

PROYECTO DE CREACIÓN DE UN BANCO REGIONAL DE ANTÍGENOS DE FIEBRE AFTOSA DE COSALFA

1. JUSTIFICATIVA

Los países de las Américas han acordado establecer y ejecutar acciones a nivel de sus programas nacionales para la eliminación de fiebre aftosa del continente, y se han dado como marco el Programa Hemisférico de Erradicación de Fiebre Aftosa - PHEFA. Dos planes de acción han sido elaborados, el primero ejecutado entre el 1988 – 2009, y el segundo actualmente en ejecución del 2011 al 2020. La meta es llegar al 2020 con todos los territorios de Américas sin circulación viral en todas las poblaciones susceptibles, con evidencias comprobadas con base en las normativas de reconocimiento internacional de zonas y países libres. Se tiene como meta proteger y preservar todas las poblaciones animales que tienen la condición de libre sin vacunación, y paralelamente ir suspendiendo progresivamente la vacunación sistemática en aquellas poblaciones que presenten condiciones favorables de viabilidad, con base en estudios de riesgo nacionales y regionales y a esquemas de prevención sostenibles financiera y operativamente.

Importantes avances se han obtenido a través de la ejecución del PHEFA. Se ha preservado la condición de libre sin vacunación (sobre 170 millones de bovinos) de las Regiones de Norte América, Meso América y Caribe; en países como Chile, Guyana, Guyana Francesa, y territorios de Argentina, Brasil, y Colombia, habiéndose agregado en los últimos años a este grupo territorios de Argentina, Bolivia y Perú. Asimismo, se ha logrado obtener cerca del 85% de las poblaciones de Sudamérica (300 millones de bovinos aproximadamente) en condiciones de libres con vacunación, fundamentalmente gracias a la ejecución efectiva de campañas sistemáticas y obligatorias de vacunación, asistidas por el control de movimiento de ganado. Por otro lado, se han obtenido drásticas reducciones de la incidencia de casos clínicos de fiebre aftosa en Sudamérica, teniendo territorios donde hace más de 10 años no se reportan episodios clínicos de la enfermedad, llegando hoy día a tener en forma inédita un lapso de tiempo de más de año y medio sin reportes de detección de episodios clínicos de la enfermedad en toda Sudamérica.

Importantes desafíos surgen producto de avances obtenidos en la situación sanitaria regional ya descrita, con miras al cumplimiento de las metas del PHEFA para 2020. Entre ellas está la consolidación de las zonas libres ya obtenidas, y la preservación de las mismas, en particular las sin vacunación, en vista de los altos riesgos que implica la alta susceptibilidad de estas poblaciones. Las epidemias de fiebre aftosa del Reino Unido del 2001 y 2007, Japón en el 2000 y 2010 y Corea del Sur en el 2010, son claros ejemplos del aumento de la vulnerabilidad de poblaciones sin vacunación, aún en países, dos de ellos islas con servicios veterinarios consolidados y dos de ellos territorios insulares. Como lecciones aprendidas de estas epidemias están el dramático impacto económico y socio político que ocasionó a estos países, así como el significativo aumento del riesgo de transmisión global de este agente, aún en condiciones de aislamiento y mecanismos de prevención de alto

padrón técnico, que demuestra la alta vulnerabilidad de los sistemas de producción con especies susceptibles a nivel global.

Por otra parte, las zonas libres con vacunación presentan también complejos desafíos en su meta de a) consolidar la situación sanitaria de libre con vacunación, como ejemplo Paraguay donde se volvieron a detectar focos de la enfermedad en 2011, lo que es indicativo que aún existe riesgo de circulación viral y b) avanzar al estatus de libre sin vacunación donde sobre el 80% de los territorios libres con vacunación no se detecta enfermedad por más de 10 años, con las correspondientes dificultades de mantener, en parte de los territorios, a los ganaderos interesados por mantener altas coberturas de vacunación en ausencia prolongada de focos. Asimismo, empieza a aumentar la presión a nivel político para que se introduzcan cambios significativos en los programas nacionales, que tiendan a racionalizar los esquemas de vacunación acorde a la mejora sanitaria obtenida, tendiendo a la obtención del estatus de libre sin vacunación suspendiendo las campañas masivas. Estas iniciativas contrastan con la evidencia que aún persisten zonas con riesgo de circulación viral, donde aún no se alcanzan las condiciones para cortar la condición endémica epidémica de la enfermedad por debilidades de los programas nacionales como es el caso de Venezuela. Asimismo, como lección aprendida debe considerarse la experiencia del retiro de la vacunación a fines de la década del 90 en el Cono Sur y el posterior surgimiento de las epidemias de fiebre aftosa del 2000-2001 en Argentina y Uruguay, que obligó en ambos países a volver a la vacunación sistemática hasta hoy día.

Las consideraciones anteriores son claramente indicativas de la necesidad de establecer una estrategia coordinada de forma de hacer frente a estos desafíos, que en resumen apuntan a que en el corto plazo se deberán tomar importantes decisiones regionales: a) en el ámbito de la prevención de poblaciones que están libres sin vacunación, en particular frente a la eventual aparición de brotes por cepas exóticas al continente; b) en el cambio en las campañas sistemáticas de vacunación hacia vacunaciones estratégicas y hacia el retiro programado de la vacunación con el consecuente aumento de poblaciones susceptibles, frente a la persistencia de factores de riesgo intrarregionales de fuentes de infección activas; c) la inviabilidad político-económica existente en la región del uso del sacrificio sanitario masivo como estrategia única para enfrentar brotes de la enfermedad en zonas de alta susceptibilidad poblacional; y d) el destino y uso posterior de la actual capacidad de producción de vacunas en la región frente al potencial retiro de la vacunación sistemática.

Dentro de las necesidades de decisiones estratégicas descritas por el PHEFA (componente 8.6) está la creación, operación y gerencia de reservas estratégicas de inmunógenos para hacer frente a emergencias, a través de bancos de vacunas y antígenos que permitan asegurar disponibilidad efectiva y de calidad, de estos insumos críticos para enfrentar brotes de enfermedad en particular en poblaciones de alta susceptibilidad sea esta tanto para cepas exóticas como históricamente originarias del continente. En este sentido existe un amplio consenso sobre la urgencia de establecer los mecanismos y acuerdos para la creación a la brevedad posible de bancos de vacunas y antígenos sobre la base de una visión y objetivos regionales. De hecho ya hay establecidos bancos de vacunas y antígenos en la región (Banco de vacuna de fiebre aftosa de América del Norte entre Canadá, México y Estados Unidos, y Banco de Argentina), pero se requiere disponer de mayores capacidades para cubrir todo el espectro y cuantía de necesidades de toda la región.

En el COHEFA 12 se resolvió solicitar a COSALFA rever el tema del manejo de cepas de fiebre aftosa exóticas al continente con vista en la creación de reservas estratégicas de inmunógenos para estas cepas. Durante la COSALFA 40, y en forma previa en el Seminario Internacional, se analizó la necesidad de la creación de un Banco Regional de Vacunas y Antígenos, y se acordó a través de la Resolución Nro 1 solicitar a PANAFTOSA con el apoyo de especialistas de los países la preparación de una propuesta técnica para establecer las bases

técnico administrativas de la creación del banco regional. El presente documento es una versión preliminar para consideración de los miembros de 41ª COSALFA y describe el contenido principal que debe tener el proyecto, tal como sugerido por el grupo de expertos convocado por PANAFTOSA para elaborar la propuesta solicitada por la 40ª COSALFA. Se consideró conveniente que al inicio el banco almacenara antígenos congelados y un volumen a definir de vacunas formuladas. De esta manera se apoyaría la retirada programada de la vacunación sistemática así como se daría un período a la industria productora de vacunas para adecuarse al nuevo escenario.

2. OBJETIVO

Desarrollar y mantener un banco de antígenos e inicialmente inmunobiológicos, que permita asegurar la disponibilidad efectiva de dichos insumos para la contención primaria de situaciones de emergencia ante brotes de fiebre aftosa en poblaciones de alta susceptibilidad en la región.

3. ASPECTOS LEGALES

3.1 NORMA APLICABLE

- Normas y recomendaciones internacionales (OIE, OMC, OPS/OMS, etc)
- Normas nacionales
- Marco normativo de la OPS- PANAFTOSA
- Instrumentos constitutivos del Banco: Convenio intergubernamental; Addendum;
- Resoluciones decisorias y recomendaciones de los órganos de la organización.

3.2 INSTRUMENTOS JURÍDICOS DE CONSTITUCIÓN Y FUNCIONAMIENTO DEL BANCO¹

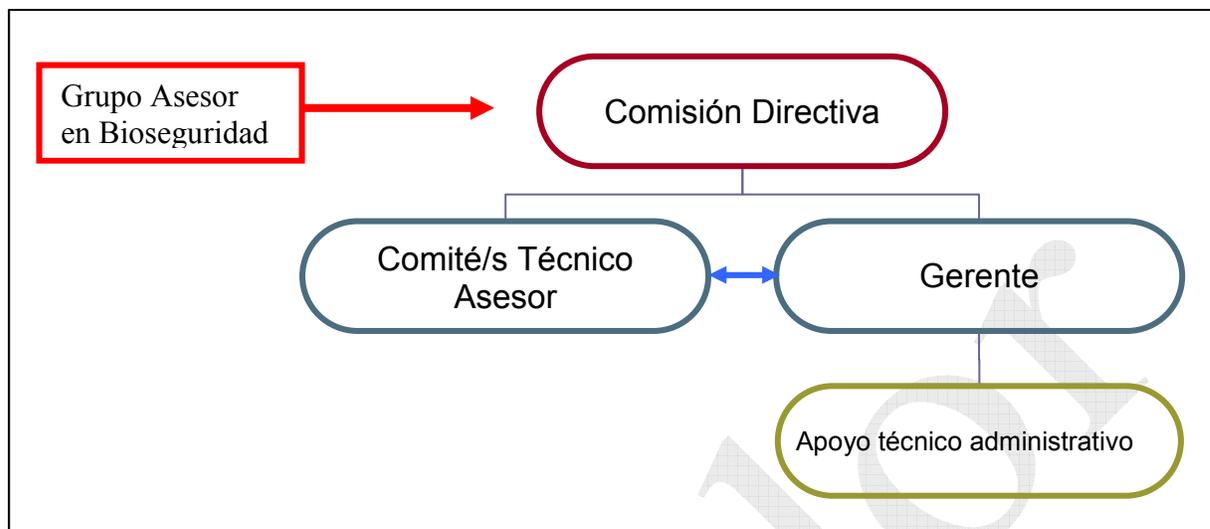
- Convenio o Acuerdo intergubernamental celebrado por los Gobiernos de los Estados miembros de la COSALFA y la OPS representada por PANAFTOSA.
- Reglamento interno de organización y funcionamiento del Banco.
- Manuales de procedimiento de contratación de bienes y servicios (incluye selección de proveedores) de acuerdo a las normas del país Sede.
- Otros Procedimientos a crearse para la gestión de financiación del Banco.

3.3 ESTRUCTURA ORGÁNICA Y GOBERNANZA (esta sección está siendo revisada por la oficina Legal de OPS)

- Comisión Directiva: Autoridad máxima del Banco.
- Gerencia de Coordinación y Administración
- Comité Técnico Asesor: grupo de expertos (puede ser subdividido en sub comités de acuerdo a los temas que se crea conveniente)
- Comité de Bioseguridad

¹ Los Gobiernos comparecen y suscriben el Convenio como partes, en forma individual. Lo ideal sería que la totalidad de los países miembros de la COSALFA, fuesen parte del Convenio. No obstante ello, no existiría impedimento, para que los suscriptores del mismo no fuesen la totalidad, o inclusive, participen otros países que no pertenezcan a la COSALFA.

Figura 1. Estructura propuesta para Banvaco



GOBERNANZA

3.3.1 **COMISIÓN DIRECTIVA:** Autoridad máxima del Banco, integrada por los Jefes de los Servicios Veterinarios y un representante del sector ganadero de países miembros de la COSALFA y el Director del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa-PANAFTOSA. La Comisión funcionará con 6 miembros representantes de la COSALFA (el Director del PANAFTOSA; 4 representantes oficiales y 1 representante del sector privado), designados por ésta, en sesión ordinaria o extraordinaria. Está prevista la alternancia de los representantes oficiales y del sector privado por mecanismo a ser definido.

Funciones de la Comisión Directiva

- Establecer las normas internas de funcionamiento de la comisión directiva
- Formular las políticas de instalación y funcionamiento del Banco.
- Aprobar el presupuesto de instalación y funcionamiento del Banco
- Aprobar los planes operativos anuales.
- Aprobar el presupuesto anual.
- Definir los lineamientos técnicos de acción para la administración del Banco.
- Aprobar los contratos de bienes y servicios.
- Definir las políticas de coordinación y cooperación con organismos nacionales, regionales e internacionales públicos y privados relacionados con el objetivo del Banco (bancos similares oficiales o privados; laboratorios, entre otros)
- Aprobar las especificaciones técnicas para el registro, gestión; almacenamiento; condiciones de las instalaciones de los depósitos, fabricación y transporte de inmunobiológicos.
- Establecer convenios con otros bancos de antígenos/vacuna, con otras instituciones y/o países.
- Aprobar el reglamento de funcionamiento de los órganos del Banco.
- Aprobar la designación de integrantes del Comité Técnico Asesor, propuestos por los países miembros en coordinación con PANAFTOSA.

3.3.2 GERENCIA DE COORDINACIÓN Y ADMINISTRACIÓN: dirigida por un Gerente Ejecutivo designado por PANAFTOSA y presentado en reunión ordinaria de COSALFA.

Funciones de la Gerencia

- Elaborar y proponer el reglamento interno de funcionamiento de los órganos del Banco.
- Dirigir y coordinar las actividades del personal de apoyo para el funcionamiento del Banco.
- Implementar las directrices impartidas por la Comisión Directiva.
- Elaborar, proponer y coordinar un plan de auditorías internas y externas y mantener archivos de resultados de misiones de auditoría a establecimientos elaboradores y lista de proveedores autorizados
- Mantener archivos con información de control de calidad de antígenos
- Mantener archivos de manuales de producción, formulación y envases.
- Mantener inventarios/colecciones de cepas y antígenos industriales y los respectivos bancos de sueros de bovinos vacunados con las cepas homólogas
- Mantener actualizada la lista de cepas prioritarias a nivel regional y global
- Realizar la solicitud de propuestas de producción
- Estudiar y negociar los contratos en coordinación con la Comisión Directiva.
- Emitir órdenes de producción
- Aprobar lote industrial de antígeno
- Verificar a intervalos regulares la calidad del antígeno concentrado/ultracongelado
- Aprobar las vacunas formuladas
- Mantener inventario y provisión de insumos para uso en vacunación de emergencia (caravana de identificación de animales vacunados, materiales para vacunación, materiales para refrigeración, logística de transporte de la vacuna, monitoreo de temperatura durante transporte)
- Proveer kits diagnóstico para dar seguimiento al proceso de vacunación.
- Elaborar y proponer para aprobación de la Comisión Directiva, un manual de procedimiento que establezca el mecanismo de funcionamiento de Banco, en caso de emergencia
- Participar en las reuniones de la comisión directiva y del comité técnico

3.3.3 COMITÉ/S TÉCNICO: integrado por 6 expertos especialistas en las áreas de diagnóstico, producción y control de calidad de vacunas antiaftosa, registro y evaluación técnica de biológicos, epidemiología, análisis/determinación de vulnerabilidad en el contexto regional, atención de emergencias. Se contempla la posibilidad de que existan dos comités técnicos o sub-comités por temas para asesorar en las diferentes áreas (son cuerpos consultivos de la Comisión Directiva y de la Gerencia del Banvaco).

Funciones del Comité Técnico

- Realizar un monitoreo periódico de cepas actuantes a nivel global con particular énfasis en aquellas que por algún motivo tengan la potencialidad de ser introducidas en nuestra región

- Realizar estudios constantes de vulnerabilidad de la región/países y prever la posible ocurrencia de emergencias por determinados tipos de cepas
- Asesorar a la Comisión Directiva en relación a las cepas virales prioritarias para ser incluidas en el Banvaco.
- Mantener actualizado el conocimiento sobre producción de vacunas y tipo de formulaciones más adecuadas para atender emergencias de acuerdo a las estrategias previstas por los países
- Asesorar a la Comisión Directiva y a la Gerencia del Banco en los procesos de diagnóstico, producción y control de calidad de vacunas antiaftosa.
- Proponer las especificaciones técnicas requeridas para la adquisición de antígenos, así como para las instalaciones de establecimientos de fabricación y almacenamiento y para el transporte de dichos materiales.
- Evaluar y proponer el registro del material inmunobiológico
- Definir los requisitos a ser cumplidos por la industria proveedora de inmunógenos al Banvaco, de acuerdo a los avances metodológicos que surjan.
- Definir los niveles de calidad requeridos por los antígenos inactivados y concentrados y el tipo de prueba que será utilizado para verificar la calidad, de acuerdo a la información actualizada existente.
- Proponer planes y programas regionales para la atención de Emergencias por brotes de fiebre aftosa, de acuerdo a las normas y recomendaciones internacionales y normas nacionales.
- Programar y proponer simulacros de emergencia sanitaria a nivel regional.
- Coordinar las necesidades y logística de distribución de vacunas, en caso de emergencia, con las autoridades competentes del o los países afectados.
- Asesorar a la Comisión Directiva y a la Gerencia de Coordinación y Administración, en relación a: número de dosis de cada cepa viral a ser mantenida en la reserva estratégica; informar la respuesta esperada a la aplicación del inmunógeno (velocidad de desarrollo de inmunidad, duración de inmunidad); tipo de envase y etiquetas a ser usadas para entrega del inmunógeno; insumos necesarios para despacho y aplicación de la vacuna que deben estar disponibles para uso en casos de emergencia; procedimientos de despacho del inmunógeno en casos de emergencia; medios de transporte; mecanismos de reposición de antígenos y otros insumos utilizados para atención de emergencia; seguimiento a animales vacunados (aplicación de DIVA test, beneficios).

3.4 RESPONSABILIDADES DE LOS PAÍSES MIEMBROS DEL BANVACO

- Cumplir con las previsiones del convenio constitutivo, y resoluciones, procedimientos e instructivos dispuestos al amparo del mismo.
- Adecuar la normativa nacional, a las disposiciones citadas precedentemente, en caso de corresponder.
- Cumplir con el pago de aportes, en tiempo y forma oportuna.
- Desarrollar el Programa Nacional de vigilancia de fiebre aftosa y cumplir con el mismo.
- Contar con un programa nacional y manual de procedimiento emergencial de fiebre aftosa.
- Reportar oportunamente ante la comisión directiva y el comité técnico las situaciones de riesgo de introducción del virus de fiebre aftosa en el país o en la región.

3.5 RESPONSABILIDADES DE LA OPS-PANAFTOSA²

- Administrar los recursos materiales de acuerdo al programa anual de actividades del Banvaco y el presupuesto correspondiente, aprobado por la COSALFA en sesión ordinaria o extraordinaria.
- Dar asistencia técnica y logística, a través de las representaciones de OPS ubicadas en los países miembros y especialmente a través de la oficina localizada en el país Sede del Banvaco.
- Brindar las facilidades y ventajas de la organización institucional y operativa, para la administración de recursos aportados por los países miembros y/o de otras fuentes que financiamiento.
- Dar cumplimiento a las actividades que le correspondan, de acuerdo a los programas operativos acordados con la Comisión Directiva.
- Administrar los recursos financieros aportados por los países y los provenientes de otras fuentes, de acuerdo al presupuesto anual.
- Contratar, bajo las normas de la OPS y de común acuerdo con La Comisión Directiva, el personal, bienes y servicios necesarios para el funcionamiento de la Gerencia de Coordinación y Administración permanente, de la Comisión Directiva y del/ los Comités asesores, sujeto a disponibilidad de recursos del Banvaco.

3.5.1 COSTOS: para cubrir los costos administrativos y técnicos de los proyectos financiados por recursos externos, la OPS retendrá un%. La OPS no retendrá porcentajes sobre los aportes que realizan directamente los gobiernos.

3.6 FINANCIAMIENTO DEL BANVACO

La creación y mantenimiento del Banco y de sus actividades será financiada por las siguientes fuentes de recursos:

- Aporte de los países: previsto en el presupuesto nacional de cada país
- Aportes voluntarios del Sector Privado ganadero, industrial, agronegocio, etc.
- Donaciones de instituciones públicas o privadas.
- Proyectos de cooperación y/o financiamiento no reembolsables auspiciados por organismos o agencias nacionales o internacionales o instituciones privadas.

3.7 REQUISITOS DE ACCESO Y FUNCIONAMIENTO DEL BANVACO

3.7.1 REQUISITOS PARA ACCESO A USO DEL BANCO:

- El banco podrá ser utilizado por los países de la región, que cumplan con los requisitos de admisión establecidos, al momento de la emergencia, independientemente de la suscripción del convenio intergubernamental de constitución del banco.
- Para acceder a la disponibilidad de vacunas, el país deberá cumplir con los siguientes requisitos:
 - a) haber dispuesto una partida específica en el presupuesto nacional, para cubrir la cuota destinada al Banvaco, o presentar garantía de pago de la cuota anual correspondiente;

² Todos los aspectos relacionados a PANAFTOSA/OPS deberán ser previamente evaluados por la oficina Legal de OPS.

- b) Haber designado un referente a nivel nacional, como nexo y enlace entre las autoridades nacionales y el Banvaco, para la ejecución de las actividades coordinadas;
- c) Contar con un Programa de vigilancia nacional para enfermedades vesiculares y con un Plan y Manual de Contingencia de fiebre aftosa a nivel nacional, actualizado;
- d) los países que no hayan suscrito el convenio constitutivo del Banvaco, deberán adherirse al mismo y cumplir con las obligaciones respectivas.

3.7.2 APORTES DE LA MEMBRESIA: Los países miembros realizarán un aporte integrado por los siguientes conceptos:

- a) un monto fijo anual de U\$S, para cubrir los gastos de administración del Banvaco y
- b) un monto determinado (pagadero por única vez o en cuotas), para cubrir los costos de adquisición de antígenos y otros insumos y mantenimiento de los mismos en el Banvaco, en las cantidades necesarias para cubrir las eventuales emergencias. Este monto varía dependiendo del número de cepas a ser incluidas en el banco y el volumen de cada una de ellas.

3.7.3 DE LA COMISIÓN DIRECTIVA:

- La Comisión Directiva, deberá seleccionar mediante un procedimiento competitivo de contratación, los laboratorios fabricantes de antígenos y formulación de vacunas y centros de almacenamiento de los mismos que se determinen, de acuerdo a las necesidades de la región.
- La Comisión Directiva, a través de la OPS, tendrá la facultad de transferir a título gratuito u oneroso a países de la región no miembros y a países extra región, dosis de vacunas y antígenos, siempre que estén cubiertas las necesidades de los países miembros, de acuerdo a las normas nacionales e internacionales vigentes.
- La Sede Central del Banvaco, se ubicará en la República Federativa del Brasil, en el lugar que disponga la OPS, y contará con el apoyo de las representaciones de OPS en los países miembros.

3.7.4 DE LOS PROVEEDORES:

Los inmunobiológicos, los centros de almacenamiento, formulación y producción de los mismos, serán proveídos por laboratorios públicos o privados, ubicados en cualquier punto de la región, de acuerdo a las especificaciones técnicas establecidas en los pliegos de condiciones para la contratación de dichos bienes y servicios. Para cada antígeno considerado deberán contratarse al menos 2 laboratorios proveedores, ubicados estratégicamente en la región.

3.8 ADHESIONES

- Los Gobiernos de los países miembros y la OPS acuerdan promover la adhesión de los países de la región que no han suscrito el presente convenio.
- Los países de la región que no hayan suscrito el convenio constitutivo del Banvaco, podrán adherirse al mismo cumpliendo con las obligaciones respectivas.

3.9 ENTRADA EN VIGOR

El presente Convenio entrará en vigor, cuando la totalidad de los países suscriptores, incorporen el mismo a los respectivos derechos positivos nacionales.

4. ASPECTOS TÉCNICOS

4.1 REQUISITOS PARA ESTABLECIMIENTOS PROVEEDORES DE ANTÍGENOS

Considerando las diferencias existentes en las normativas en vigencia en la región, los requisitos técnicos de bioseguridad y GMP deberán ser armonizados a nivel regional y los establecimientos auditados por una comisión regional de expertos en el tema.

- Instalaciones: los establecimientos deberán contar con estructura adecuada, bioseguridad NB 4 OIE y condiciones para producir antígenos y vacunas para fiebre aftosa atendiendo normas internacionales de buenas prácticas de fabricación (GMP).
- Bioseguridad y GMP: para calificar como proveedor de antígenos al Banvaco, el establecimiento elaborador deberá demostrar que atiende los requisitos de NB 4 OIE y GMP definidos por el banco.

4.2 SELECCIÓN DE ANTÍGENOS VACUNALES

El comité técnico es responsable por recomendar las cepas virales que deben ser incluidas en el Banvaco. En colaboración con la gerencia del Banco serán realizadas las pruebas de vaccine matching cuyos resultados juntamente con la información epidemiológica disponible y la capacidad del virus para adaptación a producción industrial servirán de antecedentes para la elección de la/las cepas más convenientes para incluir en el Banvaco.

NOTA: PANAFTOSA promoverá la armonización de la metodología para pruebas de vaccine matching en la región y sus criterios de interpretación.

4.3 REQUISITOS DE CALIDAD DE LOS ANTÍGENOS Y VACUNAS

4.3.1 SUBSTRATO CELULAR PARA REPLICACIÓN VIRAL

La replicación viral será realizada utilizando la línea celular BHK. Los medios de origen rumiante utilizados para crecimiento celular deben ser de países con riesgo negligible de BSE. Los controles y cuidados contemplados en GMP serán aplicados a las semillas celulares y otros insumos relacionados al crecimiento y mantenimiento de cultivos celulares.

4.3.2 SEMILLA VIRAL

- La comisión directiva del Banvaco adquiere y autoriza la entrega de semilla viral al elaborador del antígeno.
- La comisión directiva del Banvaco autoriza la adquisición y entrega a la gerencia de los reactivos específicos necesarios para el control de calidad de las semillas virales seleccionadas.

- La industria recibirá del Banvaco la información del tipo y volumen de antígeno viral necesario. Deberá comprobarse la capacidad de la cepa para adaptación a producción industrial y el mantenimiento de sus características antigénicas una vez que la cepa esté adaptada a producción industrial.

4.3.3 SUSPENSIONES DE ANTÍGENO INACTIVADO

- Las suspensiones de antígeno serán preparadas por replicación de la semilla viral en células BHK, siguiendo GMP.
- El proceso de inactivación será realizado con inactivante de primer orden (BEI), doble inactivación con cambio de reactor.
- Cinética de inactivación validada para cada cepa y realizada en cada tanque de producción
- El proceso de inactivación será verificado a través de pruebas para investigación de virus activo residual validado e incluyendo el uso de cultivos celulares con sensibilidad comprobada para el virus de fiebre.
- El antígeno debe ser purificado hasta el grado de garantizar un producto final compatible con pruebas de DIVA y concentrado hasta un nivel que permita un almacenamiento a largo plazo de manera económica.
- La suspensión de antígeno usado para formular una partida de vacuna deberá ser homogénea y provenir de un único tanque para el proceso de envasado del lote de antígeno a ser incluido en el banco.
- Solo se aceptarán lotes de antígeno con volumen suficiente para formular partidas de vacuna que contengan > 2 millones de dosis de vacuna oleosa.
- El volumen de cada dosis de vacuna será de 2 o 3 mL.

4.3.4 CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE ANTÍGENOS INACTIVADOS

- Los antígenos inactivados serán concentrados, distribuidos en recipientes adecuados y conservados en vapor de nitrógeno líquido dentro de tanques con características específicas para garantizar temperatura ultra baja.
- El proceso de congelamiento utilizado por el elaborador del antígeno deberá garantizar la calidad del antígeno durante ciclos de congelado y descongelado.
- Los recipientes conteniendo el antígeno congelado y las muestras de retención deberán tener identificación indeleble resistente a bajas temperaturas.
- El volumen de cada antígeno a ser incluido en el banco deberá atender las necesidades de vacuna de emergencia definidas por la Comisión Directiva.
- Junto a los recipientes mayores, se almacenarán criotubos con volúmenes menores de antígeno (variando en volumen y cantidad dependiendo de la finalidad) a ser usados para verificación de la calidad durante el periodo de validez del material almacenado.
- Los tanques de nitrógeno donde se mantengan los recipientes de antígeno congelado deberán estar ubicados en una sala independiente, con presión positiva, aire filtrado a través de filtros HEPA y monitoreada en forma permanente (24h/7).

4.3.5 CONTROLES DE CALIDAD DEL ANTÍGENO

- Los fabricantes proveedores de antígeno deberán contar con procesos validados para controlar la calidad del antígeno durante el proceso de producción/inactivación.
- Serán controlados la esterilidad, inocuidad, identidad, pureza y masa antigénica entre otros.
- Los controles serán realizados de rutina por el fabricante y siempre que considerado conveniente por la autoridad oficial.
- Durante el almacenamiento y por todo el período de validez del antígeno, serán realizados testes para verificar el contenido de masa antigénica como mínimo una vez por año.

4.3.6 FORMULACIÓN DE VACUNAS

- Se propone que las vacunas sean de formulación oleosa de tipo simple o doble, con el agregado o no de saponina. El tipo y la calidad de los adyuvantes utilizados deberá atender las especificaciones del pliego de licitación.
- Otro tipo de formulación/adyuvante podrá ser solicitado a criterio de la Comisión Directiva.
- El volumen de la dosis de vacuna será especificado en el pliego de licitación pudiendo variar entre 2 o 3 mL.
- Solo se aceptarán partidas de vacuna que contengan > 2 millones de dosis.
- La concentración de antígeno/dosis de vacuna de emergencia atenderá la especificación del pliego de licitación.

4.3.7 ENVASADO DE VACUNAS

- El recipiente utilizado para envasar las vacunas de emergencia será de tipo plástico, translúcido y con lacre tipo flip-off.
- El tamaño del recipiente deberá ser adecuado para contener como mínimo 100 dosis de vacuna.
- El etiquetado de los frascos será realizado con etiqueta de papel resistente al agua y pegada al frasco luego del envasado de la vacuna por medio de maquinaria específica para este fin.
- El número de etiquetas a ser imprimidas será igual al número de dosis de vacunas solicitadas (printed machine).
- El modelo de las etiquetas (incluyendo los idiomas a ser utilizados) será propuesto por el grupo técnico asesor a la Comisión Directiva.

4.3.8 CONTROL DE CALIDAD DE LAS VACUNAS

Considerando las diferencias existentes en las reglas de decisión aplicadas por los países para controlar la potencia y pureza de las vacunas para fiebre aftosa, se requiere en primera instancia realizar la armonización de los criterios de calidad a ser exigidos para productos que ingresen al Banvaco. PANAFTOSA con la colaboración del Grupo Técnico Asesor definirá los criterios y armonizará los mismos entre los laboratorios de los países.

- Todos los testes de calidad de las vacunas serán supervisados/realizados por el Banvaco.

- Será controlado entre otros: composición antigénica, adyuvantes, inocuidad, esterilidad, potencia, pureza, estabilidad de la emulsión, volumen de dosis.
- Los testes de inocuidad son realizados sobre el antígeno concentrado antes de este ingresar al banco.
- Una vez formulada y envasada la vacuna, se realizan testes de esterilidad antes de su liberación para uso en campo.
- A criterio de la Comisión Directiva, la vacuna puede ser disponibilizada antes de concluir el estudio de esterilidad.
- Los testes de pureza serán realizados en vacunas experimentales formuladas con el mismo antígeno al momento de su producción y durante el período de almacenamiento.
- Testes de pureza pueden también ser realizados sobre la vacuna final liberada para uso en campo, en paralelo a la aplicación de la misma para contener emergencias.
- Los testes de potencia serán realizados en vacunas experimentales formuladas con el mismo antígeno al momento de su producción y durante el período de almacenamiento, siguiendo la misma formulación descrita en los procedimientos estándares del contrato.
- La potencia podrá también ser verificada en la vacuna final concomitantemente a su aplicación en campo.
- Los costos de los testes de inocuidad, esterilidad, pureza y potencia serán de responsabilidad del proveedor.
- Los niveles de potencia y pureza a ser exigidos y sus respectivas pruebas de verificación y criterios de aceptación serán especificados en el pliego de licitación.
- El plazo de estabilidad y validez de las vacunas formuladas deberá ser definido con pruebas piloto a ser realizadas con vacunas experimentales formuladas con los antígenos concentrados y ultra congelados. Hasta tanto las pruebas de estabilidad estén finalizadas, se deberá definir un período de validez mínimo en caso de ser necesario su uso.
- Es responsabilidad de la Gerencia del Banvaco diseñar y coordinar los experimentos necesarios para determinar la estabilidad y validez de los diferentes productos.

4.4 NÚMERO DE DOSIS DE ANTIGENO A SER INCLUIDAS EN EL BANVACO

El volumen de dosis que se propone en este documento consideró la finalidad del Banco de proporcionar la cantidad suficiente y efectiva de vacuna, necesaria para la contención primaria de focos de fiebre aftosa que puedan ocurrir en zonas que no practican la vacunación.

4.4.1 SUPUESTOS

- El volumen de dosis del banco fue estimado a partir de un supuesto escenario emergencial ante la detección de casos de la enfermedad, para su utilización en vacunaciones perifocales o en áreas de emergencia o zonas de contención que el Servicio Veterinario establezca.
- La vacunación, en este caso, será complementaria de otras medidas que se tomen para la contención del caso, como el sacrificio sanitario, la zonificación, la cuarentena, etc.

- Se estima que en la gran mayoría de los casos se realizarán como mínimo dos rondas de vacunación en la población expuesta pudiendo incluir otras especies susceptibles distintas al bovino presentes en áreas perifocales.
- Si el país decide el establecimiento de una zona de contención, se prevé que el banco suministre la vacuna que se aplique dentro de la misma.
- Por lo tanto es importante señalar que el banco está diseñado para la contención primaria del brote, y no prevé el suministro de dosis por fuera de las áreas emergenciales como así tampoco la provisión de vacunas en los casos en que se vuelva necesaria la aplicación de campañas sistemáticas cuando no se logre erradicar rápidamente la enfermedad.

4.4.2 DIMENSIÓN DEL BANVACO

- El Grupo Técnico hizo una aproximación a la cantidad de vacuna necesaria para atender una emergencia a los fines de poder realizar una primera estimación de costos de implementación inicial del Banvaco.
- Para esta estimación se ha considerado la ocurrencia de un caso en una zona con una densidad mediana o alta de bovinos, debido a cepas para las cuales se tiene experiencia en la región (serotipos A, O y C) detectado precozmente, y considerando la aplicación de vacuna en áreas perifocales en bovinos y eventualmente en otras especies susceptibles, así como en los bovinos que se encuentran en la zona de contención. En todos los casos se prevé la aplicación de dos dosis por animal.
- Para el cálculo de la cantidad de animales involucrados en estas zonas, se tomaron en cuenta algunos antecedentes de aplicación de zonificaciones en emergencias ocurridas en países de Sudamérica y la densidad promedio de las áreas ganaderas en base a información suministrada por los Servicios Veterinarios Oficiales a nivel de la primera unidad administrativa de los países.
- En ese sentido, se estimó la implementación de una zona de contención con un radio de 50 km, considerando algunos antecedentes regionales, así como las recomendaciones del Código Terrestre de la OIE y la magnitud de la operación requerida para implementar acciones en esta zona. Las estimaciones obtenidas indican que la población bovina en estas zonas, con densidades bovinas medias a altas, fluctúan entre los 500.000 a 700.000 animales.
- En una visión conservadora, como mencionado, en principio se prevé la aplicación de doble vacunación para lograr niveles de protección sólidos.
- Además se deben considerar las vacunaciones adicionales que se pueden realizar en las áreas perifocales (tanto de bovinos como de otras especies susceptibles) así como la reserva de vacuna que debería permanecer disponible por un tiempo prudencial luego de controlada la situación, las pérdidas normales de dosis que se dan en el uso, etc.
- En el contexto mencionado la cantidad mínima para cada situación emergencial de un país se podría prever en alrededor de 2,5 millones de dosis de cada cepa vacunal.
- Cabe señalar que el escenario epidemiológico mínimo adicionalmente debe considerar la eventualidad que una reaparición de la enfermedad se presente en más de un país al mismo tiempo, lo que duplicaría o triplicaría esa estimación de necesidad.
- Debe también considerarse el impacto que tendría en el tamaño del banco la ocurrencia de una emergencia en zonas cercanas a la frontera, que hagan necesaria la provisión preventiva de vacuna a más de un país al mismo tiempo.

- Considerando los dos puntos anteriores se prevé que como mínimo el Banvaco debería almacenar 5-10 millones de dosis de antígeno por cada cepa para una intervención primaria de emergencia. El volumen de dosis deberá ser definido con más detalle después de consulta con la comisión directiva y asesores técnicos.
- Esta dimensión no consideró aspectos de vulnerabilidad de los territorios, los cuales deberán ser evaluados por los equipos técnicos de los países, con información actualizada.

NOTA: el escenario que se previó en esta estimación supone que la atención de la emergencia será realizada de acuerdo a los manuales vigentes, con equipos emergenciales adecuados a la magnitud del evento, que la provisión de vacuna se realizará en la manera apropiada, y que la misma genera la protección adecuada contra el virus actuante, entre otros aspectos. En el caso de cepas históricamente consideradas extra continentales se requiere de estudios adicionales para llegar a una aproximación del volumen. En la actualidad no existe experiencia práctica en la región y los escenarios de introducción y difusión de estas cepas se prevén muy diferentes.

4.5 ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE DE VACUNAS

- El laboratorio elaborador de la vacuna es responsable por su correcto almacenamiento.
- El laboratorio elaborador de la vacuna en coordinación con el Comité Técnico Asesor es responsable por el transporte y entrega del producto en el país que solicita la vacuna.
- El elaborador de la vacuna es responsable por mantener la cadena de frío durante el transporte del biológico.

4.6 REGISTRO DE LA VACUNA DEL BANVACO EN LOS PAÍSES MIEMBROS

- Para el registro de la vacuna del Banvaco, es necesario previamente haber armonizado a nivel regional las normas de producción y control de calidad de vacunas para fiebre aftosa.
- El Grupo Técnico Asesor en coordinación con PANAFTOSA definirá los criterios de producción y control de calidad y armonizará los mismos entre los laboratorios de los países.
- Cada laboratorio productor que aplique para ser proveedor del Banvaco deberá presentar un dossier que será evaluado por el servicio oficial del país donde está instalado, para verificar que atiende los requisitos armonizados para registro de productos del Banvaco.
- Una vez se compruebe que el laboratorio productor atiende los requisitos el mismo podrá encaminar el dossier a la Gerencia del Banvaco para análisis y posteriormente enviarlo a los otros países miembros del Banvaco para registro del producto.

5. AUDITORÍAS A PROVEEDORES Y PAÍSES MIEMBROS DEL BANCO

En un escenario regional con estatus libre de fiebre aftosa sin vacunación, se requiere minimizar el riesgo de escape de virus de los laboratorios así como asegurar que todos los servicios nacionales cuentan con estructura de equipos emergenciales y manuales de atención de emergencias debidamente implementados y actualizados.

5.1 LABORATORIOS

- El Banvaco debe asegurar que las actividades a ser desarrolladas por los proveedores de antígenos y vacunas, y los laboratorios de diagnóstico y control de calidad que prestan servicio al banco, no representen un riesgo para el estatus sanitario de la región.
- Todas las actividades que requieran el uso de virus de fiebre aftosa infeccioso deben ser realizadas en instalaciones con nivel de bioseguridad 4 OIE.
- Las plantas elaboradoras de antígenos y vacunas deben tener implementado sistemas de buenas prácticas de fabricación (GMP).
- Es necesario crear una Comisión Regional formada por expertos de los países que poseen plantas elaboradoras de vacuna para auditar las instalaciones donde se realizan actividades con virus de fiebre aftosa.
- Esta Comisión de Expertos se reportará directamente a la Comisión Directiva, al director de PANAFTOSA y a los CVOs de los países miembros del Banvaco, asesorando sobre la conveniencia o no de autorizar la planta de fabricación.
- Esta Comisión de Expertos tiene la responsabilidad de elaborar una lista de los establecimientos autorizados a proveer antígenos y vacunas al Banvaco.
- Solamente los laboratorios incluidos en la lista mencionada podrán presentarse a las licitaciones para compra de antígenos realizadas por el Banvaco.
- PANAFTOSA en consulta con los países elaborará las bases normativas y término de referencia para la constitución y funcionamiento de la Comisión Regional de Expertos encargados de realizar auditorías de bioseguridad.

5.2 SERVICIOS NACIONALES DE CAMPO

- El Banvaco debe asegurar que los países miembros elaboraron su Plan nacional y cuentan con Manual de Contingencia a nivel nacional actualizado.
- Es necesario crear un Grupo Regional de expertos de los países para auditar los servicios veterinarios y verificar la existencia e implementación de los manuales de contingencia y otros asuntos relacionados a la preparación para prevención y atención de emergencias de fiebre aftosa.

6. CONTRATOS PARA COMPRA DE ANTÍGENOS

Los contratos serán establecidos únicamente con industrias que posean los requisitos para establecimientos que operan con virus de fiebre aftosa definidos por el Banvaco. Los contratos deben contemplar como mínimo:

- condiciones para la provisión del subtipo viral especificado en forma inactivada y concentrada con la calidad y el volumen requerido.
- entrega de la semilla maestra del subtipo viral y el suero hiperinmune homólogo.
- entrega de muestra de la semilla maestra de línea celular usada para producir el antígeno.
- condiciones para almacenamiento seguro de los antígenos y las vacunas
- entrega de muestras del antígeno inactivado para control de calidad
- garantía para la rápida formulación, producción, envase, etiquetado y distribución de vacunas
- condiciones para almacenamiento seguro de las cepas infecciosas. Inventario, seguridad y rastreabilidad

7. LOCALIZACIÓN E INSTALACIONES

Banvaco requiere el apoyo de laboratorio/s de diagnóstico y control de calidad de vacunas (pruebas in vitro e in vivo) con instalaciones de tipo NB 4 OIE para realizar las pruebas de caracterización, selección y vaccine matching de cepas virales y el control de calidad de las vacunas.

- La/las bases físicas donde se almacenen los antígenos del Banvaco deben estar en un lugar geográfico seguro, no propenso a desastres naturales (terremotos, inundaciones, huracanes, etc), de fácil acceso a aeropuertos y carreteras principales y de preferencia, próximo a la localización de plantas de formulación de vacuna.
- Las instalaciones físicas para almacenamiento de los antígenos congelados deberán permitir el ingreso de vehículos de grande porte (abastecimiento nitrógeno líquido).
- Inicialmente se considera como mejor opción mantener los antígenos almacenados en la misma planta que los produjo y que formulará la vacuna, aunque debe realizarse un análisis costo/beneficio antes de optar por el modelo.
- Por razones de seguridad de abastecimiento se recomienda que los antígenos del Banvaco sean mantenidos almacenados en dos lugares geográficos diferentes.

8. ESTIMATIVA DE COSTOS

Se contemplan costos fijos de funcionamiento del Banvaco y costos variables generados por el producto que ofrecerá el banco.

8.1 COSTOS FIJOS

Para atender la estructura técnico-administrativa del Banvaco se prevé la contratación de:

- | | |
|----------------------------------|---------|
| a) Gerente | USD/año |
| b) Asistente técnico | USD/año |
| c) Asistente administrativo | USD/año |
| d) Insumos de escritorio | |
| e) Insumos de laboratorio | |
| f) Fondo para viajes y reuniones | |
| g) Otros a identificar | |

8.2 COSTOS VARIABLES

- a) Compra de antígenos (producción, almacenamiento, formulación y despacho)
- b) Adquisición de semillas virales

- c) Adquisición de insumos de laboratorio para control de semillas, antígenos y vacunas
- d) Adquisición de insumos para envase, etiquetado y distribución
- e) Otros a identificar

8.3 COSTOS DE PREPARACIÓN DEL PROYECTO

Conforme el anteproyecto aprobado por los países el costo para elaborar el proyecto de creación del banco regional de antígenos/vacunas de COSALFA fue estimado en US\$ 191,000.00 (ciento noventa y un mil dólares americanos).

La tabla 1 muestra el detalle de los costos estimados. En la tabla 2 se identifica el monto recibido al 20 de febrero de 2014 para preparar el proyecto.

Tabla 1. Costo estimado para preparar proyecto de constitución de Banco de Antígenos/Vacunas de COSALFA

| Asunto | Período | Número | Costos US\$ |
|---------------------------------------|----------|-------------|-------------------|
| Reuniones presenciales (10 personas)* | 4-5 días | 4 reuniones | 153,000.00 |
| Contrato consultorías | 90 días | continuo | 30,000.00 |
| Apoyo administrativo (01) | 120 días | continuo | 8,000.00 |
| TOTAL US\$** | | | 191,000.00 |

* el costo estimado incluye boleto aéreo y viatico para 4 reuniones de 4-5 días

** Costo total estimado del Ante-proyecto US\$ 191,000.00, divididos entre los 13 Países de la COSALFA: US\$ 14,600.00 para cada País.

Tabla 2. Países que depositaron recursos financieros para la elaboracion del proyecto*

| | País | Monto (US\$) |
|----|-----------|--------------|
| 1 | Argentina | |
| 2 | Bolivia | |
| 3 | Brasil | 14,600.00 |
| 4 | Chile | |
| 5 | Colombia | |
| 6 | Ecuador | |
| 7 | Guyana | |
| 8 | Panamá | |
| 9 | Paraguay | |
| 10 | Perú | |
| 11 | Uruguay | 14,600.00 |
| 12 | Venezuela | |