

Reformando el ecosistema de I&D para las enfermedades desatendidas, enfermedades infecciosas emergentes y la salud materna

MENSAJES CLAVE

- Largos plazos, altas tasas de deserción y los altos costos de la investigación y el desarrollo (I&D) en la salud global son barreras para llevar nuevos medicamentos, vacunas y diagnósticos al mercado.
- Varias innovaciones prometedoras en el ecosistema de I&D podrían ayudar a superar estos problemas, acelerando el descubrimiento y el desarrollo de nuevas tecnologías para la salud.
- La inteligencia artificial puede reducir los tiempos de descubrimiento a menos de un año y los costos en un factor de hasta 50, mientras que las redes de ensayos clínicos y el intercambio de datos de control pueden reducir los costos de los ensayos entre un 40% y un 60%.
- La armonización regulatoria puede reducir los tiempos de aprobación a 1 o 2 años.
- Los procesos de producción de ARNm optimizados pueden reducir los costos de los bienes en aproximadamente un 60%
- La ampliación generalizada de estas innovaciones podría transformar el panorama mundial de I&D en salud y acelerar el progreso en la lucha contra una variedad de enfermedades desatendidas, enfermedades infecciosas emergentes y condiciones de salud materna.

INTRODUCCIÓN

Los largos plazos, las altas tasas de deserción y los altos costos de la I&D en salud global están impidiendo el desarrollo de nuevas tecnologías sanitarias para las enfermedades desatendidas (ENs), las enfermedades infecciosas emergentes (EIDs) y la salud materna (SM). Este **Informe de Políticas** sintetiza los hallazgos clave de un nuevo análisis que examina las innovaciones en seis dominios clave del ecosistema de I&D que podrían ayudar a abordar estas barreras (Figura 1).¹ El análisis se basó en conocimientos y datos de:

- Dos **talleres** con más de 30 actores políticos de alto nivel involucrados en la formulación de políticas de I&D en salud global, con una fuerte representación de países de ingresos bajos y medianos (PIBM)
- **Entrevistas con informantes clave** con más de 60 expertos de todo el mundo, incluidos académicos, agencias de salud y desarrollo, compañías farmacéuticas, financiadores de investigaciones, reguladores, asociaciones de desarrollo de productos, organizaciones no gubernamentales, fundaciones y alianzas regionales.
- **Consultas regionales** con más de 60 partes interesadas en África, Asia y América Latina
- **Una revisión y síntesis** de la literatura.

Figura 1. Seis dimensiones clave del ecosistema de I&D que están experimentando cambios importantes



Para cada una de las seis áreas de innovación, este informe resume los **beneficios** de la innovación, los **desafíos potenciales** y las **recomendaciones para la reforma de políticas**.

1. APLICANDO INTELIGENCIA ARTIFICIAL AL DESARROLLO DE PRODUCTOS

BENEFICIOS

La inteligencia artificial (IA) ya está transformando el ecosistema mundial de I&D en salud, incluso acelerando el descubrimiento de fármacos. El tiempo estándar para detectar, identificar y validar las moléculas es de 3 a 5 años; Con la IA, la fase de descubrimiento se puede acortar a menos de 12 meses.² Hay ejemplos de herramientas de IA que han reducido los costos de descubrimiento en un factor de hasta 50.³ Las herramientas de IA pueden mejorar la detección y, por tanto, la calidad de los candidatos, lo que lleva a un menor desgaste durante la fase clínica. Las plataformas de IA desempeñan un papel valioso en la reutilización de medicamentos y en la identificación de terapias combinadas.

DESAFÍOS

Si se implementa de manera desigual, la IA podría aumentar las desigualdades entre los países de ingresos bajos y medianos y los países de altos ingresos (PIA). Los investigadores de los países de ingresos bajos y medianos han pedido que se realicen investigaciones sobre la IA basadas en contextos locales para determinar estrategias localmente relevantes para su desarrollo y uso. La mayor parte de los datos que se utilizan en las herramientas de IA provienen de países de ingresos altos, y hay muy pocos datos sobre el uso de la IA para la I&D de ENs.

RECOMENDACIONES DE REFORMA

1. **Aprovechar las sustanciales eficiencias y beneficios de la IA en el descubrimiento de fármacos y la investigación preclínica:** los financiadores de I&D en salud global deberían aumentar su inversión en empresas basadas en IA.
2. **Ampliar el uso de la IA para la preparación ante epidemias y pandemias:** utilizar herramientas de IA para predecir las estructuras de las proteínas de los patógenos prioritarios en un intento coordinado de crear una biblioteca de vacunas.
3. **Evaluar y aprovechar aún más el potencial de la IA en la investigación clínica:** el uso de la IA en la predicción de los resultados de los ensayos clínicos, por ejemplo, puede generar ahorros de costos.
4. **Permitir que los países de ingresos bajos y medianos participen significativamente en la I&D impulsada por la IA y desarrollen sus respectivas capacidades y conocimientos:** sin esa participación, las desigualdades existentes en la salud mundial se ampliarán.
5. **Fortalecer significativamente los marcos regulatorios existentes para la IA en la salud global.**

2. INNOVACIONES EN LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

BENEFICIOS

Las innovaciones tecnológicas, los diseños de ensayos innovadores y las redes de ensayos están transformando la realización de ensayos clínicos. Los ensayos clínicos digitales (DCTs) pueden reducir los costos de los ensayos, los plazos y la cantidad de pacientes necesarios en un ensayo y pueden mejorar el reclutamiento y la retención de participantes. Los ensayos de plataforma pueden acortar la duración de los ensayos, evaluar más tratamientos por ensayo, reducir el número de pacientes necesarios por ensayo y aumentar la proporción de programas que reconocen con precisión un tratamiento eficaz. Las redes de ensayos clínicos pueden impulsar la eficiencia al utilizar sitios existentes en lugar de crear otros nuevos, reclutar pacientes de manera más rápida y confiable y reducir la cantidad de pacientes necesarios al compartir grupos de control con otros ensayos.

DESAFÍOS

Las DCTs se han realizado principalmente en países de ingresos altos y no está claro si los hallazgos pueden generalizarse a los países de ingresos bajos y medianos. La capacidad para realizar ensayos tradicionales esta actualmente limitada en muchos PIBM, y existen barreras para implementar innovaciones en ensayos en estos entornos (por ejemplo, la alta complejidad de los ensayos de plataformas y el mantenimiento de la calidad y la privacidad de los datos en los DCTs).

RECOMENDACIONES DE REFORMA

1. **Los financiadores y agencias de investigación deben apoyar esfuerzos sostenidos para construir redes de ensayos clínicos que tengan la capacidad de adoptar enfoques innovadores, aprovechando las capacidades ya creadas.**
2. **La adopción de pruebas de plataformas y otros protocolos maestros en entornos de bajos recursos requerirá que las agencias de financiación, las juntas de revisión institucional, las juntas de seguridad de datos y los reguladores se familiaricen con estos diseños.** A medida que los diseños de ensayos innovadores se generalizan en los países de ingresos bajos y medianos, es necesario compartir las lecciones operativas para poder superar los obstáculos a la implementación y adoptar las mejores prácticas.

3. CREACIÓN DE CAPACIDAD DE FABRICACIÓN EN LOS PIMB

BENEFICIOS

Desarrollar la capacidad de los países de ingresos bajos y medianos para fabricar tecnologías sanitarias ha adquirido una nueva urgencia: dicha capacidad garantizaría que en la próxima epidemia o pandemia en estos países puedan fabricar ellos mismos contramedidas médicas en lugar de depender de donaciones de los países de altos ingresos. La fabricación tradicional es costosa, y las instalaciones de fabricación modulares innovadoras ocupan menos espacio, lo que reduce los costos de capital. Los procesos de producción optimizados para las tecnologías de ARNm tienen costos operativos mucho más bajos debido a los altos rendimientos, el uso reducido de reactivos y el diseño eficiente; los ahorros podrían reducir los costos de producción de vacunas de ARNm a 0.5 dólares estadounidenses por dosis.⁴ Estos procesos también ofrecen (i) flexibilidad para pasar rápidamente de la fabricación de una vacuna a otra, (ii) producción escalable y (iii) integración del desarrollo de productos con la fabricación a gran escala.

DESAFÍOS

Los sitios modulares de ARNm ofrecen beneficios sustanciales en comparación con la fabricación tradicional, aún es necesario probar todo su potencial para los países de ingresos bajos y medianos en los próximos años. Y hay varios desafíos financieros, políticos y técnicos que deben abordarse para crear mercados sostenibles y una demanda local.

RECOMENDACIONES DE REFORMA

1. **Los donantes deben apoyar la creación de capacidad manufacturera en los países de ingresos bajos y medianos a largo plazo.** Desarrollando esa capacidad es parte de la planificación de modelos comerciales sostenibles y de crear una demanda en el mercado para la inmunización sistemática. Las agencias donantes deberían subsidiar la fabricación en las regiones de PIBM y garantizar las adquisiciones de los fabricantes de PIBM para crear mercados sostenibles. Deberían asumir compromisos financieros y establecer objetivos de compra concretos para permitir la creación de una producción sostenible en estas regiones.
2. **Los países de ingresos bajos y medianos también deberían comprometerse a comprar productos fabricados por ellos mismos,** por ejemplo mediante acuerdos de compra anticipada, para ayudar a crear mercados sostenibles.
3. **Es necesario aprovechar los beneficios de los procesos de producción de ARNm optimizados y la producción modular.** Estos enfoques de producción pueden establecerse más rápidamente y producir vacunas a un costo mucho menor que los enfoques convencionales. Sin embargo, aún es necesario resolver los problemas de la cadena de suministro (por ejemplo, con reactivos y otros insumos).
4. **La construcción de sitios de producción basados en ARNm debe continuar, se necesita una fabricación diversificada para permitir la producción de productos autorizados existentes en todas las regiones, incluidas vacunas, medicamentos y diagnósticos de rutina sin ARNm.** Desarrollando esta capacidad también requerirá un mayor enfoque en la transferencia de tecnología, los acuerdos de licencia y el intercambio de propiedad intelectual (PI).

4. ACELERAR LAS REFORMAS REGULATORIAS

BENEFICIOS

Tres conjuntos de reformas regulatorias han ayudado a acelerar la introducción de herramientas de salud nuevas, efectivas y con calidad garantizada en los PIBMs. El primero es la armonización y dependencia regulatoria. El segundo es fortalecer la capacidad regulatoria regional y nacional. En tercer lugar, la pandemia de COVID-19 desencadenó una serie de reformas regulatorias, como asesoramiento y revisión científicos rápidos (por ejemplo, en Europa, dicho asesoramiento y revisión se redujeron de 40 a 70 días a 20 días), revisiones continuas y aceleraciones. autorización de comercialización.

DESAFÍOS

Los países que no tienen capacidad para cumplir la gama de funciones regulatorias necesarias a menudo también carecen de legislación para confiar en ellas. Además, la implementación de la dependencia a menudo se realiza de manera deficiente. Todavía existe una colaboración insuficiente entre las autoridades reguladoras nacionales (ANR).

RECOMENDACIONES DE REFORMA

1. **Las brechas de capacidad regulatoria deben abordarse de manera gradual y estratégica.** Los países de ingresos bajos y medianos deberían evaluar sus sistemas regulatorios actuales utilizando la herramienta de evaluación comparativa de el WHO⁵ y asignar más fondos a estos sistemas. Los países de altos ingresos deberían proporcionar apoyo técnico y financiero a las ANR y a las agencias reguladoras regionales para garantizar que estas agencias puedan desempeñar eficazmente funciones regulatorias básicas. Las asociaciones entre las autoridades reguladoras de los países de ingresos altos y de los países de ingresos bajos y medianos, como el hermanamiento o las evaluaciones conjuntas, también serán fundamentales para crear capacidad y lograr mejoras en la eficiencia. Los países de ingresos bajos y medianos con ANR más avanzadas deberían apoyar a los países menos avanzados.
2. **Cualquier esfuerzo por fortalecer la capacidad manufacturera debe ir acompañado de inversiones en sistemas regulatorios.**
3. **WHO precalificación (PQ) de medicamentos se introdujo en un momento en que los sistemas regulatorios eran muy débiles, pero esta situación ha cambiado hasta cierto punto;** El sistema PQ de el WHO todavía es necesario, debería haber más flexibilidad.

5. MEJORAR LA FINANCIACIÓN DE LA I&D PARA ND, EID Y MH

BENEFICIOS

Se han utilizado varios mecanismos para mejorar la financiación del desarrollo de productos para ND, EID y MH y cerrar la brecha de financiación. En Estados Unidos, el priority review voucher (PRV), introducido en 2007, otorgó más de 60 bonos hasta 2024, contribuyendo al desarrollo de nuevos medicamentos para enfermedades de ND, como Chagas y tuberculosis.⁶ Los vales estadounidenses se vendieron por 100 millones de dólares cada uno, creando un incentivo financiero sustancial, aunque insuficiente, para los promotores. Volume guarantees han desempeñado un papel importante a la hora de crear incentivos suficientes para fabricar productos sanitarios; por ejemplo, una garantía de volumen en 2012 para la producción de la vacuna pentavalente por parte de un productor del India generó ahorros sustanciales de costos para Gavi, la Alianza para las Vacunas. Una mayor financiación interna de la I&D por parte de los países de ingresos bajos y medianos generaría grandes beneficios económicos y para la salud.

DESAFÍOS

Todavía hay muy poca financiación para I&D para las ND, las EID y las MH. La financiación de I&D para las ND alcanzó un máximo de 4.6 mil millones de dólares en 2018, pero ha seguido una tendencia a la baja desde entonces (a 3.9 mil millones de dólares en 2022).⁷ La financiación para I&D de EID ha aumentado sustancialmente, pero el aumento se debió principalmente a la pandemia de COVID-19. La financiación para I&D en salud sexual y reproductiva creció de 2018 a 2021 (por un total de 593 millones de dólares en 2021), solo una pequeña parte de esta financiación se destinó a herramientas de MH y la proporción disminuyó con el tiempo. Ha habido un aumento reciente en la financiación nacional de los países de ingresos bajos y medios para I&D para las NDs, las EIDs y la MH, el monto absoluto sigue siendo muy pequeño.

RECOMENDACIONES DE REFORMA

1. **Debería crearse una PRV en Europa, auspiciada por la Agencia Europea de Medicamentos.** Un bono de la Unión Europea (UE) proporcionaría un incentivo adicional de entre 100 y 200 millones de dólares, lo que, según los inversores, sería un estímulo significativo.⁸ La introducción del bono podría tener un impacto sustancial, especialmente si forma parte de una estrategia más amplia para la investigación de enfermedades desatendidas y se integra con otros mecanismos de la UE, como el Programa de Medicamentos Prioritarios.
2. **Las garantías de volumen deberían seguir siendo un mecanismo clave para promover el acceso a nuevas herramientas de salud.**
3. **En lugar de centrarse en proyectos de investigación individuales, como ensayos clínicos individuales, los financiadores de I&D también deben invertir en el ecosistema de investigación subyacente.** Un enfoque que abarque todo el sistema incluiría inversiones en infraestructura de ensayos clínicos, capacidades de descubrimiento e investigación preclínica y fabricación local.
4. **Los gobiernos de países de ingresos bajos y medianos necesitan aumentar su propia financiación para I&D en salud.** Esto será importante para avanzar en el desarrollo de productos para NDs, EIDs y MH.
5. **El ecosistema general de I&D mejoraría si se establecieran prioridades regionales más sólidas y se crearan centros regionales y subregionales para ensayos clínicos, sistemas regulatorios y fabricación de productos.**

6. INNOVACIONES EN SALUD NUEVAS E INFRAUTILIZADAS: TECNOLOGÍAS BASADAS EN ARNm Y ANTICUERPOS MONOCLONALES

BENEFICIOS

Las plataformas de ARNm son adecuadas para la velocidad y son muy versátiles, lo que supone una gran ventaja, especialmente durante las pandemias. En comparación con la fabricación convencional de vacunas y productos terapéuticos, el proceso de producción de ARNm es más simple y tiene menos pasos, por lo que los rendimientos de la producción son menos variables, la producción es mucho más rápida y las instalaciones pueden ser más pequeñas. Los anticuerpos monoclonales (mAbs) han alcanzado la mayoría de edad en la medicina clínica y en los últimos 30 años se han autorizado más de 100 productos de anticuerpos monoclonales para tratar, prevenir y curar enfermedades no transmisibles. Sin embargo, sólo se autorizaron siete mAb para enfermedades infecciosas.

DESAFÍOS

Las posibilidades de desarrollar vacunas de ARNm contra algunos patógenos son bajas, por ejemplo, contra bacterias y parásitos con estructuras complicadas que pueden evadir el sistema inmunológico. Sin embargo, los candidatos a ARNm para enfermedades de NDs críticas, como la tuberculosis y la malaria, se encuentran en la fase clínica de desarrollo. Los mAbs tienen un potencial sustancial, hay muy poca investigación y desarrollo sobre mAb dirigidos a NDs, EIDs y MH. La producción de mAbs es compleja y costosa, y la disponibilidad y la asequibilidad son dos de las mayores barreras que impiden el acceso global a los mAbs.

RECOMENDACIONES DE REFORMA

1. **Dado que las plataformas de ARNm tienen ventajas comparativas significativas sobre las tecnologías más tradicionales, se deben aumentar las inversiones en tecnologías de ARNm para NDs, EIDs y MH.**
2. **Es fundamental que los países de ingresos bajos y medianos puedan producir sus propias tecnologías de ARNm.** La comunidad sanitaria mundial necesita apoyar la capacidad de producción de ARNm en los países de ingresos bajos y medianos. Los titulares de patentes de muchos de los insumos de producción necesarios para el ARNm se encuentran en su mayoría en países de ingresos altos, lo que contribuye a las brechas de equidad existentes. Para abordar esta barrera se requiere una combinación de un mayor intercambio de propiedad intelectual y acuerdos de transferencia de tecnología.
3. **Se necesitan nuevos enfoques para reducir los costos de producción de mAb**, por ejemplo, vinculando las discusiones sobre el desarrollo de capacidad de fabricación de ARNm con la producción de mAbs en los países de ingresos bajos y medianos.
4. **No hay ningún ejemplo de mAbs ampliados en los países de ingresos bajos y medianos, sin embargo, hemos visto con las terapias antirretrovirales que es posible introducir medicamentos costosos de una manera relativamente rápida y ver que los costos caen rápidamente.** Se cree que se está desarrollando un mAb de bajo costo para el virus respiratorio sincitial (RSV) que podría servir como un producto para que la comunidad global se una.
5. **Es necesario seguir evaluando los argumentos a favor del uso de mAbs en los países de ingresos bajos y medianos.** Desde una perspectiva de equidad, es necesario impulsar con fuerza el desarrollo, la producción y el uso de mAbs en los países de ingresos bajos y medianos y generar evidencia sobre la eficacia y la rentabilidad en diferentes entornos.

CONCLUSIÓN

Se están llevando a cabo cambios e innovaciones clave en seis dominios principales del ecosistema de I&D para NDs, EIDs y MH, que tienen un gran potencial para acelerar la I&D, reducir sus costos y reducir las tasas de deserción (Figura 2). Los cambios en el ecosistema también podrían reducir los costos de fabricación y acelerar la aprobación regulatoria. Brindando nuevos productos al mercado a un ritmo más rápido y a menor costo también podría ayudar a aliviar las presiones financieras sobre los financiadores de la salud global, tanto en las etapas iniciales como posteriores.

Las inversiones en I&D para los países de ingresos bajos y medios deben estar impulsadas por las prioridades en materia de enfermedades y salud que estas naciones y regiones han establecido por sí misma. Los cambios identificados anteriormente deben vincularse con esas prioridades si queremos avanzar en la dirección de la equidad. Esos cambios en la I&D deben ir acompañados de una mayor implicación por parte de los países de ingresos bajos y medios y de mayores inversiones por parte de los gobiernos de esos países, así como del sector privado y de los actores de la industria.

Figura 2. Posibles ganancias de eficiencia a partir de cambios en el ecosistema de I&D



1. El análisis completo y la evidencia que lo respalda se encuentran en <https://centerforpolicyimpact.org/wp-content/uploads/sites/18/2024/05/reforming-research-and-development-ecosystem-final.pdf>. Fue realizado por investigadores de Open Consultants, Berlín, Alemania (Marco Schäferhoff); El Centro para el Impacto de las Políticas en Salud Global, Duke University, Durham, Carolina del Norte, EE.UU. (Gavin Yamey, Osundu Ogbuoji, Ayodamope Fawole, Armand Zimmerman, Ipchita Bharali, Ernesto J. Ortiz); la Universidad de KwaZulu-Natal, Durban, Sudáfrica (Mosa Moshabela); y Universidad de Pekín, Beijing, China (Ming Xu); y por un consultor independiente de salud global (Shingai Machingaidze). Este trabajo fue financiado por una subvención de la Fundación Bill y Melinda Gates.
2. Véa, por ejemplo, Zhavoronkov A, Ivanenkov YA, Aliper A, et al. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nat Biotechnol* 2019;37:1038–1040. Hay ejemplos adicionales en el informe completo (referencia 1).
3. Por ejemplo, con el objetivo de desarrollar una nueva vacuna para *N. gonorrhoeae* resistente a los antibióticos, la empresa de biotecnología EVAXION utilizó su modelo de descubrimiento de antígenos de IA EDEN (Efficacy Discriminating Educated Network) para examinar miles de proteínas de múltiples cepas de *N. gonorrhoeae*, identificando rápidamente proteínas candidatas para su vacuna candidata. Se estima que los costos totales del descubrimiento de fármacos y las fases preclínicas ascendieron a alrededor de 215.000 dólares, una fracción del costo de los estudios de detección tradicionales.
4. Rybicki EP. First WHO/MPP mRNA technology transfer programme meeting. *Lancet Microbe* 2023;4:e564–e566.
5. <https://www.who.int/tools/global-benchmarking-tools>
6. See <https://sites.fuqua.duke.edu/priorityreviewvoucher> and <https://sites.fuqua.duke.edu/priorityreviewvoucher/awarded>
7. <https://policy-cures-website-assets.s3.ap-southeast-2.amazonaws.com/wp-content/uploads/2024/01/08035109/2023-Neglected-Disease-G-FINDER-report.pdf>
8. Ridley DB, Sánchez AC. Introduction of European priority review vouchers to encourage development of new medicines for neglected diseases. *Lancet* 2010;376:922–7.