



# Mejorar el acceso mundial a las nuevas vacunas: propiedad intelectual, transferencia de tecnología y vías de reglamentación\*

Sara Eve Crager<sup>1</sup>

**Forma de citar (artículo original):** Crager SE. Improving Global Access to New Vaccines: Intellectual Property. *Am J Public Health.* 2014;104:e85–e91. doi: 10.2105/AJPH.2014.302236.

## RESUMEN

En el Plan de acción mundial sobre vacunas, aprobado por la Asamblea Mundial de la Salud en el 2012, se hizo un llamamiento en pro del acceso mundial a las nuevas vacunas en un plazo de 5 años desde que se otorga la licencia. Sin embargo, los métodos actuales han resultado insuficientes para lograr fijar precios sostenibles para las vacunas en dicho plazo. En paralelo con la estrategia exitosa de la competencia de los genéricos para reducir el precio de los medicamentos, está surgiendo un consenso claro sobre el hecho de que la entrada en el mercado de múltiples proveedores es un factor fundamental para reducir rápidamente el precio de las nuevas vacunas. En este contexto, los principales objetivos para mejorar el acceso a las nuevas vacunas incluyen superar los obstáculos de la propiedad intelectual, simplificar las vías de reglamentación de las vacunas biosimilares y reducir los plazos de entrada en el mercado de los fabricantes de vacunas de los países en desarrollo mediante la transferencia de tecnología y conocimientos prácticos. En este artículo propongo crear un banco de propiedad intelectual, tecnología y conocimientos prácticos como un nuevo enfoque a fin de facilitar el acceso generalizado a las nuevas vacunas en los países de ingresos medianos y bajos mediante la transferencia eficaz de las técnicas de producción de vacunas patentadas a múltiples fabricantes de vacunas en los países en desarrollo.

La introducción de vacunas en los países de ingresos medianos y bajos está sistemáticamente muy por detrás de la de los países de ingresos altos. Al año 2010 —un decenio completo después de su introducción— 87% de los países de ingresos altos incluía la vacuna antineumocócica conjugada en el calendario de vacunación, mientras que solo estaba presente en 2% de los países de ingresos bajos (1). Aunque la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* de tipo B (Hib) estaba utilizándose ampliamente en los países ricos a principios de los años noventa, la cobertura de vacunación contra el Hib en África era de 24% al año 2006 (2). Veinte años después de que se otorgó la licencia de la vacuna contra la hepatitis B, se estimaba que la cobertura era de 90% en el continente americano frente a solo 28% en Asia Sudoriental, donde la hepatitis B es endémica (1). Estos plazos, son, lamentablemente, la norma y no la excepción en lo que se refiere a la adopción de nuevas vacunas en los países de ingresos medianos y bajos. La inequidad de esta situación resulta aún más indefendible dado que el mayor índice de mortalidad por enfermedades prevenibles mediante vacunación se encuentra en los países de ingresos medianos y bajos (3): se calcula que más de 90% de las muertes por infección neumocócica (4), 95% de las muertes por Hib (5) y 80% de las muertes por hepatitis B (5) se producen en los países en desarrollo.

En mayo del 2012, la 65.<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud aprobó el *Plan de acción mundial sobre vacunas* (6), un documento en el que se fijan metas de vacunación de gran envergadura para el próximo decenio. Este plan refleja un reconocimiento cada vez mayor por parte de los gobiernos, los organismos internacionales y la sociedad civil de la importancia de las vacunas, no solo para lograr prioridades de salud internacionales sino además para abordar problemas mundiales como la pobreza, el hambre, la educación y la igualdad entre hombres y mujeres (7). Uno de los objetivos fundamentales establecidos en el plan es que todos los programas de vacunación tengan acceso sostenible a las tecnologías de producción de vacunas universalmente recomendadas en un plazo de 5 años desde el otorgamiento de la licencia. La brecha entre este objetivo y la realidad actual con respecto a la introducción de nuevas vacunas en los países de ingresos medianos y bajos es enorme, y en el *Plan de acción mundial sobre vacunas* se reconoce que se necesitarán mecanismos innovadores para apoyar la expansión de las nuevas vacunas dentro del plazo propuesto. La Colaboración del Decenio de las Vacunas, en cuyo marco se elaboró el *Plan de acción mundial sobre vacunas*, ha propuesto la siguiente meta: lograr el acceso universal a las vacunas para el año 2020 (8). Se

© Organización Panamericana de la Salud, 2015, versión en español. Todos los derechos reservados.

© American Public Health Association, 2014, versión en inglés. Todos los derechos reservados.

<sup>1</sup> Departamento de Medicina de Urgencias, Universidad de California en Los Ángeles, Los Ángeles, California, Estados Unidos de América. La correspondencia deberá enviarse a Sara Eve Crager, [scrager@mednet.ucla.edu](mailto:scrager@mednet.ucla.edu)

\*Traducción oficial al español del artículo original en inglés efectuada por la Organización Panamericana de la Salud, con autorización de la American Public Health Association. En caso de discrepancia entre ambas versiones, prevalecerá la original (en inglés).

calcula que esta meta costará más de \$ 57 000 millones de dólares estadounidenses; más de la mitad de esta suma corresponderá a las nuevas vacunas (9).

A pesar de los numerosos obstáculos sociales y logísticos para la adopción de las nuevas vacunas en los países de ingresos medianos y bajos, se ha llegado a un consenso claro de que una de las principales barreras es la fijación del precio de las vacunas (10–15). Este problema se agrava debido a los costos cada vez más elevados asociados a las innovaciones recientes en las vacunas. Por ejemplo, la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH), desarrollada recientemente, es la vacuna más cara de la historia (16). Esto resulta particularmente problemático dado que una abrumadora mayoría de los casos de cáncer cervicouterino se producen en los países en desarrollo (17). Al igual que ocurre con muchas otras vacunas nuevas, el costo elevado de la vacuna contra el VPH será más prohibitivo precisamente en aquellos lugares en los que es más necesaria y es poco probable que las nuevas vacunas más caras, como la vacuna contra el VPH, se tornen ampliamente accesibles en los países de ingresos medianos y bajos sin un considerable financiamiento externo.

Actualmente, la fuente más importante de financiamiento externo destinada a las vacunas en los países de ingresos bajos es la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (Alianza GAVI). La Alianza GAVI desempeña un importante papel en la introducción de nuevas vacunas en los países de ingresos bajos que no debe subestimarse, como lo demuestra de manera más reciente su compromiso de introducir la vacuna contra el VPH (18); sin embargo, hay importantes limitaciones inherentes a este tipo de apoyo. En primer lugar, la introducción de nuevas vacunas es solo uno de los componentes del programa de vacunación de la Alianza GAVI, y la decisión de introducir una vacuna nueva está basada en numerosos factores, que incluyen inevitablemente el precio de la vacuna y la situación económica actual de la Alianza GAVI. En el 2010, la Alianza GAVI se enfrentaba a un grave déficit presupuestario de más de \$ 4 000 millones, que amenazó con limitar los planes futuros de introducción de nuevas vacunas (19). La Alianza GAVI consiguió recaudar fondos suficientes para superar esta crisis presupuestaria; sin embargo, ese déficit pone de relieve las preocupaciones con respecto a la estabilidad a largo plazo de los subsidios de la Alianza GAVI destinados a la introducción de vacunas nuevas en el futuro. En cualquier caso, es probable que los países de ingresos medianos y bajos que no reúnan los requisitos de financiamiento de la Alianza GAVI tengan dificultades para el financiamiento de las vacunas nuevas sin asistencia (12). A su vez, en el *Plan mundial de acción sobre vacunas* se pone de relieve que las estrategias innovadoras de fijación de precios serán particularmente importantes para aquellos países de ingresos medianos y bajos que no tienen acceso a los mecanismos de fijación de precios y de compras de la Alianza GAVI. Además, los subsidios proporcionados

por la Alianza GAVI para financiar nuevas vacunas tienen un plazo límite previsto de 5 años, con la idea de que, en ese tiempo, bajen los precios y eso permita que los donantes y gobiernos nacionales puedan seguir financiando las vacunas. Sin embargo, esas expectativas no se han cumplido hasta la fecha. No obstante, una vez que resultó claro que los precios de las vacunas no disminuían con la suficiente rapidez, la Alianza GAVI se vio obligada a revisar sus plazos de apoyo. Por lo tanto, una limitación importante de la función de la Alianza GAVI de promover el acceso a las nuevas vacunas es que no se logren establecer mecanismos que aseguren la fijación de precios sostenibles de las vacunas una vez que haya concluido el período inicial de apoyo.

Es cada vez mayor el consenso en torno a la idea de que el factor más importante para conseguir fijar precios sostenibles para las vacunas es la entrada en el mercado de fabricantes de vacunas de los países en desarrollo (1, 20–23). Por estas razones propongo crear un banco de propiedad intelectual, tecnología y conocimientos prácticos como una estrategia novedosa para permitir la entrada temprana en el mercado de los fabricantes de vacunas de los países en desarrollo con el fin de facilitar la introducción rápida y la fijación de precios sostenibles de las nuevas vacunas en los países de ingresos medianos y bajos.

## SUPERAR LAS BARRERAS DE ACCESO A LAS NUEVAS VACUNAS

En enero del 2010, en una reunión de consulta convocada por Médicos sin Fronteras y Oxfam, expertos de todo el mundo se encontraron para debatir estrategias destinadas a mejorar el acceso a las vacunas en los países de ingresos medianos y bajos (20). En esta reunión, de la que participaron representantes de actores clave como el Instituto de Vacunas de los Países Bajos, el Instituto Internacional de Vacunas, la Red del Tercer Mundo, el Programa de Tecnología Sanitaria Apropiada y la Organización Mundial de la Salud (OMS), uno de los temas principales fue el de las vacunas nuevas. En el informe de esta reunión de consulta se llegó a la conclusión de que, si bien mecanismos como el Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud para la Compra de Vacunas —que logra reducir los precios mediante sistemas de compra en grandes cantidades— son actores clave ya que mejoran el acceso a las vacunas, no han sido suficientes para garantizar precios asequibles para las vacunas nuevas. En el informe se señaló además que los métodos de fijación de precios escalonados han tenido resultados desiguales y no han dado lugar a precios sostenibles sistemáticamente, en particular en el caso de las vacunas nuevas. Se llegó a la conclusión de que las estrategias futuras para mejorar el acceso a las vacunas nuevas tendrán que 1) simplificar las vías de reglamentación para las vacunas biosimilares, 2) tratar el tema de las barreras de la propiedad intelectual, y 3) reducir las barreras y los plazos para la entrada de

múltiples proveedores nuevos mediante la transferencia de tecnología y conocimientos prácticos. Antes de abordar cada una de estas estrategias en detalle, analizaré brevemente las consecuencias del hecho de que las vacunas son productos biológicos (o biofármacos) en lugar de fármacos clásicos (de molécula pequeña).

### Las vacunas como productos biológicos y su repercusión en las estrategias de acceso

Se ha señalado que la presencia de múltiples fabricantes de vacunas de los países en desarrollo es un factor fundamental para generar precios de vacunas sostenibles. En la actualidad se reconoce ampliamente que la aparición de los medicamentos genéricos o, lo que es más importante, la entrada en el mercado de múltiples proveedores de genéricos, es el mejor mecanismo para lograr rápidamente reducciones espectaculares de precio. La gran expansión del tratamiento de la infección por el VIH/sida en los países de ingresos medianos y bajos, por ejemplo, se consiguió mediante la entrada de fabricantes de genéricos en países como la India y el Brasil; al producirse una competencia fuerte con los genéricos, el precio de los antirretrovíricos de primera generación disminuyó más de 99%, de \$ 10 000 anuales por paciente en el 2000 a menos de \$ 70 en el 2014. Así pues, las estrategias para mejorar el acceso a los medicamentos han confluído en torno al objetivo de hacer posible la producción de genéricos. Esto ha llevado a que muchas de estas iniciativas se centren en la protección mediante patente como una barrera clave a la disponibilidad de medicamentos genéricos asequibles. Un supuesto fundamental de estas estrategias es que es bastante sencillo hacer ingeniería inversa de un medicamento dado; en esencia, el problema no es que los fabricantes de ese medicamento genérico no sean capaces de reproducirlo exactamente, sino que está prohibido que lo hagan en virtud de la ley de patentes. Aunque esto es, en general, el caso de los fármacos clásicos, este supuesto básico no es válido para los productos biológicos, incluidas las vacunas.

La mayoría de los medicamentos de uso corriente son fármacos clásicos, con moléculas pequeñas que generalmente son compuestos orgánicos de bajo peso molecular y sintetizados por métodos químicos. Los productos biológicos, una categoría que incluye las vacunas, se obtienen en general en células vivas y son mucho más grandes y estructuralmente más complejos que los fármacos clásicos. Para hacer ingeniería inversa con éxito de un fármaco clásico, no es necesario duplicar exactamente el proceso de fabricación para tener la garantía de que sea un producto idéntico. En el caso de las vacunas, sin embargo, no siempre se garantiza un producto idéntico si se usa un proceso de producción alternativo. Los detalles del proceso de producción de las vacunas pueden afectar a variables como la estructura tridimensional y las modificaciones postraduccionales, que son determinantes importantes de la inmunogenia de las vacunas. En general no

se patenta información detallada sobre los procesos de producción de vacunas; en cambio, esta información está protegida por leyes de secreto comercial, bajo cuyo amparo no se hace nunca pública porque, a diferencia de la protección mediante patente, no hay ningún vencimiento programado después de un plazo prefijado.<sup>24</sup> Este monopolio perpetuo impide que se pueda replicar el proceso de producción, por lo que se impide la duplicación directa de la vacuna (25). Además, dado que la fabricación de vacunas es a menudo sumamente compleja, se necesitan importantes conocimientos prácticos para reproducir una vacuna y aportaciones directas por parte del productor original del producto.

En síntesis, aunque la protección mediante patente sigue siendo el principal obstáculo para la producción de genéricos de molécula pequeña asequibles, el acceso a la información y los conocimientos técnicos protegidos por leyes de secreto comercial representan grandes obstáculos para la producción de vacunas genéricas. Para que logre buenos resultados, una estrategia de acceso a las vacunas que se base en la producción temprana por parte de múltiples fabricantes de vacunas de los países en desarrollo tendrá que abordar todas estas cuestiones.

### Simplificar las vías de reglamentación de las vacunas biosimilares

Para comercializar un medicamento genérico, las empresas deben pasar por una vía abreviada de aprobación establecida por la autoridad reguladora nacional, como puede ser la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos. Debido al elevado grado de complejidad de la fabricación y a las dificultades inherentes a la ingeniería inversa de los productos biológicos, hasta hace muy poco no existía ninguna vía abreviada de aprobación para los biofármacos. En los últimos años, algunos gobiernos han creado nuevos marcos regulatorios para la aprobación abreviada de los productos biológicos genéricos (denominados “productos biológicos derivados”, “medicamentos biosimilares” o “biofármacos similares”). La Unión Europea ha sido la primera en establecer este tipo de directrices (26) y, en el 2010, se aprobó en los Estados Unidos la ley de competencia de precios e innovación de los productos biológicos (27) como parte de la ley de atención asequible (*Affordable Care Act*). La OMS también publicó recientemente directrices para la aprobación de medicamentos biosimilares (28), siguiendo el modelo de las directrices de la Unión Europea, y el departamento de biotecnología de la India introdujo recientemente una serie de pautas similares (29).

Hasta la fecha, el debate relativo a la aplicación de las vías abreviadas de aprobación de los biosimilares se ha centrado en la categoría de las proteínas terapéuticas y su aplicación no se ha tratado todavía en el contexto de las vacunas. Esto es, en parte, porque las proteínas terapéuticas son mucho más lucrativas

para la industria farmacéutica. El mercado mundial de las proteínas terapéuticas se valoró en \$ 93 000 millones de dólares estadounidenses en el 2010 y se prevé que alcance más de \$140 000 millones en el 2017 (30), mientras que el mercado mundial de las vacunas está actualmente valorado en poco más de \$ 2 000 millones (31). Sin embargo, también se debe en parte a la constatación de que hay diferencias fundamentales entre las vacunas y las proteínas terapéuticas que requerirán consideraciones especiales en materia de reglamentación (32). Será importante que las autoridades reguladoras analicen cómo se aplicarán las vías abreviadas de aprobación en el caso de los biosimilares, especialmente en el contexto de las vacunas.

La mayor preocupación en cuanto a la seguridad relacionada con la aprobación de los biofármacos similares es su inmunogenia potencial. La inmunogenia, es decir, la tendencia de un medicamento o una vacuna a producir una respuesta del sistema inmunitario, puede ser una propiedad deseable (en el caso de las vacunas) o indeseable (en el caso de las proteínas terapéuticas). La preocupación en cuanto a la seguridad relacionada con la inmunogenia de los biosimilares se entiende mejor con el ejemplo que se cita a menudo de que una ligera modificación en la fabricación de un producto proteico terapéutico dio origen a algunos casos de anemia grave supuestamente causada por el aumento de la inmunogenia del producto (33). No es probable que ocurra un incidente similar con las vacunas porque los antígenos microbianos tienen una probabilidad mucho menor de inducir una respuesta inmunitaria que dé una reacción cruzada con las proteínas endógenas.

Otro tema clave del debate sobre medicamentos biosimilares es en qué medida será necesario hacer otros ensayos clínicos para la aprobación. Aquí, también, deben tenerse en cuenta consideraciones especiales en el caso de las vacunas, en particular con respecto al posible uso de correlatos de inmunidad protectora para definir los criterios de valoración del ensayo clínico. Definir un correlato validado de inmunidad protectora podría permitir que la evaluación de ensayos clínicos de vacunas biosimilares fuera más rápida y tuviera un costo menor que en el caso de lo que probablemente se necesitaría para la mayoría de las proteínas terapéuticas (34). Un precedente para usar correlatos de la inmunidad protectora de esta manera se estableció durante los ensayos clínicos de la vacuna contra el VPH: Merck realizó un estudio de extrapolación a un grupo etario más joven (en el que usar la neoplasia intraepitelial cervicouterina como un criterio de valoración era imposible) comparando las respuestas inmunológicas con las de la cohorte de mayor edad en la que ya se había establecido la eficacia (35). GlaxoSmithKline ha usado un método de medición similar en un ensayo de no inferioridad de Cervarix después de una modificación en la fabricación, usando títulos de anticuerpos como el criterio principal de valoración del ensayo (36). La OMS ha

sentado precedentes similares, por ejemplo, al convocar una serie de consultas de expertos con objeto de establecer los valores de referencia de los anticuerpos relacionados con los resultados de eficacia clínica en el caso de la vacuna antineumocócica (37).

Los temas de la seguridad y eficacia de las vacunas biosimilares, sin embargo, deberán evaluarse en último término caso por caso. En este momento en el que diversos gobiernos nacionales y organismos internacionales están estableciendo vías abreviadas de aprobación para los productos biológicos biosimilares, deben examinarse detalladamente los enfoques para simplificar una vía de aprobación abreviada de las vacunas biosimilares.

### Abordar las barreras de la propiedad intelectual

Aunque la protección mediante patente no sea la única barrera a la producción de vacunas biosimilares, sigue siendo un gran obstáculo. Esto es especialmente cierto en esta era de cumplimiento generalizado del Acuerdo de la Organización Mundial del Comercio sobre Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (38), que limita la capacidad de países como la India (la “farmacia del mundo en desarrollo”) para producir medicamentos que están todavía protegidos mediante patente en los países de ingresos altos (39).

Gardasil, una de las dos vacunas desarrolladas recientemente contra el VPH, proporciona un ejemplo del complejo panorama de las patentes que puede esperarse que afecte a las nuevas vacunas. Hasta la fecha, se han concedido 81 patentes de Gardasil en los Estados Unidos a 18 organizaciones diferentes (40). Semjante laberinto de propiedad intelectual puede claramente convertirse en un impedimento importante para cualquier estrategia de acceso que dependa de la entrada temprana de nuevos proveedores. Además, las barreras de la propiedad intelectual probablemente se apliquen a nuevas presentaciones de las vacunas existentes (por ejemplo, sistemas de administración no inyectables o calendarios de vacunación mejorados), un precedente que ya se ha sentado con la nueva vacuna antigripal intranasal (41). Esto podría resultar particularmente importante si una organización deseara aplicar una técnica para adaptar métodos de administración a la fabricación de una vacuna nueva (por ejemplo, para fabricar una vacuna contra el VPH no inyectable).

El Consorcio de Patentes de Medicamentos es una estrategia de acceso que puede ser particularmente pertinente en el caso de barreras relacionadas con las patentes en la producción de vacunas genéricas nuevas. Este Consorcio de Patentes de Medicamentos (42), establecido con el apoyo del UNITAID en el 2009, tiene como objeto permitir la producción asequible de medicamentos contra el VIH protegidos por patente al obtener licencias voluntarias de los titulares de patentes y ponerlas a disposición de las empresas de genéri-

cos en los países de ingresos medianos y bajos. Por intermedio del Consorcio de Patentes de Medicamentos, se otorgan licencias para todas las patentes necesarias a fin de producir un producto final, como un paquete, a los múltiples fabricantes de genéricos a título no exclusivo. Estos fabricantes deben cumplir las normas de calidad, seguridad y eficacia, y deben tener acceso a mercados suficientemente grandes como para lograr economías de escala y generar descuentos considerables en el precio. Se pagan regalías a los titulares de la patente, y las licencias de los genéricos son para uso exclusivo en los países de ingresos medianos y bajos, de ese modo se evitan las infracciones en los principales mercados destinatarios para los fabricantes de marcas registradas. Aunque el Consorcio de Patentes de Medicamentos se ha establecido recientemente, la respuesta de la industria farmacéutica ha sido alentadora por ahora (43). Hasta la fecha, el Consorcio de Patentes de Medicamentos ha negociado licencias con los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb, Roche y ViiV Healthcare, y está en conversaciones con varias empresas farmacéuticas importantes.

### **Reducir los plazos para la entrada en el mercado de nuevos proveedores**

Una estrategia de acceso a las vacunas que depende de la entrada rápida en el mercado de múltiples fabricantes de vacunas de los países en desarrollo debe abordar el tema de los derechos de la propiedad intelectual (12); sin embargo, hay muchos otros obstáculos que deben vencerse para permitir a las empresas de genéricos duplicar eficazmente y con buen rendimiento una vacuna (44). Probablemente se necesitará tener acceso a la información del proceso de fabricación protegida por la ley de secreto comercial, así como a la tecnología aplicada a las vacunas y los conocimientos prácticos de la empresa innovadora. Una estrategia para incentivar a las empresas a difundir los secretos del proceso de fabricación y los conocimientos prácticos a los fabricantes de vacunas de los países en desarrollo constituiría un paso importante para aumentar el acceso a las vacunas en los países de ingresos medianos y bajos (45). Una estrategia de este tipo exigiría que los actores pertinentes colaboraran a fin de lograr el equilibrio entre la necesidad de permitir a los fabricantes de los países en desarrollo que fabriquen vacunas destinadas a los mercados de menores ingresos y la necesidad de que las empresas de productos innovadores recuperen en los mercados de mayores ingresos los costos de la inversión (45). La transferencia de tecnología y conocimientos prácticos a los fabricantes de vacunas de los países en desarrollo se ha señalado como un factor clave que permite la llegada rápida al mercado de vacunas asequibles (20) y, a su vez, los mecanismos novedosos de transferencia de tecnología aplicada a las vacunas podrían desempeñar una función central para mejorar la accesibilidad a las

vacunas. Es importante señalar que, en este contexto, la mayoría de las licencias de transferencia de tecnología abarcan tanto las patentes como los secretos comerciales (46).

La OMS ha reconocido la importancia de la transferencia de tecnología a los fabricantes de vacunas de los países en desarrollo en su respuesta a la crisis reciente de la capacidad mundial de producción de la vacuna antigripal (47). En el 2007, la OMS creó una plataforma de transferencia de tecnología a modo de estrategia para aumentar rápidamente el número de productores de la vacuna antigripal en los países de ingresos medianos y bajos. Según este modelo, una institución financiada públicamente proporciona una base para reunir toda la pericia profesional clínica, normativa y de fabricación que se necesita a fin de preparar un paquete integral de documentación con los correspondientes módulos de capacitación. Este paquete se transfiere luego a diversos fabricantes de vacunas de los países en desarrollo, lo que les permite reproducir eficazmente y con buen rendimiento una vacuna.

En este modelo de la plataforma de transferencia de tecnología se reconoce la ineficacia de la transferencia de tecnología de uno en uno que prevalece actualmente, que implica a un único proveedor y un único receptor. La plataforma de transferencia de tecnología de la OMS ha sido sumamente eficaz para aumentar rápidamente la capacidad de producción de vacunas antigripales de los fabricantes de vacunas de los países en desarrollo (8). Desde su inicio, ha facilitado el establecimiento de 14 fabricantes de vacunas de países en desarrollo que producen la vacuna contra la gripe pandémica (49). Es importante prestar atención no solo al gran número de fabricantes de vacunas de los países en desarrollo que están fabricando la vacuna ahora, sino también a la rapidez con que se logró. La OMS está ampliando este concepto con su iniciativa de transferencia de tecnología, un proyecto para crear "centros de excelencia" capaces de transferir otros procesos de fabricación a múltiples receptores (49).

Aunque las plataformas de transferencia de tecnología podrían proporcionar un camino sumamente eficaz para lograr la entrada rápida en el mercado de múltiples fabricantes de vacunas de los países en desarrollo, tienen una limitación fundamental: este modelo solo puede usarse con vacunas para las que no exista ninguna barrera de propiedad intelectual tanto en el país que alberga la plataforma como en el país que recibe la tecnología. Este requisito impedirá el uso de las plataformas de transferencia de tecnología para acelerar la entrada en el mercado de fabricantes de vacunas de los países en desarrollo en el caso de las vacunas que aún están protegidas mediante patente. Por lo tanto, desde el punto de vista funcional no puede aplicarse el modelo de la plataforma de transferencia de tecnología a las nuevas vacunas. Lamentablemente, esta es precisamente la situación en la que dicho modelo podría resultar especialmente útil porque estas

vacunas son las más caras y, por consiguiente, se podría sacar mayor ventaja de la entrada temprana en el mercado de múltiples fabricantes de vacunas de los países en desarrollo.

### ESTRATEGIA PARA MEJORAR EL ACCESO A LAS NUEVAS VACUNAS

Los consorcios de patentes y las plataformas de transferencia de tecnología son dos enfoques que están teniendo éxito para mejorar el acceso a los medicamentos ya que aumentan el número de proveedores de genéricos en los países en desarrollo; sin embargo, ninguno de estos dos enfoques podrá resolver los problemas de acceso a las nuevas vacunas. Los consorcios de patentes no incorporan mecanismos para proporcionar acceso a la información sobre el proceso de fabricación y a los conocimientos prácticos necesarios para duplicar una vacuna. Por otro lado, las plataformas de transferencia de tecnología excluyen explícitamente las vacunas patentadas, lo que imposibilita la aplicación de este modelo a prácticamente todas las vacunas nuevas. Por consiguiente, ni los consorcios de patentes ni las plataformas de transferencia de tecnología pueden permitir el acceso generalizado a las nuevas vacunas mediante la reducción de las barreras y los plazos para la entrada de nuevos fabricantes de vacunas de los países en desarrollo.

El punto central del movimiento de acceso a los medicamentos considerados clásicos —impulsado, en parte, por la epidemia de la infección por el VIH/sida— dio lugar a una proliferación de estrategias innovadoras de propiedad intelectual que convergen en torno a la protección mediante patente. Al mismo tiempo, las organizaciones que promueven específicamente el acceso a las vacunas siempre se han centrado en ampliar el acceso a las vacunas existentes y reforzar los sistemas de inmunización nacionales en lugar de garantizar el acceso a nuevas vacunas. La creación de la Alianza GAVI en el 2000 fue sumamente importante, en parte, porque una de sus prioridades era ampliar el acceso a las vacunas nuevas; sin embargo, esto no incluía la creación de nuevos mecanismos en las fases previas para lograr rápidamente la fijación de precios sostenibles de las nuevas vacunas. No hay una razón intrínseca por la cual los mecanismos para abordar la protección mediante patente y los de la transferencia de tecnología tengan que mantenerse diferenciados. Los acuerdos de concesión de licencias que combinan los derechos de patentes con los derechos de transferencia de tecnología y conocimientos prácticos son en realidad muy corrientes (50).

Por estas razones, propongo una estrategia que integre aspectos clave de ambos modelos, de manera de crear una estructura capaz de facilitar el acceso a las nuevas vacunas mediante el establecimiento de una entidad, en este caso un banco, que reúna todos los derechos de propiedad intelectual, las tecnologías y los conocimientos prácticos pertinentes. Un banco de este tipo reuniría los derechos de propiedad intelectual necesarios, la información sobre el proceso de fabrica-

ción, los conocimientos prácticos y la experiencia regulatoria en una única plataforma que podría autorizarse como un paquete con los módulos de capacitación correspondientes. Además podría incluso ofrecer ayuda con respecto al proceso de registro de vacunas ante las autoridades nacionales de regulación. Se emplearía un enfoque de concesión de licencias similar al que utiliza el Consorcio de Patentes de Medicamentos para abordar las barreras de propiedad intelectual mediante la creación de una estructura con la que se podría difundir la tecnología patentada entre múltiples fabricantes de vacunas de los países en desarrollo; cada uno de ellos pagaría regalías o derechos de propiedad industrial al titular de la patente. Se reuniría la información del proceso de fabricación, los conocimientos prácticos y la experiencia regulatoria gracias a la organización que albergue el banco, lo que reflejaría estrechamente el modelo de organización de la plataforma de transferencia de tecnología de la OMS.

### Barreras a la creación de los bancos propuestos

El financiamiento será, inevitablemente, una barrera importante para la creación de estos bancos. Se requeriría un período inicial para recabar fondos y difundir luego las técnicas de producción de vacunas. Sin embargo, una vez que una masa crítica de fabricantes de vacunas de los países en desarrollo comience a fabricar la vacuna, la provisión de vacunas asequibles se sostendría por sí misma y dependería de las fuerzas de mercado para asegurar la disminución adecuada del precio. De este modo, estos bancos no estarían sujetos a los vaivenes del financiamiento sostenido de los proveedores de fondos de organizaciones como la Alianza GAVI, sino que necesitarían más bien recaudar dinero suficiente para la adquisición inicial y el período de distribución de cada nueva técnica de producción de vacunas. En vista de que se calcula que el gasto en las nuevas vacunas necesarias para lograr las metas del *Plan de acción mundial sobre vacunas* será de unos \$ 30 000 millones de dólares estadounidenses, puede que a la larga sea más costoefficaz invertir en los mecanismos de las fases previas para lograr rápidamente reducciones sostenibles del precio de las vacunas nuevas.

La mayor barrera a la creación de estos bancos es la necesidad de una estrecha cooperación con las empresas innovadoras. En esencia, colaborar con un banco sería similar a los acuerdos de transferencia de tecnología que las multinacionales farmacéuticas alcanzan a menudo individualmente con los fabricantes de vacunas de los países en desarrollo para ampliar su producción y distribución regional de las vacunas. Los cambios más importantes con respecto a un acuerdo tradicional de transferencia de tecnología serían las condiciones de licencia que le permitan al banco conceder licencias no exclusivas a múltiples fabricantes de vacunas de los países en desarrollo y la transferencia de la tecnología a una institución centralizada con financiamiento público en lugar de directamente a un fabricante de vacunas de los países en desarrollo.

Dado que una estrategia de bancos dependería de la participación considerable de las empresas innovadoras, la creación de las condiciones apropiadas que incentiven su participación es fundamental para el éxito de este modelo.

### Colaboración con las empresas innovadoras

Las empresas farmacéuticas multinacionales con frecuencia participan activamente en la transferencia de tecnología a los fabricantes de vacunas de los países en desarrollo de modo satisfactorio, y esta tendencia parece estar en aumento. Según un portavoz de la Federación Internacional de la Industria del Medicamento (FIIM), la transferencia de tecnología en el ámbito de los medicamentos y las vacunas aumentó rápidamente en el último decenio, lo que beneficia por igual a las empresas farmacéuticas y a la salud de la población de los países receptores (51).

De hecho, se ha despertado tanto interés en torno a este tema que la FIIM ha publicado recientemente un artículo de investigación sobre el enfoque colaborativo de la transferencia de tecnología para mejorar la salud mundial, centrado en la experiencia de la industria farmacéutica de investigación y desarrollo. Además de proporcionar numerosos estudios de casos de alianzas de transferencia de tecnología, en ese artículo se señalan ocho condiciones que la industria farmacéutica considera necesarias para el éxito de las relaciones de transferencia de tecnología:

1. mercado nacional viable y accesible,
2. estabilidad política y buena gobernanza económica,
3. prioridades claras de desarrollo económico,
4. adhesión a normas de reglamentación estrictas,
5. disponibilidad de trabajadores calificados,
6. mercados de capital adecuados,
7. mecanismos de protección y cumplimiento de la propiedad intelectual sólidos y eficaces, y
8. buena relación entre la industria y el gobierno, al igual que capacidad de colaborar eficazmente durante períodos largos.

Un banco de propiedad intelectual, tecnología y conocimientos prácticos cumpliría la mayoría de estos criterios como asociado tecnológico. El hecho de que un banco de este tipo seguramente tendría su sede en un país de ingresos altos también ayudaría a abordar algunas de estas cuestiones. En este contexto, la preocupación por asuntos como la estabilidad política y la buena gobernanza económica sería relativamente escasa; por otra parte, la mayoría de los gobiernos de los países industrializados tienen relaciones bastante buenas con la industria y una larga trayectoria de colaboración eficaz. Es posible que estas condiciones no estén garantizadas en la misma medida en todos los países que reciban tecnología de un banco, pero ese riesgo no lo afrontaría la empresa directamente sino que se distribuiría entre los múltiples asociados de tecnología potenciales. Además, los países de ingresos altos tienen en general sistemas sólidos

y bien establecidos de derechos de propiedad intelectual con una aplicación eficaz. Una vez más, esto no tiene por qué ser así en la misma medida en todos los países receptores de la tecnología de un banco de este tipo; sin embargo, la industria ya ha mostrado buena predisposición para tratar acuerdos de licencia con el Consorcio de Patentes de Medicamentos que podrían incluir la concesión de licencias de derechos de propiedad intelectual a una organización central, que luego proporcionaría licencias no exclusivas a otras muchas entidades en países que es posible que no tengan una aplicación igualmente sólida de los derechos de propiedad intelectual. En lo que se refiere al acceso a mercados nacionales viables, aunque el propio banco no tuviera directamente este tipo de acceso, se otorgarían licencias solo a los asociados con acceso demostrable a mercados nacionales suficientemente grandes para lograr economías de escala, de manera que pudieran generarse reducciones de precio importantes (como ocurre con el Consorcio de Patentes de Medicamentos). Por último, si el banco se ubicase en una institución como el Instituto de Vacunas de los Países Bajos o el Instituto Internacional de Vacunas, la disponibilidad de trabajadores calificados debería ser más que suficiente. Ubicar el banco dentro de este tipo de organizaciones proporcionaría una base de experiencia sólida de adhesión a normas de reglamentación estrictas que se transmitiría a los receptores de tecnología del banco.

En términos generales, los bancos de propiedad intelectual, tecnología y conocimientos prácticos cumplirían los criterios que la FIIM ha señalado como fundamentales para que las empresas farmacéuticas multinacionales decidan colaborar con un asociado en la transferencia de tecnología farmacéutica. La mayor desviación con respecto a los acuerdos de transferencia de tecnología descritos en el artículo de la FIIM sería el uso de una licencia que cubra todos los aspectos de la propiedad intelectual necesarios, siguiendo más bien el modelo de las licencias del Consorcio de Patentes de Medicamentos que la sublicencia tradicional negociada entre las empresas farmacéuticas y sus asociados de tecnología. Las empresas han demostrado su voluntad de entrar en negociaciones que incluyan tales licencias con el Consorcio de Patentes de Medicamentos, lo que representa un precedente de que esto no supondría una barrera insuperable para las empresas que participen en acuerdos de transferencia de tecnología con un banco de este tipo. Aunque un banco requeriría un alto grado de compromiso y cooperación por parte de las empresas innovadoras, parece posible que la industria esté dispuesta a considerar la participación en debates relativos a este enfoque para la ampliación del acceso a las vacunas.

### Beneficios únicos de los bancos propuestos

Aunque los bancos de propiedad intelectual, tecnología y conocimientos prácticos son un modelo nuevo que no se ha comprobado aun para mejorar el acceso a las vacunas en los países de ingresos media-

nos y bajos, esta estrategia está firmemente basada en modelos organizativos establecidos y exitosos. Los bancos no se desviarían esencialmente de estos modelos; más bien, al combinarlos para mejorar el acceso a las nuevas vacunas, crearían posibilidades que ni los consorcios de patentes ni las plataformas de transferencia de tecnología podrían generar individualmente. Al reunir la propiedad intelectual, la tecnología, los conocimientos prácticos y la experiencia regulatoria necesarios bajo una única organización general facultada para difundir este paquete a múltiples fabricantes de vacunas de los países en desarrollo se podría facilitar un marco para la producción de vacunas biosimilares capaz de imitar la competencia de los genéricos. Además, aunque estos bancos requerirían un período inicial de financiamiento considerable, la repercusión sobre la fijación del precio de una vacuna aislada sería en último término autosostenida.

Uno de los grandes inconvenientes para las empresas farmacéuticas es que los precios de las vacunas ofrecidos actualmente mediante sus esquemas de fijación de precios escalonados son casi con toda seguridad mayores de lo que podría lograrse mediante la competencia (52). Al mismo tiempo, un modelo de bancos de este tipo podría ofrecer ventajas únicas para las empresas asociadas. Permitiría que una empresa pudiera cosechar alguno de los beneficios de expandirse hacia los mercados de los países en desarrollo sin correr el riesgo de realizar las grandes inversiones necesarias para crear una capacidad de producción adicional. Una empresa podría realizar esto mismo mediante la transferencia tradicional de tecnología, pero este proceso también implica una inversión considerable de tiempo y recursos por parte de la empresa innovadora. La participación en la transferencia de tecnología con un banco podría mitigar en cierta medida los riesgos potencialmente asociados a la concesión directa de licencias a un único fabricante en un país en desarrollo. Además, las empresas que conceden licencias de tecnología mediante un banco recibirían regalías de múltiples licenciatarios con la misma inversión de tiempo y recursos, mientras que en los acuerdos de transferencia de tecnología tradicionales de uno a uno solo percibirían regalías de una única empresa. De hecho, los porcentajes de regalías exigidos a cualquier empresa individual podrían ser inferiores a los negociados en los acuerdos de transferencia de tecnología tradicionales de uno a uno, aunque en términos generales todavía se generarían más regalías de las que recibiría la empresa que fabrica los productos originales por participar en la transferencia de tecnología con un único asociado.

## CONCLUSIONES

Para alcanzar la meta establecida en el *Plan de acción mundial sobre vacunas* de que todos los programas de vacunación tengan acceso sostenible a las técnicas de producción de vacunas universalmente recomendadas en el plazo de 5 años desde el otorgamiento de la licencia, serán necesarios enfoques nuevos e innova-

dores. El papel crucial que ha tenido la competencia de los genéricos y la importancia de los fabricantes de los países en desarrollo en ampliar el acceso a los medicamentos son evidentes. En el caso de las vacunas, está surgiendo un consenso claro sobre el hecho de que la entrada en el mercado de múltiples fabricantes de vacunas de los países en desarrollo es un factor fundamental para reducir el precio de las vacunas a niveles sostenibles y de que la transferencia de tecnología será fundamental para acelerar este proceso. Para que este enfoque mejore significativamente el plazo de acceso a las nuevas vacunas, deben abordarse cuestiones de derechos de propiedad intelectual, de transferencia de tecnología aplicada a las vacunas y de conocimientos prácticos. No está claro que ninguna de las estrategias que se usan actualmente pueda conseguir esto. Un banco de propiedad intelectual, tecnología y conocimientos prácticos es un posible enfoque que integra componentes de modelos satisfactorios previamente establecidos con objeto de permitir la transferencia rápida de técnicas de producción de vacunas nuevas a múltiples fabricantes de vacunas de los países en desarrollo de modo eficaz y con buen rendimiento. En el futuro, alguna variante de este modelo podría ser particularmente pertinente para aunar la propiedad intelectual, la tecnología y los conocimientos prácticos necesarios para crear formulaciones adaptadas de las nuevas vacunas que se adecúen mejor a las necesidades de los países de ingresos medianos y bajos. Otra posibilidad que debería explorarse es la manera en que las vías de reglamentación recién establecidas para la aprobación abreviada de medicamentos biosimilares podrían aplicarse a las tecnologías de producción de vacunas.

Por último, la comunidad mundial tiene que reconocer la importancia cada vez mayor de los medicamentos biológicos en el tratamiento de las enfermedades no transmisibles como el cáncer en los países de ingresos medianos y bajos. La vacuna contra el VPH fue un gran adelanto, en parte, porque fue la primera vacuna diseñada específicamente para prevenir el cáncer. En este momento en que cada vez resultan más claros los vínculos entre otros virus y el cáncer, existe la esperanza de encontrar más vacunas que permitan prevenir esta enfermedad; se calcula que 16% de los nuevos casos de cáncer a escala mundial son atribuibles a las infecciones, con una proporción mucho mayor en los países menos desarrollados (53). Como se señala en la iniciativa de transferencia de tecnología de la OMS, el concepto de crear centros de excelencia capaces de establecer y transferir los procesos de fabricación a múltiples receptores está aplicándose actualmente a otros productos médicos, incluidos los anticuerpos monoclonales y otros productos biológicos (54).

Esto es un importante paso adelante; sin embargo, no podría aplicarse en su forma actual a los nuevos productos biológicos. Dado que muchos de los nuevos tratamientos del cáncer más prometedores son productos biológicos y que la mayor carga mundial de cáncer se encuentra ahora en los países en desarrollo (55), que este modelo no se pueda aplicar a los

nuevos productos biológicos representa un problema importante.

Los enormes e inaceptables retrasos en el acceso a las vacunas en los países de ingresos medianos y bajos no deben perpetuarse en las innovaciones futuras de las vacunas. Los mecanismos que se han usado satisfactoriamente para mejorar el acceso a fármacos clásicos no pueden usarse para aumentar la disponibilidad y asequibilidad de las vacunas y otros productos biológicos. Los bancos de propiedad intelectual, tecnología y conocimientos prácticos constituyen una posible estrategia para reducir rápidamente los precios de las vacunas a niveles sostenibles, una estrategia que podría aplicarse a todos los productos biológicos.

**Agradecimientos.** Agradezco la contribución a este trabajo de Rachel Kiddell-Monroe, presidenta de la Junta Directiva, Universidades Aliadas por los Medicamentos Esenciales, y de Kevin Outterson, profesor de legislación sanitaria, bioética y derechos humanos, Facultad de Derecho de la Universidad de Boston.

**Protección de los participantes humanos.** No se requiere la protección de los participantes dado que no hubo participantes humanos sujetos a ningún experimento como parte de este estudio.

## ABSTRACT

### Improving global access to new vaccines: intellectual property, technology transfer, and regulatory pathways

The 2012 World Health Assembly Global Vaccine Action Plan called for global access to new vaccines within 5 years of licensure. Current approaches have proven insufficient to achieve sustainable vaccine pricing within such a timeline. Paralleling the successful strategy of generic competition to bring down drug prices, a clear consensus is emerging that market entry of multiple suppliers is a critical factor in expeditiously bringing down prices of new vaccines. In this context, key target objectives for improving access to new vaccines include overcoming intellectual property obstacles, streamlining regulatory pathways for biosimilar vaccines, and reducing market entry timelines for developing-country vaccine manufacturers by transfer of technology and know-how. I propose an intellectual property, technology, and know-how bank as a new approach to facilitate widespread access to new vaccines in low- and middle-income countries by efficient transfer of patented vaccine technologies to multiple developing-country vaccine manufacturers.

## REFERENCIAS

- GAVI Alliance. GAVI Alliance progress report. Geneva, 2007. Disponible en: <http://www.gavialliance.org/resources/2007GaVireport.pdf> Acceso el 20 de enero de 2012.
- World Health Organization. Global immunization data, January 2008. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/newsroom/Global\\_Immunization\\_Data.pdf](http://www.who.int/immunization/newsroom/Global_Immunization_Data.pdf) Acceso el 8 de mayo de 2014.
- World Health Organization. Immunization, vaccines and biologics. Global and regional data and statistics. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/regions/en](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/regions/en) Acceso el 10 de mayo de 2014.
- Campaign GAVI. Where GAVI works: pneumonia. Disponible en: <http://everychild.gaviAlliance.org/Page.aspx?pid=384> Acceso el 9 de mayo de 2014.
- Brenzel L, Wolfson LJ, Fox-Rushby J, Miller M, Halsey NA. Vaccine preventable diseases. In: *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2006:389–412.
- Plan de Acción Mundial sobre Vacunas 2011–2020. Ginebra: World Health Organization; 2013. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85398/1/9789243504988\\_spa.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85398/1/9789243504988_spa.pdf?ua=1) Acceso el 29 de agosto de 2014.
- GAVI Alliance. Helping achieve the eight Millennium Development Goals. Disponible en: <http://www.gaviAlliance.org/about/ghd/mdg> Acceso el 10 de mayo de 2014.
- Decade of Vaccines Collaboration. Vision. 2013. Disponible en: <http://www.dovcollab.org/about-us/vision> Acceso el 2 de marzo de 2013.
- Médecins Sans Frontières. MSF intervention on Global Vaccine Action Plan at 66th WHA. Speaker: Kate Elder, MSF International. Disponible en: <http://www.msfaccess.org/content/msf-intervention-global-vaccine-action-plan-66th-wha> Acceso el 2 de mayo de 2014.
- Agosti JM, Goldie SJ. Introducing HPV vaccine in LMICs—key challenges and issues. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1908–10.
- Hakim AA, Dinh TA. Worldwide impact of the human papillomavirus vaccine. *Curr Treat Options Oncol*. 2009;10(1–2):44–53.
- Saxenain H. HPV vaccine adoption in LMICs: cost and financing issues. *International AIDS Vaccine Initiative/Program for Appropriate Technology in Health (PATH)*. 2007. Disponible en: <http://www.iavi.org/HPVreport> Acceso el 2 de mayo de 2014.
- Pan American Health Organization. Mexico City conference sponsored by PAHO/WHO, the Sabin Vaccine Institute, and the US CDC. May 2008. Disponible en: [http://www.paho.org/English/DD/PIN/ptoday03\\_jul08.htm](http://www.paho.org/English/DD/PIN/ptoday03_jul08.htm) Acceso el 22 de enero de 2012.
- Outterson K. Will HPV vaccines prevent cervical cancers among poor women of color? Global health at the intersection of human rights and intellectual property law. *Am J Law Med*. 2009;35(2–3):247–52.
- Cervical Cancer Action. Panama conference sponsored by PAHO, the Panama Ministry of Health, and PATH. June 2010. Disponible en: [http://www.cervicalcanceraction.org/newsletters/2010-07/CCA\\_news\\_July10.html#bolivia](http://www.cervicalcanceraction.org/newsletters/2010-07/CCA_news_July10.html#bolivia) Acceso el 25 de enero de 2012.
- Outterson K, Kesselheim AS. Market-based licensing for HPV vaccines in developing countries. *Health Aff (Millwood)*. 2008;27(1):130–9.
- Pagliusi SR, Teresa Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*. 2004;23(5):569–78.
- GAVI Alliance. GAVI offers new support for vaccines against cervical cancer and rubella. 2012. Disponible en: <http://www.gaviAlliance.org/library/news/press-releases/2012/new-vaccine-support-against-cervical-cancer-rubella> Acceso el 18 de junio de 2012.
- Financial Times examines how GAVI's \$2.6 billion shortfall might af-

- fect new vaccine programs in developing countries. *The Medical News*. June 16, 2010. Disponible en: <http://kff.org/news-summary/financial-times-examines-how-gavis-2-6b-shortfall-might-affect-new-vaccine-programs-in-developing-countries> Acceso el 25 de agosto de 2012.
20. Improving Access and Stimulating Vaccine Development for Use in Resource-Poor Settings. Consultation Summary. Ginebra: Médecins Sans Frontières and Oxfam Consultation; 26 enero de 2010.
  21. McElligott S. Addressing supply side barriers to introduction of new vaccines to the developing world. *Am J Law Med*. 2009;35(2-3): 415-41.
  22. GAVI Alliance. Procurement reference group report to the GAVI Board. 2007. Disponible en: <http://www.gavi.org/resources/2007GAVIreport.pdf> Acceso el 20 de enero de 2010.
  23. Gollin M, Friede M, Suresh J, Iverson E, Khanna R. Building vaccine capacity in LMICs. Paper presented at: BIO International Convention; May 3-6, 2010; Chicago, IL.
  24. Westby JR. "Trade Secrets." *International Guide to Privacy*. Chicago, IL: American Bar Association; 2004.
  25. Roger SD, Goldsmith D. Biosimilars: it's not as simple as cost alone. *J Clin Pharm Ther*. 2008;33(5): 459-64.
  26. Generics and Biosimilars Initiative. The EU guidelines for biosimilars. Disponible en: <http://www.gabionline.net/Guidelines/EU-guidelines-for-biosimilars> Acceso el 10 de mayo de 2014.
  27. US Food and Drug Administration. Biosimilars: draft guidances. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/default.htm> Acceso el 11 de mayo de 2014.
  28. Generics and Biosimilars Initiative. WHO guidelines on biosimilars: case studies and discussion highlights. Disponible en: <http://www.gabionline.net/Reports/WHO-guidelines-on-biosimilars-case-studies-and-discussion-highlights> Acceso el 10 de mayo de 2014.
  29. Jayarman K. India's biosimilar regulations. *Nat Biotechnol*. 2012;30:815.
  30. GBI Research. Therapeutic proteins market to 2017—high demand for monoclonal antibodies will drive the market. *Market Research Report*. 11 de septiembre de 2011.
  31. Kobayashi TH. Vaccine does make sense, until used [in Japanese]. *Yakugaku Zasshi*. 2011;131(12):1743-4.
  32. Corbel MJ, Cortes-Castillo L. Vaccines and biosimilarity: a solution or a problem? *Expert Rev Vaccines*. 2009;8(10): 1439-49.
  33. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med*. 2002;346(7):469-75.
  34. Palmer KE, Bennett-Jenson A, Koukam JC, Lasnik AB, Ghim S. Recombinant vaccines for the prevention of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Exp Mol Pathol*. 2009;86(3): 224-33.
  35. Frazer I. Correlating immunity with protection for HPV infection. *Int J Infect Dis*. 2007;11(suppl 2): S10-6.
  36. GlaxoSmithKline. Human papillomavirus (HPV) vaccine consistency and non-inferiority trial in young adult women. Study ID: NCT00337818. Results first received: November 12, 2009. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00337818> Acceso el 18 de enero de 2012.
  37. Ginsburg A, Nahm MH, Khambaty FM, Alderson MR. Issues and challenges in the development of pneumococcal protein vaccines: a two day international symposium. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(3):279-85.
  38. Acuerdo sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio. Anexo 1C del Acuerdo de Marrakech por el que se establece la Organización Mundial del Comercio, firmado en Marrakech, Maruecos, el 15 de abril de 1994. Disponible en: [http://www.wto.org/spanish/tratop\\_s/trips\\_s/t\\_agm0\\_s.htm](http://www.wto.org/spanish/tratop_s/trips_s/t_agm0_s.htm) Acceso el 29 de agosto de 2014.
  39. Médecins Sans Frontières. Access briefing: how a free trade agreement between the European Union and India could threaten access to affordable medicines for millions of people worldwide. Disponible en: [http://www.msfast.org/sites/default/files/MSF\\_assets/Access/Docs/Access\\_Briefing\\_HowFTAthreatens\\_meds\\_ENG\\_2012.pdf](http://www.msfast.org/sites/default/files/MSF_assets/Access/Docs/Access_Briefing_HowFTAthreatens_meds_ENG_2012.pdf) Acceso el 10 de mayo de 2014.
  40. Padmanabhan S, Amin T, Sampat B, Cook-Deegan R, Chandrasekharan S. Intellectual property, technology transfer and manufacture of low-cost HPV vaccines in India. *Nat Biotechnol*. 2010;28(7):671-8.
  41. Blumenstyk G. U. of Michigan sells patent royalties from FluMist for as much as \$35-million. *Chron High Educ*. July 12, 2007. Disponible en: <http://chronicle.com/article/U-of-Michigan-Sells-Patent/39220> Acceso el 29 de agosto de 2014.
  42. Medicines Patent Pool. About the Medicines Patent Pool. Disponible en: <http://www.medicinespatentpool.org> Acceso el 20 de enero de 2012.
  43. Medicines Patent Pool. Company engagement. Disponible en: <http://www.medicinespatentpool.org/company-engagement> Acceso el 11 de mayo de 2014.
  44. Crager SE, Guillen E, Price M. University contributions to HPV vaccines and implications for access in developing countries: potential models for improving access to university discovered vaccines. *Am J Law Med*. 2009;35(2-3): 253-79.
  45. McElligott S. Addressing supply side barriers to introduction of new vaccines to the developing world. *Am J Law Med*. 2009;35(2-3):415-41.
  46. Jorda KF. Trade secrets and trade-secret licensing. In: Krattiger A, Mahoney RT, Nelsen L, et al., eds. *Intellectual Property Management in Health and Agricultural Innovation: A Handbook of Best Practices*. Davis, CA: PIPRA; 2007: 1043-58.
  47. Friede M, Serdobova L, Palkonyay MP, Kieny MP. Technology transfer hub for pandemic influenza vaccine. *Vaccine*. 2009;27(5):631-2.
  48. Palkonyay L. Status of the WHO Influenza Vaccine Technology Transfer Programme. Paper presented at: World Health Organization, Initiative for Vaccine Research (IVR) 3rd Meeting With International Partners on Prospects for Influenza Vaccine Technology Transfer to Developing Country Vaccine Manufacturers; May 5-6, 2010; Nha Trang, Vietnam.
  49. World Health Organization. Public health, innovation, intellectual property and trade: technology transfer for health related products. Disponible en: [http://www.who.int/phi/programme\\_technology\\_transfer/en](http://www.who.int/phi/programme_technology_transfer/en) Acceso el 14 de diciembre de 2013.
  50. Mukherjee S, Bhattacharjee S. Technology transfer and the intellectual property issues emerging from it—an analysis from a developing country perspective. *J Intellectual Property Rights*. 2004;9:260-74.
  51. People's Daily Online. Pharmaceutical technology transfer growing rapidly in past decade: IFPMA. March 9, 2011. Disponible en: <http://english.peopledaily.com.cn/90001/90782/90880/7312820.html> Acceso el 20 de enero de 2012.
  52. Wilson P. Giving developing countries the best shot: an overview of vaccine access and R&D. April 2010. Campaign for Access to Essential Medicines, Médecins Sans Frontières. Disponible en: [http://www.msfast.org.uk/sites/uk/files/Vaccine\\_Report\\_201005111518.pdf](http://www.msfast.org.uk/sites/uk/files/Vaccine_Report_201005111518.pdf) Acceso el 26 de agosto de 2014.
  53. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):607-615.
  54. World Health Organization. Technology transfer for health related products: Technology Transfer Initiative. Disponible en: [http://www.who.int/phi/programme\\_technology\\_transfer/en/index.html](http://www.who.int/phi/programme_technology_transfer/en/index.html) Acceso el 25 de agosto de 2014.
  55. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127(12): 2893-2917.