facilidad de dosificación. Estas son, entendemos, las razones por las que, en este

proyecto, se ha preferido en principio, optar por esta tecnología. Como inconvenientes, además de los ya mencionados acerca de la eficacia inmediata, el mantenimiento de la inmunidad, y la mayor lentitud en acomodarla a nuevas cepas virulentas, se menciona que, en este caso, los estudios clínicos de Walvax para la misma están en fases más tempranas que en el caso de la vacuna con ARNm, por lo que habrá más demora en poder disponer de ella. Se considera conveniente valorar la opción de incluir en el portafolio la vacuna de Walvax de ARNm previo estudio de las implicaciones de inversión en tecnología y conocimiento. Se desconoce el motivo por el que Walvax desistió de llevar a cabo este ensayo en Colombia, cuatro meses después de ser solicitado en el INVIMA. La participación por parte de la Secretaría en ese ensayo puede ser una oportunidad para iniciar el involucramiento.

Con relación al resto del portafolio ofertado, 23 neumococo polisacárido valente, 13 neumococo polisacárido conjugado y DTPa, **se trata de vacunas que ya forman parte de la oferta del laboratorio Walvax en China.** La vacuna DTP está incluida en el calendario vacunal del país (DTPa-Polio Inactivada-Hib Pentavalente Acelular), estando la de Walvax orientada a población infantil desde los 3 meses a los 6 años de edad (equivalente a la dTpa Triple Acelular Adolescente/Adulto y DTPa Triple Acelular (Pediátrica) de las ofertadas por la PAHO), sin embargo, la 23 neumococo polisacárido valente está orientada a adultos mayores (>65 años) y niños a partir de dos años de edad con condiciones médicas que incrementan su riesgo de contraer este tipo de enfermedad. En el caso de la vacuna 13 neumococo polisacárido conjugado, esta previene de enfermedades invasivas causadas por 13 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, estando su uso destinado a niños desde las 6 semanas y hasta los 6 años de vida, no estando todavía esta vacuna incluida en el calendario vacunal obligatorio de Colombia (sin embargo, cada vez más países la están incorporando al mismo).

Actualmente el calendario vacunal incluye la vacuna Neumococo Conjugado Pediátrico 10 valente, del que el país adquirió en el año 2020, 1.599.675 dosis, a un precio unitario de 12,850U\$; no se adquirieron vacunas, Neumococo Conjugado Pediátrico - 13 Valente (PCV-13) con precio unitario de 14,500U\$, así como tampoco Neumococo No Conjugado Adulto - 23 valente, con precio unitario de 8,630U\$.

Consideramos que la propuesta de Walvax es adecuada en relación a las vacunas correspondientes al neumococo 13 y 23, y a la vacuna DTPa, teniendo en cuenta que una de ellas ya forma parte del calendario vacunal del país, y que es posible que la del neumococo 13 se incorpore al igual que ya se ha hecho en otros países. En relación a la vacuna Covid basada en adenovirus, se trata de una propuesta aceptable, si bien es mejorable tanto en plazo como en efectividad si se sustituye por la basada en ARNm.

En cualquier caso, **la aptitud de la oferta de Walvax queda pendiente de la disponibilidad de los certificados de buenas prácticas y otras autorizaciones legales y sanitarias para su uso y comercialización** (información no disponible para este estudio), como así se requiere por parte de la propia legislación colombiana que requiere de la disponibilidad de Buenas Prácticas de Manufactura,

no solo en el país de asentamiento, sino también en el país de origen (Decreto 335 de 8 de marzo de 2022 que tiene por objeto establecer el procedimiento para la obtención de los certificados de cumplimiento de las buenas prácticas de elaboración, laboratorio y manufactura ...).

Adicionalmente, indicar que Walvax fabrica en China la vacuna del papiloma destinada a la prevención de cánceres de cuello uterino y lesiones precancerosas causadas por el virus del papiloma humano tipos 16/18 (los VPHs 16 y 18 son de alto riesgo al generar el **70% de los casos de cáncer de cuello uterino a nivel mundial**). Esta vacuna suele requerir de 3 dosis y en Colombia forma parte del programa de inmunización nacional desde al año 2012 (aplicación en niñas a partir de los 9 años de edad), por lo que, si así se considera, se podrá contar con la opción de un proveedor adicional para la adquisición de la misma en el país (pendiente del cumplimiento de las correspondientes certificaciones).