

# Technical Report of Consultations with the Mexican Secretary of Health on *Key elements of sustainability for local production of influenza vaccine within the context of global pandemic preparedness*



REGIONAL OFFICE FOR THE Americas



World Health  
Organization

**SALUD**

SECRETARÍA DE SALUD



## **PAHO HQ Library Cataloguing-in-Publication Data**

Pan American Health Organization

Technical Report of consultations with the Mexican Secretary of Health on key elements of sustainability for local production of influenza vaccine within the context of global pandemic preparedness = Reporte técnico de la consulta con la Secretaría de Salud sobre los elementos clave para la sostenibilidad para la producción de vacuna contra influenza en el país en el marco del Plan Mundial de Preparación ante una Pandemia. Mexico City : PAHO, 2016.

1. Vaccines - Influenza Vaccines. 2. Disease Outbreaks. 3. Global Health. 4. Mexico.

ISBN 978-92-75-07453-4 (bilingual edition)

(NLM Classification: WC 515)

© Pan American Health Organization 2016.

All rights reserved.

The Pan American Health Organization welcomes requests for permission to reproduce or translate its publications, in part or in full. Applications and inquiries should be addressed to the Communications Department, Pan American Health Organization, Washington, D.C., U.S.A. ([www.paho.org/permissions](http://www.paho.org/permissions)).

Publications of the Pan American Health Organization enjoy copyright protection in accordance with the provisions of Protocol 2 of the Universal Copyright Convention. All rights are reserved.

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the Pan American Health Organization concerning the status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the Pan American Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by the Pan American Health Organization to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the Pan American Health Organization be liable for damages arising from its use.

**Technical Report of Consultations  
with the Mexican Secretary of Health on  
Key elements of sustainability for local  
production of influenza vaccine  
within the context of global  
pandemic preparedness**

**Mexico, December 2014 - April 2015**



**Pan American  
Health  
Organization**



**World Health  
Organization**

REGIONAL OFFICE FOR THE **Americas**

We acknowledge the Secretary of Health  
of Mexico and the World Health Organisation  
for their support in the elaboration of this report



# Contents

---

<b>I</b>	Objective of the consultation	6
<b>II</b>	Objective of the report	10
<b>III</b>	Background	14
<b>IV</b>	Summary of the findings by component	20
	4.1 Policy environment and health-care system	23
	4.2 Surveillance	26
	4.3 Communication	27
	4.4 Manufacturing	28
	4.5 Product approval and regulations	29
<b>V</b>	Recommendations for strengthening influenza vaccine manufacturing sustainability in Mexico	30
<b>VI</b>	References	34
<b>VII</b>	Annexes	38
	1 High-level check-list: Key elements of sustainability for influenza vaccine manufacturing in low -and middle-income countries	40
	2 Stakeholders interviewed/ final meeting participants	45





# **Objective of the consultation**



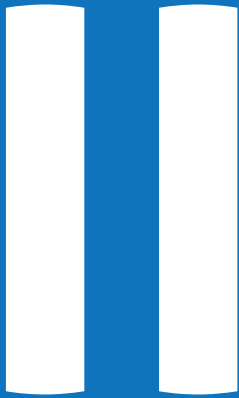


Mexico has received support from WHO for technology transfer and capacity-building for local production of influenza vaccine. In January 2014, a joint mission comprising WHO, the Pan American Health Organization (PAHO) and US Department of Health and Human Services (HHS) met with the agencies of the Mexican Ministry of Health to discuss the use of a checklist to identify threats to sustainable vaccine production.

To complete the checklist, a series of interviews were carried out between December 2014 and April 2015 with different stakeholders. The findings were then presented to the relevant stakeholders for consideration and discussion. Finally, a set of options to guarantee sustainable production of influenza vaccine in Mexico was agreed upon.

The stakeholders consulted were:

- Biologics and Reagents Laboratories of Mexico (Birmex)
- Federal Commission for the Protection against Sanitary Risk (Cofepris)
- General Directorate of Health Promotion (DGPS)
- General Epidemiology Directorate (DGE)
  - Joint General Epidemiology Directorate (DGAE)
  - Epidemiological Diagnostic and Reference Institute (InDRE)
- National Center of Preventive Programs and Diseases Control (CENAPRECE)
- National Centre for Infant and Adolescent Health (CeNSIA).





# Objective of the report



This report will provide health authorities and stakeholders with information about the status of each component of the project. The five components are policy environment and health-care system, influenza-specific evidence, product development and manufacturing, product approval and regulations, and communication for influenza vaccination. The report includes a set of policy options that will reinforce and guide sustainable influenza vaccine production in Mexico. It also summarizes the discussions and key findings drawn from the interviews with the different stakeholders.





# Background





In 2006, Mexico identified the need for local production of influenza vaccine, to guarantee the required annual supply of seasonal influenza vaccine and to create a strategic advantage in case of a pandemic (1). Both the *National preparedness and response plan* (2) and WHO's *Global Action Plan for Influenza Vaccines (GAP)* and its first *Global progress report 2006–2013* (3) emphasize the importance of establishing vaccine production capacity in developing countries. Hence, since the creation of the GAP, WHO has directly supported vaccine manufacturers in 14 countries, including Birmex in Mexico, to acquire the capacity to produce inactivated or live attenuated influenza virus (LAIV) vaccine for their population.

The general consensus to increase global access to drugs, vaccines and diagnostics was significantly promoted through adoption of the *WHO Global Strategy and Plan of Action on Public Health, Innovation and Intellectual Property (GSPA-PHI)* by the Sixty-first World Health Assembly in May 2008 (4). The GSPA-PHI highlighted the need to build and improve capacity in developing countries, and to facilitate the transfer of health-related technologies. It thus provided further legitimacy to the WHO strategy of enhancing influenza vaccine production through technology transfer to developing countries.

Effective technology transfer is thought to be the most effective route for developing countries to secure sustainable access to quality influenza vaccine production technology. Technology transfer from an entity that has a registered product is best, because it reduces risk to the recipient and facilitates rapid approval of the locally produced product. Most major vaccine manufacturers have transferred technology for early childhood vaccines, but few have been willing to transfer their influenza vaccine technology. Given the difficulty in securing successful technology transfer partnerships, an alternative approach is to hire the services of the few independent consultants with experience of large-scale influenza vaccine production, to assist the new manufacturers in setting up the production processes. This option, however, also has limitations, because of the different strategies for vaccine production and varying levels of technical capacity among the new manufacturers. To overcome the difficulty in securing a successful partnership and the existing variety in developing country's manufacturers' capacity, WHO therefore decided to facilitate the creation of an influenza vaccine technology "hub" – a relatively novel concept for vaccine production. Whereas previous technology transfer was bilateral (i.e. between a technology donor and a single recipient), the hub model entails the establishment of a complete manufacturing process, and enables multiple recipients to receive "turnkey" (i.e. ready to use) technology transfer. For this approach to be successful, various conditions need to be met (5):

- the technology has to be free of intellectual property barriers, both at the hub site and in the recipient countries;
- the hub must have manufacturing and quality-control experience and infrastructure that is in line with WHO requirements;
- there should be no competing interest between the hub facility and the commercial markets of the recipients; and
- financial support must be available to support the hub through the technology development phase, with the premise that sustainability would be ensured at a later stage through financial contributions from recipients of existing and new technologies.

Since its creation, the hub has been instrumental in transferring technology to manufacturers in 14 developing countries (in Brazil, China, Egypt, India, Indonesia, Iran, Kazakhstan, Mexico, Romania, Serbia, South Africa, South Korea, Thailand and Viet Nam).

To date, through this technology transfer initiative, six of the 14 vaccine manufacturers have produced clinical lots of pandemic vaccine, four have completed pandemic vaccine clinical trials and six have licensed pandemic vaccine for human use. In addition, a royalty-free license for LAIV technology has been granted to four developing-country manufacturers.

To support this investment in local production, WHO, together with many other stakeholders, is addressing identified issues (technological, political, financial and logistical) that affect sustainability of influenza vaccine manufacturing in developing countries. The complexities and challenges that result from the multisectoral nature of influenza vaccine manufacturing necessitate a systematic approach to policy development for sustainable pandemic influenza preparedness.

Sustainability requires a coherent and coordinated approach to industrial, economic and public health policies, through transparent and joint actions of all stakeholders (e.g. government agencies, manufacturers, international multilateral institutions and donor communities). Certain variables that cannot be influenced by the government or by the manufacturer need to be factored in during the planning stage. Two such variables are the population size and the influenza burden in the country, which determine the scale of the requirement for vaccine, and therefore affect the vaccination policy that the government can put in place. The gross domestic product (GDP, or gross national product – GNP) is another variable that influences industrial and public health policy development, but in this case the government can address the economic growth of the country using its economic and fiscal powers. Hence, government and manufacturers should put

in place measures and models for a multivariable analysis that allows sound decisions to be made about the scale of the government policies, the manufacturing capacity and the budget implications. To facilitate the work of the government to achieve policy coherence, WHO has developed a high-level checklist (Annex 1) that can guide the review of the policy environment in which the investment in local production takes place.

IV



---

# Summary of the findings by component



Discussions were organized around the areas covered by the checklist. Table 1 shows which areas within the Ministry of Health are directly related to each of the components that are included.

**Table 1.**

Related areas by component

COMPONENT	RELATED INSTITUTIONS
Policy environment and health-care system	CeNSIA CENAPRECE
Influenza-specific evidence	DGE (DGAE and InDRE)
Product development and manufacturing	Birmex
Product approval and regulations	Cofepris
Communication for influenza vaccination	CeNSIA CENAPRECE DGPS

#### 4.1 Policy environment and health-care system

The Mexican Health System is formed by federal and local public entities, and the private sector. Medical services at public institutions are divided as follows:

1. Services provided by the Ministry of Health to people without social security, through the System of Social Protection in Health (Seguro Popular) and IMSS-Prospera (Mexican Institute for Social Services). Informal sector workers, those who are unemployed and their families (~55% of the country's population) receive medical services through this system.

2. Services provided by social security institutions to formal employees and their families (~45% of the country's population). The institutions involved are the IMSS, ISSSTE (Institute for Social Security and Services for Civil Servants), and the medical services of the army and PEMEX (Mexican Petroleums).

Through the Universal Vaccination Program (Programa de Vacunación Universal), people can get vaccinated at any public health centre, regardless of their affiliation. The Ministry of Health, through CeNSIA, is in charge of normative activities, priority setting and sectoral coordination; it also determines the vaccines that are given for free, the target populations and the recommended schedule. These activities are carried out in coordination with the National Vaccine Council (CONAVA).

Vaccination against seasonal influenza was introduced in Mexico in 2004. At that time, the target populations were children aged 6–23 months and adults aged over 65 years. Currently, vaccination is recommended for children aged 6–59 months, people aged over 60 years, health-care workers, pregnant women, and people within other age groups with risk factors. Vaccination is recorded in the “Cartilla Nacional de Salud” – a personal document that serves as an official identification.

Vaccination against influenza is a political priority, and there is political will for vaccine production in the country as a means to guarantee the needed supply at a low price. Priority groups have been established, and policies are developed in accordance with those priorities. The number of doses that is purchased each year is determined based on the target groups (in line with epidemiological surveillance data) and international recommendations. The target groups have expanded over the past 12 years, from 4 million doses in 2004 to about 33 million doses for the 2015–2016 season. However, the price per dose continues to be an important threat for sustained vaccination.

Influenza vaccine prices are currently negotiated in US dollars; a situation that threatens sustained vaccination when there are significant changes in the exchange rate. Once the price is set, the budget is calculated in Mexican pesos (using the official exchange rate for the day) but the payment is not made until the vaccines are delivered (using the day's exchange rate). Mexico has repeatedly asked for price negotiations in Mexican pesos.

To lower the price, procurement for the entire public health system is pooled, and vaccines are purchased by CeNSIA following a bidding process. Mexican bidding legislation favours national products by establishing that, if such products are available, they should be considered first; vaccines produced by countries with which Mexico has trading agreements are considered next, and all other products are considered last. Both price and quality are considered during the bidding process. National products are chosen if the price is up to 15% higher than the other products. Cofepris ensure quality, efficacy and compliance with good manufacturing practices (GMP).



For the purchase of influenza vaccines in particular, the Ministry of Health has a multiannual vaccine purchase agreement with Birmex (for 15 years, starting in 2008). The agreement states that the Ministry of Health must purchase the vaccine through Birmex, with the maximum price set to be equal to the one offered by PAHO's Revolving Fund. IMSS, ISSSTE and the other social security institutions (which purchase ~50% of the required vaccine) are not included in the agreement, but could be included if an agreement is found.

#### 4.1.1 Influenza vaccination as part of pandemic preparedness

Vaccination against seasonal influenza is regarded as an important part of the 2010 *National preparedness and response plan* (6). The plan was revised after the 2009 pandemic, and the document is intended to be used as a guide for the different government and civil organizations as they write their own preparedness plans. An integrated plan was revised in 2013 and is currently under revision for publication.

The 2010 plan includes five specific lines of action:

1. **Preparation and diffusion**, which includes vaccination of priority groups against seasonal influenza.
2. **Surveillance and detection**, which includes information about circulating strains to support vaccine production, and considers the influenza surveillance system (SISVE-FLU).
3. **Strategic reserve**, which includes having a reserve stock to provide medical attention (including antivirals) and a progressive increase in seasonal influenza vaccination coverage.
4. **Response and mitigation**, which states that vaccination strategies should be discussed within multidisciplinary settings and that priority groups should be defined.
5. **Research and development**, which stresses the importance of vaccine development.

The plan also includes a summary of lessons learned during the 2009 pandemic. One lesson was that better communication strategies are needed, given that the pandemic vaccine was poorly accepted among health-care workers, with only 60% being vaccinated.

In addition to the national plan, the General Health Law establishes that extraordinary measures can be used in case of an epidemiological emergency. In accordance, the guidelines for authorization of distribution and sale of biologicals (7) state that extraordinary measures can be put into place to expedite the lot liberation process in case of a declared public health emergency.

Mexico, together with the United States of America (USA) and Canada, is part of the North American Plan for Animal and Pandemic Influenza (NAPAPI). Through NAPAPI, the countries involved provide and receive multilateral support for sample identification, exchange of information, and acquisition of drugs, supplies and vaccines. Mexico is also part of the Global Health Security Initiative (comprising the G7 + Mexico), which provides an opportunity for better preparedness and global response in case of an influenza pandemic.

## 4.2 Surveillance

Influenza surveillance includes two systems: routine surveillance through the notification of new cases, and a special sentinel surveillance system through 583 influenza monitoring health units (abbreviated to USMI) that are distributed across the country. The special surveillance system, SISVEFLU, is nominal. The objective of the surveillance system is to obtain information about the circulating strains and their distribution. USMI are chosen based on both epidemiological criteria and access to various resources as established in the epidemiological surveillance procedure manual (8). For laboratory surveillance, samples are obtained from 10% of probable outpatient influenza cases and 100% of patients with severe acute respiratory disease; in addition, epidemiological data are also gathered and entered into the SISVEFLU online platform. The samples are sent to one of the 37 laboratories that form the National Influenza Laboratory Network, and processed using real-time PCR (RT-qPCR); the results are entered into the same platform. The DGE, laboratories and USMI have access to real-time results through the online platform.

All the samples that are positive for Influenza A but cannot be subtyped – A(H1N1)pdm09, A(H3N2) or B (Victoria and Yamagata) – are sent to InDRE for isolation, characterization and sequencing. Additionally, 10% of the negative samples for influenza from severely ill patients and those who died are sent for differential diagnosis. The network laboratories are evaluated every 6 months by InDRE, using an external evaluation panel to establish whether they have all the necessary technical competencies or whether staff require training.

About 70–80% of epidemiological surveillance reports are considered to be timely; however, according to DGE standards, this should be over 90%. A common cause of untimely reports is the difficulty of maintaining all the criteria needed to be a reporting site (e.g. having a person who is solely dedicated to influenza surveillance). From the collected data, several reports are developed, including the weekly bulletin, the season report, the report comparing trends from previous years with those of the current year, and the mortality report. The weekly bulletin is published on the DGE's website for public access. The season report analyses influenza distribution by factors such as sex, age and location (state). The mortality report includes information about deaths caused by influenza and deaths where the person had a positive sample for influenza but died from some other cause. The epidemiological information is not shared on any international platform, but these reports serve as a source of information because they can be freely downloaded. Additional internal reports are developed to guide public policy. In the specific case of vaccination, the collected data are presented to CONAVA for adoption and modification of recommendations and strategies.

Although the surveillance system is robust, and allows for identification of trends in influenza and other respiratory infections, the disease burden has not been calculated.

Virology surveillance information is entered into FluNet, the platform used by WHO for global influenza surveillance. Also, 30–40 isolated strains are sent to the reference laboratory in the USA (the Centers for Disease Control and Prevention, CDC) twice a year with the corresponding epidemiological data, to support formulation of the following year's vaccine.

The surveillance system is also linked with the Ministry of Agriculture, Livestock, Rural Development, Fisheries, and Food (SAGARPA) and the National Service for Sanitation, Safety, and Livestock Quality (Senasica) for animal influenza surveillance. The avian influenza cases have been identified in USMI.

### **4.3 Communication**

Prevention of seasonal influenza is part of the “cold season” communication campaign. This includes both general practices for prevention (e.g. hand washing) and vaccination. For the development of the campaign, the immunization programme and CONAVA's Technical Interinstitutional Group develop key messages that are presented to CONAVA for feedback, and then to the Ministry of Health Social Communication Department. Once completed, the campaign must be authorized by the presidency communication team.

The focus of the campaign is on promoting timely vaccination of groups at risk, and several materials are produced; for example, TV and radio spots, printed material, and posts on Facebook and Twitter. Targeted messages are developed for health-care workers and for the general population. Quantitative evaluations have been conducted, focusing specifically on social media, but acceptance and behavioural change has not been evaluated.

There is an Internet microsite with information for the population and for health-care personnel. This site can be accessed through the websites of the various health institutions.

The material that is produced at the federal level is sent to the local level for reproduction (with an allocated budget for this purpose). However, there is limited tailoring of the resources to meet local needs or target populations.

#### **4.4 Manufacturing**

For influenza vaccine production, Birmex works directly with Sanofi-Pasteur. The two companies signed a contract in 2008 for 15 years, for the production of 15 million doses per year; in parallel, a vaccine supply agreement was signed (as discussed in Section 4.1) with the Ministry of Health. Consequently, there has been capacity-building and technology transfer aimed at local production of the end product (not including the antigen).

Birmex could produce a total of 60 million doses per influenza season in its facility, but this is contingent upon completion of the GMP plant. Although the plant is almost complete, in its current state, vaccine production is impossible. The current situation of the plant was fully documented during WHO's evaluator mission in February 2015. Delays in completion of the GMP plant represents the most important threat to sustained production of influenza vaccine in Mexico.

Other important challenges that threaten the production of influenza vaccine in Mexico are the minimum price per dose and possibilities for export. Regarding the price, Birmex acquires the antigen from Sanofi-Pasteur, and this influences the minimum possible price at which the vaccine can be sold, possibly limiting the competitiveness of Birmex. Regarding exportation capacity, as a result of the agreement with Sanofi-Pasteur, Birmex can only sell its vaccine in the Mexican market unless it obtains previous authorization for exportation to a specific country. Although national manufacturers are favoured by Mexican laws, those same laws establish that international producers can sell their vaccines if those vaccines are cheaper. This situation could affect Birmex sales after the completion of the multiannual purchase agreement with the Ministry of Health (in 2022).

Limited access to a skilled workforce poses another challenge for vaccine production in Mexico. Although Birmex personnel have received high-level training, once production starts, the lack of sufficient skilled personnel will be an important challenge. To overcome this, Birmex is exploring the possibility of starting specific training programmes for its employees and for people interested in pursuing a graduate degree related to vaccine production.

### **4.5 Product approval and regulations**

Cofepris was declared a functional regulatory agency by WHO in 2014. One of the benefits of this declaration was the harmonization of regulatory practices within the region and the world. Cofepris is responsible for the licensure, health permits and registration of production plants and vaccines that are used in Mexico. Cofepris has provided technical advice to Birmex during the GMP construction process, with the aim of accelerating the licensure process once the plant is completed.

Because the influenza vaccine has to be registered every year, Cofepris has a well-established process for this purpose. Additionally, every lot has to undergo a liberation process, for which all lots are analysed. A simplified process can be used for vaccines that have been available for more than 3 years and have a satisfactory record, but this is not yet applicable to the vaccine that contains the antigen produced in Mexico. Although this process is a priority for Cofepris, the increase in vaccine demand has not been accompanied by an increase in the required resources, thus threatening timely availability of influenza vaccine.

After the 2009 influenza pandemic, Cofepris identified the need to change the lot liberation guidelines to include an expedited process in case of emergency. These extraordinary actions are supported by the General Health Law and the guidelines for authorization of distribution and sale of biologicals (7). For these extraordinary measures to be put into place, a presidential decree declaring a “state of emergency” is needed. However, the Secretary of Health can start preparatory actions if necessary.

V



---

**Recommendations  
for strengthening  
influenza vaccine  
manufacturing  
sustainability in Mexico**





- Evaluate the possibility of negotiating influenza vaccine prices in pesos, taking into account the implications for all stakeholders.
- Explore the possibility of including IMSS and ISSSTE in the multiannual purchase agreement between the Ministry of Health and Birmex.
- Publish and distribute the latest version of the Influenza Pandemic National Preparedness Plan.
- Follow-up on the updates to NAPAPI.
- Conduct disease burden analysis and publish the results.
- Use disease burden analysis data to guide vaccination policies (e.g. for the possible change from trivalent to quadrivalent vaccine).
- Maintain distribution of the epidemiological data that are gathered through surveillance.
- Consider the possibility of creating a document with epidemiological data presented in a form that is appropriate for the general population.
- Ask different international agencies for information about best practices in communication.
- Strengthen the coordination among the different areas within the Ministry of Health for the development of comprehensive communication campaigns.
- Ensure that Birmex continues with the development of a strategic plan that takes into account the limitations and challenges that have been identified, and ensures sustainability of the production.
- Consider increasing Cofepris' structural and human resources to be commensurate with the increase in demand.
- Expand Cofepris' technical capacities to include vaccine production and control through training.

VI





# References



- Kuri-Morales P, Betancourt-Cravioto M, Velazquez-Monroy O, Alvarez-Lucas C, Tapia-Conyer R. [Influenza pandemic: Mexico's response]. *Salud Publica Mex.* 2006;48(1):72-79 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16555537>, accessed 12 June 2014).
- National preparedness and response plan. Mexico, Ministry of Health. 2006.
- Global Action Plan for Influenza Vaccines: Global progress report: January 2006 - September 2013. Geneva, World Health Organization. 2014.
- Assembly WH. Resolution WHA61.21 on the Global strategy and plan of action on public health, innovation and intellectual property. Geneva, World Health Assembly. 2008.
- Friede M, Palkonyay L, Alfonso C, Pervikov Y, Torelli G, Wood D et al. WHO initiative to increase global and equitable access to influenza vaccine in the event of a pandemic: supporting developing country production capacity through technology transfer. *Vaccine.* 2011;29 Suppl 1:A2-7 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684422>, accessed 12 June 2014).
- National plan for preparedness and response to the intensification of seasonal influenza or pandemic influenza. Mexico, General Directorate of Epidemiology. 2010.
- Ministry of Health. Agreement requesting issuance of guidelines to authorize distribution or sale of lots of biological products. Mexico, Federation Official Gazette. 16 July 2014.
- Manual for epidemiological surveillance of influenza. Mexico, Deputy General Directorate of Epidemiology. 2014 ([http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig\\_epid\\_manuales/11\\_Manual\\_VE\\_Influenza\\_v1\\_1114.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig_epid_manuales/11_Manual_VE_Influenza_v1_1114.pdf), accessed March 2015).

VII





# Annexes

**Annex 1**

High-level check-list: Key elements of sustainability for influenza vaccine manufacturing in low -and middle- income countries

SUSTAINABILITY ELEMENT	LEAD AGENCY OR ORGANIZATION	STATUS			IS THIS A CHALLENGE IN YOUR SPECIFIC CONTEXT?		COMMENT
		CURRENTLY EXISTS	IN PROGRESS	DOES NOT EXIST	YES	NO	
<b>Policy environment and health-care system</b> (government representatives are expected to have the information required below)							
Political will for in-country influenza vaccine manufacture							
Political will for pandemic influenza preparedness							
International influenza recommendations to shape national policies							
Coherence among relevant national health policies and programmes							
Seasonal influenza vaccination and control policies developed as means to sustain pandemic preparedness and national security							
Target groups for seasonal influenza immunization established, and part of the immunization policy							
Price of the vaccine not a barrier for the government to provide it free to target groups							
Vaccine delivery infrastructure in place and maintained							
Efforts made to overcome possible bureaucratic obstacles to establish vaccine manufacturing							
National and regional procurement and distribution policies to promote in-country production and sourcing of materials							



SUSTAINABILITY ELEMENT	LEAD AGENCY OR ORGANIZATION	STATUS			IS THIS A CHALLENGE IN YOUR SPECIFIC CONTEXT?		COMMENT
		CURRENTLY EXISTS	IN PROGRESS	DOES NOT EXIST	YES	NO	
Vaccine distribution system in place and efficient							
Vaccine available at the hospital, health-care centre and pharmacy levels							
Policies created to generate a skilled local workforce for local vaccine production							
Policies created to influence the development and size of the good manufacturing process (GMP) biomanufacturing environment							
Target groups for pandemic influenza immunization established and part of the pandemic preparedness plan							
Understanding of how multilateral and bilateral agreements affect commercialization and import and export of products							
<b>Influenza-specific evidence</b> (government representatives are expected to have the information required below)							
Surveillance system for virological surveillance in place (sentinel sites, technology and human resources)							
Accurate and timely surveillance reporting							
Design of data collection driven by surveillance objectives							
Annual surveillance reports with risk-factor data produced							

SUSTAINABILITY ELEMENT	LEAD AGENCY OR ORGANIZATION	STATUS			IS THIS A CHALLENGE IN YOUR SPECIFIC CONTEXT?		COMMENT
		CURRENTLY EXISTS	IN PROGRESS	DOES NOT EXIST	YES	NO	
Data aggregated and reported on international data sharing platforms							
Burden of influenza known in the country							
Cost-effectiveness of seasonal influenza vaccine in target groups known							
Data on impact of influenza expressed in a way that resonates with priorities of policies makers							
<b>Product development and manufacturing</b> (this section is answered by local manufacturers)							
Business plan based on analysis of production costs, price of product and return on investment							
Reliable and stable supply of utilities							
A proportion of the revenues is planned to be re-invested in research and development							
Reliable supply chain for all components							
Technologies selected based on cost-benefit analysis of initial investment, operating costs, time to market and product approval							
More than one product manufactured in the vaccine manufacturing facility							
Access to and retention of skilled workforce							
Complies with and is certified for good manufacturing practice (GMP)							

SUSTAINABILITY ELEMENT	LEAD AGENCY OR ORGANIZATION	STATUS			IS THIS A CHALLENGE IN YOUR SPECIFIC CONTEXT?		COMMENT
		CURRENTLY EXISTS	IN PROGRESS	DOES NOT EXIST	YES	NO	
In-house skills to design and administer clinical trials for vaccine production							
System in place at the manufacturing or governmental level to monitor adverse events after product commercialization							
Animal facility for the conduction of preclinical studies is available and under good laboratory practice (GLP)							
Partnerships with public or private entities to acquire know-how and technology, conduct clinical trials, conduct post marketing surveillance, distribute the product, etc.							
Participation in manufacturers' networks or associations for advocacy, exchange experiences, training, etc.							
<b>Product approval and regulations</b> (this section is answered by representatives of the national regulatory authority)							
National Regulatory Authority (NRA) "functional" in WHO prequalification terms							
Effective working relation between manufacturers and NRA							
Manufacturer's full awareness of regulatory requirements for the product in the country							

SUSTAINABILITY ELEMENT	LEAD AGENCY OR ORGANIZATION	STATUS			IS THIS A CHALLENGE IN YOUR SPECIFIC CONTEXT?		COMMENT
		CURRENTLY EXISTS	IN PROGRESS	DOES NOT EXIST	YES	NO	
Manufacturer's full awareness of the requirements to submit a dossier for WHO prequalification							
Regional regulatory approvals harmonized and integrated							
<b>Communication for influenza vaccination</b> (government representatives are expected to have the information required below)							
Key functions established and strong relationships among stakeholders with a public communication role							
Well-trained and skilled communication staff							
Operational research and metrics for influenza communication outcomes							
Mechanisms for ongoing listening and feedback to update communication strategies and tactics							
Integrated communication strategy with other policies (with clear behavioural objectives for priority groups)							
Routine use of sound communication methodologies, tools and scientific expertise							
Regular evaluation of public campaigns and feedback to stakeholders							
Awareness among the public and health-care workers of the benefits of seasonal influenza vaccination							

**Anexo 2.**

## Stakeholders interviewed/ final meeting participants

NAME	AREA
Jose Antonio Aguirre Güemez	Operational Entailment, CeNSIA
Gisela Barrera Badillo	Chief of Respiratory Virus Lab, InDRE
Jose Bugarin Gonzales	Director of Quality Control, Birmex
Emilia Cain Harari	Liaison Officer, Expanded Program on Immunization, Secretary of Health-PAHO, Mexico
Beatriz Calderón Cruz	Chief of Epidemiological Analysis, DGE
Veronica Carrion Falcon	Director for the Children and Adolescent Health Program, CeNSIA
Jenny Maribel Cortés Ibáñez	Chief of Operational Entailment, CeNSIA
César Misael Gómez Altamirano	Subdirector of CONAVA, CeNSIA
Luis Guillermo Francisco Ibarra Ponce de León	General Director, Birmex
María Eugenia Jiménez Corona	Joint General Director, DGE
Ljubica Latinovic	Subdirector of Training, DGPS
Irma López Martínez	Director of Diagnosis and Reference, InDRE
Angélica López Sotelo	Joint General Director for Control and Quality Assurance, Birmex
María Esther Lozano Dávila	Subdirector for the Aging Program, CENAPRECE
Tamara Mancero Bucheli	International PAHO Consultant, Communicable Diseases and Health Analysis, PAHO, Mexico
Claudia Nannei	Technical Officer, Public Health, Innovation and Intellectual Property, Essential Medicines and Health Products, WHO, Geneva
Gabriela Ortíz Solís	Director of the Adults and Elderly Health Program, CENAPRECE
Rosario Peyrot González	Administrative support for Subdirection of the Aging Program, CENAPRECE
Virginia Ramirez Martínez	Coordinator of Vaccine Lot Liberation, Cofepris
Arturo Revuelta Herrera	Director of Epidemiologic Information, DGE
Marcos L. Solis Leyva	Subdirector of Sanitary Permits, Cofepris
Guido Torelli	Administrative Officer, Innovation, Information, Evidence and Research, WHO, Geneva
Belem Torres Longoria	Chief of the Virology Department, InDRE
Ruth Velázquez Fernandez	Head of the Influenza Project, Birmex
Sonia Villaseñor Bustamante	Exportations and Private Sector Sales Manager, Birmex



# Reporte técnico de la Consulta con la Secretaría de Salud sobre los *Elementos clave para la sostenibilidad para la producción de vacuna contra influenza en el país en el marco del Plan Mundial de Preparación ante una Pandemia*



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas



Organización  
Mundial de la Salud

SALUD  
SECRETARÍA DE SALUD



## Catalogación en la Fuente, Biblioteca Sede de la OPS

Organización Panamericana de la Salud

Reporte técnico de la consulta con la Secretaría de Salud sobre los elementos clave para la sostenibilidad para la producción de vacuna contra influenza en el país en el marco del Plan Mundial de Preparación ante una Pandemia = Technical Report of consultations with the Mexican Secretary of Health on key elements of sustainability for local production of influenza vaccine within the context of global pandemic preparedness. Ciudad de México: OPS, 2016.

1. Vacunas contra la Influenza. 2. Brotes de Enfermedades. 3. Salud Global. 4. México.

ISBN 978-92-75-07453-4 (edición bilingüe)

(Clasificación NLM: WC 515)

© Organización Panamericana de la Salud, 2016.

Todos los derechos reservados.

La Organización Panamericana de la Salud dará consideración a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes deberán dirigirse al Departamento de Comunicaciones, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., EE. UU. ([www.paho.org/permissions](http://www.paho.org/permissions)).

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.



**Reporte técnico de la Consulta con  
la Secretaría de Salud de México  
sobre los *Elementos clave para  
la sostenibilidad para la producción  
de vacuna contra influenza en el  
país en el marco del Plan Mundial de  
Preparación ante una Pandemia***

**México, Diciembre 2014 - Abril 2015**



**Organización  
Panamericana  
de la Salud**



**Organización  
Mundial de la Salud**

OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

Agradecemos a la Secretaría de Salud  
de México y a la Organización Mundial de  
la Salud en la elaboración de este informe



# Índice

---

<b>I</b>	Objetivo de la consulta	6
<b>II</b>	Objetivo del reporte	10
<b>III</b>	Antecedentes	14
<b>IV</b>	Resumen de los hallazgos por componente	20
	4.1 Marco político y sistema de salud	23
	4.2 Vigilancia	26
	4.3 Comunicación	28
	4.4 Producción	28
	4.5 Aprobación y regulación del producto	29
<b>V</b>	Recomendaciones para favorecer la sostenibilidad de la producción de vacuna contra influenza en México	32
<b>VI</b>	Referencias	36
<b>VII</b>	Anexos	40
	1 Check-list de alto nivel, Elementos clave para la sostenibilidad de la producción de vacuna contra influenza en países de bajos y medianos ingresos	42
	2 Lista de personas entrevistadas y asistentes a la reunión final para la discusión del documento y las recomendaciones	48





# Objetivo de la consulta

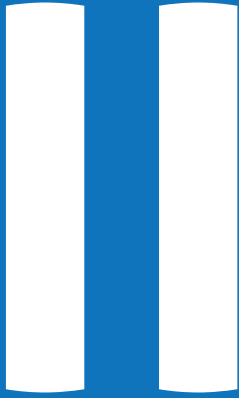


México recibió apoyo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la transferencia de tecnología y el desarrollo de capacidades para la producción local de vacuna contra influenza. En enero de 2014, una misión conjunta de la OMS, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y los Servicios de Salud de Estados Unidos (HHS) se reunió con la Secretaría de Salud de México para participar en el desarrollo de un *check-list* que pudiera ser utilizado para identificar retos para la producción sostenible de vacuna.

Entre diciembre de 2014 y marzo de 2015 se llevaron a cabo una serie de entrevistas con las diferentes partes involucradas para completar el *check-list*. Posteriormente, los resultados fueron presentados a los organismos involucrados para su consideración y discusión. Finalmente, se acordó en una serie de opciones para garantizar la producción sostenible de vacuna contra influenza en México.

Los siguientes organismos fueron consultados:

- Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE)
- Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia (CeNSIA)
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris)
- Dirección General de Epidemiología (DGE)
  - Dirección General Adjunta de Epidemiología (DGAE)
  - Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE)
- Dirección General de Promoción de la Salud (DGPS)
- Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México (Birmex)







# Objetivo del reporte



El reporte provee información sobre cada componente a las autoridades nacionales y las diferentes partes involucradas. Los cinco componentes que se incluyen son: 1) ambiente político y sistema de salud; 2) evidencia específica sobre influenza; 3) desarrollo y manufactura del producto; 4) aprobación y regulación y 5) comunicación sobre vacunación contra influenza. En el reporte se incluye una serie de opciones que refuerzan y guían la producción sostenible de vacuna contra influenza en México. Además, presenta un resumen de las discusiones y hallazgos principales de las entrevistas realizadas.





# Antecedentes



México identificó en 2006 la necesidad de promover la producción local de vacuna contra influenza para garantizar el abastecimiento de la misma, como una estrategia ante una eventual pandemia (Pablo Kuri-Morales, 2006). Tanto el Plan Nacional de Preparación, como el Plan de Acción Mundial de Vacunas contra Influenza (GAP por sus siglas en inglés) y el Reporte de Progreso Mundial 2006-2013 (World Health Organization, 2014) hacen hincapié en la importancia que tiene el desarrollo de capacidades para la producción de vacuna en países en desarrollo. Como consecuencia, desde la creación del GAP, la OMS ha dado apoyo a productores de vacunas en 14 países, incluyendo Birmex en México, para la adquisición de capacidades para producir vacuna contra influenza inactivada o viva atenuada para su población.

La 61 Asamblea Mundial de la Salud, llevada a cabo en Mayo de 2008, adoptó la estrategia global y plan de acción en salud pública, innovación y propiedad privada (GSPA-PHI); con lo que promovió el consenso general para aumentar el acceso mundial a medicamentos, vacunas y medios diagnósticos (resolución WHA61.21) (Asamblea Mundial de la Salud, 2008). El GSPA-PHI destaca los elementos necesarios para desarrollar y mejorar las capacidades en los países en desarrollo y facilitar la transferencia de tecnologías. A través de esto, apoya la legitimidad de la estrategia de la OMS de aumentar la producción de vacunas contra influenza en los países en desarrollo por medio de la transferencia de tecnologías.

La transferencia de tecnología es la ruta más efectiva para asegurar el acceso sostenible a la calidad en la producción de vacunas contra influenza en los países en desarrollo. Asimismo, la transferencia de tecnología de una entidad con un producto registrado es lo ideal; ya que reduce el riesgo del receptor y facilita la rápida aprobación de un producto fabricado localmente. Sin embargo, mientras la mayoría de los productores de vacunas de la infancia han iniciado procesos de transferencia de tecnología, pocos productores han hecho lo mismo con influenza. Dada la dificultad para asegurar una asociación exitosa para la transferencia de tecnología, el mejor acercamiento fue la contratación de los servicios de consultores independientes con experiencia en la producción de vacuna a gran escala para ayudar a los productores locales. Las limitaciones de esta opción fueron identificadas rápidamente, pues había que trabajar con diferentes estrategias para la producción de vacunas y con grados variados de capacidad para adoptar las tecnologías. En consecuencia, la OMS optó por facilitar la creación de un “hub” de tecnología, un concepto relativamente reciente en vacunas. Mientras que la transferencia de tecnología de forma tradicional es bilateral entre un donador y un receptor único, el modelo del hub permite el establecimiento del proceso completo de manufactura y permite que múltiples receptores reciban tecnología clave. Para que este mecanismo fuera exitoso, varias condiciones debían de cumplirse:

- Que la tecnología estuviera libre de patentes tanto en el sitio del hub como en el país receptor.
- Que el hub tuviera experiencia en la producción y control de calidad de acuerdo a los requerimientos de la OMS.
- Que el hub no tenga intereses comerciales en el país receptor.
- Que haya apoyo económico para la fase de desarrollo de tecnología del hub; todo esto aunado a la premisa de que se pudiera garantizar la sostenibilidad posteriormente por medio de contribuciones monetarias de los receptores actuales y futuros (Martin Friede, 2011).

Desde su creación, el hub ha sido un elemento clave para la transferencia de tecnología a productores en 14 países en desarrollo (en Brasil, China, Corea del Sur, Egipto, India, Indonesia, Irán, Kazajistán, México, Rumania, Serbia, Sudáfrica, Tailandia y Vietnam).

A través de esta iniciativa, 6 de los 14 productores de vacunas han producido lotes de vacuna pandémica, 4 han completado ensayos clínicos para vacuna pandémica, 6 han obtenido el registro para la vacuna pandémica para uso humano y 4 han recibido licencias libres de derechos para la tecnología para la producción de vacuna viva atenuada.

Para apoyar la inversión que se ha hecho para promover la producción local de vacunas, la OMS, junto con otros actores interesados, está haciendo frente a los problemas (tecnológicos, políticos, financieros y logísticos) que afectan la sostenibilidad de la producción de vacuna contra influenza en los países en desarrollo. Las complejidades y desafíos que resultan de la naturaleza multisectorial de la producción de vacuna contra influenza, requieren un acercamiento sistemático para desarrollar políticas que aseguren la sostenibilidad de la preparación contra influenza pandémica.

La sostenibilidad requiere de un acercamiento coherente y coordinado con las políticas industriales, económicas y de salud pública; apoyado por acciones conjuntas entre las diferentes partes (agencias gubernamentales, productores, instituciones internacionales multilaterales, donadores, etc.) y de forma transparente. Hay ciertas variables que no pueden ser modificadas por el gobierno o el productor; y deben tomarse en cuenta durante la planeación. Dos de ellas son el tamaño de la población y la carga de la enfermedad, éstas determinan la necesidad de vacunas y por lo tanto influyen en las políticas adoptadas por el gobierno. El Producto Interno Bruto (PIB) es otra variable que afecta las políticas de salud y de desarrollo industrial; sin embargo, el gobierno tiene la capacidad de dirigir el crecimiento económico del país por medio de su poder económico y fiscal. Por esta razón, el gobierno y los productores deben utilizar modelos y análisis con múltiples variables que les permitan tener una toma de decisiones acertadas, considerando las po-



líticas, la capacidad de producción y las implicaciones presupuestarias. Para esto, la OMS ha desarrollado un *check-list* de alto nivel (Anexo 1-Check-list de alto nivel, Elementos clave para la sostenibilidad de la producción de vacuna contra influenza en países de bajos y medianos ingresos) que puede guiar el proceso de revisión del ambiente político en el que la inversión para la producción local se lleva a cabo con el objetivo de facilitar el trabajo de los gobiernos para alcanzar coherencia en las políticas.

IV





# Resumen de los hallazgos por componente



Las discusiones se organizaron alrededor de las áreas cubiertas por el *check-list*. En la siguiente tabla se muestra que áreas de la Secretaría de Salud se relacionan directamente con cada uno de los componentes.

**Tabla 1**

Áreas relacionadas con cada componente

COMPONENTE	INSTITUCIONES RELACIONADAS
Marco político y sistema de salud	CeNSIA CENAPRECE
Evidencia específica de la influenza	DGE (DGAE e InDRE)
Desarrollo y fabricación del producto	Birmex
Aprobación y regulación del producto	Cofepris
Comunicación	CeNSIA CENAPRECE DGPS

#### 4.1 Marco político y sistema de salud

El Sistema Nacional de Salud de México está formado por las dependencias y entidades de la Administración Pública, tanto federal como local, y las instituciones privadas. La atención de la población en las instituciones públicas se subdivide en:

1. Atención otorgada por la Secretaría de Salud a la población sin derechohabiencia a través del Régimen de Protección Social en Salud (Seguro Popular) e IMSS-Prospera. Los empleados informales, desempleados y sus familias (aproximadamente 55% de la población del país) reciben atención médica en estas instituciones.

2. Atención dada por las instituciones de seguridad social a la población con derechohabencia. En éstas, los empleados formales y sus familias (aproximadamente el 45% de la población del país) recibe atención médica. El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), las fuerzas armadas (SEMAR y SEDENA) y PEMEX están incluidos.

A través del Programa de Vacunación Universal la población puede ser vacunada en cualquier institución pública sin importar su régimen de protección social en salud. La Secretaría de Salud, a través del CeNSIA, está a cargo de las actividades normativas, el establecimiento de prioridades y la coordinación sectorial. La determinación del esquema básico y la selección de grupos de riesgo son algunas de sus competencias. Estas actividades las lleva a cabo en coordinación con el Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA).

La vacunación contra influenza en México inició en 2004 con la vacunación de niños de 6 a 23 meses de edad y adultos mayores de 65 años. Actualmente, las políticas de vacunación establecen que se debe de vacunar a: niños de 6 a 59 meses, personas mayores de 60 años, trabajadores de la salud, mujeres embarazadas y personas de otros grupos de edad con factores de riesgo. La aplicación de la vacuna se registra en la Cartilla Nacional de Salud, un documento personal con validez oficial.

La vacunación contra influenza es una prioridad política y hay interés en la producción local de vacuna como un medio para garantizar el abasto suficiente a un precio bajo. Las políticas de vacunación se han elaborado en concordancia con la selección de los grupos prioritarios. El número de dosis que se compra se determina en función de la población objetivo (según los análisis de la vigilancia epidemiológica) y las recomendaciones internacionales. Los grupos se han expandido en los últimos años; de 4 millones de dosis en 2004 a aproximadamente 33 millones de dosis para la temporada 2015-2016. Sin embargo, el precio por dosis sigue siendo una amenaza para la sostenibilidad de la vacunación.

Otro punto importante es que los precios de las vacunas contra influenza son negociados en dólares. Esto representa una amenaza para la sostenibilidad de la vacunación cuando hay modificaciones en el tipo de cambio; ya que una vez que se acuerda el precio, el presupuesto se calcula en pesos (al tipo de cambio oficial del día) y el pago se realiza el día de entrega con el tipo de cambio del momento. Por esta razón, México ha insistido en que la negociación se haga en pesos.

Para asegurar precios bajos, las compras de vacunas de todo el sector salud las hace el CeNSIA de forma consolidada a través de licitaciones. La legislación favorece a los productores nacionales ya que establece que éstos deben ser considerados primero, y que posteriormente ya pueden considerarse proveedores de países con los que México tiene tratados bilaterales y por último los demás proveedores. En el proceso de licitación se considera tanto el costo de la vacuna como la calidad de la misma. En cuanto al precio, los productores nacionales son seleccionados siempre y cuando el precio de la vacuna

sea hasta 15% mayor que la ofrecida por otros proveedores. En cuanto a la calidad, la información sobre la eficacia de la vacuna y el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación es proporcionada por Cofepris.

En el caso específico de la compra de vacunas contra influenza, la Secretaría de Salud tiene un convenio de compra de vacuna plurianual (por 15 años a partir de 2008) con Birmex. En el convenio se establece que la Secretaría de Salud tiene que adquirir la vacuna a través de Birmex, con el precio máximo de referencia de acuerdo al del Fondo Rotatorio de la OPS. Dicho convenio no incluye al IMSS, ISSSTE ni demás instituciones de seguridad social (que compran aproximadamente el 50% de vacuna de la demanda nacional) sin embargo se pueden adherir a este convenio para la compra.

#### **4.1.1 Vacunación contra influenza como preparación para una pandemia**

La vacunación contra la influenza estacional es considerada parte esencial del Plan Nacional de Preparación (Dirección General de Epidemiología, 2010), el cual fue revisado después de la pandemia de 2009 y pretende ser una guía para que las diferentes organizaciones gubernamentales y civiles preparen su propio plan. En 2013 se trabajó en la revisión del plan nacional integral pero éste se encuentra en proceso de publicación.

El Plan Nacional de Preparación incluye 5 líneas de acción específicas:

- 1. Preparación y difusión.** Esta línea de acción incluye la vacunación de grupos prioritarios contra influenza estacional.
- 2. Vigilancia y detección.** Considera el Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SISVEFLU) e incluye el reporte de las cepas circulantes para apoyar la selección de cepas para la vacuna.
- 3. Reserva estratégica.** Implica 2 aspectos importantes: tener una reserva suficiente para dar atención médica (incluyendo antivirales) y aumentar progresivamente la cobertura de vacunación contra influenza estacional.
- 4. Respuesta y mitigación.** Establece que las estrategias de vacunación deben ser discutidas de forma multidisciplinaria y que se deben definir grupos prioritarios.
- 5. Investigación y desarrollo.** La línea de acción hace hincapié en la importancia del desarrollo de vacunas.

El Plan incluye un resumen de las lecciones aprendidas en la pandemia del 2009. Una de ellas, que vale la pena resaltar, fue la baja aceptación de la vacuna contra influenza entre los trabajadores de la salud; logrando una cobertura de solamente el 60%. A partir de esto, se identificó la necesidad de elaborar mejores estrategias de comunicación.

Además del Plan de Preparación Nacional, la Ley General de Salud establece que se pueden utilizar medidas extraordinarias ante una emergencia epidemiológica. En concordancia, el “Acuerdo por el que se emiten los lineamientos para autorizar la distribución o venta de lotes de productos biológicos” contempla el uso de medidas extraordinarias para acelerar el proceso de liberación de lotes (Secretaría de Salud, 2014).

México tiene un acuerdo con Estados Unidos y Canadá (North American Plan for Animal and Pandemic Influenza -NAPAPI) para apoyo multilateral en caso de una pandemia. El acuerdo incluye apoyo para la identificación de muestras, el intercambio de información y la obtención de insumos, medicamentos y vacunas. Además de que forma parte del Global Health Security Initiative (GISAG formado por el G7+México) que apoya la preparación y respuesta global para influenza pandémica entre otros temas.

## 4.2 Vigilancia

La vigilancia de influenza incluye dos componentes: la vigilancia rutinaria a través de la notificación de casos nuevos y la vigilancia centinela a través de las unidades de salud monitoras de influenza (USMI). Esta última se realiza mediante un sistema nominal especial, denominado SISVEFLU con 583 USMI distribuidas en el país. El objetivo de la vigilancia de influenza es obtener información sobre las cepas circulantes y la distribución de las mismas. Las USMI son seleccionadas con base en criterios tanto epidemiológicos como de acceso a los recursos necesarios según lo establecido en el manual de vigilancia epidemiológica (Dirección General Adjunta de Epidemiología, 2014). Para la vigilancia por laboratorio se obtienen muestras del 10% de los casos probables de influenza de pacientes ambulatorios y del 100% de los pacientes con infección respiratoria aguda grave. Simultáneamente se obtiene la información epidemiológica del caso y ésta es capturada en la Plataforma de Influenza. Las muestras tomadas son enviadas a uno de los 37 laboratorios que forman parte de la Red Nacional de Laboratorios de Influenza, en donde son procesadas utilizando PCR en tiempo real (RT-qPCR) y los resultados son capturados en la misma plataforma. Al ser una plataforma en línea, las USMI, los laboratorios y la DGE tienen acceso en tiempo real a los resultados.



Todas las pruebas que son positivas a influenza tipo A no subtípificable, A(H1N1)pdm09, A(H3N2) o B (Victoria o Yamagata) son enviadas al InDRE para aislamiento, caracterización y secuenciación. Adicionalmente, el 10% de las pruebas negativas para influenza de casos graves y defunciones son enviadas para diagnóstico diferencial a otros virus respiratorios. Los laboratorios de la red son evaluados semestralmente por el InDRE; mediante un panel de evaluación externo del desempeño para determinar si el laboratorio cuenta con la competencia técnica necesaria o si requiere capacitación.

Aproximadamente 70-80% de los reportes de vigilancia epidemiológica se reciben en tiempo; sin embargo, de acuerdo con los estándares de la DGE, lo aceptable sería 90%. Una causa común por la que se reciben los reportes de forma extemporánea es la incapacidad de mantener todos los criterios necesarios para que una USMI sea un sitio de reporte (p.e. tener una persona que se encargue exclusivamente de la vigilancia de influenza). A partir de la información recolectada se elaboran diversos reportes. Destacan el boletín semanal, el reporte por temporada, el reporte que compara el comportamiento de la enfermedad con años anteriores y el de mortalidad. El boletín semanal es publicado en la página de la DGE y es de acceso público. En los reportes por temporada se analiza la distribución de la enfermedad por sexo, edad y entidad federativa, entre otros. El reporte de mortalidad incluye información sobre las defunciones por influenza y aquellas en las que el paciente tuvo una muestra positiva para influenza pero murió por alguna otra causa. La información epidemiológica no se comparte en ninguna plataforma internacional, pero los reportes sirven para este propósito ya que quien esté interesado puede obtenerlos en internet. Adicionalmente se elaboran reportes de uso interno para guiar las políticas de salud. En el caso específico de vacunación, los datos recolectados a través del Sisveflu son presentados en el CONAVA para la adopción y modificación de las recomendaciones y estrategias.

A pesar de que el sistema de vigilancia epidemiológica es robusto y permite la identificación de tendencias, no se han realizado análisis sobre la carga de la enfermedad en el país.

La información obtenida por medio de la vigilancia virológica es capturada por el InDRE en FluNet (la plataforma que utiliza la OMS para llevar a cabo la vigilancia mundial de influenza). Adicionalmente, entre 30 y 40 cepas aisladas son enviadas al laboratorio de referencia (CDC de Estados Unidos) dos veces al año junto con la información epidemiológica correspondiente para contribuir a la formulación de la vacuna.

El sistema de vigilancia epidemiológica también se vincula con la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA) y el Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (Senasica) para la vigilancia de influenza en animales. Los casos de influenza aviar en humanos que se han presentado han sido detectados en las USMI.

### 4.3 Comunicación

La prevención de la influenza estacional se incluye dentro de la campaña de comunicación para temporada de frío. Dentro de la campaña se incluyen temas de prácticas generales para la prevención (p.e. lavado de manos, etc.) y la vacunación. Para la elaboración de la campaña, el programa de vacunación y el Grupo Técnico Interinstitucional del CONAVA desarrollan mensajes clave, los cuales son presentados al CONAVA para tener retroalimentación y posteriormente a Comunicación Social de la Secretaría de Salud, desde donde se desarrolla la campaña. Una vez terminada, ésta debe ser autorizada por el equipo de comunicación de Presidencia.

El objetivo de la campaña es la promoción de la vacunación oportuna de los grupos de riesgo e incluye el desarrollo de materiales diversos (spots de TV y radio, material impreso, y publicaciones periódicas en redes sociales, etc.) Para esto, se elabora material y mensajes específicos para el personal de salud y para la población en general. Se han llevado a cabo evaluaciones cuantitativas de las campañas; principalmente con respecto al uso de redes sociales. Sin embargo, la aceptación de la campaña y el impacto en el cambio de conductas no ha sido evaluada.

Se cuenta con un micrositio de internet que contiene información para la población y el personal de salud al que se puede entrar a través de la página de internet de las diferentes instituciones de salud.

El material, que es producido en el nivel federal, junto con el presupuesto para la impresión, es enviado al nivel local para su reproducción; limitando las modificaciones que puedan hacerse en función de las necesidades específicas y las poblaciones objetivo.

### 4.4 Producción

Para la producción de vacuna contra influenza, Birmex trabaja directamente con Sanofi-Pasteur. Estas dos compañías firmaron un contrato en 2008 por 15 años para la producción de 15 millones de dosis por año, y en paralelo se firmó un convenio para el suministro de vacuna contra influenza a México. En consecuencia, ha habido desarrollo de capacidades técnicas y transferencia de tecnología para la producción local de la vacuna (excepto para la producción del antígeno).

La capacidad máxima de producción de vacuna contra influenza en la planta en construcción de Birmex es de 60 millones de dosis por temporada. Sin embargo, ésta depende de que se finalice la construcción de la planta de producción, la cual. A pesar de que la

planta ha sido considerada casi completa, la producción de vacunas sería imposible en el estado en el que se encuentra. La situación actual fue extensamente documentada durante la misión evaluadora de la OMS que se llevó a cabo en febrero de 2015. Esta situación representa el reto más importante para la producción sostenible de vacuna en México.

Birmex ha identificado otros retos importantes para la producción de la vacuna: el precio mínimo que puede alcanzar por dosis y sus posibilidades de exportación. En cuanto al precio de la vacuna, Birmex compra el antígeno a su socio comercial, lo que determina en gran medida el precio mínimo al que puede vender la vacuna; pudiendo limitar su competitividad en precios. Con respecto a su capacidad de exportación, como resultado del convenio con Sanofi-Pasteur, Birmex se encuentra acotado a la venta de la vacuna contra influenza en el mercado nacional: no puede acceder a otros mercados sin previa autorización de su socio comercial. A pesar de que las leyes mexicanas favorecen a los productores nacionales, la misma ley permite que proveedores internacionales vendan su producto si éste es de menor precio. Esta situación puede afectar la venta de vacuna de Birmex a la Secretaría de Salud después del término del contrato plurianual de compra.

El acceso limitado a personal capacitado representa otro reto para la producción de vacunas en México. Aunque actualmente se cuenta con personal que ha recibido capacitaciones de alto nivel, una vez que se inicie la producción, esto será un factor importante a considerar. Para hacer frente a esto, Birmex está explorando la posibilidad de implementar programas de capacitación para sus empleados y personas interesadas en el campo de la producción de vacunas.

## 4.5 Aprobación y regulación del producto

La Comisión Federal contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) fue declarada como una agencia regulatoria funcional por la OMS en 2014. Como consecuencia, las prácticas regulatorias fueron armonizadas con las de la región y el mundo. Cofepris es responsable de otorgar las licencias, permisos y registros sanitarios a las plantas de producción y vacunas que son utilizados en México.

Cofepris ha dado asesoramiento técnico durante el proceso de construcción de la planta de producción de Birmex con el objetivo de acelerar el licenciamiento una vez que la planta esté completada.

Dado que la vacuna contra influenza obtiene un registro sanitario cada año, Cofepris cuenta con un procedimiento bien establecido para ello. Además del registro, todos los lotes de vacunas pasan por un proceso de liberación de lotes en el que se evalúa el 100% de ellos. También se cuenta con un proceso de liberación simplificado de lotes, el cual se

utiliza para vacunas que han estado más de 3 años en el mercado con un historial satisfactorio; pero aún no se utiliza para la vacuna de influenza con antígeno fabricado en México. Aunque este mecanismo representa una prioridad en los procesos establecidos por la Cofepris; el aumento en la demanda de vacunas contra influenza no ha sido acompañado por un crecimiento en los recursos físicos ni humanos de la Comisión, lo cual amenaza la disponibilidad de la vacuna en tiempo.

Después de la epidemia de 2009, Cofepris identificó la necesidad de cambiar los lineamientos existentes para la liberación de lotes e incluir un proceso acelerado en caso de emergencia. Estas medidas extraordinarias son apoyadas por el “Acuerdo por el que se emiten los lineamientos para autorizar la distribución o venta de lotes de productos biológicos” (Secretaría de Salud, 2014). Para que estas acciones extraordinarias sean utilizadas, debe de haber un decreto presidencial que establezca un estado de emergencia. Sin embargo, la Secretaría de Salud puede empezar con las acciones de preparación que considere pertinentes.



V



---

**Recomendaciones  
para favorecer  
la sostenibilidad de la  
producción de vacuna  
contra influenza en México**





- Evaluar las posibilidades de que el precio de la vacuna contra influenza sea pactado en pesos considerando la menor afectación de todos los involucrados.
- Explorar la posibilidad de incluir al IMSS e ISSSTE en el Acuerdo de Compra que tiene la Secretaría de Salud con Birmex.
- Socializar el Plan Nacional de Preparación ante una Posible Pandemia de Influenza actualizado.
- Dar seguimiento a las actualizaciones del NAPAPI.
- Realizar estudios de la carga de enfermedad en el país y asegurar la publicación de los resultados.
- Utilizar estudios de la carga de enfermedad en el país para guiar las políticas de vacunación (posible cambio de vacuna trivalente a cuadrivalente).
- Mantener la difusión de la información recopilada por medio de la vigilancia epidemiológica.
- Considerar la posibilidad de incluir un documento que contenga los datos de la situación actual de influenza en lenguaje apropiado para la población en general.
- Consultar con diferentes agencias internacionales sobre las prácticas exitosas de comunicación sobre vacunación.
- Fortalecer la coordinación entre las diferentes áreas de la Secretaría de Salud para el desarrollo de campañas integrales de comunicación.
- Birmex debe continuar con el desarrollo de un plan estratégico de sostenibilidad tomando en cuenta las limitaciones y riesgos que ha identificado.
- Considerar el crecimiento de las capacidades en infraestructura y recursos humanos de Cofepris de acuerdo al incremento de la demanda de vacuna para el país.
- Incrementar las capacidades técnicas del personal de Cofepris para cumplir con las necesidades de regulación de la producción y control de vacunas a través de capacitaciones específicas.

VI





# Referencias



Asamblea Mundial de la Salud. (2008). *Resoluciones y decisiones*. Ginebra. Disponible en: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA61-REC1/A61\\_REC1-sp.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA61-REC1/A61_REC1-sp.pdf)

Dirección General Adjunta de Epidemiología. (Octubre de 2014). *Manual para la vigilancia epidemiológica de influenza*. Disponible en: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig\\_epid\\_manuales/11\\_Manual\\_VE\\_Influenza\\_v1\\_1114.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig_epid_manuales/11_Manual_VE_Influenza_v1_1114.pdf)

Dirección General de Epidemiología. (2010). *Plan nacional de preparación y respuesta ante la intensificación de la influenza estacional o ante una pandemia de influenza*. Disponible en: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig\\_epid\\_manuales/Plan\\_Nal\\_Pandemia\\_Influenza.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig_epid_manuales/Plan_Nal_Pandemia_Influenza.pdf)

Martin Friede, L. P. (1 de July de 2011). WHO initiative to increase global and equitable access to influenza vaccine in the event of a pandemic: Supporting developing country production capacity through technology transfer. *Vaccine*, 29, A2-A7.

Pablo Kuri-Morales, M. B.-C.-M.-L.-C. (2006). Pandemia de influenza: la respuesta de México. *Salud pública de México*, 72-79.

Secretaría de Salud. (16 de 07 de 2014). Acuerdo por el que se emiten los lineamientos para autorizar la distribución o venta de lotes de productos biológicos. *Diario Oficial de la Federación*. Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5352631&fecha=16/07/2014](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5352631&fecha=16/07/2014)

World Health Organization. (2014). *Global Action Plan for Influenza Vaccines: Global progress report: January 2006 - September 2013*. Switzerland: World Health Organization.

VII





# Anexos

**Anexo 1**

Check-list de alto nivel, Elementos clave para la sostenibilidad de la producción de vacuna contra influenza en países de bajos y medianos ingresos

ELEMENTO DE SOSTENIBILIDAD	AGENCIA U ORGANIZACIÓN LÍDER	ESTATUS			¿REPRESENTA UN RETO EN SU CONTEXTO ESPECÍFICO?		COMENTARIOS
		EXISTE	EN PROGRESO	NO EXISTE	SÍ	NO	
<b>Marco político y sistema de salud</b> (los representantes del gobierno deben contar con la información)							
Interés político para la producción de la vacuna en el país							
Interés político en la preparación para la influenza pandémica							
Las recomendaciones internacionales en materia de influenza afectan las políticas nacionales							
Hay coherencia entre las políticas nacionales relevantes y los programas							
La vacunación contra influenza estacional y las políticas de control son desarrolladas como un medio para garantizar la preparación en caso de una pandemia y la seguridad nacional							
Se han establecido grupos prioritarios para la vacunación contra influenza estacional y esto es parte de la política de vacunación							
El precio de la vacuna no es un obstáculo para la vacunación gratuita de los grupos de riesgo							
Se cuenta con la infraestructura necesaria para las actividades de vacunación y ésta se mantiene							
Hay esfuerzos para evitar que la burocracia sea un obstáculo para la manufactura de la vacuna							



ELEMENTO DE SOSTENIBILIDAD	AGENCIA U ORGANIZACIÓN LÍDER	ESTATUS			¿REPRESENTA UN RETO EN SU CONTEXTO ESPECÍFICO?		COMENTARIOS
		EXISTE	EN PROGRESO	NO EXISTE	SÍ	NO	
Las políticas nacionales y regionales de compra y distribución promueven la producción y la adquisición de productos hechos en el país							
Existe un sistema de distribución y éste es eficiente							
Las vacunas están disponibles en los hospitales, centros de salud y farmacias							
Existen políticas para promover el desarrollo de personal local capacitado para la producción de vacunas							
Las políticas influyen en el desarrollo y tamaño de los espacios para la bio-manufactura de acuerdo a las buenas prácticas de fabricación (GMP)							
Se han establecido grupos de riesgo para influenza pandémica y estos grupos son parte del plan de preparación							
Hay un entendimiento de cómo los acuerdos multilaterales y bilaterales afectan la comercialización, importación y exportación de los productos							
<b>Influenza. Evidencia específica</b> (los representantes del gobierno deberían contar con la información a continuación)							
Existe un sistema de vigilancia virológica (sitios centinela, recursos humanos y tecnológicos)							
Reporte correcto y oportuno							

ELEMENTO DE SOSTENIBILIDAD	AGENCIA U ORGANIZACIÓN LÍDER	ESTATUS			¿REPRESENTA UN RETO EN SU CONTEXTO ESPECÍFICO?		COMENTARIOS
		EXISTE	EN PROGRESO	NO EXISTE	SÍ	NO	
El diseño del sistema de recolección de datos concuerda con los objetivos de la vigilancia							
Los reportes anuales incluyen información de vigilancia y factores de riesgo							
La información es agregada y reportada en plataformas internacionales							
Se conoce la carga de la enfermedad en el país							
Se conoce el costo-efectividad de la vacuna contra influenza estacional en los grupos a vacunar							
La información sobre el impacto de la influenza se presenta de forma que resuene en los tomadores de decisiones políticas							
<b>Comunicación para la vacunación contra influenza</b> (los representantes del gobierno deben contar con la información requerida)							
Existe una relación sólida entre todas las partes involucradas en la comunicación al público y cada uno conoce sus funciones							
Hay personal capacitado para la comunicación							
Se lleva a cabo investigación operativa y medición de los resultados de la comunicación sobre influenza							

ELEMENTO DE SOSTENIBILIDAD	AGENCIA U ORGANIZACIÓN LÍDER	ESTATUS			¿REPRESENTA UN RETO EN SU CONTEXTO ESPECÍFICO?		COMENTARIOS
		EXISTE	EN PROGRESO	NO EXISTE	SÍ	NO	
Hay mecanismos para conocer la opinión sobre las estrategias de comunicación y actualizar las estrategias de acuerdo a ellas							
La estrategia de comunicación está integrada a otras políticas (con objetivos conductuales claros para los grupos prioritarios)							
Se utilizan metodologías y herramientas sólidas junto con pericia científica							
Se evalúan regularmente las campañas públicas y se da retroalimentación a las partes involucradas							
Existe conciencia entre la población y los trabajadores de la salud de los beneficios de la vacunación contra influenza estacional							
<b>Desarrollo del producto y producción</b> (esta sección debe ser contestada por los productores locales)							
Existe un plan de trabajo basado en el análisis de los costos de producción, precio del producto y retorno de la inversión							
Las utilidades son confiables y estables							
Se planea la reinversión para investigación y desarrollo (RD) de una parte de las ganancias							

ELEMENTO DE SOSTENIBILIDAD	AGENCIA U ORGANIZACIÓN LÍDER	ESTATUS			¿REPRESENTA UN RETO EN SU CONTEXTO ESPECÍFICO?		COMENTARIOS
		EXISTE	EN PROGRESO	NO EXISTE	SÍ	NO	
Hay una cadena de abastecimiento confiable para todos los componentes							
La tecnología es seleccionada con base en el análisis de costo-beneficio respecto a la inversión original, los costos de operación, tiempo de comercialización y aprobación del producto							
Se manufactura más de un producto en las instalaciones							
Hay acceso a, y retención de personal capacitado							
Cumple con buenas prácticas de fabricación (GMP) y está certificado en esto							
Se cuenta con personal capacitado para el diseño e implementación de ensayos clínicos para vacunas							
Existe un sistema para monitorear los efectos adversos posteriores a la comercialización							
Se cuenta con facilidades con animales para la conducción de estudios preclínicos y éstas funcionan bajo GMP							
Hay alianzas con entidades públicas o privadas para la obtención de conocimiento y tecnología, la conducción de ensayos clínicos, la vigilancia post-comercialización y distribución de producto							

ELEMENTO DE SOSTENIBILIDAD	AGENCIA U ORGANIZACIÓN LÍDER	ESTATUS			¿REPRESENTA UN RETO EN SU CONTEXTO ESPECÍFICO?		COMENTARIOS
		EXISTE	EN PROGRESO	NO EXISTE	SÍ	NO	
Participan en redes de productores o asociaciones para intercambiar experiencias, participar en entrenamientos, etc.							
<b>Aprobación del producto y regulaciones</b> (esta sección la responde los representantes de la agencia regulatoria)							
La agencia nacional regulatoria (ANR) es "funcional" de acuerdo los términos de precalificación de la OMS							
Existe una relación de trabajo efectiva entre la ANR y los manufactureros							
Los manufactureros conocen los requerimientos regulatorios para la producción en el país							
Los manufactureros conocen los requisitos para someter un dossier para precalificación a la OMS							
Las aprobaciones regulatorias de la región son armónicas e integrales							

**Anexo 2.**

Lista de personas entrevistadas y asistentes a la reunión final para la discusión del documento y las recomendaciones

NOMBRE	ÁREA
Jose Antonio Aguirre Güemez	Vinculación Operativa, CeNSIA
Gisela Barrera Badillo	Jefa del Laboratorio de Virus Respiratorios, InDRE
Jose Bugarin Gonzales	Director de Control de Calidad, Birmex
Emilia Cain Harari	Oficial de Enlace entre la Secretaría de Salud con OPS/OMS, México
Beatriz Calderón Cruz	Jefa del Departamento de Análisis de Información Epidemiológica, DGE
Veronica Carrion Falcon	Directora del Programa de Atención a la Salud de la Infancia y la Adolescencia, CeNSIA
Jenny Maribel Cortés Ibáñez	Jefa del Departamento de Vinculación Operativa Institucional, CeNSIA
César Misael Gómez Altamirano	Subdirector del Consejo Nacional de Vacunación, CeNSIA
Luis Guillermo Francisco Ibarra Ponce de León	Director General, Birmex
María Eugenia Jiménez Corona	Directora General Adjunta, DGE
Ljubica Latinovic	Subdirectora de Capacitación, DGPS
Irma López Martínez	Directora de Diagnóstico y Referencia, InDRE
Angélica López Sotelo	Directora General Adjunta de Control y Aseguramiento de la Calidad, Birmex
María Esther Lozano Dávila	Subdirectora de Atención al Envejecimiento, CENAPRECE
Tamara Mancero Bucheli	Consultor Internacional, Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud, OPS/OMS, México
Claudia Nannei	Oficial Técnico, Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual, Medicamentos Esenciales y Productos de Salud, OMS, Ginebra
Gabriela Ortiz Solís	Directora del Programa de Salud en el Adulto y el Anciano, CENAPRECE
Rosario Peyrot Gonzáles	Apoyo Administrativo de la Subdirección de Atención al Envejecimiento, CENAPRECE
Virginia Ramirez Martínez	Coordinadora de Liberación de Lotes de Vacunas, Cofepri
Arturo Revuelta Herrera	Director de Información Epidemiológica, DGE
Marcos L. Solis Leyva	Subdirector Ejecutivo de Licencias Sanitarias, Cofepri
Guido Torelli	Oficial Administrativo, Innovación, Información, Evidencia e Investigación, OMS, Ginebra
Belem Torres Longoria	Jefa del Departamento de Virología, InDRE
Ruth Velázquez Fernandez	Titular del Proyecto de Influenza, Birmex
Sonia Villaseñor Bustamante	Gerente de Exportaciones y Ventas Sector Privado, Birmex