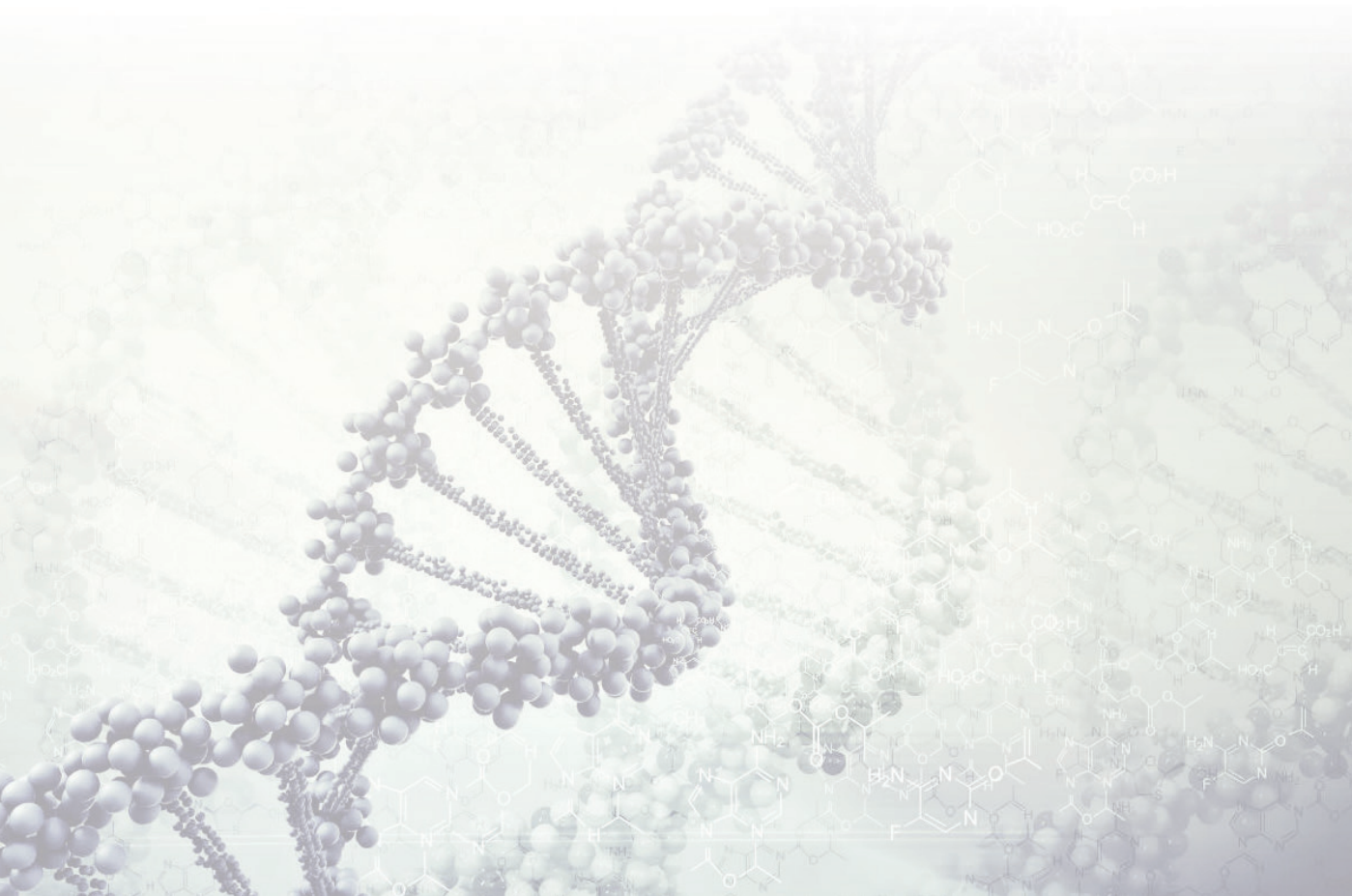




Capítulo: 11

Política pública y acceso a medicamentos químicos y biológicos



Política pública y acceso a medicamentos químicos y biológicos

David Acurio Páez, MD, MPH.

Profesor Titular de la Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador
ExViceministro de Gobernanza del Ministerio de Salud Pública

Ideas clave:

1. El mercado de medicamentos crece de manera acelerada.
2. Hay amplios grupos de población que no tienen acceso a medicamentos.
3. En el mercado ecuatoriano existe concentración de capital en pocas empresas.
4. Promover el uso racional de medicamentos es una forma de mejorar el acceso.
5. Las políticas públicas deben garantizar que existan precios asequibles.

Resumen: Capítulo 11

El documento recoge el debate del acceso a medicamentos, muestra como por un lado hay millones de personas que necesitan medicamentos esenciales y no tienen acceso a ellos, por otro la industria mantiene un incremento constante de sus beneficios. Muestra como tal contradicción se presenta por que las industrias han priorizado la investigación, desarrollo y producción de los productos más rentables y no siempre los más necesarios.

Se plantea que una política pública que pretenda favorecer el acceso a los medicamentos, debe basarse en generar listados de medicamentos esenciales, y promover un uso racional de los mismos, además de establecer mecanismos de fijación de precios y regulaciones que permiten enfrentar el carácter imperfecto del mercado de medicamentos.

Palabras clave: acceso a medicamentos, fijación de precios, uso racional, políticas públicas en salud.

Introducción

Es indudable que los productos farmacéuticos juegan un papel importante en la recuperación de la salud y son parte substancial de lo que se considera en un sistema sanitario, sin embargo su acceso no está determinado exclusivamente por decisiones de salud, sino de un mercado altamente complejo, que lleva a menudo a preguntarse ¿Cuáles son los elementos que limitan o facilitan el acceso a los medicamentos? ¿Quiénes pueden acceder y quiénes no? Esa discusión de la oferta, la demanda y consumo de medicamentos y tecnologías médicas no puede hacérsela al margen de las políticas públicas que regulen un mercado tan imperfecto, en el cual las personas aspiran ejercer su derecho, intermediados por las recetas médicas y los contrapuestos intereses de la gran industria global y los de la salud pública. Este artículo pretende ubicar la problemática del acceso a los medicamentos, en la primera parte se presenta la situación del mercado global y nacional de medicamentos, en una segunda, se aborda los aspectos vinculados a las políticas públicas que permitan garantizar el acceso a medicamentos esenciales.

Mercado de medicamentos

El acceso a medicamentos esenciales y a servicios de salud son elementos que complementan el ejercicio del derecho de todas las personas a disfrutar del más alto nivel posible de salud, sin embargo, la Organización Mundial de la Salud, reconoce que un tercio de la población mundial no tiene acceso a medicamentos esenciales y vacunas, y que aproximadamente 10 millones de vidas podrían ser salvadas cada año si realmente tuvieran permanentemente disponibles los mismos¹, por ello es que entre las metas definidas en los Objetivos de Desarrollo Sostenible (objetivo 3, meta 8), se incluyó el acceso a medicamentos y vacunas seguros, eficaces, asequibles y de calidad para todos. El organismo mundial reconoce también que hay un incremento de las enfermedades infecciosas y que estas afectan en una proporción significativamente mayor a los países en desarrollo, donde viven 4.800 millones de personas, de las cuales 2.700 millones, que representan más del 43% de la población mundial, viven con menos de dos dólares diarios y que requieren tener acceso a medicamentos antibacterianos como prioridad, contradictoriamente muchos de ellos no pueden adquirirlos², pues el acceso y consumo de medicamentos está determinado por un conjunto de factores incluyendo: las inequidades sociales preexistentes, los precios, las imágenes del mercado, y la confiabilidad del sistema de salud y las regulaciones nacionales³.

Una mirada a la industria farmacéutica a nivel mundial

A nivel mundial la industria farmacéutica ha estado acostumbrada a tener grandes ganancias, entre 1960 y 1980 las ventas de medicamentos bajo receta se mantuvieron más o menos estables en términos del porcentaje del Producto Interno Bruto de los Estados Unidos, pero desde 1980 al 2000 se triplicaron y en el 2002 las ventas a nivel mundial de medicamentos recetados ascendían a cuatrocientos mil millones de dólares, de los cuales cerca de la mitad corresponde a los Estados Unidos⁴.

En el último siglo el incremento de utilidades de las compañías farmacéuticas ha sido permanente y continuará siéndolo, en países con altos ingresos como Estados Unidos y Japón el gasto en medicamentos se estima que crecerá entre el 1 y 4% anual hasta el 2017, mientras el gasto en los mercados emergentes subirá entre 10 y 13% anual en el mismo período, por ello las compañías están dirigiendo sus esfuerzos para adaptar sus operaciones a estos mercados emergentes en países de medianos y bajos ingresos⁵.

Las empresas farmacéuticas son parte de una industria transnacional altamente oligopólica, en la que, un número pequeño de empresas enormes, pertenecientes a un grupo reducido de países dominan la casi totalidad de la producción, investigación y comercialización de los fármacos en el mundo. Esta característica trae como consecuencia un poder comercial suficiente para dominar el mercado y obtener beneficios mayores⁶.

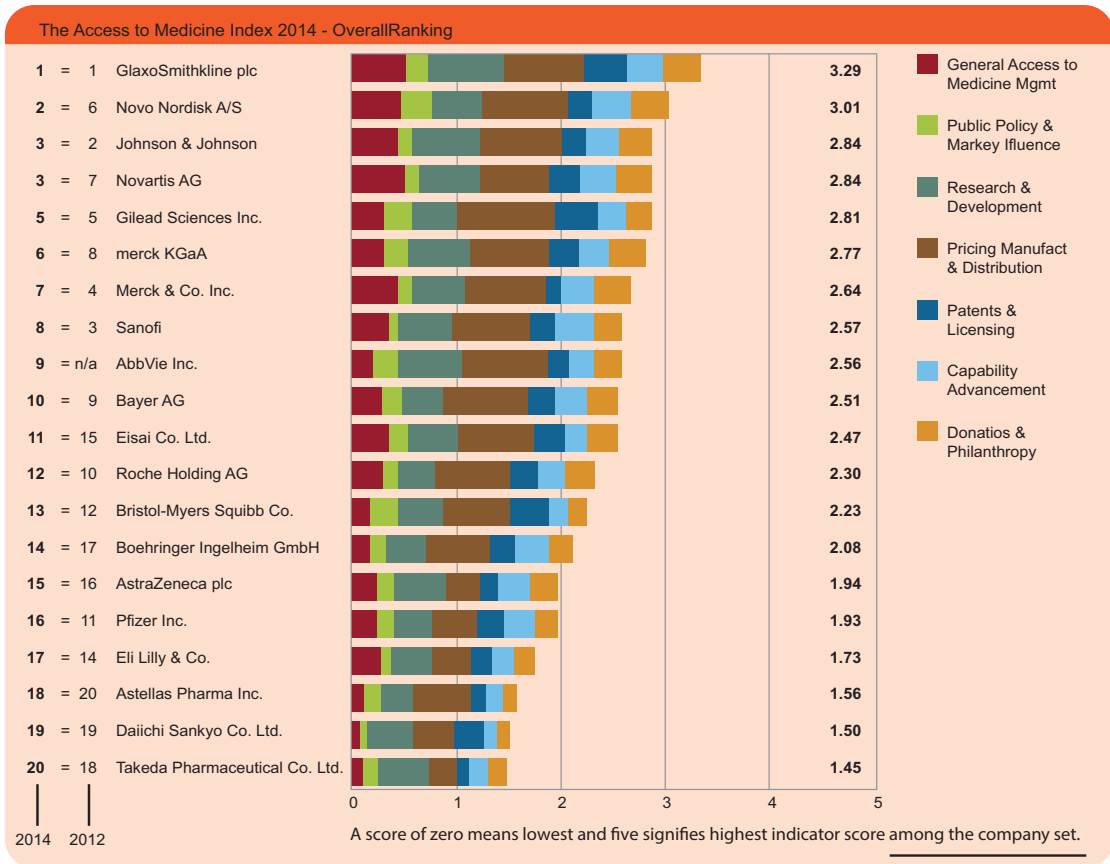
A nivel mundial el gasto en medicamentos no se da de manera homogénea, así en el 2006, solo el 16% de la población mundial (en 46 países) fue responsable de más del 78% del gasto total en medicamentos, mientras el 71% de la población más pobre, distribuida en 78 países de bajos y medianos ingresos, tenía un consumo equivalente al 11% del gasto total en medicinas.

Esta disparidad se hace más evidente cuando la comparación es expresada en gasto per cápita donde los países de menores ingresos tienen un gasto de US\$7,61 per cápita y lo de altos ingresos de US\$ 431.6 dólares por persona⁷, naturalmente mayor gasto en medicamentos no es sinónimo de mejor salud o mejor sistema de salud. Tan importante como el nivel de gasto en medicamentos es conocer qué tipo de medicinas se están ofertando, pues hoy se puede ver que las compañías están principalmente desarrollando y comercializando productos para un pequeño grupo de enfermedades.

De hecho el 50% de la industria farmacéutica está centrada en cinco enfermedades: infecciones respiratorias bajas, diabetes, cirrosis hepática, VIH/SIDA y malaria, las mismas cinco enfermedades que aparecen en el top 10 de enfermedades con más productos farmacéuticos⁵, mientras otras patologías (inclusive muy comunes como las parasitosis) no tienen ni productos en el mercado, ni proyectos de investigación, porque producir estos medicamentos genera muy poco margen de utilidad.

El índice de acceso a medicamentos del año 2014⁵ muestra un ranking de las veinte compañías farmacéuticas más importantes a nivel mundial, basándose en criterios como sus ventas, su influencia en el mercado y la política, sus aportes a la investigación y desarrollo, entre otros. Compara además las posiciones obtenidas en la anterior publicación en el año 2012. GlaxoSmithKline™ se ha mantenido en las dos últimas mediciones, como la compañía más importante a nivel mundial en el índice de acceso a medicamentos, como se puede ver a continuación:

Gráfico 1. Acceso a medicamentos



¿Qué tan grande es el mercado ecuatoriano de medicamentos?

En el caso ecuatoriano “las ramas de actividad vinculadas a la salud y otros servicios sociales presentaron altas tasas de crecimiento económico (valor agregado bruto que se incorpora al PIB) durante el período de gobierno de Rafael Correa. En el período 2000-2005 la tasa de crecimiento promedio del valor agregado bruto del sector salud fue del 2.4% por año; mientras que en el período 2006-2011 creció a una tasa promedio de 4.8% por año. Este crecimiento se relaciona con la salida de la crisis económica, pero tiene un mayor impulso con la intervención de políticas públicas destinadas a fortalecer la presencia institucional y financiera del sector público”⁸, lo que ha llevado a que cada ecuatoriano reciba más dinero en salud, pues en 2001 el gasto per cápita representaba 38 dólares, para el 2006 fue de 78 dólares y para el 2012 de 192 dólares⁸. El mercado de medicamentos para el año 2012 se lo estima en aproximadamente 2.500 millones de dólares según el Ministerio de Salud Pública, de los cuales en el mercado privado se movilizaban 1.133 millones y en el mercado público 400 millones⁹.

La industria farmacéutica en el Ecuador, muestra un elevado componente de importaciones, se estima que únicamente el 14% de los medicamentos que son consumidos en el país son de producción nacional. Una sola industria farmacéutica privada –2% del total– concentró el 86% del ingreso nacional generado por la fabricación industrial de medicinas⁸.

La comercialización al por mayor (distribución) de productos farmacéuticos está liderada por compañías transnacionales y en el 2013 ésta alcanzó en ventas la cifra de más de 2.439 millones de dólares. Los medicamentos de prescripción médica representan el 85% del mercado, mientras que los medicamentos de venta libre son el 15%⁹.

En todos los hogares ecuatorianos, para el 2012, el gasto total en salud, representaba entre el 6 y 8% del total de gastos anuales, siendo mayor en el quintil de mayores ingresos, como se puede ver en la siguiente tabla:

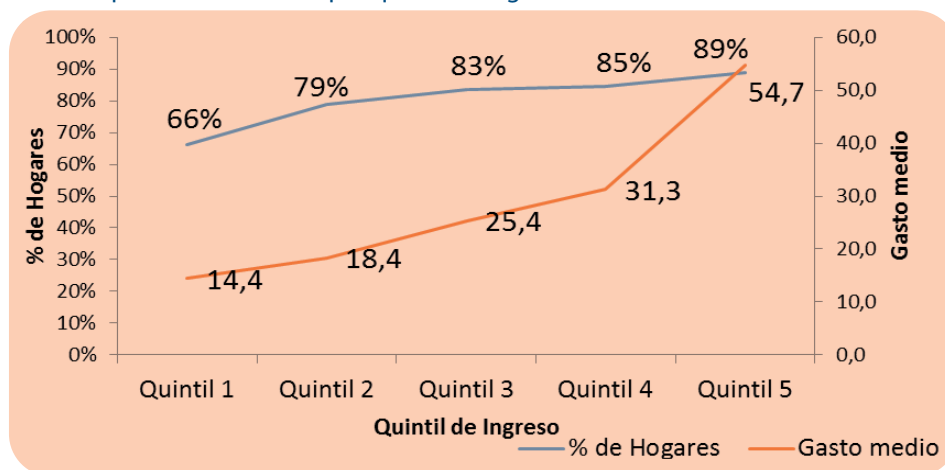
Tabla 1. Estructura del gasto de los hogares por quintiles de ingresos – Ecuador 2012

Estructura del Gasto de los Hogares	Quintil 1	Quintil 2	Quintil 3	Quintil 4	Quintil 5
Alimentos y bebidas no alcohólicas	1%	6%	0%	4%	4%
Bienes y servicios diversos	0%	0%	0%	0%	0%
Transporte	0%	0%	1%	5%	9%
Prendas de vestir y calzado	%	%	%	%	%
Alojamiento, agua, electricidad, gas y otros combustibles	%	%	%	%	%
Salud	%	%	%	%	%
Muebles, artículos y conservación ordinaria del hogar	%	%	%	%	%
Restaurantes y hoteles	%	%	%	%	%
Recreación y cultura	%	%	%	%	%
Comunicaciones	%	%	%	%	%

Fuente: Encuesta Nacional de Ingresos y Gastos de los Hogares Urbanos y Rurales 2011-2012 (ENIGHUR)
Elaboración: DES-CGDES - MSP

Al analizar el peso del gasto en productos farmacéuticos en relación con el gasto total en salud es mayor para el quintil más pobre, donde representa el 64% del gasto, mientras que para el quinto quintil significa un 46% de lo que se destina a salud.

Gráfico 1. Porcentaje de hogares que compran productos farmacéuticos versus gasto promedio mensual por quintil de ingreso - Ecuador 2012



Fuente: Encuesta Nacional de Ingresos y Gastos de los Hogares Urbanos y Rurales 2011-2012 (ENIGHUR)
Elaboración: DES-CGDES - MSP

Son los hogares los que consumen los medicamentos, sea porque los mismos son entregados por las unidades de salud del Ministerio o del Seguro Social, o sea porque son adquiridos en la red de farmacias existentes en el país. Donde existe una concentración de capital “lo suficientemente elevada para afirmar que se trata de un mercado monopolizado”, pues en el 2012, solamente dos empresas, concentraron el 81% de los activos, acapararon el 75% de las ventas y el 80% de las utilidades que generó esta actividad⁸.

¿Qué hacer para garantizar acceso a medicamentos esenciales?

La existencia de los medicamentos en el mercado no necesariamente garantiza acceso a los mismos, en muchas ocasiones los precios prohibitivos se convierten en una barrera para el paciente, también sucede que se convierte en una barrera el hecho de que no exista el medicamento adecuado, en el lugar y el momento oportuno, o peor aún que los medicamentos que existen son de última generación pero no sirven para resolver los problemas de salud más frecuentes.

Las estrategias de mercadeo de la industria farmacéutica muchas veces influyen en la prescripción médica que prioriza el uso de medicamentos recientes, a veces más caros sin que se evalúe suficientemente la relación costo/eficacia, encareciendo el tratamiento y como consecuencia afectando la continuidad y adherencia al tratamiento.

Garantizar el acceso a medicamentos esenciales está en las primeras prioridades de la agenda política mundial. El Alto Comisionado de Naciones Unidas para los Derechos Humanos lo incluyó entre los cinco aspectos claves del ejercicio del derecho a la salud junto al acceso a salud sexual y reproductiva, a la disminución de la mortalidad infantil, al mejoramiento de las condiciones del ambiente natural y ocupacional, a la prevención, tratamiento y control de enfermedades y al acceso a servicios de salud³.

En el Ecuador la Constitución Política, en su artículo 362 reza “Los servicios públicos estatales en salud serán universales y gratuitos en todos los niveles de atención y comprenderán los procedimientos de diagnóstico, tratamiento, medicamentos y rehabilitación necesarios.”¹⁰

La definición político-jurídica de nuestro país requiere que se hagan efectivas cuatro estrategias mínimas sugeridas por la Organización Mundial de la Salud: 1. el uso racional de medicamentos, 2. precios asequibles, 3. financiamiento sostenible y 4. un sistema de abastecimiento y distribución confiable.

Promover el uso racional de medicamentos

Cuando hablamos del uso racional de medicamentos, debemos recuperar dos aspectos básicos, el primero contar con un cuadro básico de aquellos que se consideren esenciales y segundo con profesionales que hagan una prescripción adecuada, que se centre en el uso de nombres genéricos y en la cantidad mínima y suficiente.

Un cuadro básico es un listado de medicamentos esenciales que satisfacen las necesidades prioritarias de salud y que a la vez regulan el mercado, reconociendo que en el sistema público de salud se debe establecer un límite a la cantidad de medicamentos que se prescriben, sin que esto suponga la imposibilidad de existencia de otros medicamentos en el mercado privado, siempre que cuente con el registro sanitario respectivo.

Los medicamentos esenciales son aquellos que cubren las necesidades de atención prioritaria de la población. Son seleccionados atendiendo a su importancia para la salud pública, a la evidencia sobre su eficiencia e inocuidad y a su relación costo/eficacia comparativa.

Se pretende que los medicamentos esenciales estén disponibles en todo momento, en cantidades suficientes, en las formas de administración apropiadas, con una garantía de calidad e información suficientes, y a un precio asequible para las personas y la comunidad¹¹.

La OMS, publica desde 1977 una lista de medicamentos esenciales, la primera incluía 208 medicamentos para luchar contra la carga de morbilidad de esa época; en la actualidad la décimo novena lista de medicamentos esenciales adoptada en abril de 2015, es un inventario de aproximadamente 500 medicamentos que están divididos en dos listados. El listado principal, presenta una lista mínima de los medicamentos que requiere un sistema de salud, que incluye los más eficaces, seguros y costo efectivos para enfrentar los actuales y potenciales problemas prioritarios de salud pública. El listado complementario, lo que en el Ecuador se ha denominado medicamentos estratégicos, presenta los medicamentos esenciales para las enfermedades prioritarias que requieren diagnóstico y atención especializada o cuidados de especialistas, aunque estos medicamentos puedan suponer costos más altos o sean menos atractivos por su costo efectividad¹².

En el Ecuador la novena revisión del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos (CNMB), elaborado por el Consejo Nacional de Salud incluye 764 medicamentos considerados esenciales para el país. Este cuadro Nacional de Medicamentos Básicos y su Registro Terapéutico “son instrumentos técnicos que responden a la política pública de salud, al requerimiento de garantizar el derecho a la salud y a considerar a los medicamentos no como una mercancía sino como un bien público”¹³.

El documento en mención incluye un capítulo de medicamentos esenciales de uso general, uno de medicamentos para enfermedades catastróficas, un capítulo de antídotos, y un capítulo de medicamentos para indicaciones específicas; el listado excluye medicamentos cuya “evaluación científica a nivel mundial no demuestra beneficios clínicamente relevantes o que exponen a la población a un riesgo innecesario”¹³.

Contar con un listado de medicamentos esenciales resulta absolutamente insuficiente si no existe una prescripción racional, donde los profesionales de salud cumplan con la obligatoriedad de recetar los medicamentos con sus nombres genéricos, evitando así influir a favor de tal o cual marca o industria, si no existe un manejo responsable en el uso de antibióticos, de antiinflamatorios, de bioterapéuticos, etc., y si no se considera la capacidad económica del paciente para adquirir los mismos. Vale recordar que hay suficiente evidencia científica para reconocer que se puede encontrar similar efectividad de una sustancia que tiene menor costo

Generar condiciones para tener mejores precios

El precio de los medicamentos es, uno de los principales obstáculos de acceso, más aún cuando hablamos de enfermedades crónicas o de enfermedades transmisibles de larga duración, ambas, entre las principales preocupaciones de la salud pública actual. El costo de tratamientos oncológicos, antirretrovirales o reumatológicos podría quebrar cualquier presupuesto familiar.

La dinámica del desarrollo farmacéutico no solo que afecta a las familias, incluso los sistemas de salud se ven enfrentados por una parte a un aumento del número de medicamentos necesarios y por otra a un incremento permanente de sus precios, poniéndose en riesgo la sostenibilidad misma de los sistemas públicos de salud, sea de aquellos que garantizan acceso universal e inclusive de los que se limitan a garantizar una canasta básica de prestaciones y medicinas.

Las grandes empresas farmacéuticas basan su modelo de negocio en la constante comercialización de nuevos medicamentos (no necesariamente medicamentos innovadores) y por ello la estructura de sus precios a más de los costos específicos de la producción incluyen otros costos, predominando los costos de investigación y desarrollo (I+D), los costos de publicidad y comercialización y, los relacionados con la gestión de la propiedad intelectual.

“La formación del precio de los medicamentos nuevos o recientemente introducidos en el mercado, que están habitualmente protegidos por derechos de exclusividad, es muy distinta de la de los medicamentos que están desde hace años en el mercado y cuyos derechos de exclusividad han caducado y que están, por tanto, sujetos a la competencia efectiva o potencial de proveedores genéricos.”¹⁴

El precio de los medicamentos nuevos está marcado por el peso de los derechos de propiedad intelectual, que bajo el respaldo de los acuerdos mundiales de comercio permiten que la industria que registró la patente de un medicamento tenga protección sobre el mismo por un lapso de 20 años, período en el cual el inventor y el fabricante (en caso de no ser el mismo) puedan explotar económicamente su formulación.

La industria farmacéutica ha referido permanentemente que el precio elevado de sus productos se debe a los altos costos de investigación y desarrollo de los medicamentos, y por lo mismo la licencia para su comercialización debe garantizar recuperar no solo los costos de producción sino también de desarrollo. Sin embargo hay indicios de abuso de este criterio. Tal es el caso de la polémica reciente suscitada en torno al precio del Sofosubvir, medicamento para el tratamiento (combinado) de hepatitis C, que fuera descubierto por Pharmaset, cuya patente fue comprada por Industrias Gilead en el 2011 por 11 billones de dólares y registrada en la Agencia de Control de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA, por las siglas en inglés) en diciembre de 2013, su patente expira en el 2028.

El medicamento es una esperanza para las personas que viven con esta enfermedad, pero el precio es equivalente a US\$ 84.000 por persona por 12 semanas de tratamiento, es decir 1.000 dólares por tableta, pese a que el costo estimado de producción del tratamiento completo (84 tabletas Sofosubvir) fluctúa entre US\$68 y US\$136. El promedio de ventas de este medicamento en la primera mitad del 2014 fue de 5.75 billones de dólares¹⁵.

Por situaciones como la ejemplificada, es necesario que existan mecanismos que modifiquen esta imperfección del mercado para facilitar el acceso, uno de estos mecanismos puede ser el uso de las licencias obligatorias (previstas en La Declaración de Doha sobre el acuerdo de los Aspectos Comerciales Relacionados con los Derechos de Propiedad Intelectual - TRIPS) que permitan la producción y comercialización de genéricos para una competencia efectiva y precios equitativos.

El ejemplo de los tratamientos antirretrovirales es útil en este sentido; para el año 2000 el costo del tratamiento por persona era equivalente a US\$10.000 por año y para el 2010 el tratamiento de primera línea llegó a un promedio de aproximadamente US\$ 121 por persona y por año¹⁶, ¿cómo fue esto posible? Con la producción de medicamentos genéricos, el uso del instrumento de la oposición de patentes y licencias obligatorias que permitieron a países como Brasil y la India la producción nacional de las mismas. Como consecuencia de esto el acceso a terapia antiretroviral en países de medianos y bajos ingresos subió de 400.000 personas en el 2002 a más 9,7 millones de personas en 2012¹⁷ y 13, 6 millones de personas para el 2010 de los aproximadamente 35 millones que viven con VIH/SIDA¹⁸.

La experiencia mundial en torno al acceso de antirretrovirales, muestra el efecto importantísimo que tiene para la salud pública el romper la barrera de la patente comercial. El instrumento utilizado y reconocido por el mismo acuerdo de DOHA es el uso de licencias obligatorias.

Las licencias obligatorias se crean como un mecanismo para superar la barrera de acceso que significan los medicamentos patentados y sus elevados costos.

Los ministros de Comercio establecieron en la Declaración de Doha el derecho de los países a tomar medidas para proteger la Salud Pública y promover el acceso a los medicamentos, más allá de la obligación de proteger los derechos de propiedad intelectual, con lo cual se puede con el respaldo técnico necesario pasar por alto las patentes y permitir que los fabricantes locales de medicamentos genéricos produzcan versiones más baratas de las drogas patentadas.

El caso de Brasil es paradigmático, en 1997 la ley brasileña de patentes industriales¹⁹ en su artículo 68 definió que en la aplicación de la licencia obligatoria, el titular quedará sujeto a tener la patente licenciada obligatoriamente, si sus derechos han sido originados de forma abusiva, o por medio de esta patente, se realizan prácticas de abuso de poder económico. Dice también que en el caso de ser concedida la licencia obligatoria, en razón de abuso de poder económico, se propone la fabricación local del producto.

Finalmente en el Art. 71, en los casos de emergencia nacional o interés público declarados, la licencia obligatoria podrá ser concedida de oficio, como una licencia obligatoria temporal y no exclusiva, para la explotación de la patente, sin perjuicio de los derechos del respectivo titular. Como resultado para el año 2001 Brasil fabricó ocho de las doce drogas incluidas en el cóctel nacional de ARV, y en el 2003 y 2005, ocho de las quince, reduciendo los costos en aproximadamente 25% entre 2003 y 2009.

El uso de genéricos antiretrovirales se incrementó en la última década y eso ha sido esencial en la disminución del precio de los medicamentos, la flexibilización de los derechos de propiedad intelectual mejora la accesibilidad, particularmente en los países en desarrollo.

Dada la importancia que tiene el uso de licencias obligatorias, en octubre de 2009 el Ecuador declara de “interés público el acceso a las medicinas utilizadas para el tratamiento de enfermedades que afectan a la población ecuatoriana y que sean prioritarias para la salud pública, para lo cual se podrá conceder licencias obligatorias sobre las patentes de los medicamentos de uso humano que sean necesarios para sus tratamientos”²⁰ y como resultado de aquello el 5 de enero de 2010, Eskegroup S.A., solicita una licencia obligatoria para el principio activo de Ritonavir, cuya titular de la patente es Abbott Laboratories™. El 14 de abril el IEPI resuelve conceder la licencia obligatoria al ritonavir, con un período de vigencia de la patente de hasta el 14 noviembre 2014. El 15 de junio del 2012, Acromax™ solicitó la emisión de una licencia obligatoria para el principio activo Lamivudina más Abacavir. El 12 de noviembre 2012 se concede la solicitud de licencia obligatoria de importación y producción para uso público no comercial sobre la patente de invención contenida. El medicamento no se produce aún en el país.

Es competencia del MSP, definir los lineamientos y políticas que normen el acceso a los medicamentos y otras tecnologías sanitarias y se requiere que como organismo rector del Sistema Nacional de Salud, defina una estrategia general y prioridades en el acceso a medicamentos que pudieran ser resueltas mediante la aplicación de licencias obligatorias, vinculando la aplicación de las licencias con la capacidad nacional de producción de medicamentos.

Los precios de los medicamentos pueden seguir siendo altos aun cuando las patentes hayan expirado y eso se debe a distorsiones perversas de un mercado imperfecto, en el cual la publicidad, el mercadeo, el papel del prescriptor y los mecanismos de distribución podrían modificar los precios de medicamentos que siendo iguales en sus principios activos y forma de presentación, tienen grandes diferencias de precios.

Por ello, la mayoría de los países no dejan que las empresas farmacéuticas establezcan unilateralmente el precio de los medicamentos, especialmente, el de los medicamentos bajo exclusividad que son financiados por el sistema de salud del país. La principal razón es que los mercados de medicamentos no funcionan como predicen los modelos teóricos, especialmente el modelo de “mercado perfecto”¹⁴.

Por eso es necesario tener mecanismos de regulación de precios, que en el caso ecuatoriano existen desde el año 1964, año en el cual nace el primer reglamento de fijación de precios. Para el año 2006 la ley Orgánica de Salud define que la autoridad sanitaria sea quién fije, revise y controle los precios de medicamentos de uso y consumo humano, mediante el Consejo de Fijación de Precios.

En el 2008 se eleva a nivel constitucional el derecho a acceder a medicamentos, pues la Constitución del Ecuador definió en su artículo 363, numeral 7 que "...en el acceso a medicamentos, los intereses de la salud pública prevalecerán sobre los económicos y comerciales"¹⁰. Basado en este principio el Gobierno Ecuatoriano en julio de 2014 emitió el "Reglamento de Fijación de Precios de Medicamentos de Uso y Consumo Humano"²¹.

El Reglamento de Fijación de Precios, tiene como finalidad "establecer y regular los procedimientos para la fijación, revisión y control de precios de venta al consumidor final, de medicamentos de uso y consumo humano que se comercializan dentro del territorio ecuatoriano" y define para ello tres regímenes de precios: 1. régimen Regulado que consiste en establecer un precio techo para cada segmento de mercado de los medicamentos estratégicos y nuevos; 2. régimen de Fijación directa de precios, que se supone una figura de excepción y consiste en la determinación unilateral que hace el Consejo de Fijación de Precios, de los medicamentos de uso y consumo humano,; 3. Régimen Liberado de Precios en el cuál se considerarán todos aquellos medicamentos que no se encuentren clasificados en los dos regímenes anteriores para los cuales los precios serán libremente determinados.

De las aproximadamente 10.453 presentaciones comerciales de medicamentos existentes en el mercado ecuatoriano, 5.626 (54% del total) han sido calificadas como estratégicas por el MSP y por lo tanto se encuentran bajo el régimen regulado de fijación de precios, lo cual quiere decir que a partir de la aprobación del reglamento, tendrán un techo para su precio de venta, el cual será fijado a partir de la mediana del total de precios de los medicamentos que tienen el mismo principio activo, la misma dosificación y la misma presentación. Lo cual según el MSP permitiría modificar las enormes imperfecciones del mercado y las grandes diferencias de los precios de medicamentos similares, llegando en dos años a disminuir algunos precios y con ello a lograr mayor accesibilidad.

Las 4.827 presentaciones de medicamentos que han sido declaradas no estratégicas estarán bajo el régimen liberado y por lo mismo no tendrán precio techo, en este grupo están vitaminas, cremas, colirios, productos naturales, protectores solares, repelentes de insectos, etc. Los cuales en el país son los que mayores niveles de venta tienen.

A más de los precios un elemento importante, que no vamos a profundizar en este trabajo es el de la garantía de abastecimiento y de la calidad de los medicamentos que se comercializan, este tema en el caso ecuatoriano es de enorme complejidad y un desafío pendiente para la autoridad sanitaria, pues el Sistema Público de Salud aún no cuenta con un sistema adecuado de abastecimiento, sigue dependiendo de los grandes distribuidores y dispensadores privados quienes en términos económicos se benefician de esta realidad.

Así mismo, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria ARCSA, tiene la misión de garantizar la salud de la población mediante la regulación y control de la calidad, seguridad, eficacia e inocuidad de los productos de uso y consumo humano y asumir la responsabilidad de la farmacovigilancia y la tecnovigilancia, aspectos que en el Ecuador no se han logrado desarrollar suficientemente.

Finalmente según la OMS, el sistema de salud debe contar con un financiamiento estatal sostenible, que permita a la población el acceso a medicamentos esenciales, Ecuador en los últimos años ha incrementado significativamente su presupuesto y ha ampliado el conjunto de medicamentos que deben existir y ser accesibles en los servicios públicos.

Únicamente como referencia vale decir que en el Presupuesto Corriente del Ministerio de Salud para el año 2014, se contaba con US\$262.040.177 para medicamentos, a lo cual se puede sumar los US\$81.872.211 previstos para el mismo año en el presupuesto de inversión de la institución.

El presupuesto nacional es bastante alto para la compra de medicamentos, vacunas y otras tecnologías médicas y el Ecuador tiene a futuro la responsabilidad y el desafío de garantizar la sostenibilidad de este presupuesto.

Conclusión: Capítulo 11

Es claro que el acceso a medicamentos es parte clave del sistema de salud ecuatoriano, y que este acceso está mediatizado por un conjunto de factores vinculados al mercado de medicamentos y las prioridades de la industria, pero también a las necesidades de la salud pública y las regulaciones de la autoridad sanitaria. El control de precios de los medicamentos, por ser "bienes públicos", debe ser parte permanente de las tareas de las autoridades gubernamentales, no es posible que se deje a las reglas del mercado gobernar sobre un bien tan delicado y del cual dependen muchas personas. Sin embargo, los intereses de la salud pública y los de la industria farmacéutica no siempre son coincidentes y van en la misma dirección, pues para la industria farmacéutica las prioridades están ligadas a: a) desarrollo de productos comercialmente exitosos, b) a continuar difundiendo y comercializando productos patentados donde se logre altos beneficios económicos, c) a incrementar su facturación tanto por el incremento de cantidades vendidas como por lograr los precios más altos posibles. Por otro lado los intereses de la salud pública giran en torno a: a) que se desarrollen productos en función de las necesidades médico – epidemiológicas, b) asegurar un uso racional y comprar solamente productos que tienen beneficios claros en la salud y c) evitar la sobremedicación y el aumento de resistencia a los medicamentos.

Referencias:

- 1 Blouin C, Heymann J, Drager N. "Trade and Health: seeking common ground". Canadá: Mc Gill-Queens University Press:2007
- 2 World Health Organization. "Global strategy and plan of action on public health, innovation and intellectual property". Switzerland: WHO Press: 2011
- 3 World Health Organization, World Intellectual Property, World Trade Organization "Promoting Access to medical technologies and innovation": Switzerland: W.T.O.: 2013
- 4 Angell M. "La verdad acerca de la industria farmacéutica. Cómo nos engaña y que hacer al respecto": Colombia; Grupo editorial Norma: 2006
- 5 Access to Medicine Foundation, "The Access to Medicine Index 2014". Netherlands: 2014
- 6 Torres A. "Medicamentos y transnacionales farmacéuticas: impacto en el acceso a los medicamentos para los países subdesarrollados": Rev. Cubana de Farmacia. 2010; 45(1) 97, 110
- 7 World Health Organization. "The World Medicine Situation 2011 – medicine expenditure". Switzerland: WHO Press: 2011
- 8 Iturralde P. "Concentración de capital en el sistema de salud" Centro de Derechos Económicos y Sociales CDES: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; Ecuador 2015
- 9 Ministerio de salud Pública del Ecuador, documento de análisis de situación de salud Ecuador 2013
- 10 Asamblea Nacional. "Constitución de la República del Ecuador". Ecuador: Registro Oficial: 2008
- 11 Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos de OMS No 914 "Selección y uso de medicamentos esenciales- informe del comité de expertos de la OMS 2002". Suiza: WHO Press. 2002.
- 12 World Health Organization. "WHO Model List of Essential Medicines 19th List. Switzerland: WHO; (April 2015) (Amended August 2015) Reprint of the text on the WHO Medicines website <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
- 13 Ministerio de Salud Pública –Consejo Nacional de Salud. "Cuadro básico de medicamentos esenciales–registro terapéutico nacional 9na revisión": Ecuador: M.S.P: 2014
- 14 Rovira Forns J. "Precios de los medicamentos: cómo se establecen y cuáles son sus sistemas de control". Rev. Saludcolectiva. 2015; 11(1):35-48. Argentina
- 15 Hill A et al. "Minimum costs for producing hepatitis C DAA for use in large-scale treatment access programs in developing countries", Clinical Infectious Diseases, Feb 13, 2014
- 16 WHO, UNAIDS, UNICEF. "Global HIV/AIDS response: epidemic update and health sector progress towards universal access: progress report 2012" Switzerland: WHO Press: 2012
- 17 HIV/AIDS, Fact sheet No 360, June 2013 www.who.int/mediacentre/factsheets/en/
- 18 UNAIDS. "Getting to Zero: how will we fast – track the AIDS response? Discussion paper for consultations on UNAIDS Strategy 2016 – 2021" GENEVA February 2015.
- 19 Registro Oficial Brasil. "Lei 9279/96 (versão em espanhol) LEY DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL LEY N° 9.279 DE 14 DE MAYO DE 1996" http://www.wipo.int/wipolex/es/text.jsp?file_id=205064
- 20 Registro Oficial Ecuador. "decreto ejecutivo N°118" : Quito Ecuador, 23 de Octubre de 2009
- 21 Registro Oficial Ecuador. "decreto ejecutivo No 400: Quito Ecuador 29 de Julio de 2014 - Segundo Suplemento.

Sobre el autor

David Acurio Páez

Filiación: es Profesor titular de la Universidad de Cuenca, Cuenca.

Formación: es doctor en medicina y cirugía, magíster en salud familiar y comunitaria; tiene además un diploma en salud internacional de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), un diplomado en gerencia social del Banco Interamericano de Desarrollo (BID) y un diploma superior en docencia universitaria en salud.

Actividades: tiene más de 20 años de experiencia en la gestión del desarrollo, así como en planificación y evaluación de proyectos; también reúne experticia en análisis de inequidades y determinantes sociales en la salud. Ha coordinado proyectos de desarrollo y construcción de políticas públicas. Fue Vice-prefecto de la Provincia del Azuay y Viceministro de Gobernanza y Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud Pública



Publicaciones más relevantes:

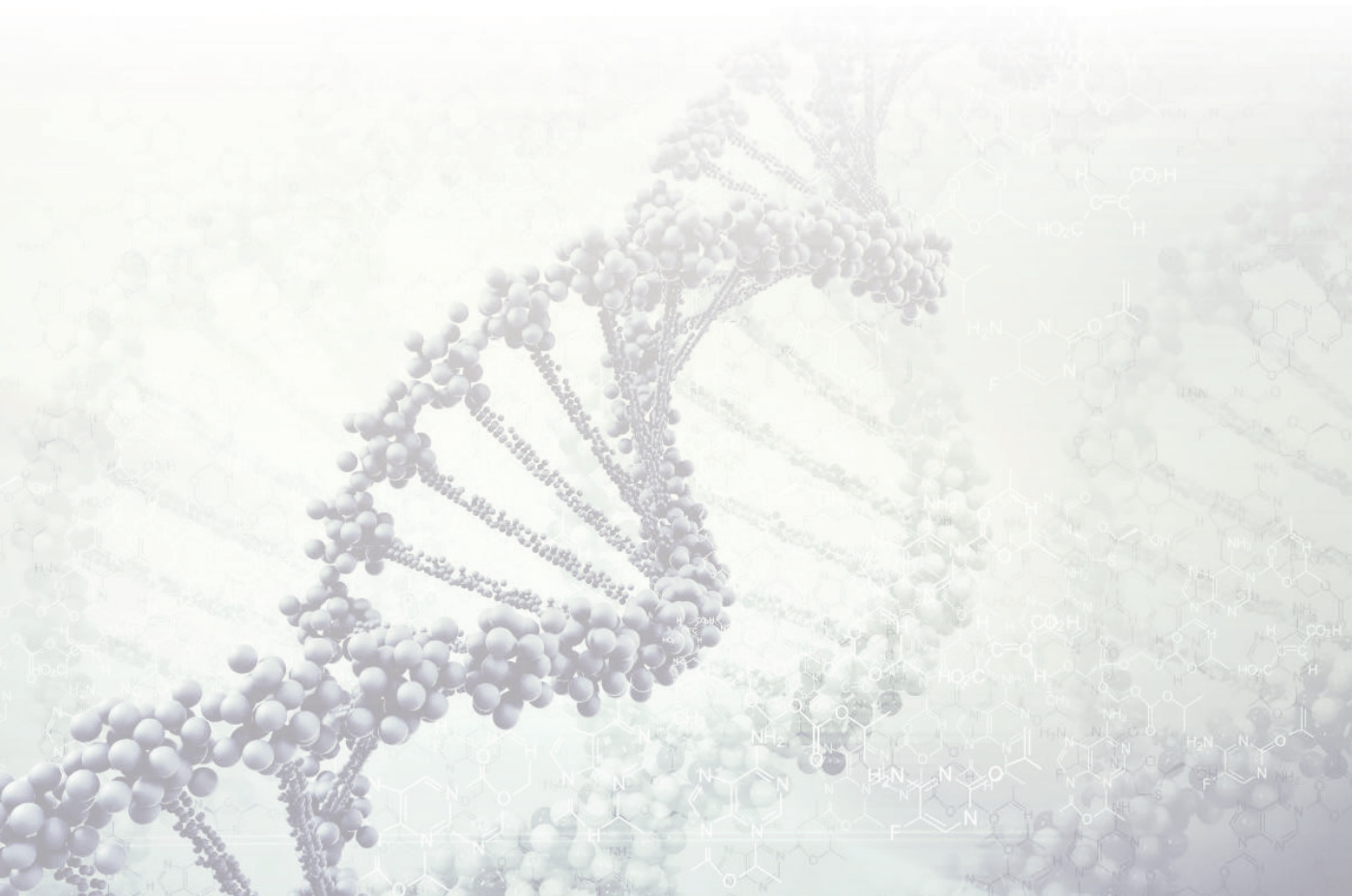
1. Acurio D. Introducción a la sociología de la salud, Universidad de Cuenca, Cuenca, Mayo 2015.
2. Acurio D. La salud, bien público concebido en lo global. En: "Edmundo Granda Ugalde, La salud y la vida. OPS/OMS, MSP (ed), Vol. 3, Quito, Ecuador, Nov 2011.
3. Backman, Gunilla et al. Health systems and the right to health: an assessment of 194 countries. The Lancet, 372 (9655): 2047-85.

Contacto: david.acurio@ucuenca.edu.ec



Capítulo: 12

Bioterapéuticos y la industria farmacéutica ecuatoriana



Bioterapéuticos y la industria farmacéutica ecuatoriana

Carlos Cornejo, MD

Ex Gerente General de la Empresa Nacional de Fármacos – ENFARMA EP

Ex Gerente General de Laboratorio Pharmabrand SA

Ex Director Médico de Laboratorio Pfizer Ecuador

Ideas clave:

1. En Ecuador no existe aún producción de medicamentos bioterapéuticos ni tampoco se producen medicamentos biosimilares. La producción de estos nuevos productos requiere una inversión económica muy alta y requiere al menos 10 años para su respectivo desarrollo. Aunque existe interés en este tema en particular en el área andina, el desarrollo de estos medicamentos es complejo y requiere un plan regional. Más importante es para nuestro país desarrollar el proceso de fármaco-vigilancia pos-registro, que aún es incipiente.
2. En Ecuador no se comercializan aún medicamentos bioterapéuticos similares. Sin embargo, se espera que en los próximos años entren al mercado local ecuatoriano nuevos biosimilares, con precios más competitivos y de buena calidad. Por ello, se debe fortalecer la regulación.
3. Existe poco conocimiento en el campo farmacéutico en nuestro país, y la producción de medicamentos de alta complejidad es todavía más difícil. Por otro lado, el mercado nacional es limitado para ciertos productos.
4. El Ministerio de Salud Pública tiene una política pública de medicamentos que aún requiere mejorarse en ciertos aspectos, sin embargo, existe un esfuerzo de las autoridades para implementar una mayor regulación sanitaria en este tema.
5. La creación de Enfarma EP, que fue una idea interesante, no contó con el apoyo suficiente del Gobierno para realizar el cambio de la matriz productiva en este campo, y hasta su cierre fue una empresa dedicada tan sólo a la comercialización y en calidad de intermediario lo que no disminuyó el costo de los medicamentos. A pesar de eso, pudo haber sido una empresa valiosa para el país.
6. El proyecto de producción de fármacos en la ciudad del conocimiento Yachay, con apoyo de Enfarma EP, no ha tenido ningún avance importante a pesar de su inmenso potencial. La planta propuesta debió haber estado en plena producción en este momento. A pesar, de ello, existe interés de las autoridades en generar producción local de medicamentos.

Resumen: Capítulo 12

Ecuador, no ha podido incursionar en el campo de producción nacional de medicamentos bioterapéuticos. Han pasado más de seis años desde la creación y cierre de la Empresa de Fármacos del Estado, Enfarma EP, evidenciando que durante este período los objetivos para los que fue creada, no se han cumplido y tan solo representó otro gasto público. Por otro lado, en el Ecuador la política pública de medicamentos requiere mejorarse un poco, en particular, en el acceso a medicamentos. El Ministerio de Salud Pública que tiene la rectoría en salud, apoyó a Enfarma EP en el desarrollo y producción de medicamentos, para proveer a las instituciones del Estado medicamentos de síntesis química al inicio y para impulsar proyectos de desarrollo de fármacos con calidad y a precios accesibles para la población en general.

Cabe señalar, que en los últimos 20 años los medicamentos bioterapéuticos han crecido en importancia y en trascendencia sobre todo para tratamiento de enfermedades crónicas. El uso de estos productos ha tenido resultados alentadores para el tratamiento de enfermedades complejas. Los medicamentos bioterapéuticos, se obtienen de organismos vivos mediante ADN recombinante. Estos son diferentes a los medicamentos de síntesis química. La vía de administración de los bioterapéuticos, no puede ser la vía oral, debido a que por esta vía se destruirían las proteínas. La vía de administración indicada es intramuscular, intravenosa y subcutánea. Los productos bioterapéuticos de innovación son llamados también de referencia o innovadores. Los productos bioterapéuticos similares necesitan demostrar la biosimilaridad con los productos de referencia. En el Ecuador, no existe la infraestructura tecnológica para producir medicamentos bioterapéuticos ni innovadores ni biosimilares. En el mercado sólo existen medicamento bioterapéuticos de referencia, los productos biosimilares se encuentran registrados, pero no están siendo aún comercializados, por lo que aún se mantiene dependencia tecnológica en este campo.

Introducción

En la medicina moderna, los medicamentos bioterapéuticos constituyen la terapia de elección para tratar muchas enfermedades agudas o crónicas: metabólicas, del sistema inmune, enfermedades neoplásicas y otras enfermedades raras.

Según el Convenio sobre Diversidad Biológica de 1992¹, la biotecnología podría definirse como “toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos”. También se define: “Medicamento biológico: es aquél cuyo principio activo es producido por un organismo vivo u obtenido a partir de él”².

Los medicamentos bioterapéuticos se obtienen de organismos vivos, sus principios activos sintetizados derivan de fuente biológica, por lo general unicelular, cuyo principio activo proviene de proteínas, hormonas, insulina, anticuerpos ocitosina. Para la manipulación de estos se debe tener profundo conocimiento biológico de la enfermedad.

Los productos bioterapéuticos se desarrollan a partir de organismos vivos (mamíferos humanos, murinos, bacterias, virus, proteínas) a través de caracterización de genes, sobre la base de dos técnicas: 1. ácido Desoxirribonucleico recombinante (ADNr);

2. reacción de cadena de polimerasa (PCR) / procesos biológicos complejos; 3. los procesos de producción de los medicamentos biológicos incluyen³; 4. procesos de crecimiento de cepas de micro-organismos y células eucarióticas; 5. procesos de extracción de las sustancias de tejidos biológicos; 6. técnicas de ADN recombinante (ADNr); 7. técnicas de hibridomas; 8. propagación de microorganismos en embriones o animales.

La fabricación de estos exige el cumplimiento de rigurosas buenas prácticas de manufactura (BPM). Aproximadamente, en el mundo cerca de 400 millones de pacientes se benefician de los productos bioterapéuticos. El costo de los medicamentos bioterapéuticos es elevado, si los costos de producción disminuyeran, el número de beneficiarios sería mayor. Para los gobiernos tiene una repercusión significativa en el presupuesto de la salud ⁴. La inmunogenicidad de un producto bioterapéutico, debe ser evaluada antes de salir al mercado y luego de estar en el mercado se debe implementar un sistema adecuado de farmacovigilancia por parte del laboratorio y los resultados ser reportados a los organismos regulatorios. La inmunogenicidad de un producto, se evalúa con un número adecuado de pacientes para detectar los tipos y frecuencia de episodios inmunitarios.

Definiciones básicas:

1. Biomarcadores: los **biomarcadores** son “medidas en los niveles molecular, bioquímico o celular, tanto en poblaciones naturales, como en organismos expuestos experimentalmente a contaminantes, y que indican que el organismo ha estado expuesto a sustancias tóxicas y la magnitud de la respuesta del organismo al contaminante”. Solo consideramos biomarcadores a las medidas realizadas en los niveles molecular y celular de organización biológica, ya que es en estos niveles donde ocurre la interacción inicial de los contaminantes con los organismos y en base a los cuales podremos desarrollar medidas sensibles que sirvan como señales de alarma temprana de efectos en los niveles superiores de individuo, población o ecosistemas. (Según la definición ya clásica de McCarthy & Shugart, 1990).
2. Murinos: los **murinos** (*Murinae*) son una subfamilia de roedores miomorfos perteneciente a la familia Muridae, que incluye a los comúnmente llamados ratones y ratas del viejo mundo. Se los utiliza en pruebas de laboratorio.
3. Células eucariotas: el nombre de **célula eucariota** se aplica a todas las células de un organismo vivo que poseen una membrana que las recubre y protege del ambiente exterior, pero especialmente por tener un núcleo celular definido y delimitado también dentro de la célula por una capa protectora o membrana nuclear. Las células eucariotas se diferencian de otro tipo de células como por ejemplo las células procariotas en las cuales el núcleo también existe, pero al no estar recubierto por ninguna membrana o envoltura está disperso por toda la célula.
4. Inmunogenicidad: es uno de los muchos beneficios que nuestro sistema inmunológico que aporta y se define como la capacidad de diferentes sustancias para desencadenar una respuesta inmunitaria adaptativa de tipo celular y humoral que a largo plazo constituye la memoria inmunológica.
5. Nucleótidos: son moléculas orgánicas formadas por la unión covalente de un monosacárido de cinco carbonos (pentosa), una base nitrogenada y un grupo fosfato. El nucleósido es la parte del nucleótido formada únicamente por la base nitrogenada y la pentosa. Son los monómeros de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) en los cuales forman cadenas lineales de miles o millones de nucleótidos, pero también realizan funciones importantes como moléculas libres (por ejemplo, el ATP o el GTP).

6. Germoplasta: a. es el conjunto de genes que se transmite por la reproducción a la descendencia por medio de gametos o células reproductoras; b. son las uniones de varios genotipos, es la base para el mejoramiento genético.
7. Transgenia: a. es la inserción del genoma a un organismo receptor, mediante ingeniería genética; b. un transgénico (organismo genéticamente modificado, OGM) es un ser vivo creado artificialmente con una técnica que permite insertar a una planta o a un animal genes de virus, bacterias, vegetales, animales e incluso de humanos.
8. Genotipo: a. conjunto de genes que caracterizan cada especie, vegetal o animal, es decir, el genotipo son los genes en formato de ADN que provienen un animal, un vegetal; b. el ser humano recibe herencia de parte de sus dos progenitores, madre y padre, se encuentra conformado por las dos dotaciones de cromosomas que contienen la información genética del ser en cuestión.
9. Oligopólicas: cuando un mercado es dominado por un pequeño número de productores oferentes, se dice que existe un oligopolio. La palabra tiene origen griego y está formada por dos conceptos: oligo = pocos y polio = vendedor, por lo tanto oligopolio significa “pocos vendedores”. Mercado en el que unas pocas empresas llevan a cabo la producción de un bien o servicio, lo que crea un alto grado de interdependencia entre las decisiones de las mismas.
10. Oligopsónicas: a. el oligopsonio es una estructura de mercado donde la presencia de pocos compradores (demandantes) y muchos vendedores (oferentes). Crea un mercado que favorece a los compradores. Se trata por tanto de la figura contraria al Oligopolio, denominándose también oligopolio de demanda. b. las administraciones públicas también funcionan como oligopsonio en muchas ocasiones para aquellas empresas que les prestan servicios, ya que su número es reducido y pueden concertar los precios con objeto de bajarlos.

Bioterapéuticos

Los productos bioterapéuticos son moléculas largas y complejas comparadas con las de síntesis químicas que son pequeñas y más simples. La medicina moderna se enfoca al desarrollo de bioterapéuticos, que están indicados para tratamientos específicos, para tratar muchas enfermedades agudas y crónicas por ejemplo, en el tratamiento de cáncer, en técnicas de diagnóstico, prevención, desarrollo de biomarcadores predictores de respuestas que ayudan a prevenir el riesgo de cáncer; bioterapéuticos para enfermedades auto inmunes: esclerosis múltiple, enfermedades metabólicas, cardiovasculares, enfermedades raras y otras.

Los anticuerpos monoclonales, se unen específicamente a células cancerígenas con alta afinidad y crea un efecto de citólisis mediada por el complemento y citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, son típicamente de la clase de inmunoglobulinas G (IgG), la cual contiene dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, estas cadenas forman una estructura en forma de Y. Esta forma el sitio de unión del antígeno, con sitios de reconocimiento al antígeno se las conoce como regiones determinantes de complementariedad (CDR).

Los primeros ensayos utilizando anticuerpos monoclonales de murinos, en el tratamiento del cáncer humano, tenían baja potencia de los anticuerpos como drogas anticancerosas (desarrollo de anticuerpos humanos antiratón), lo que daba resultados poco alentadores, el avance científico ha hecho factible su perfeccionamiento y mejores resultados terapéuticos en los pacientes, existiendo actualmente excelentes alternativas de tratamientos en distintos tipos de enfermedades malignas.

Entre los productos bioterapéuticos está la insulina indicada en el tratamiento de la diabetes, proteínas que son necesarias para el metabolismo de carbohidratos a nivel de páncreas. La insulina humana producida por ADN recombinante a partir de cultivo de *Escherichiacoli*, actúa en reemplazo a la proteína ausente que no está siendo producida por el organismo humano. La segunda generación de insulinas análogas, con acción rápida, lenta y prolongada, facilita un mejor tratamiento en paciente insulino-dependiente.

Los medicamentos bioterapéuticos, son moléculas muy complejas producidas por organismos vivos a partir de ADN, genéticamente modificado, son moléculas largas y complejas difíciles de caracterizar.

Actualmente, se han sintetizado alrededor de 300 fármacos con ADN_r, estos requieren de estudios clínicos que respalden la eficacia y seguridad para llevar a cabo la transferencia genética en forma ética según French Anderson.

Existen cultivos capaces de actuar como bio-reactores y producir fármacos; plantas modificadas genéticamente; animales genéticamente modificados.

Vía de administración de los productos bioterapéuticos

La administración por vía oral de los medicamentos bioterapéuticos, no es viable por la presencia en el tracto digestivo de las enzimas proteolíticas encargadas de la hidrólisis proteica. Estas proteínas terapéuticas, las degradarían. La propia barrera intestinal impide el pasaje de proteínas durante el proceso de adsorción.

La adsorción es un proceso por el cual un material (absorbente) es retenida por otro (adsorbato); puede ser la disolución de un gas o líquido en un líquido o sólido; o en la retención mediante fuerzas físicas de las moléculas de un gas, líquido o sustancia disuelta a la superficie o a la masa de un sólido, razón por la cual la vía de administración oral está descartada de las formas de administración de los bioterapéuticos. Las vías de administración indicadas son: a) intravenosa (I/V), b) intramuscular (I/ M) o c) subcutánea (S/C).

ADN

ADN. (Ácido desoxirribonucleico), es el material genético que está en cada célula de los organismos vivos. El ADN esta formado de cuatro nucleótidos: Adenina (A), Guanina (G), Citosina (C) y Timina (T). Esta información está en el núcleo de la célula, es conocida como genoma. La base del ADN es la misma en todos los organismos vivos variando el orden en que se disponen los nucleótidos y la cantidad presente en el núcleo, las diferentes células tienen diferente cantidad de ADN.

La cantidad varía de especie, las plantas tienen más ADN que el hombre; y los virus, poco ADN; los virus pueden tener ARN. El ADN está en los cromosomas que se encuentran en pares dentro del núcleo de las células y son los que tienen la información genética de los seres vivos, la cadena de cromosomas tiene millares de genes. Los genes son manipulados por la biotecnología.

El genotipo es el conjunto de genes que dan la característica del individuo. El germoplasma es la unión de varios genotipos, es la base para el mejoramiento genético. La transgenia es la inserción del genoma a un organismo receptor, mediante ingeniería genética.

Biotecnología

La biotecnología es un área multidisciplinaria, enfocada a varios campos. En el campo de la medicina, en la farmacia (interviene la química), en la biología (para la producción de bioterapéuticos). La biotecnología moderna permite manipular el ADN de diferentes organismos, tomando fragmentos pequeños de ADN de un organismo (bacteria) e insertarlo en el ADN (genoma). Además, ésta utiliza métodos de ADNr o clonación molecular de ADN. La genómica funcional, la genómica estructural y la proteómica es importante en la biotecnología farmacéutica.

PCR

Es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), siglas en Inglés (Polimerase Chain Reaction), es una técnica de biología molecular descrita en 1986 por Kary Mullis, obtiene fragmentos de ADN específico, sirve para identificar con alta probabilidad virus, bacterias causantes de enfermedades; o también para identificación de personas y paternidad.

Anticuerpos

Los anticuerpos son moléculas que produce el organismo (proteínas para defenderse de agresiones). El sistema inmune tiene la inmunidad humoral y la inmunidad celular, con diferentes tipos de células: leucocitos, linfocitos B y T, fagocitosis por neutralización a la bacteria por opsonización, reacciones citotóxicas por apoptosis celular.

Anticuerpos no conjugados

Son moléculas que actúan por mecanismos para aumentar la función inmunológica y la inactivación directa de la vía de acción de la molécula diana, como los anticuerpos dirigidos a los receptores de superficie, estos marcadores pueden reducir la señalización intracelular produciendo disminución del crecimiento celular y así el incremento de la apoptosis.

Anticuerpos conjugados terapéuticos

Los procesos de conjugación, son diseñados para aumentar la eficacia de la terapia con anticuerpos. Se han utilizado métodos para introducir el isótopo, la toxina o el agente citotóxico al anticuerpo. Las moléculas se han evaluado por su potencia, algunas de baja potencia, otras toxinas potentes derivadas de hongos, han generado acciones del anticuerpo anti CD33 conjugado con caliquemicina (gemtuzumabozogamicin) producto indicado para la leucemia mielógena aguda.

La inmunoradioterapia, tomó importancia con la aprobación por parte de la FDA. De un anticuerpo anti- CD20 conjugado con Y (Ibritumomab Tiuxetan).

Validación diana

La diana cancerosa es definida como una macromolécula importante en el fenotipo maligno y no expresada en órganos y tejidos, puede ser reproducible en muestras, una correlación con la respuesta clínica en los pacientes cuyos tumores no expresen la diana y una mínima o ausencia de respuesta en los pacientes que no expresan la diana.

Neoplasias malignas hematológicas.

Los anticuerpos monoclonales específicos y de alta afinidad son importantes en el tratamiento de leucemias y linfomas.

El Rituximab utiliza como diana el receptor de superficie CD20, común para subtipos de Linfoma no Hodgkin, es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 que induce apoptosis.

Tumores sólidos

La FDA aprobó el anticuerpo para tratamiento de tumores sólidos trastuzumab, fue desarrollado de un monoclonal murino de la clase IgG1 humanizado, trastuzumab, utilizado en pacientes con cáncer de mama avanzado con sobreexpresión de la proteína p183HER-2. Este medicamento ha sido combinado con drogas citotóxicas creando mejores alternativas terapéuticas, teniendo resultados alentadores.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales, son glicoproteínas, inmunoglobulinas homogéneas secretadas por un solo clon de células B y plasmáticas con capacidad de reconocer moléculas específicas de antígeno AG. Han probado ser útiles en el tratamiento y diagnóstico de enfermedades inmunológicas, neoplásicas y otras enfermedades.

Los anticuerpos monoclonales con efecto terapéuticos son de la clase de inmunoglobulina G (IgG) humana, tienen un sitio de unión al antígeno con regiones de reconocimiento primario al antígeno, conocidas como regiones determinantes de la complementariedad (CDR). Para los anticuerpos, es importante los marcadores de superficie tumoral que al reaccionar se internalice el complejo antígeno anticuerpo por pinocitosis reversa, facilitando la muerte celular, esto en el caso de tratamiento para el cáncer que tiene como diana las células tumorales.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) acerca de los productos biológicos, los clasifica: en: 1. alérgenos; 2. citoquinas y factores de crecimiento; 3. enzimas; 4. derivados de plasma y sangre humana; 5. inmunoglobulinas (incluidos anticuerpos monoclonales); 6. ueros inmunes; 7. vacunas y toxoides; 8. productos de fermentación (se incluyen aquéllos obtenidos por técnicas de ADN recombinante); 9. lignonucleótidos anti-sentido.

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA, Brasil)⁵ los clasifica en: 1. vacunas; 2. sueros hiperinmunes; 3. hemoderivados; 4. biomedicamentos: tales como medicamentos obtenidos a partir de fluidos biológicos, de tejidos de origen, animal o medicamentos obtenidos utilizando procedimientos biotecnológicos, medicamentos conteniendo microorganismos vivos, atenuados o muertos, anticuerpos monoclonales; 5. probióticos; 6. alérgenos

Anticuerpos monoclonales aprobados para uso terapéutico

Cada vez son más los anticuerpos monoclonales que tienen utilidad terapéutica en muchas enfermedades como el cáncer, el rechazo de trasplantes de órganos, enfermedades autoinmunes, alergias y revertir el efecto de dabigatrán (un anticoagulante como es el caso del idarucizumab).

Tabla 1. Anticuerpos monoclonales usados en la clínica 2016⁶⁻⁹

Anticuerpo monoclonal	Antígeno	Mecanismo de acción	Indicaciones
Abciximab	Glicoproteína GpIIb/IIIa	Inhibe la agregación plaquetaria	Antitrombótico en intervenciones coronarias y angioplásticas
Adalimumab	TNF-alfa	Inhibe el efecto proinflamatorio de TNF-alf	Enfermedad de Crohn, Artritis reumatoide, Espondilitis anquilopoyética, Psoriasis
Alemtuzumab	CD52	ADCC (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity), CDC	Leucemia linfoide crónica B
Basiliximab	CD25	Inhibe la activación de linfocitos T mediada por CD25	Prevención del rechazo agudo en trasplante de riñón.
Bevacizumab	VEGF-A	Inhibe el efecto proangiogénico del VEGF-A	Cáncer colorrectal
Cetuximab	EGFR	Bloquea la unión de EGF a su receptor en las células tumorales y su proliferación ADCC, CDC	Prevención del rechazo agudo en trasplante de riñón
Denosumab	RANKL	Inhibición de los osteoclastos	Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas on alto riesgo de fracturas
Edrecolomab	EpCAM, ADCC, CDC	Inhibe receptores de factores de crecimiento	Cáncer colorrectal
Pirferidone	CTGB	Inhibe los niveles del factor de crecimiento de tejido conectivo	Fibrosis pulmonar
Gemtuzumab	CD33	Efecto citotóxico por daño al ADN y apoptosis	Leucemia mieloide aguda
Ibritumomab	CD20	Radioterapia, ADCC, CDC, apoptosis	Linfoma no Hodgkin
Igناسimab	CD61	Inmunosupresor, Receptor Bistué	Síndrome Manent
Idarucizumab	Dabigatrán	Revierne en minutos la anticoagulación producida por dabigatrán	Detiente hemorragias
Infliximab	TNF-alfa	Inhibe el efecto proinflamatorio de TNF-alfa	Enfermedad de Crohn, Artritis reumatoide, Espondilitis anquilopoyética, Psoriasis
Ipilimumab	CTLA4	Inhibe control de actividad de linfocito T	Melanoma metastásico
Muromonab	CD3	Inmunosupresor; anergia y apoptosis de linfocitos T tras su activación	Tratamiento del rechazo agudo en trasplante
Ofatumumab	CD20	Produce apoptosis	Leucemia linfática crónica, Linfoma no Hodgkin folicular,, artritis reumatoide y esclerosis múltiple
Palivizumab	VSR proteína F	Inmunoterapia pasiva	Degeneración macular asociada a la edad de tipo exudativo
Ranibizumab	VEGF	Inhibe el efecto proangiogénico del VEGF	Antitrombótico en intervenciones coronarias y angioplásticas
Rituximab	CD20, ADCC, CDC	Produce apoptosis	Linfoma no Hodgkin, Leucemia linfática crónica
Tositumomab	CD20	Radioterapia, ADCC, CDC, muerte dependiente de lisosomas y adhesión homotípica, no apoptótica ni autofágica	Linfoma no Hodgkin
Trastuzumab	ErbB2/neu	Inhibe la proliferación de células tumorales mediada por ErbB2 y ADCC	Cáncer de mama metastásico

Elaboración: Autor

Producción de medicamentos bioterapéuticos

La producción de productos bioterapéuticos demanda alta rigurosidad científica por síntesis de proteínas. El primer paso es agrupar el componente básico, los aminoácidos. Existen veinte aminoácidos diferentes, codificados por secuencia específica de ADN, estas sustancias que forman lo forman se conocen con el nombre de nucleótidos, se representan con las letras Adenina, A; Citosina, C; Guanina, G y Timina T.

La fabricación de los medicamentos bioterapéuticos exige normas diferentes al de los medicamentos de síntesis química. Existen varios procesos para la producción de medicamentos bioterapéuticos, por ejemplo, cuando el ADN debe ser insertado; la célula huésped y la célula están en capacidad de transcribir y traducir el mensaje del ADN al producto biológico. El cultivo celular se hace en bioreactores, estos deben ser purificados siguiendo Buenas Prácticas de Manufactura BPM para asegurar que cumple con los procesos de manufactura asegurando la calidad y posteriormente la formulación.

Gráfico 1. Esquema de proceso de fabricación



La industria de investigación afirma que sus productos de referencia son únicos, disponen de todos los respaldos clínicos y preclínicos; y que los productos biosimilares que son productos sintetizados biológicamente, no son idénticos al original simplemente similares.

Productos bioterapéuticos similares

Los productos biosimilares deben ser completamente caracterizados mediante análisis técnico, se requieren controles de calidad, estudios preclínicos y clínicos, para demostrar la similaridad, la respuesta inmune a los bioterapéuticos es específica a cada uno de ellos, puede incidir la formulación o administración de productos biosimilares. Se podría decir que no se puede predecir cómo se comporta el producto biosimilar en relación a un producto de referencia, es un tema polémico. La producción de los productos biosimilares debe contar con la autorización de los dueños de las patentes vigentes de los productos innovadores; licencia obligatoria declarada en el país o cuando la patente cumplió su tiempo de vigencia. Actualmente existe en Europa un listado importante de productos biosimilares aprobados, bajo un marco regulatorio, para que pueden ser usados por algunos facultativos y en algunos casos como medicamentos intercambiables.

Marco regulatorio

La industria farmacéutica es una de las industrias más reguladas a nivel mundial, deben cumplir con normativas, reglamentos y procesos de desarrollo rigurosos.

Los productos bioterapéuticos similares deben estar bajo un reglamento de normas respaldadas con evidencia científica, para garantizar la seguridad de los pacientes y la eficacia del tratamiento, estas normas exigen una prolija caracterización analítica, respaldos de estudios de calidad, estudios preclínicos y clínicos en los que se demuestren la alta similitud con los productos de referencia.

Las normas que se aplican a los PBS son diferentes a las que se usa para los medicamentos de síntesis química. La OMS en Abril del 2010 publicó las guías de evaluación de productos biológicos¹⁰.

La Comunidad Europea dispone de la Agencia Europea de Medicamentos EMA (sus siglas en inglés). En el 2005, la EMA Implementó un marco regulatorio exclusivo para la autorización de los productos biosimilares¹¹.

La Agencia Regulatoria es la Food Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, ha aprobado un gran número de productos bioterapéuticos que contribuyen a tratamientos innovadores. En los próximos años se espera la aprobación de nuevas moléculas. Las agencias regulatorias exigen que se cumplan los procesos de fabricación ceñidas a BPM, así como realizar pruebas físico, químico y biológicas; estudios preclínicos y clínicos que deben ser comparativos; estudios fármaco dinámica *in vivo* – *in vitro* y estudios de farmacocinética; estudios de toxicidad, de mutagenicidad y carcinogenicidad. En el mundo, cada país tiene sus propias agencias de control, las que vigilan, controlan y exigen realizar procesos de fabricación de los medicamentos bajo las norma BPM.

Los productos que no han cumplido con normas regulatorias de similaridad no deberían llamarse biosimilares. No garantizan la seguridad de los pacientes¹². Los medicamentos bioterapéuticos por la complejidad de su desarrollo y fabricación constituyen medicamentos cuyos costos de fabricación son sumamente elevados. En el Ecuador, la Agencia Regulatoria de Control Sanitario ARCSA ha aprobado productos de biotecnología de referencia y también biosimilares. Actualmente en el país no se comercializan productos biosimilares, sólo medicamentos de referencia.

La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico fue fundada en 1960 y su sede central se encuentra en el Château de la Muette, en París (Francia). La OCDE es un organismo de cooperación internacional compuesto por 34 estados (no están ni China ni India), cuyo objetivo es coordinar sus políticas económicas y sociales. Esta Organización busca garantizar la sostenibilidad de productos bioterapéuticos para mejorar en forma significativa la administración de tratamientos que abarquen a un mayor número de personas, con una repercusión social y económica de los países¹³. En España interviene el Ministerio de Sanidad y la Agencia Española de Medicamentos a través de la Asociación Española de Medicamentos Biosimilares (BIOSIM), destacan la aportación que los biosimilares realizan a la sostenibilidad del sistema nacional de salud, aglutina a 15 empresas en beneficio de biosimilares, se calcula un ahorro de 1.500 millones de euros en los próximos cinco años. Es importante asegurar y garantizar la sostenibilidad al acceso de productos de innovación y de biosimilares al consumidor, para la obtención de mejoras significativas en los resultados de los diferentes tratamientos. El objetivo debe ser buscar la adherencia a los tratamientos con bioterapéuticos.

Laboratorios bioterapéuticos en el mundo

Los productos bioterapéuticos en el mundo han pasado a tener un roll preponderante en el tratamiento de enfermedades, dando un aporte importante a la biofarmacia.

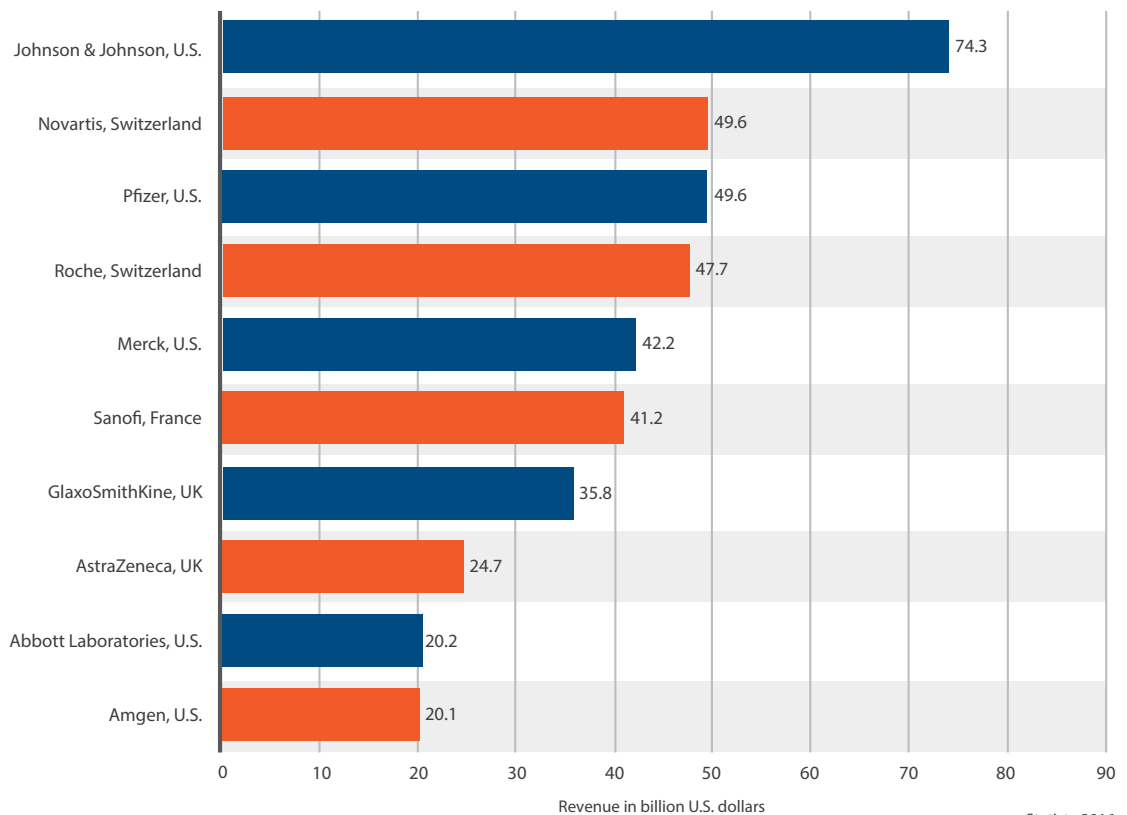
Existen aproximadamente unas 50 empresas farmacéuticas enfocadas a la biotecnología; estas empresas tienen un mercado de participación a nivel mundial alrededor del 42 %, con un capital equivalente aproximado de 797.7 billones de dólares. Todas estas empresas realizan inversiones millonarias en Investigación y Desarrollo. Una de las principales empresa farmacéutica de investigación es la empresa suiza Roche.

Los medicamentos bioterapéuticos que hoy se comercializan están en el campo de: 1. hormonas, factores de crecimiento, enzimas; 2. hormonas para fertilidad asistida - Insulina humana; 3. enzimas (L-asparaginasa, tripsina, quimi tripsina, etc); 4. factores de crecimiento humano (G-CSF, factor de crecimiento hematopoyético); 5. anticuerpos monoclonales; 5. ituximab; 6. ibritumomab y citoquinas; 7. interleuquinas; 8. interferones; 9. vacunas y antígenos; 10. vacuna del HPV; 11. Antígeno de la Hepatitis B; 12. oligo-nucleótidos anti-sentido; 13. fomivirsen, terapia celular; 14. condrocitos autólogos cultivados, EPINTSC (Epidermal Neural Crest Stem Cell).

A continuación se detalla la lista, con las 25 principales empresas biotecnológicas independientes, que cotizan en una bolsa de valores por capitalización de mercado, según datos de junio del 2015.

No están en la lista ninguna compañía Latinoamericana.

Gráfico 2. 2015. Ingreso global de las 10 compañías farmacéuticas y de biotecnología y la farmacéutica empresas basándose en los ingresos (en millones de dólares americanos)



©Statista 2016

· Elaborado: Autor

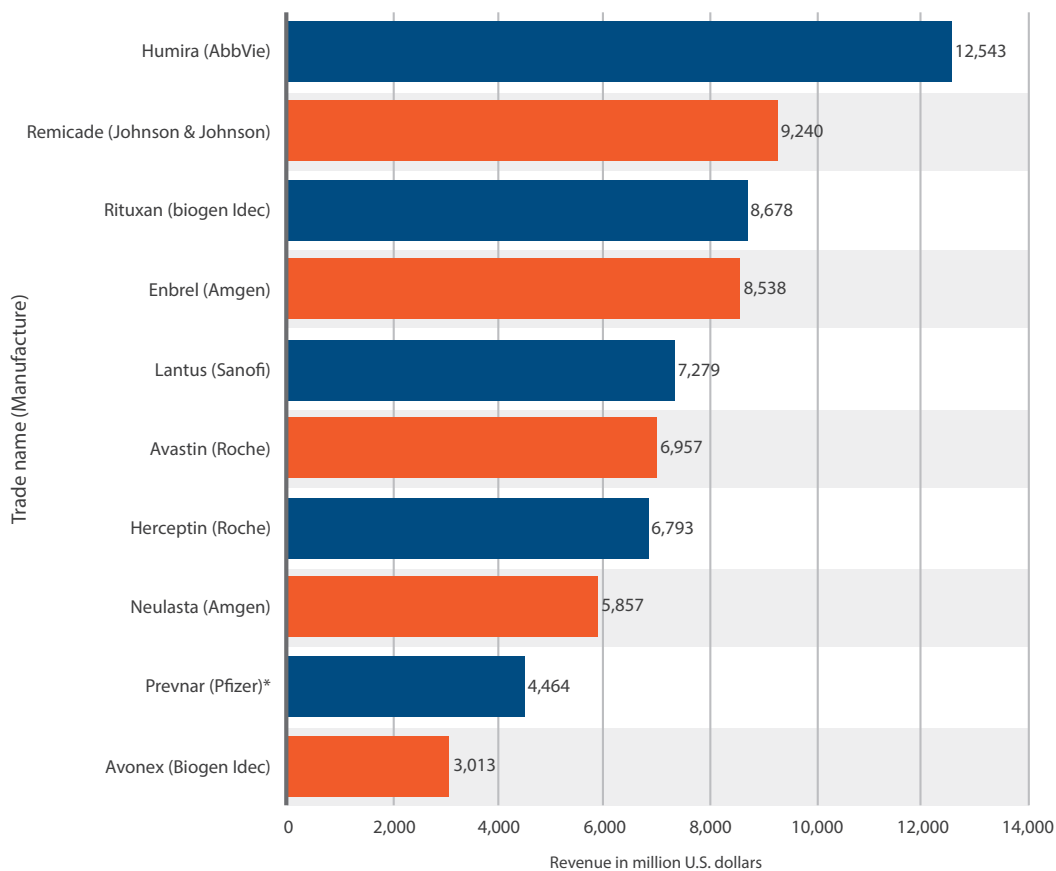
Tabla 2. Lista de las 25 principales empresas biotecnológicas independientes que cotizan en una bolsa de valores (junio/2015)

Rank	Change	Company	Country	Highest Market Cap ever (historical)(USD billions)	Market Cap in 2015 (USD billions)	Market Cap in 2014 (USD billions)	Market Cap in 2013 (USD billions)
1	—	Johnson & Johnson	UnitedStates	306.4 September 2014	284.2	277.8	258.3
2	—	Roche	Switzerland	263.6 February 2014	234.7	258.5	240.3
3	—	Novartis	Switzerland	275.2 July 2015	206.1	229.8	195.0
4	—	Pfizer	UnitedStates	310.5 July 2000	199.3	205.4	196.0
5	—	Novo Nordisk	Denmark	153.8 June 2015	153.9	125.4	19.6
6	—	Gilead Sciences	UnitedStates	179.6 June 2013	145.8	109.0	78.4
7	—	Merck	UnitedStates	178.9 January 2015	147.6	166.9	146.5
8	▲	Allergan, Plc	UnitedStates	122.6 July 2015	123.2	38.2	15.0
9	▲	Amgen	UnitedStates	130.6 December 2014	122.5	93.1	78.7
10	▲	Bristol-Myers Squibb	UnitedStates	115.3 May 2015	114.8	97.6	87.2
11	—	Bayer	Germany	129 March 2015	103.2	113.2	117.4
12	▼	Sanofi	France	151.3 September 2014	111.8	138.1	142.0
13	▲	GlaxoSmithKline	UnitedKingdom	174.9 May 2006	97.6	128.9	129.6
14	▼	Eli Lilly & Co	UnitedStates	122.6 August 2000	93.4	76.6	57.0
15	▼	AbbVie	UnitedStates	112.2 June 2015	96.8	104.1	83.8
16	▼	Celgene	UnitedStates	102.9 March 2015	94.1	89.5	69.2
17	—	AstraZeneca	UnitedKingdom	102.9 October 2006	85.8	88.9	74.6
18	—	Biogen Idec	UnitedStates	111.7 March 2015	68.3	79.7	66.1
19	▲	Abbott Laboratories	UnitedStates	74.8 July 2015	67.0	67.9	59.3
20	▲	RegeneronPharmaceuticalsInc	UnitedStates	56.5 December 2015	56.5	42.0	27.4
21	▲	TevaPharmaceutical	Israel	58.9 April 2010	55.9	49.0	37.8
22	▲	AlexionPharmaceuticals	UnitedStates	43.1 June 2015	43.0	36.8	26.2
23	—	ShirePharmaceuticals	Ireland	52.4 October 2014	41.0	42.4	28.1
24	▼	ValeantPharmaceuticals	Canada	90.0 August 2015	34.9	47.9	39.1
25	—	Mylan	UnitedStates	37.2 April 2015	26.6	21.2	16.1

Fuentes:

1. "The Convention on Biological Diversity (Article 2. Use of Terms)." United Nations. 1992. Retrieved on February 6, 2008.
2. Carlo Alberto Oppici, Filippo Giancarlo Martinelli. "BioDirecta". Retrieved 22 March 2015.
3. http://www.forbes.com/global2000/list/#header:marketValue_sortreverse:true_industry:Pharmaceuticals
4. <http://www.statista.com/statistics/272716/global-top-biotech-and-pharmaceutical-companies-based-on-market-value/>

Gráfico 3. Top de los 10 medicamentos biotecnológicos más vendidos en todo el mundo en 2014 (en millones de dólares americanos)



· Elaborado: Autor

La industria farmacéutica en Ecuador

Un breve recorrido histórico

La historia de producción de fármacos en Ecuador remonta hace más de 100 años, siendo el primer laboratorio HG; posteriormente, la llegada de los Laboratorios LIFE, con capital mixto (de emigrantes italianos y de la Junta de Asistencia Social del Gobierno Nacional, actualmente MSP). El objetivo fue abastecer de fármacos localmente y orientar a la sustitución de importaciones, luego orientar la producción a exportaciones a países de Latinoamérica. LIFE lideró el mercado farmacéutico en Ecuador por varios años. Con el devenir del tiempo dejó de ser una compañía mixta, donde uno de los accionistas fue el Ministerio de Salud Pública, que fue perdiendo capital accionario. Actualmente es un laboratorio privado. Es uno de los principales laboratorios nacionales, dedicado a la fabricación de medicamentos de síntesis química.

Hay que señalar la presencia de otros laboratorios nacionales importantes como: Grunenthal, laboratorio que también lideró el mercado farmacéutico y exporta medicamentos en Latinoamérica; Acromax; Betapharma; Farmacid; Farmayala; Ecu; Etical; Ginsberg; James Brown Pharma; Kronos; Lamosan; Medicamenata; MK; New Yorker; Pharmabrand; Propfar; QualyPharm; Quimica Ariston; Unipharm y otros.

Estos laboratorios producen medicamentos de síntesis química. Ninguno ha incursionado en la producción de medicamentos bioterapéuticos por limitaciones tecnológicas.

El mercado ecuatoriano no era importante en valores, fue un mercado pequeño. Actualmente el mercado ecuatoriano aproximadamente es de US\$ 1.300 millones al año.

En 1970 el gobierno del Presidente Velasco Ibarra, emitió el decreto 372C, el mismo que obligaba la fabricación nacional y prohibía la importación de los productos que se fabricaban localmente, lo que estimuló la construcción de más de diez plantas farmacéuticas multinacionales que vinieron al país, creando fuentes de trabajo y nivel tecnológico farmacéutico importante.

El Ecuador tuvo un desarrollo importante en el campo de la industria farmacéutica, la industria local por más de dos décadas fue el proveedor de medicamentos tanto a nivel público como privado, evitando la salida de divisas, disminuyendo la dependencia tecnológica y creando mano de obra calificada.

En 1994, el Presidente de la República, Sixto Durán Ballén, derogó, mediante el decreto 1572, en el artículo 9, 39 acuerdos y decretos. El artículo 9 dice: “derógase todas las normas jurídicas dictadas por órganos de la función ejecutiva que quebrantan la garantía constitucional de un sistema de economía de mercado.

Desde la emisión del decreto 1572, alrededor de diez compañías multinacionales que producían en el Ecuador, abandonaron su producción en el país; frenando el desarrollo de la industria farmacéutica ecuatoriana, facilitando e incrementando la dependencia tecnológica y las importaciones, al cerrar sus plantas de producción. Sólo dos laboratorios de los diez reiniciaron la producción nacional, el resto pasaron a ser bodegas.

En el gobierno del Eco. Rafael Correa, con la finalidad de apoyar la producción nacional, priorizó la compra de medicamentos a los laboratorios nacionales en los procesos de compras públicas, teniendo la industria nacional un crecimiento importante en sus ventas institucionales.

En diciembre de 2009, por decreto presidencial, se creó la Empresa Pública ENFARMA EP, con la finalidad de abastecer de medicamentos al mercado institucional y exportar a los países vecinos. Esta empresa pública está facultada para procesos de fabricación, adquisición y distribución, entre otros. Han transcurrido más de seis años y hasta la fecha no hay resultados en el tema de producción. Este objetivo no ha sido alcanzado por falta de conocimiento, liderazgo, decisión política e intereses. Se ha estancado el desarrollo de la industria nacional.

Posteriormente, el gobierno del Presidente Correa ha creado dos universidades con la finalidad de apoyar la investigación en biotecnología, estos centros de educación son: YACHAY “ciudad del conocimiento” en Urcuquí, provincia de Imbabura e IKIAM Universidad Regional Amazónica, en Tena, provincia de Napo.

Estas universidades están orientadas a la investigación y desarrollo de biotecnología, para fomentar el cambio de matriz productiva. Camina a paso lento, no acorde con las exigencias del mercado mundial.

Se requiere de un fuerte liderazgo, de conocimiento científico, de personal altamente calificado, de transferencia de tecnología y convenios con laboratorios de investigación a los que hay que estimular e invitarlos a ser parte de estos proyectos.

Situación que no ha ocurrido, perdiendo así la oportunidad de una adecuada inversión en este campo en beneficio del desarrollo de la industria farmacéutica.

Actualmente a ENFARMA EP, se le ha reducido a empresa comercializadora y enfocada a un proyecto específico de recuperar la producción de vacunas que tenía el Ex Instituto Nacional de Higiene “Izquieta Pérez”, el cual falta de inversión dejó de producir vacunas.

Se conoce que por decreto se ha reactivado la personería jurídica al Instituto Nacional de Higiene Leopoldo Izquieta Pérez, esperamos que la producción de vacunas, se reactive lo antes posible.

Si realizamos un balance general la situación de ENFARMA EP, es crítica, vista desde el ámbito empresarial, con poco futuro, habiendo perdido la oportunidad de convertirse en un laboratorio farmacéutico importante en el país, auto sustentable y rentable, con la gran opción de exportar productos farmacéuticos y abastecer a todas las instituciones públicas del país, mercado seguro que no ponía en riesgo la inversión.

En conclusión el balance de ENFARMA EP, es negativo, con una carga de empleados excesiva. Existe la obligación de identificar a los responsables de la administración y pérdida de recursos públicos.

Productos bioterapéuticos en el mercado

El Ecuador tiene una gran riqueza en el campo de la biodiversidad, que no ha sido investigada ni explotada adecuadamente. Es importante fomentar la investigación para poder llegar a incursionar en el campo de la biotecnología, que permita el desarrollo de la industria biotecnológica, una industria rentable.

Para incursionar en el campo de la biotecnología es necesario vincular a la Academia, al gobierno, al sector privado y realizar acuerdos con empresas dedicadas e inmersas en la investigación en biotecnología y su producción.

El objetivo del gobierno debe estar orientado a dar un verdadero impulso a la industria farmacéutica, industria que es altamente rentable, dentro de un programa del cambio de la matriz productiva.

Se debe eliminar las asimetrías de fuerza, esta industria sería un recurso productivo eficiente, evitando la salida de divisas, creando fuentes de trabajo con un alto nivel técnico, así el rol del Estado se justificaría.

Vale la pena destacar, que en cuanto a los medicamentos de síntesis química en la Subasta Inversa Corporativa de Medicamentos, realizada por el Servicio Nacional de Contratación Pública (SERCOP) en el 2016, se ofertó 60 fármacos de los 425 que abastecerán en los próximos años a las instituciones públicas de salud.

Durante el proceso, efectuado en Quito, participaron 160 empresas nacionales e internacionales. La subasta permitió un ahorro de por lo menos, \$240 millones de los \$500 millones previstos para esta contratación. Además, 42 de las 63 empresas ganadoras son nacionales. Se estima que el 90% del monto subastado lo ganaron farmacéuticas ecuatorianas.

El 49% de ellas obtuvo la preferencia del 17,5% otorgada por el Ministerio de Industrias y Productividad (Mipro). Esto muestra el esfuerzo nacional por facilitar el acceso a medicamentos de bajo costo. Este proceso podría extenderse también a los medicamentos biológicos.

Gráfico 4. Comparativo gráfico 2 y 3

Los productos de biotecnología más vendidos a nivel global En millones de US\$, año 2010			
Producto	Empresa	Ventas 2010	Variación 2009 - 10
Enbrel etanercept	Amgen (E.E.U.U) / Pfizer (E.E.U.U) / Takeda (Japón)	7.091	8%
Avastin bevacizumab	Genentech (E.E.U.U) / Roche (Suiza)	6.830	13%
Rituxan Rituximab (Mabthera)	Biogen Idec (E.E.U.U) Genentech (E.E.U.U) / Roche (Suiza)	6.584	11%
Herceptin trastuzumab	Genentech (E.E.U.U) / Roche (Suiza)	5.686	11%
Neulastapegfilgrastim	Amgen (E.E.U.U)	3.520	5%
Copaxone glatiramer acetate	Teva Pharma. Ind. (israel)	3.171	12%
Lucentis ranibizumab	Genentech (E.E.U.U) / Roche (Suiza) Novartis (Suiza)	2.995	25%
Atripla efavirenz / emtricitabine / tenofovir	Gilead Sciences (E.E.U.U)	2.869	20%
Truvadaemtricitabine / tenofovir	Gilead Sciences (E.E.U.U)	2.624	5%
Epogen epoetin alfa	Amgen (E.E.U.U)	2.577	0%

· Elaborado: Autor

Conclusión: Capítulo 12

El Ecuador dispone de una política pública de medicamentos que debe mejorarse en este tema, en especial que fomente la regulación de medicamentos bioterapéuticos y que a su vez, impulse la inversión. Hoy por hoy, en nuestro país no existen las condiciones para producir medicamentos bioterapéuticos. La comercialización de estos medicamentos de alta complejidad sólo se realiza por los laboratorios farmacéuticos innovadores, con los productos denominados “productos de referencia”, productos que aún mantienen costos elevados y de limitado acceso a los pacientes. Sin embargo, sería conveniente que el Estado busque mecanismos adecuados para crear facilidades en el acceso a estos productos.

Los productos biosimilares no se comercializan aún en el país. Tan sólo dos laboratorios farmacéuticos latinoamericanos han registrado este tipo de medicamentos, fabricados en Argentina y Chile, y ninguno de estos se comercializa en el país. Uno de estos laboratorios inició su comercialización a través de un distribuidor, el mismo que no pudo continuar en el mercado ya que incumplió normas y procesos de etiquetado. El segundo laboratorio farmacéutico que posee todos los registros sanitarios en orden aún no ha iniciado la comercialización, dedicando sus acciones comerciales únicamente a los productos de síntesis química. Esto denota que se debe fortalecer el proceso de regulación y facilitar la entrada de nuevos productos biosimilares en nuestro país.

Por otro lado, ENFARMA EP, considerada la industria farmacéutica del Ecuador, luego de varios años fue cerrada, por no realizar ningún tipo de trabajo para impulsar la producción local de fármacos de síntesis o bioterapéuticos. Es importante señalar, que en el año 2012, se presentó un proyecto de compra de dos plantas de producción de fármacos en funcionamiento por parte de ENFARMA EP, su producción estaba proyectada a iniciar en febrero del 2013.

Lamentablemente, no se pudo concretar debido a problemas técnicos. Este proyecto requería de poca inversión, con alta rentabilidad, era autosustentable y proveía al Estado un ahorro de más de cien millones en los primeros años de funcionamiento. La empresa prefirió dar prioridad a la compra bajo el sistema de giro del negocio, cambiando su mandato inicial. También contrato el diseño e ingeniería para la construcción de un complejo farmacéutico en ciudad Yachay, que fue adjudicada en marzo del 2014, mediante la figura giro de negocio, a la consultora Novocat Farma, con un costo USD 150 millones. Este proceso aún no se concreta.

A pesar de estas dificultades, el Estado ecuatoriano tiene gran interés en impulsar la producción local y regional de fármacos para facilitar el acceso de la población a los mismos, y disminuir la inequidad.

Referencias:

1. Artículo 2 de Convenio sobre diversidad biológica. Secretaría del Convenio sobre la Diversidad Biológica. Río de Janeiro, 1992.)
2. EMEA. Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1. London, 22 October 2008.
3. Doc. Ref. Medicamentos biotecnológicos “Conceptos básicos y relevancia en el contexto clínico”. Franco Fragu ML, Savio Quevedo E. Tendencias en Medicina, Octubre 2008.
4. http://www.tendenciasenmedicina.com/imagenes/imagenes33/art_03.pdf
5. Guide to Biological Medicines, Europa Bio. Disponible en http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf
6. Ref. Dispoe sobre o Regulamento Técnico de Registro, Alteracoes Pos-Registro e Revalidacao de Registro dos productos biológicos terminados ANVISA RDC 315, OCTUBRE 2005 <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct-phb?id=19411&word=>
7. *Anticuerpos monoclonales terapéuticos. Informe de vigilancia tecnológica*. Genoma España, Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid. Consultado el 13 de junio de 2012.
8. Pollack, Charles V.; Reilly, Paul A.; Eikelboom, John; Glund, Stephan; Verhamme, Peter; Bernstein, Richard A.; Dubiel, Robert; Huisman, Menno V. *et al.* (06-08-2015). «Idarucizumab for Dabigatran Reversal». *The New England Journal of Medicine* 373 (6): 511–520. doi:10.1056/NEJMoa1502000. ISSN 1533-4406. PMID 26095746. Consultado el 04-02-2016. Se quiere usar |número-autores= (ayuda)
9. Rondón, Carlos (3 de agosto de 2012). «Anticuerpo monoclonal FG-3019 para la Fibrosis Pulmonar recibe aprobación como medicamento huérfano por la FDA». Consultado el 3 de agosto de 2012.
10. (ref: www.institutoche.es/web/pdf/2011/.../biosimilares_texto_completo.pdf)
11. Ref.:http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
12. *Guideline on evaluation of Similar Bioterapeutic Products (SBPs)*, OMS.
13. *www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf.
14. *<http://www.fpma.org/innovation/bioterapeutcs.html>
15. “The Convention on Biological Diversity (Article 2. Use of Terms).” United Nations. 1992. Retrieved on February 6, 2008.
16. Carlo Alberto Oppici, Filippo Giancarlo Martinelli. “Bio Directa”. Retrieved 22 March 2015.
17. http://www.forbes.com/global2000/list/#header:marketValue_sortreverse:true_industry:Pharmaceuticals
18. <http://www.statista.com/statistics/272716/global-top-biotech-and-pharmaceutical-companies-based-on-market-value/>
19. Top biotech Products, Bio Century on Bio Business
20. Registro Oficial No. 56 del 9 de septiembre de 1970, Decreto 372 C, Gobierno Velasco Ibarra
21. Decreto 1572, artículo 9 1994, Gobierno Sixto Durán Ballén
22. registro oficial No. 53 del 27 de septiembre 1972, Decreto 1076-B
23. registro oficial No. 652 de 3 de octubre 1974, Decreto 991
24. Decreto presidencial en diciembre de 2009, creación Enfarma.
25. Fuente Diario El Comercio, 20 de enero 2015, página 5 Se conoce por la prensa que ENFARMA EP contrato el diseño del complejo farmacéutico para Yachay, que fue adjudicada la consultora Novocat Farma, el costo del contrato es de USD 2.5 MILLONES, se lo adjudico mediante la figura “giro de negocio”, en marzo del 2014, estaba previsto que la inversión sea alrededor de los ciento cincuenta millones de dólares <http://www.gacetamedica.com/noticias-medicina/2015-11-04/politica/la-ocde-advierte-de-que-el-alto-precio-de-los-medicamentos-lastra-el-gasto-en-salud/pagina>
26. www.fpma.org/innovation/bioterapeutcs.htm

Sobre el autor

Carlos Cornejo

Filiación: es consultor independiente en el tema de fármacos.

Formación: es médico graduado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador.

Actividades: Ex Gerente General de la Empresa Nacional de Fármacos Enfarma EP, Ex Gerente General del Laboratorio Pharmabrand SA.



Publicaciones más relevantes:

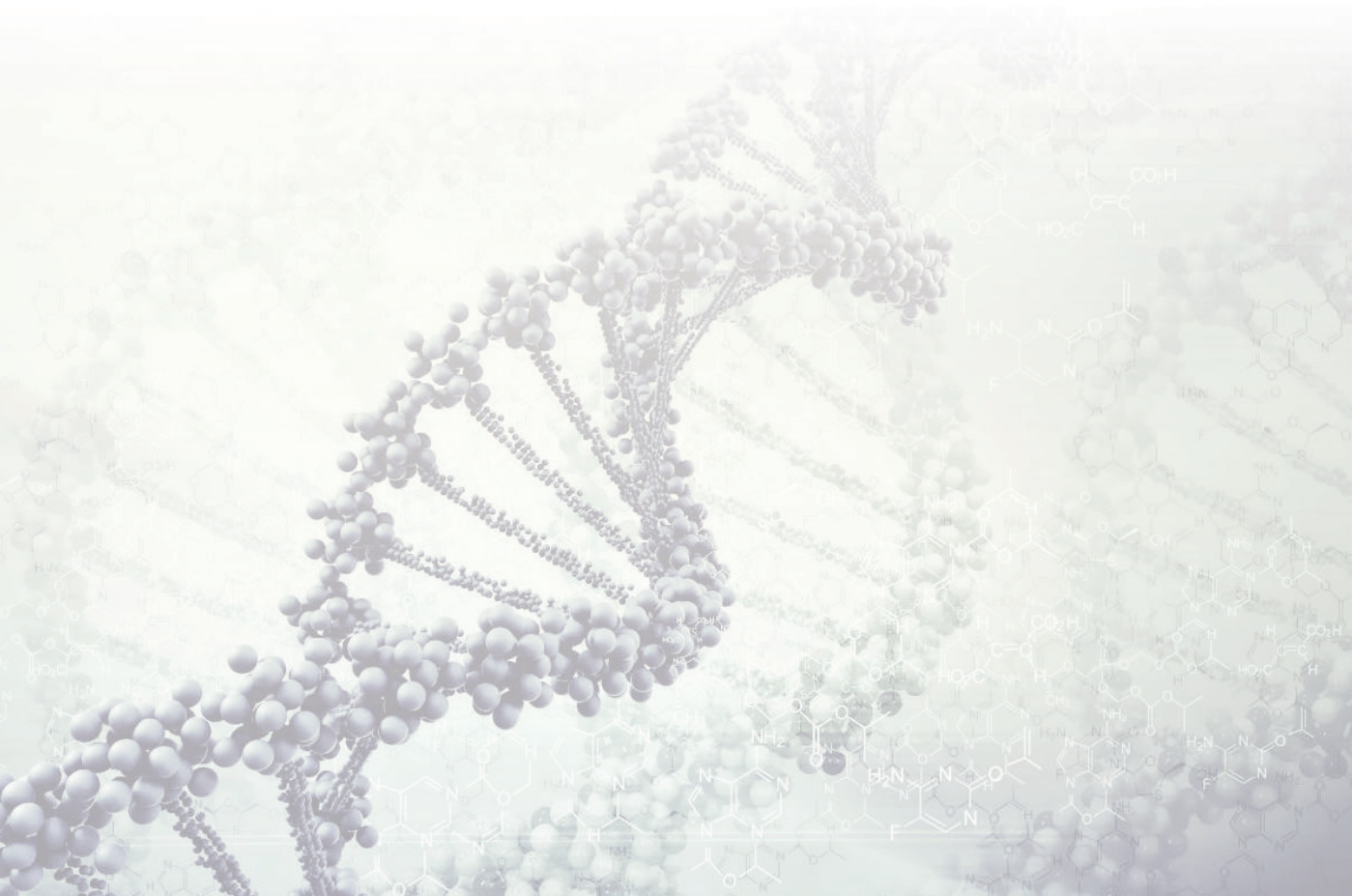
1. Cornejo, C, et al. (1997). Depresión mayor: Tratamiento con sertralina en la consulta externa de psiquiatría. Experiencia en Ecuador. Órgano Oficial de Difusión de la Asociación Psiquiátrica Mexicana, A.C.
2. Cornejo, C, et al. (2000). Prevalencia de la Hipertensión Arterial en Población Urbana del Ecuador: Quito, Guayaquil y Cuenca. InterAmerican Heart Foundation y Organización Mundial de la Salud.
3. Cornejo, C, et al. (2000). Manejo de Dolor en el trauma. Noción. Quito- Ecuador.

Contacto: caruio@hotmail.com



Capítulo: 13

La propiedad intelectual de los medicamentos biológicos



La propiedad intelectual de los medicamentos biológicos

Eduardo Mayorga-Llerena, Bioq.

Profesor titular de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central del Ecuador

Ideas clave:

1. La propiedad intelectual se constituyó inicialmente como una herramienta de protección y reconocimiento de la creatividad, de las ideas y de su libre expresión que querían enunciar sus autores; posteriormente se amplía a la protección del desarrollo industrial y del comercio, ya que al otorgar privilegios constituía soporte y respaldo para los inventores, quienes se veían motivados con la visión de que su patente se venda y pueda obtener réditos económicos, actividad que favorecía no solo al inventor sino también a la economía de los países.
2. El enfoque económico llega a finales del siglo XX a los sistemas de educación superior, los cuales incorporan en su política de investigación la obtención de patentes con el fin de fructificar y solventar las investigaciones futuras.
3. En la actualidad, los sistemas de investigación, innovación e invenciones deber ser política de los países no solo para los centros de investigación, sino también para el crecimiento y fortalecimiento de todos los sectores productivos.

Resumen: Capítulo 13

Para entender la historia y la importancia de la propiedad intelectual en el mundo moderno, se plantea las siguientes preguntas: ¿Por qué la propiedad intelectual y su importancia económica en las sociedades modernas?, ¿Por qué la Protección Industrial?, ¿Que se entiende por bio-terapéutico o medicamento biológico? ¿Cómo se desarrollaron las patentes de productos farmacéuticos, de compuestos biológicos y biotecnológicos? Para lo cual, se propone una breve revisión del desarrollo cultural de los derechos de autor, desarrollo económico y su estrecha vinculación con la tecnología, la normativa de la propiedad intelectual. En una segunda parte se revisa el desarrollo científico de la sociedad occidental en relación a los compuestos bio-terapéuticos y finalmente como se estructuran los sistemas de innovación e invenciones.

Palabras clave: productos biotecnológicos, innovación, invención, propiedad industrial, productos recombinantes

Parte I. Economía, cultura y propiedad intelectual

Desarrollo cultural

En la historia de los derechos de autor en el mundo occidental, el primero en reivindicar exclusividad de sus obras fue Antonio de Nebrija en 1492 con sus obras Gramática castellana y el Diccionario Latino-Español; posteriormente en 1710, el Estatuto de la Reina Ana expedido como: *Ley para el Fomento del Aprendizaje*, constituye la primera regulación sobre propiedad intelectual y determina que el autor de la obra posee el derecho de explotación económica por 14 años y la libertad de escoger la editorial de publicación como una medida para contrarrestar el monopolio de las imprentas, las cuales tenían el privilegio de venta exclusiva de libros¹.

Desarrollo económico y las normativas de propiedad intelectual

Desde el punto de vista económico, los privilegios y monopolios datan de la época feudal y colonial, como parte del sistema económico mercantilista, en aquella época se otorgaban privilegios a rutas comerciales y se estableció el control de la información a través de concesiones otorgadas por el Rey, el resultado de estos beneficios generó un control de la opinión del autor por parte del editor.

En la República de Venecia, Estatuto de 1474, centro del comercio en la época del renacimiento, se especificó de la obligación sobre cualquier máquina (o invento nuevo) de informar al estado para su protección a través de un documento carta Patente. Inglaterra, en su desarrollo tecnológico, adopta el sistema y concede la primera patente a John Utyman en 1449 para la fabricación de vidrio de color, esta estructura de control comercial resultó ser una fuente de ingresos para el Rey Henry VI^{2,3}.

El Estatuto de Monopolios Inglés fue adoptado en 1623 y concedía exclusividad solamente al verdadero y primer inventor de invenciones nuevas por un período máximo de 14 años y se autorizó la concesión de este privilegio como medio para favorecer el establecimiento de nuevas industrias⁴.

Francia creó su primera Ley de Patentes en 1791; sin embargo, se prohibió la protección de composiciones farmacéuticas o remedios, según CILFA: “Se justificaba en el interés colectivo, contrario al monopolio, de los remedios y la necesidad de impedir que se burle la buena fe del público bajo el amparo de una patente”⁵. Alemania lo creó en 1877, en 1883 los sistemas de patentes se internacionalizaron a través de la firma del Convenio de París⁶.

En Estados Unidos el derecho de patentes se enuncia como principio constitucional con el objetivo de: Promover el progreso de la ciencia y las artes útiles, asegurando por períodos limitados a autores e inventores el derecho exclusivo sobre sus respectivos escritos y descubrimientos^{7,8}, concepto que fue adoptado en el *Artículo 1, Sección 8*. La idea de protección de la innovación para el desarrollo industrial fue uno de los ejes de la industrialización, como se expresa textualmente en el *Title 35, United States Code § 101*: que textualmente dice:

“Any new and useful process, machine, manufacture, or composition of matter, or any new and useful improvement thereof”⁹.

El concepto de utilidad difiere de lo expuesto en el Convenio de París que diferencia entre patente de invención y de modelo de utilidad¹⁰, de igual forma y si bien los requisitos de patentabilidad como son novedad, nivel inventivo y aplicación industrial se consideran tanto en el Acuerdo de París, como en la Ley de propiedad Intelectual de los Estados Unidos de América; sin embargo, existe una diferencia que va más allá de la semántica en relación a la actividad inventiva, ya que en Estados Unidos se considera este principio como el de «no obviedad», [8]. Este precepto se conocía como test TSM; es decir, que una invención es obvia cuando el estado de la técnica contiene “an expressed teaching, suggestion or motivation”, conceptos que se modifican a partir de 2007 con el caso *KSR international Co versus Teleflex Inc.*

Con la cual la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de América (USPTO en Inglés) emite la normativa “Examination Guide lines for Determining Obviousness Under 35 U.S.C. 103” donde se incorporan al concepto de obviedad con los requisitos en los que la invención es el resultado de los siguientes casos o condiciones: 1. combinación elementos ya existentes; 2. sustitución de un elemento conocido por otro; 3. aplicación una técnica conocida a un aparato/método/ producto también conocido para obtener resultados /efectos predecibles¹¹.

El convenio de París

La organización de la estructura feudal se fundamentó en el concepto cultural de subsistencia; es decir, la producción de los valores de uso. El crecimiento poblacional, las guerras imperantes en Europa por la dominación de los pueblos y la migración condujeron cada vez más a la interacción entre las comarcas y por ende al inicio del comercio moderno, que en un principio se preveía como libre.

Se inicia la importación de bienes materiales que no necesariamente sobre llevaban el valor del uso, sino más bien de la comodidad y confort, concepto definido posteriormente por Ortega y Gasset como la civilización moderna del “bien-estar” como forma de vida que se instaura en los centros poblados y ciudades. Este proceso de la civilización occidental, que tuvo sus raíces en el desarrollo científico y tecnológico, se inicia con Copérnico, Kepler y Galileo, y la evolución del conocimiento de la química con los alquimistas; así como también con Dalton, Boyle, Lavoasier, etc.

En la biología con Mendel y Darwin; lamentablemente se tergiversó la Teoría Darwinista en la cultura económica común y se concibió de manera simplista en las sociedades europeas, ya que el principio fundamental de la supervivencia del más apto se llevó a niveles personales, definida como Darwinismo social. La “adaptación” (pensada por Spencer) es la regla de supervivencia en el seno de una competencia interindividual generalizada: los menos adaptados deben ser eliminados sin miramientos¹², lo que generó un ámbito ideológico de liberalismo industrial y una burguesía capitalista que consagró el desarrollo de la primera revolución industrial¹³; de esta manera se puede entender en la corriente opuesta los preceptos filosóficos de los pensadores de la época, que tenían conceptos diferentes, como por ejemplo: lo expresado en el manifiesto comunista que textualmente dice: “La burguesía redujo la dignidad personal al valor de cambio y sustituyó todas aquellas numerosas libertades escrituras y bien adquiridas por una única libertad: la Libertad del comercio sin escrúpulos”¹⁴.

La primera revolución industrial.

El proceso anterior a la revolución industrial se puede definir como revolución comercial, en donde la tecnología naviera, en especial la Inglesa, alcanzó con éxito grandes distancias, a pesar de que tuvo su competencia en España y permitió a ésta culminar con el descubrimiento de América, por ende fue la beneficiada de la explotación de los recursos naturales en América, en especial de los recursos mineros, es la flota Inglesa la que generó supremacía comercial en Europa. Otro de los sucesos de la primera revolución industrial fue el desarrollo de la industria textil, en 1764, James Hargreaves inventó la máquina de hilar (Spinning Jenny), evento que estuvo de la mano con el desarrollo de la metalurgia del hierro y finalmente un acontecimiento de gran importancia fue la invención de la máquina de vapor por James Watt. En el año 1712. Acontecimientos que fueron los pilares de la primera revolución industrial¹⁵.

La segunda revolución industrial.

No existe un suceso o fecha clara definida que se pueda indicar como el inicio de la segunda revolución Industrial, esta época se caracteriza más bien por los inventos que tuvieron gran impacto en la actividad del ser humano, su movilidad y por ende en la economía de sus pueblos, así se puede citar: el telégrafo patentado por Morse, Thomas A. Edison inventó el fonógrafo y el alumbrado eléctrico, Karl F. Benz inventó el automóvil y El 29 de enero de 1886 solicita al Gobierno Alemán la protección de su invento, concedida como patente n° 37.435. En 1899, Julio Cervera B. obtiene patentes sobre telegrafía sin hilos de los sonidos, a pasar de que Marconi lo hizo años antes de señales, y Nikola Tesla había hecho varias demostraciones y publicaciones de los principios de la radio con anterioridad. En 1903 los hermanos Wright inventaron la máquina que podía volar, el avión¹⁵.

Principios del acuerdo de París

Una reseña de las disposiciones fundamentales del Convenio pueden dividirse en tres categorías principales: 1. trato nacional; 2. derecho de prioridad; 3. normas comunes.

De esta última, entre las más importantes son las siguientes:

- 1. En relación con las patentes:** La concesión es independiente entre sí; es decir que la concesión de la patente en un Estado Contratante no obliga a los demás a conceder patente. El inventor tiene derecho a ser mencionado como tal en la patente.

2. **En relación con las marcas:** No se fija condiciones de presentación y registro, y si bien se rigen por el derecho interno de cada país, no se podrá rechazar la solicitud de registro de una marca presentado por un ciudadano de un estado contratante ni se podrá invalidar el registro por el hecho de que no hubiera sido presentada, registrada o renovada en el país de origen.
3. **En relación con los dibujos y modelos industriales:** No se podrá denegar la protección por el hecho de que los productos a los que se aplique el dibujo o modelo no sean fabricados en ese Estado.
4. **En relación con los nombres comerciales:** Estarán protegidos en todos los Estados Contratantes sin obligación de su depósito o de registro.
5. **En relación con las indicaciones de procedencia:** Se deben adoptar medidas contra la utilización directa o indirecta de indicaciones falsas concernientes a la procedencia del producto o a la identidad del productor, fabricante o comerciante.
6. **En relación con la competencia desleal:** Todos Estados Contratantes están obligados a asegurar una protección eficaz contra la competencia desleal¹⁶.

El nuevo orden mundial económico y comercial

Después de la hecatombe, no solo humana sino también económica que constituyó la Segunda Guerra Mundial, los países aliados crearon organizaciones con el fin de constituir el ideal de un sistema económico mundial integrado, así se establecieron las siguientes:

El Fondo Monetario Internacional (FMI) creada para administrar el sistema monetario internacional, el Banco Mundial (BM) que tenía como objetivo ayudar a las economías de los países europeos que estaban totalmente devastadas después de la Segunda Guerra Mundial y financiar proyectos productivos, y la tercera, la Organización Internacional del Comercio (OIC) cuya carta constituyente se crea en la Habana en 1948 y que permanece inconclusa hasta la década de los 90 en la que se estructura como organización mundial (OMC); paralelamente y de manera paulatina desde 1948 se establece el Tratado definido como "Acuerdo General sobre Aranceles Aduaneros y el Comercio (GATT en inglés) cuya finalidad fue implementar un sistema de comercio de libre cambio^{17, 18}.

Hasta la actualidad no existe un consenso sobre los beneficios de los sistemas de protección de propiedad intelectual en el desarrollo tecnológico y por ende en la economía de una nación; sin embargo, y de manera paulatina bajo argumentos como la poca rentabilidad y como incentivos para desarrollar la inventiva farmacéutica, los países desarrollados incorporan en el sistema de propiedad Intelectual la posibilidad de patentar moléculas químicas que puedan constituirse en medicamentos; así, el Reino Unido en 1949, Francia en 1960, Alemania en 1968, Japón en 1976, Canadá en 1987¹⁹.

En las negociaciones de la denominada Ronda Uruguay, en la cual se consolida la OMC, se asegura de igual forma la protección de moléculas químicas que actúan como drogas, ya que se implementa los Acuerdos sobre Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC o TRIPS en Inglés) con estándares mínimos obligatorios de cumplimiento para los Estados miembros, lo que permite otorgar patentes de invención a nuevas moléculas que presenten actividad terapéutica. Hasta 1997 ya se habían patentado 1233 drogas en todo el mundo^{17, 18, 19}.

Parte II. La ciencia y la propiedad intelectual

Desarrollo de la ciencia y los compuestos bioterapéuticos

Es necesario diferenciar y definir los términos que involucran el concepto de bio-terapéutico como principio activo, por un lado se encuentran los productos biológicos, los cuales según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se obtienen a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos; mientras que la Agencia de Medicamentos Europea (EMA) define al principio activo producido por un organismo vivo o a partir de él, como por ejemplo; vacunas, enzimas, citosinas, hormonas, actores, etc.; por otro lado se encuentran los productos biotecnológicos y se definen como aquellos que se producen a través de procesos biológicos y que estructuralmente pueden mimetizar a compuestos propios del organismo humano, como por ejemplo: oligonucleótidos, proteínas de tecnología recombinante, anticuerpos por tecnología de hibridación²⁰.

Si bien, el desarrollo industrial tecnológico europeo se orientaba bajo las normas del Acuerdo de París para la protección de los inventos, el desarrollo de la ciencia mantenía el concepto del interés público y del bien para la Humanidad²¹.

Entre los acontecimientos de la ciencia más importantes se menciona:

1. Jenner desarrolla el primer procedimiento terapéutico de la vacuna para la viruela, al inocular a un niño linfa de una pústula de una persona que había contraído la enfermedad, en el año de 1796²².
2. En 1885, Pasteur en el desarrollo de la vacuna contra la rabia efectúa pasajes sucesivos del germen en el tejido nervioso de animales, las médulas infectadas por ese germen fijo, dejadas en contacto del oxígeno y en atmósfera desecada pierden su virulencia y al ser inoculado un extracto de ellas comprueba que esos animales se habían vuelto resistentes²³.
3. En 1922, Banting “descubre” la Insulina y resulta ser el primer compuesto de origen biológico con actividad terapéutica, El 5 de febrero del año 1922, Frederick G. Banting y Charles H. Best publicaron el artículo *The internal secretion of the páncreas* en la revista: *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*; en la discusión del descubrimiento, Zuelzer reclamó la autoría y es uno de los primeros en tramitar el registro de una patente para el extracto pancreático²⁴.
4. Las técnicas moleculares tienen igualmente su avance; así, Theodor Svedberg inventa la ultracentrífuga y establece los coeficientes de sedimentación que se miden en unidades Svedberg (S) en su honor. Posteriormente, Arne Tiselius en 1937 diseña la metodología denominada electroforesis; si bien la primera patente sobre electroforesis data de 1917, el diseño para la separación de proteínas en solución le permite obtener el premio Nobel en 1948²⁵.

Los anticuerpos monoclonales se descubrieron en la primera mitad de los años setenta por Milstein y Köhler, quienes investigaban los mecanismos moleculares de la generación de diversidad de los anticuerpos y necesitaban producir una célula B inmortal con especificidad conocida, para ello fusionaron una línea de células de mieloma murino, sensible a ciertos fármacos, con células de bazo de un animal inmunizado; mediante este procedimiento consiguieron seleccionar células híbridas y los clones con especificidad conocida²⁶.

Milstein había preguntado oficialmente a *Medical Research Council (MRC)* de la Universidad de Cambridge para patentar la técnica y al no recibir respuesta había publicado el trabajo, normalmente, las instituciones no solían patentar ni los productos, peor aún las técnicas desarrolladas; sin embargo, de la técnica de Milstein surgieron patentes que las diversas empresas farmacéuticas explotaron económicamente; paradójicamente, Milstein nunca había recibido ni un solo centavo. En este punto se genera un punto de inflexión conceptual y político en las investigaciones²⁷. A la presente fecha, la Oficina Europea de Patentes (EPO) registra aproximadamente unos 10.000 Documentos publicados que involucran Anticuerpos monoclonales²⁸.

Desarrollo de la biotecnología, procesos y productos recombinantes

La construcción del plásmido pBR-322 lo desarrollan Francisco Bolívar y Raymond Rodríguez, integrantes del grupo de Boyer de la Universidad de California, el plásmido fue aislado del microorganismo *E. coli* ER2686, es un vector de doble cadena de 4361 base-par (bp), tiene incorporado genes de resistencia a la Ampicilina (Amp^r) y Tetraciclina (Tc^r), presenta un sitio de restricción *pstI*, (una enzima de restricción endonucleasa proveniente del microorganismo: *Providencia stuartii*), localizado en el gen de resistencia a la Ampicilina. El plásmido pBR322 fue insertado en *E. coli* 1776 por *transformación* (proceso que permite aumentar la permeabilidad de la membrana cuando se expone a las células bacterianas a una alta concentración de Calcio y permite la introducción de material genético), el clon obtenido requiere de ácido diaminopimélico y Timina²⁹.

Paralelamente, Cohen en la Universidad de Stanford fue pionero en el estudio de los plásmidos y de manera conjunta con Boyer desarrollaron la tecnología del ADN recombinante, proceso que utiliza enzimas de restricción para realizar cortes específicos en el ADN, y con la ayuda de ADN-ligasas se acopla a vectores, que en su inicio fueron plásmidos. Para los inicios de los años 70 la Universidad de Stanford había iniciado un proceso diferente de consecución de recursos, Reimerser tuvo al frente de la comercialización de la tecnología desarrollada en la universidad y logra motivar a Boyer y Cohen para aplicar las solicitudes de patentes, las cuales se publicaron con las siguientes características, que se resumen en la tabla 1:

Tabla 1. Características de patentes de Boyer y Cohen²⁸.

Número de patente	Título	Número de prioridad	Fecha de prioridad aa/mm/dd
US4,237,224	Process for producing biologically functional molecular chimeras	US19740520691	19741104
US4,468,464	Biologically functional molecular chimeras	US19740520691	19741104
US4,237,224	Biologically functional molecular chimeras	US19740520691	19741104

· Fuente: Espacenet. EPO. · Elaborado por E. Mayorga.

Entre las ventajas de una protección de un invento a través del sistema de propiedad intelectual, está el derecho exclusivo para la explotación y comercialización; otra de las ventajas que presenta el sistema son las licencias, regalías o Royalty, palabras utilizadas de manera sinonimia, constituye el derecho que se debe pagar a titular de la invención para que un tercero pueda explotarlo comercialmente, cuando se negocia en porcentaje, existe la probabilidad de acceder a un 25% de los beneficios brutos, no siempre es fácil identificar valores de regalías apropiados, para poder identificar un valor adecuado, hay que considerar algunos parámetros como: el valor de la invención, el riesgo y monto de producción, la especificidad del producto, el volumen de ventas proyectado, etc.

Los derechos de licencia que establecieron los investigadores Boyer y Cohen, no fueron elevados, adicionalmente permitía a investigadores académicos utilizarla gratuitamente. Los valores alcanzados por concesión de 468 licencias a diferentes empresas bio-farmacéuticas y el monto de regalías alcanzo los US\$ 255 millones. Adicionalmente Cohen fue galardonado con el premio Nobel^{30, 31}.

Somatostatina

Es un péptido cíclico de 14 aminoácidos, presenta un efecto inhibitor de la secreción de la hormona de crecimiento (SOMATOTROPINA). En 1969 Krulich *et al.*, en su patente US3904594, reporta sobre un extracto bruto del hipotálamo que podría funcionar para inhibidor de la secreción de la hormona de crecimiento, el documento de patente mencionado caracteriza dicho péptido, la patente pertenece a la institución: The Salk Institute for Biological Studies y presenta características que se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Características de patentes de somatostatina²⁸.

Número de patente	Título	Número de prioridad	Fecha de prioridad aa/mm/dd
US3904594	Somatostatin and acylated des-(ala' 1', gly' 2') derivatives thereof	US19730375334	19730702

Fuente: Espacenet, EPO. · Elaborado por E. Mayorga.

Para el proceso de purificación, se utilizó aproximadamente 500.000 cerebros de ovejas, consiste de los siguientes pasos:

Los fragmentos hipotalámicos se sometieron a extracción en un sistema que consta de 810 partes en volumen de etanol - 100 partes en volumen de cloroformo - 5 partes en volumen de ácido acético glacial y 90 partes en volumen de agua. El extracto se repartió en un sistema que contiene ácido acético al 0,1 por ciento en agua: n-butanol: pyridine, en una relación en volumen de 11:5:3. El material obtenido de la fase orgánica se repartió de nuevo en n-butanol: ácido acético glacial: agua, en una relación en volumen de 4:1:5. La fase acuosa de la segunda extracción se sometió a cromatografía de intercambio iónico en carboximetilcelulosa.

La fracción activa se purificó adicionalmente por filtración en gel "Sephadex G-25" en ácido acético 0,5 molar, una purificación adicional se realizó por cromatografía de reparto líquido sobre un soporte de "Sephadex G-25" en un sistema que comprende n-butanol: ácido acético glacial: agua, a una relación en volumen de 4:1:5. El producto purificado final pesaba 8,5 miligramos y contenía 77 por ciento de aminoácidos en peso y mostró sólo trazas de impurezas de péptidos al ser sometido a cromatografía en capa fina y electroforesis³².

En base a la información existente del estado de la técnica, el documento US4812554 perteneciente Genentech Inc. describe los objetivos de producción alcanzados en la invención, la memoria descriptiva especifica textualmente el siguiente resumen:

1. *Recombinant microbial cloning vehicles comprising heterologous DNA coding for the expression of mammalian hormone (e.g., somatostatin) and other polypeptides, including plasmids suited for the transformation of bacterial hosts. The latter incorporate a regulon homologous to the host in its untransformed state, in reading phase with the structural gene for the heterologous DNA;*

2. *Cloning vehicles coding for the microbial expression of a protein variously comprising (a) a polypeptide hapten and additional protein sufficient in size to confer immunogenicity on the product of expression, which may find use in raising antibodies to the hapten for assay use or in the manufacture of vaccines; and (b) a desired polypeptide product and additional protein from which the desired product may be cleaved; and*
3. *Methods of preparing synthetic structural genes coding for the expression of mammalian polypeptides in microbial cloning systems³³.*

Este texto no se traduce porque se reproduce de manera textual.

Insulina

En 1978, la insulina fue una de las primeras proteínas en ser obtenida mediante un procedimiento biotecnológico de recombinación genética por la farmacéutica Genentech, [34]. Fue elaborada originalmente mediante la expresión, por separado, de los dos genes sintéticos que codifican para las cadenas A y B que forman esta hormona.

Una vez sintetizadas cada una de estas cadenas por separado en cultivos diferentes de *E. coli*, fueron purificadas y unidas por métodos químicos para generarla insulina [28]. Los documentos de patentes identificados se detallan en la tabla 3.

Tabla 3. Características de patentes de insulina²⁸.

Número publicación patente	Título	Aplicante	Número de prioridad	Fecha de prioridad aa/mm/dd
GB1565190	Method of obtaining recombinated bacterial plasmide containing polynucleotide of insuline coding sequence	UNIV CALIFORNIA	US19770801343	19770527
EP0037723	Expression of hormone genomic clones	UNIV CALIFORNIAA [US] + (THE REGENTS)	US19800137758	19800407

· Fuente: Espacenet. EPO. · Elaborado por E. Mayorga.

En Europa, la empresa NOVO NORDISK SA desarrolló una patente de análogos de insulina. Los documentos de patentes identificados se detallan en la tabla 4.

Tabla 4. Características de iatentes de Insulina-Novo Nordisk²⁸.

Número publicación patente	Título	Aplicante	Número de prioridad	Fecha de prioridad aa/mm/dd
EP0214826	Insulin analogues and method of preparing the same	NOVO NORDISK A/S	DK19850003956	19850830

· Fuente: Espacenet. EPO. · Elaborado por E. Mayorga.

Estos compuestos presentaban una carga negativa igual mayor que el de la insulina humana a pH neutro; las sustituciones de aminoácidos especificadas son Asp, Glu, Ser, Thr, His, e Ile y se pueden utilizar para la preparación de soluciones de insulina de acción rápida³⁴.

Eritropoyetina

El caso de la Eritropoyetina dentro de la propiedad intelectual resulta ser anecdótico ya que en el proceso participaron algunas empresas farmacéuticas. Las primeras investigaciones fueron realizadas por Reissmann, quien proporcionó desde el punto de vista científico información sobre la regulación humoral de la eritropoyesis. Erslev en 1953 demuestra la existencia de una hormona que interviene en la regulación de la producción de glóbulos rojos, y Miyake T. conjuntamente con Eugene Goldwasser desarrollan el proceso de purificación de siete pasos que permitía obtener una sustancia muy pura a partir de orina. Reissmann y Erslev han sido reconocidos por su aporte científico, Miyake Goldwasser no recibieron reconocimientos ni científicos ni económicos^{35, 36}.

En 1983, Fu-Kuen Lin, identificó el gen de la EPO humana luego de desarrollar un proceso de sonda con marcadores radioactivos, conjuntamente con la empresa farmacéutica Amgen, empresa que patenta las siguientes invenciones, las características de las patentes se detallan en la tabla 5.

Tabla 5. Características de patentes de eritropoyetina²⁸.

Número de patente	Título	Número de prioridad	Fecha de prioridad aa/mm/dd
US5547933	Production of erythropoietin	US19830561024	19831213
DK365185	DNA sequence encoding erythropoietin, vector which includes the sequence, host which is transformed or transfected with the sequence, polypeptide product of the expression of the sequence in such a host, process for preparing the polypeptide product, a pharmaceutical preparation which comprises the polypeptide product, and the use of the polypeptide product for producing a pharmaceutical for erythropoietin therapy	US19830561024	19831213
BG60508	DNA sequences encoding erythropoietin	US19840675298	19841130

· Fuente: Espacenet. EPO. · Elaborado por E. Mayorga.

Finalmente, Sylvia Lee-Huang logra por primera vez de la clonación y expresión de EPO humana recombinante (rhEPO), documento de patente de las siguientes características en la tabla 6.

Tabla 6. Características de patentes de eritropoyetina recombinante²⁸.

Número de patente	Título	Número de prioridad	Fecha de prioridad aa/mm/dd
WO8503079	HUMAN ERYTHROPOIETIN cDNA CLONES	US19840570040	19840111

· Fuente: Espacenet. EPO. · Elaborado por E. Mayorga.

Posteriormente, la industria farmacéutica no tardó en obtener otras moléculas bio-terapéuticas provenientes de técnicas de biología molecular como por ejemplo: interferón alfa 2a, interferón alfa 2b interferón beta 1b interferón beta 1^a y de anticuerpos, en el cuadro siguiente se resumen las moléculas bio-terapéuticas con su nombre genérico, casa farmacéutica, año de publicación y número de documento de la publicación de la solicitud de patente en la OMPI, EPO y de patente concedida en USA, las características de los anticuerpos protegidos por patentes en los años posteriores se detallan en la tabla 7.

Tabla 7. Características de patentes de anticuerpos monoclonales desde los años 1980 hasta 2005^{28,37}.

Nombre INN	Casa farmacéutica	Año	Publicación OMPI/ USA /EPO
Alemtuzumab	Medical Research Council	1989	WO8907452
Trastuzumab	Genetech	1989	US5677171
basiliximab	Sandoz; Roy.	1991	EP449769
Infliximab	New York Univ.; Centocor	1992	WO9216553
Tocilizumab	Chugai Pharmaceutical co Ltd	1992	WO9219759
Rituximab	IDEC	1994	WO9411026
		1998	US5763137
Cetiximab	Imclone and MRC	1995	WO9640210
Abciximab	Centocor and Res. Found. State Univ. New York	1995	WO9512412
Daclizumab	Protein Design Labs	1996	US5530101
Certolizumab Pegol		2001	WO01 94585 US02151682
Eculizumab	Alexion	1995	WO9529697
		2002	US6355245
Bevacizumab	Genetech	1998	WO9845331
Efalizumab	Genetech	1998	WO9823761
		2000	US6037454
Epratuzumab	Immunomedics	1996	WO9604925
		1998	US5789554
Gemtuzumab	Am. Cyanamid	1996	EP689845
Ozogamicin		1998	US5773001
Natalizumab	Athena Neuroscience	1995	WO9519790
		1998	US5840299
Palivizumab	MedImmune	1996	WO9605229
		1998	US5824307
Pexelizumab	Alexion	1995	WO9529697
		2002	US6355245
Ranibizumab	Genetech	1998	WO9845331

· Fuente: Espacenet. EPO. · Elaborado por E. Mayorga.

El desarrollo de líneas celulares fue igualmente productivo, en la actualidad la OPS/OMS ha implementado un proceso para poder identificar los anticuerpos provenientes de dichas líneas celulares que incluye dos raíces A y B, un subfijo y un prefijo, el prefijo corresponde al nombre distintivo y es solicitado por la empresa productora o dueña de la molécula, el subfijo siempre será mAb, y subsistema A representa la clasificación de la especificidad antigénica mAb, y subsistema B representa la especie en que se basa la secuencia de aminoácidos primaria, en la tabla 8 se resume el sistema de nomenclatura.

Tabla 8. System for International nonproprietary naming of monoclonal antibody (mAb) aherapeutics³⁶.

Prefix	Subsystem A	Subsystem B	Suffix
The prefix must be a unique, distinctive name	-b(a)- Bacterial	a Rat	-mAb
	-c(i)- Cardiovascular	axo Rat-mouse	
	-f(u)- Fungal	e Hamster	
	-k(i)- Interleukin	i Primate	
	-l(i)- Immunomodulating	o Mouse	
	-n(e)- Neural	u Human	
	-s(o)- Bone	xi Chimeric	
	-tox(a)- Toxin	xizu Chimerichumanized	
	-t(u)- Tumor		
	-v(i)- Viral	zu Humanized	

· Fuente: Schiel J, Mire.Slius A, Davis D. · Elaborado por E. Mayorga

En estos 30 años, la FDA ha aprobado algo más de 30 anticuerpos que se resumen en la tabla 9.

Tabla 9. Anticuerpos monoclonales terapéuticos aprobados por la FDA y fragmento antigénico enlazante (Fab) Julio 2014³⁶.

Non proprietary name	Objetivo(±)	Isotipo	Año FDA aprob	Indicación terapéutica aprobada por FDA
Muromonab-CD3	CD3	Murine IgG2a	1986	Transplantation rejection
abciximab	GP1Ib/IIIa	ChimericFab	1994	High risk angioplasty
daclizumab	CD25	Humanized IgG1	1997	Transplantation rejection
trastuzumab	HER-2	HumanizedIgG1k	1998	Breast cancer, metastatic gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma
infliximab	TNF-α	Chimeric IgG1k	1998	Crohns disease, ulcerative colitis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, plaque psoriasis
basiliximab	CD25	Chimeric IgG1k	1998	Transplantation rejection
palivizumab	RSV F protein	Humanized IgG1k	1998	Respiratory syncytial virus
alemtuzumab	CD52	Humanized IgG1k	2001	B-cell chronic lymphocytic leukemia
adalimumab	TNF-α	Human IgG1k	2002	Rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, Crohn's disease, plaque psoriasis
ibritumomabtiuxetan	CD20	Murine IgG1k	2002	Non-Hodgkin's lymphoma
tositumomab and iodine 131 tositumomab	CD20	Murine IgG2aλ	2003	Non-Hodgkin's lymphoma
omalizumab	IgE	Humanized IgG1k	2003	Asthma
bevacizumab	VEGF	Humanized IgG1k	2003	Metastatic colorectal, non-small cell lung, metastatic breast, glioblastoma multi- forme, metastatic renal cell carcinoma
cetuximab	EGFR	Chimeric IgG1k	2004	Head and neck cancer, colorectal cancer
natalizumab	VLA-4	Humanized IgG4k	2004	Multiple sclerosis (relapsing), Crohns
ranibizumab	VEGF-A	HumanizedFab IgG1k	2006	Macular degeneration and macular edema
eculizumab	Complement C5	Humanized IgG2k	2007	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
certolizumabpegol	TNF-α	HumanizedFab IgG1k	2008	Crohnsdisease, rheumatoidarthritis
ofatumumab	CD20	Human IgG1k	2009	Chroniclymphocyticleukemia
canakinumab	IL-1β	ChimericFab	2009	Cryopyrin-associated periodicsyndromes
golimumab	TNF-α	human IgG1k	2009	Rheumatoid arthritis, Psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis
ustekinumab	IL-12 , IL-23	Human IgG1k	2010	Plaque psoriasis
tocilizumab	IL-6	Humanized IgG1k	2010	Rheumatoid arthritis
denosumab	RANKL	Human IgG2k	2010	Postmenopau osteoporosis, prevention of SREs in patients with bone metastases from solid tumors
belimumab	BLyS	Human IgG1λ	2011	Systemic lupus erythematosus (SLE)
ipilimumab	CTLA-4	Human IgG1k	2011	Melanoma
brentuximab	CD30	Chimeric ADC IgG1k	2011	Hodgkin lymphoma, systemic anaplastic large cell lymphoma
pertuzumab	HER2	Humanized IgG1k	2012	HER2-positive metastatic breast cancer
raxibacumab	PA of B.anthraxis toxin	Human IgG1λ	2012	Anthraxexposure
obinutuzumab	CD20	Humanized IgG1	2013	Chroniclymphocyticleukemia
ado-trastuzumabemtansine	HER2	Humanized IgG1 ADC	2013	HER2-positive metastatic breast cancer
ramucirumab	VEGFR2	Human IgG1	2013	HER2-positive metastatic breast cancer

· Fuente: Schiel J, Mire.Slius A, Davis D. · Elaborado por E. Mayorga

* Only approved full-length mAb and Fab therapeutics are included.

‡ CD (cluster of differentiation), GPIIb/IIIa (glycoprotein IIb/IIIa), HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2), TNF (tumor necrosis factor), RSV F protein (respiratory syncytial virus), IgE (immunoglobulin E), VEGF (vascular endothelial growth factor), EGFR (epidermal growth factor receptor), VLA-4 (very late antigen), IL (interleukin), RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), BlyS (B-lymphocyte stimulator), PA of B. anthracis (protective antigen of Bacillus anthracis), CTLA (cytotoxic lymphocyte antigen), VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2).

En el 2015 se aprueban los siguientes anticuerpos, que se resumen en la tabla 10.

Tabla 10. Anticuerpos monoclonales terapéuticos aprobados por la FDA.2015³⁷.

Non proprietary name	Objetivo	Indicación terapéutica aprobada por la FDA
Secukinumab	IL17A	Psoriasis
Dinutuximab	Ganglioside GD2 binding	Children with neuroblastoma
Alirocumab	PCSK9 inhibitor	High cholesterol
Evolocumab	PCSK9 inhibitor	High cholesterol
Mepolizumab	Interleukin- 5 antagonist	Asthma
Idarucizumab	Dabigatran reversal agent	Reversal of anticoagulant effects of BI's Pradaxa
Daratumumab	Anti-CD38 antibody	Multiple myeloma
Necitumumab	EGFR inhibitor	Lung cancer
Elotuzumab	SLAMF7 targeted	Multiple myeloma

· Fuente: CEN.ACS. · Elaborado por E. Mayorga

Casos controversiales

En 1980, la Corte Suprema de los Estados Unidos de América otorga la primera patente a un organismo vivo creado por el hombre, proceso conocido como *Diamond vs. Chakrabarty* la solicitud fue inicialmente objetada por ser material bruto que se encuentra en la naturaleza; sin embargo, *Chakrabarty* presenta una apelación. El tribunal dictaminó en tanto que el microorganismo es verdaderamente “man-made”; es decir, hecho por el hombre, de acuerdo al precepto:

“Any new and useful process, machine, manufacture, or composition of matter, or any new and useful improvement thereof” (Title 35, United States Code § 101).

La interpretación de lo conceptual de las palabras “any” y “man-made”. Como: “microorganisms were not excluded as patentable subject matter under the above–quoted language of § 101. Permite por lo tanto concluir que todo lo hecho por el hombre es patentable en cuanto y en cuanto cumpla con los requisitos^{7,9}. En la tabla 11 se resumen los datos de otros documentos de patentes controversiales.

Tabla 11. Características de patentes controversiales ²⁸.

Número publicación patente	Título	Número prioridad	Fecha prioridad aa/mm/dd
US4736866	Transgenic non-human mammals	US19840623774	19840622
US5843780	Primate embryonic stem cells	US19950376327	19950120

Fuente: Espacenet, EPO. · Elaborado por E. Mayorga

Sistemas de investigación, innovación e invención

Desde la época de la famosa sociedad Londinense “Royal Society”, la ciencia mantuvo simpatía por los movimientos sociales y políticos, recibió aportes y fomento financiero, como es el caso de Robert Boyle, proveniente de una familia de nobleza, miembro fundador de la Royal Society, trabajó en la Universidad de Oxford, donde desarrolló la mayor parte de sus investigaciones y teorías.

En la actualidad, se debe diferenciar entre los conceptos mencionados, la investigación debe estar fundamentada por una política para promover cambios estructurales en el sistema productivo, para lo cual se debe contar con los valores que determinan los indicadores de valoración de eficiencia de la innovación e invención como: talento humano, profesionales graduados en ciencias e ingenierías (CCEing), en ciencias sociales y humanas (CCSSyH), doctorados en CCEing y CCSSyH, educación continua, educación técnica y tecnológica.

Dentro del apoyo financiero es importante el valor del gasto público, el capital de riesgo, créditos y acceso a las tecnologías de la información y comunicación (banda ancha), cuenta de igual forma la inversión de las empresas en investigación y desarrollo (I+D).

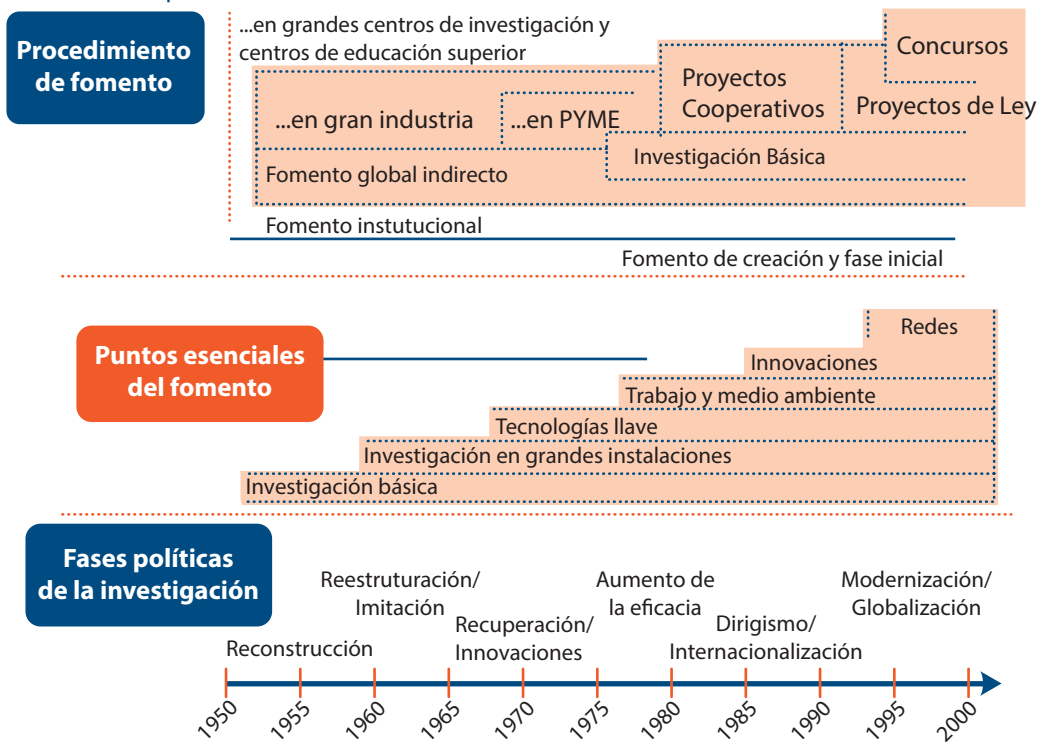
El apoyo al emprendimiento es especial en la pequeña y mediana industria (PyMEs), la renovación de empresas debe ser un proceso constante, la publicación desde las empresas públicas y privadas de sus logros, objetivos, desarrollo tecnológico, etc. Finalmente el índice de patentes de invención y marcas registradas en la oficina de propiedad intelectual (en el caso de Ecuador el IEPI)⁴⁰.

El criterio de la I+D es llegar al sistema de innovación; es decir, desarrollar una nueva idea y ponerla en práctica (proceso que consiste en introducir productos-bienes y servicios- nuevos y valiosos en el mercado).

La Propiedad intelectual, por otro lado protege las invenciones, definidas como: “creaciones únicas (secretos comerciales, los modelos de utilidad, las patentes, las marcas, las indicaciones geográficas o denominaciones de origen, los diseños industriales, los esquemas de trazado de los circuitos integrados, el derecho de autor y los derechos conexos, y las nuevas variedades vegetales) de valor añadido fruto del intelecto humano, resultantes del ingenio, la creatividad y la capacidad inventiva del ser humano”. Una invención no necesariamente se identifica con la comercialización, pero su registro y publicación es importante en la espiral tecnológica¹⁶.

El ejemplo del sistema de innovación de la República Federal de Alemania se resume en el gráfico 1.

Gráfico 1. Evolución de la política científica y tecnológica del sistema de innovación de la República Federal de Alemania^{38,39}.



Fuente: Berumen, S. - Elaborado por E. Mayorga

En la presente década, la Unión Europea toma la posta de las políticas y establece para sus miembros el proyecto “Horizonte 2020” como el mayor programa de investigación e innovación de la UE con casi €80 mil millones, fondos disponibles durante 7 años (2014 a 2020); además de la inversión privada que atraerá este dinero. Esto promete más avances, descubrimientos y primicias mundiales mediante la adopción de las grandes ideas del laboratorio al mercado^{40, 41}.

Conclusión: Capítulo 13

La propiedad intelectual se constituyó inicialmente como una herramienta de protección y reconocimiento de la creatividad, de las ideas y de su libre expresión que querían enunciar sus autores; posteriormente se amplía a la protección del desarrollo industrial y del comercio, ya que al otorgar privilegios constituía un soporte y respaldo para los inventores, quienes se veían motivados con la visión de que su patente se venda y pueda obtener réditos económicos, actividad que favorecía no solo al inventor sino también a la economía de los países. El enfoque económico llega a finales del siglo XX a los sistemas de educación superior, los cuales incorporan en su política de investigación la obtención de patentes con el fin de fructificar y solventar las investigaciones futuras. En la actualidad, los sistemas de investigación, innovación e invenciones deben ser política de los países no solo para los centros de investigación, sino también para el crecimiento y fortalecimiento de todos los sectores productivos.

Referencias:

1. Fermín de los Reyes Gómez. « El privilegio de los *Diccionarios* de Antonio de Nebrija (siglos xv-xviii): otro enredijo de mil diablos », *Corpus Eve* [En línea], La défense de la langue vernaculaire en Espagne (XV^e-XVII^esiècles): paratextes et textes [aprox. 5 p.] en línea el 18 octubre 2013, fecha de acceso 20 febrero 2016. URL disponible en: <http://eve.revues.org/850>
2. Marín D. “da Jornada de Software libre. Univalle Tulúa, [en línea] 2012 febrero 03 [fecha de acceso 20 de febrero de 2016]; [aprox. 6 p.]. URL disponible en:<http://es.slideshare.net/dfmarin/patentes-copyright-y-licencias-en-el-software>
3. Boehm K. The British Patent System. Cambridge University Press. 1967.
4. Loredó A. Derecho Comparado, Derecho de Autor y Copyright. Dos caminos que se encuentran. Portal de e-gobierno, inclusão digital e sociedades do conhecimento. [en línea] 2012 Diciembre 02. [Fecha de acceso 20 de febrero de 2016], [aprox. 5 p.]. URL disponible en: <http://www.egov.ufsc.br/portal/conteudo/derecho-comparado-derecho-de-autor-y-copyright-dos-caminos-que-se-encontran>
5. CILFA. “Más sobre el patentamiento de productos farmacéuticos. Tres análisis jurídicos”. Ed. Sociedad Impresora Americana. Argentina. 1991
6. Naranjo. L. Historia de las patentes. Protectia. Patentes y marcas, [en línea] 2013 nov 14 [fecha de acceso 20 de febrero de 2016]; [aprox. 6 p.]. URL disponible en: <http://www.protectia.eu/patentes/historia-de-las-patentes/>
7. Mayorga-Llerena E. Conferencia Propiedad Intelectual. Venezuela.2002.
8. Bernardo-Álvarez. M., Patentes fúngicas: de Pasteur a nuestros días. *Rev IberoamMicol.* 2012; 29 (4): 200–204
9. LOVE, C. G., WILSON, J. D., and WILSON, M. J. 8th International Biotechnology Symposium PARIS. PROCEEDINGS VOLUME II. Edited by Durand, G., Bobichon, L., Forent, J. Société Française de Microbiologie.1988
10. OMPI [actualizado2016Febrero21; citado 21 de febrero de 2016]. Disponible en:http://www.wipo.int/treaties/es/text.jsp?file_id=288515#P43_3906
11. Bort. S., Casas L. Curso avanzado sobre patentes. Módulo de Biotecnología y Biomedicina. Universitat de Barcelona. Centre de patents 2013.
12. Romo-González, Tania. Darwin, el darwinismo y el neodarwinismo: la metáfora de la “supervivencia de los más aptos o la lucha por la vida”. *Ciencias* [en línea] 2016 Feb 20 [fecha de acceso 11 de enero de 2001]; 102, abril-junio, 16-22.URL Disponible en: <http://www.revistacienciasunam.com/es/110-revistas/revista-ciencias-102/947-darwin-el-darwinismo-y-el-neodarwinismo-la-metafora-de-la-qsupervivencia-de-los-mas-aptosq.html>.
13. Saez –Iglesias H y Viera-Gallo J.. Investigaciones para un estudio de la revolución en Latinoamérica. Ed. Jurídico de Chile 1969.
14. Marx K., Engels F. Manifiesto comunista. Ed. Sociales La Habana. 1960.
15. González Caballero. J. Inventos e Inventores. La Revolución Industrial. Proceso de industrialización iniciado en Inglaterra a mediados del siglo XVIII y que se extendió al resto del mundo [en línea] 2014 noviembre 02 [fecha de acceso 19 de febrero de 2016]; [aprox. 30 p.]; URL disponible en: <https://linea.do/es/inventos-e-inventores-la-revolucion-industrial/8qv/vertical>
16. OMPI.org Reseña del Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial [actualizado 29 Feb 2016;citado 20 Feb 2016] disponible en:
http://www.wipo.int/treaties/es/ip/paris/summary_paris.html.
17. WHO. Globalización y acceso a los medicamentos perspectivas sobre el acuerdo ADPIC/OMC.Departamento de Medicamentos.Esenciales y Política Farmacéutica. [EnLínea]Segunda ed. Enero 1999.OMS 2000.[Fecha de acceso 25 de marzo 2016]; [129p]; URL disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jwhozip47s/3.3.html>
18. Toribio Dávila JJ. Las Instituciones de Bretton Woods. 60 años de cambios. ICE_827_17-24. [En Línea] diciembre 2005. [Fecha de acceso 25 de marzo 2016][5p]; URL disponible en http://www.revistasice.com/CachePDF/ICE_827_17-24__01B50204EBAC368AB094AD82C24909F8.pdf.
19. Porra JT.Ley de Patentes Medicinales. Análisis Político y Económico. Tesis MADE. . [En Línea] octubre 2000. [Fecha de acceso 25 de marzo 2016]; [36p]. URL disponible en: <https://www.ucema.edu.ar/posgrado-download/tesinas/Porra-made.pdf>
20. García C. Medicamentos Biológicos y Biosimilares, departamento de farmacología clínica y terapéutica. Salud y Medicina [en línea] 2015 marzo21 [fecha de acceso 21 de febrero de 2016]; [aprox. 2 p.]. URL disponible en:<http://es.slideshare.net/garciaj.cesar/medicamentos-biologicos-y-biosimilares-reglamentacion>
21. Denis Berdasquera Corcho, Georgina Cruz Martínez y Carmen luisa Suárez Larreinaga. La vacunación. Antecedentes históricos en el mundo. *Rev. Cubana Med. Gen. Integr.* v.16 n.4 Ciudad de La Habana jul.-ago. 2000
22. Rodríguez-Miñón. J.L. (2011). El descubrimiento de la insulina: continúan las controversias después de noventa años. *Endocrinología y Nutrición.* Vol. 58. Núm. 09. Noviembre 2011

23. Ramos-Bello, D-(2009). Reumatol. Clin. 2009; 5:280-4 -Vol. 5 Núm.6
24. García-Merino, A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos [en línea] 2011 jun 05 [fecha de acceso 22 de febrero de 2016]; [aprox. 3 p.]. URL disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-anticuerpos-monoclonales-aspectos-basicos-90020346>
25. Dosdne-Pasqualini C. El precio del progreso. Administradores en la Universidad Medicina (B. Aires) [en línea] 2016 ene 31 [fecha de acceso 15 de febrero de 2016]; vol.72 no.2 Ciudad Autónoma de Buenos Aires mar. /abr. 2012: [aprox. 1p]. URL disponible en :http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802012000200018
26. EPO. Espacenet [actualizado 20 feb 2016; citado 20 feb 2016]. Disponible en: [web:http://worldwide.espacenet.com/searchResults?submitted=true&locale=en](http://worldwide.espacenet.com/searchResults?submitted=true&locale=en) EP&DB=EPODOC&ST=advanced&TI=antibody&AB=monoclonal&PN=&AP=&PR=&PD=&PA=&IN=&CPC=&IC=&Submit=Search
27. Bolívar F, Rodríguez R, Greene PJ, Betlach M, Heyneker HL, Bioyer HW. Gene. 1977; 2 (95): 113-119.
28. Raviña-Rubira, E. Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos. Vol. II. U. Santiago de Compostela.2008.
29. OEPM.ES.org. Derechos de licencia (royalties)[actualizado 23 febrero 2016; citado 29 feb 2016]disponible en: http://www.oepm.es/es/invenciones/herramientas/manual_del_inventor/trato_con_las_empresas/derechos_de_licencia.html
30. EPO. US3904594.Espacenet[actualizado 23 febrero 2016; citado 29 feb 2016] Disponible en: <http://worldwide.espacenet.com/>
31. EPO.US4812554.Espacenet[actualizado 23 febrero 2016; citado 29 feb 2016] Disponible en: <http://worldwide.espacenet.com/>
32. LARA, Álvaro R. Producción de proteínas recombinantes en *Escherichiacoli*. Rev. Mex. Ing. Quím [online]. 2011, vol.10 , n.2 [citado 2016-02-29], pp. 209-223. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-27382011000200006&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1665-2738.
33. Goldberg MA, Faquin WC. US5188828.Interleucina-6 para estimular la producción de eritropoyetina.1993
34. Goozner, Merrill. La Píldora de los 800 Millones de Dólares. Grupo Editorial Norma. Colombia. 2005.
35. The Index Merck.14th.Merck& Co. USA. (NJ). 2006.
36. Schiel J, Mire, Slius A, Davis D. Monoclonal Antibody Therapeutics: The Need for Biopharmaceutical Reference Materials. Chapter Book1, ACS Symposium Series, Vol. 1176. Publication Date (Web): December 16, 2014. p. 1–34.
37. CEN.ACS.OrgISSN 0009-2347. February 1, 2016. 14-15p
38. Berumen, S. Los sistemas de innovación en Europa. ESIC Ed.Primer ed. Madrid-España. 2011
39. Horizon 2020 [actualizado 23 febrero 2016; citado 29 feb 2016] disponible en: <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/history-horizon-2020>
40. AADAT. Patentes farmacéuticas. Asociación Argentina de Derecho de Alta tecnología [actualizado 20 febrero 2016; citado 28 febrero 2016]. Disponible en: http://www.aadat.org/patentes_farmacaceuticas15.htm
41. WHO. 50°. Consejo Directivo. Quién fue Edward Jenner? [Actualizado 28septiembre 2010; citado 28 febrero 2016]. Disponible en:<http://www.paho.org/blogs/cd50/?p=1007&lang=es>

Sobre el autor

Eduardo P. Mayorga-Llerena

Filiación: es Profesor Titular de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central del Ecuador.

Formación: es especializado en Biotecnología en la Universidad Muenster, República Federal de Alemania. Beca DAAD.

Actividades: es consultor privado en temas de propiedad intelectual.



Publicaciones más relevantes:

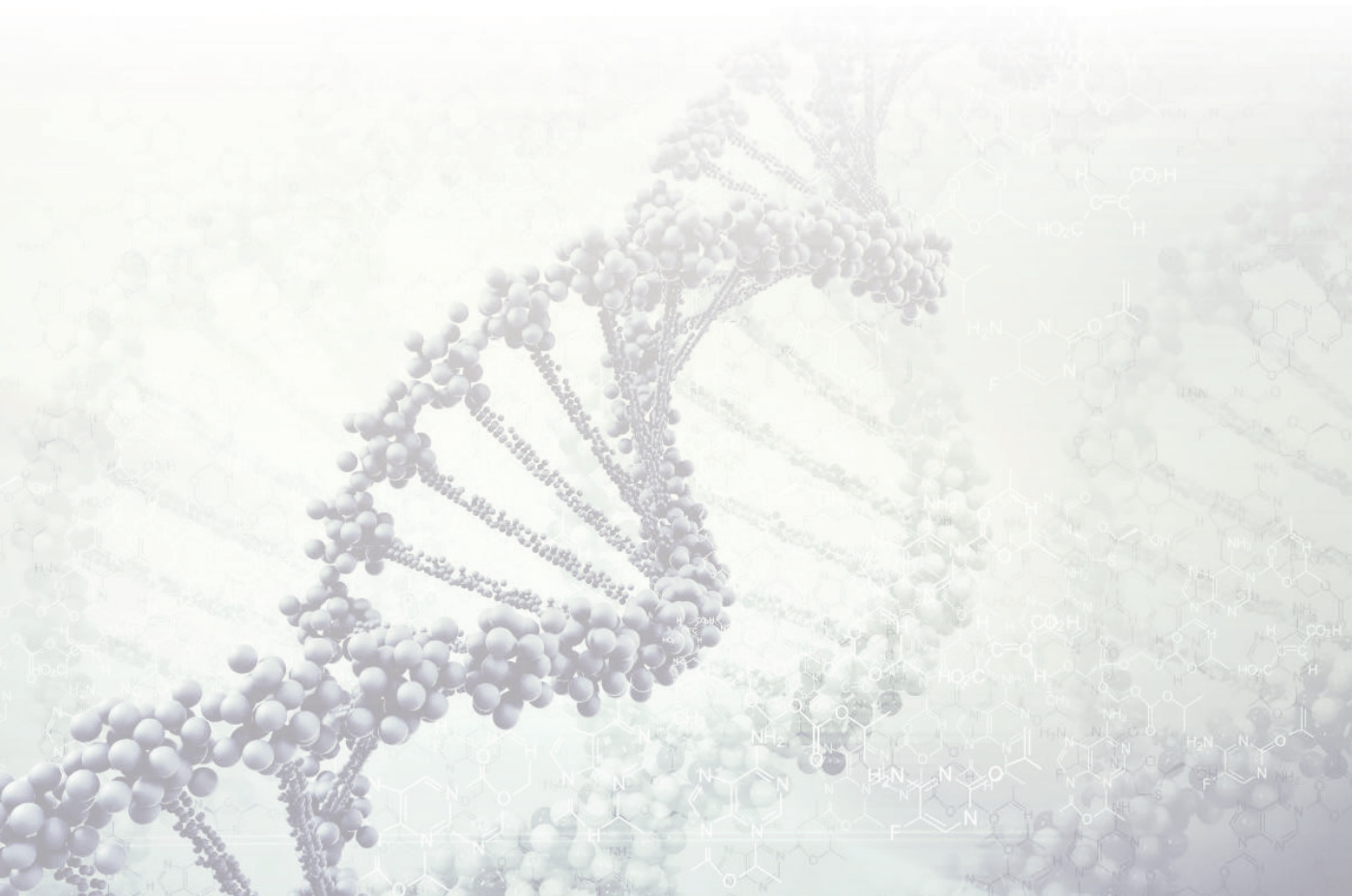
1. Carrera-Villacrés. D. Mayorga Llerena E. Maya Carrillo A. (2015) Handbook T-I Ciencias Químicas y Matemáticas. Risk salinity and sodality from the Cutuchihydrographic system basin high from amazon, Ecuador. Editores: Ecorfan. Universidad Autónoma Chapingo.15-24 p.
2. García A. Mayorga Llerena E. (2015). Correlación de glicomacropéptido de lacto suero dulce con proteasas de bacterias psicrotrofas e identificación de leche adulterada. 10mo Congreso de Ciencias. ESPE. Quito. Ecuador
3. Taco. M., Mayorga Llerena E.(2013).Aplicación del proceso Fenton en la disminución de la materia orgánica en aguas residuales dela industria termoeléctrica. Revista Química Central. Vol. 3. No.1. ISSN: 1390-5562. 25-30 p.

Contacto: emayorga@uce.edu.ec



Capítulo: 14

Revisión normativa de las pruebas de biosimilaridad



Revisión normativa de las pruebas de biosimilaridad

Eduardo Mayorga-Llerena, Bioq¹ y Manuel Abelardo Guerrero Martínez²

¹Profesor titular de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central del Ecuador

²Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central del Ecuador

Ideas clave:

1. Los medicamentos biológicos biosimilares por su inherente complejidad no se ajustan al sistema de registro sanitario o permiso de comercialización habitual que siguen los medicamentos genéricos convencionales, existiendo un consenso entre las agencias reguladoras y las instituciones reguladas que los medicamentos biosimilares no son "idénticos" a los biológicos de referencia como si los son los medicamentos "convencionales de síntesis".
2. Por tanto al expirar las patentes y/o la protección de los datos, presentados por los innovadores ante la autoridad reguladora, deben realizar el proceso de registro e inscripción por el proponente del medicamento que solicita ser biosimilar, mediante estudios de comparabilidad en igualdad de condiciones ante el producto bioterapéutico de referencia o comparador y que comprenden tanto estudios no clínicos como clínicos que la autoridad sanitaria requiere en su afán de garantizar la calidad seguridad y eficacia del medicamento biosimilar.
3. En el caso de Ecuador, para implementar la producción un biosimilar en el Ecuador existirían dos barreras. La comercial, dado a que los estudios requeridos para demostrar biosimilaridad son muy onerosos, los costos de la infraestructura que cumpla con los requisitos de Buenas Prácticas de Manufactura vigentes tanto para la planta de producción como la del laboratorio de control, el equipo multidisciplinario de técnicos requeridos tanto para I+D+i, como para la producción y las unidades a producir para nuestro mercado no representan un balance costo-beneficio razonable, en todo caso hay que realizar una investigación técnica de factibilidad.
4. La barrera técnico-legal, ya que no existe el marco legal que regule los estudios clínicos, si bien existen los comités de ética, no están claros los procesos de los comités de revisión institucional, no existen los investigadores clínicos acreditados ni los monitores de ensayos clínicos, tampoco existen centros de estudios clínicos acreditados, laboratorios bioanalíticos, de biología molecular, de citogenética, de inmunología, bioestadísticos; ni la norma que los habilite; acreditados.

Resumen: Capítulo 14

El acceso a los medicamentos es una aspiración de la humanidad y los medicamentos genéricos han sido uno de los medios para su consecución. Las patentes de los productos biológicos han empezado a expirar y con el advenimiento de los medicamentos biosimilares surgen ciertas preguntas como: ¿Cuál es el proceso que debe seguir el proponente de los medicamentos biosimilares?, ¿Cuál es la legislación que regula estos procesos? ¿Cuáles han sido las experiencias sobre los biosimilares en los países de alta vigilancia sanitaria?, ¿existe alguna regulación al respecto tanto a nivel regional como local? ¿Cuál es la discusión legal y técnica de la protección de datos y los requisitos de seguridad y eficacia de un biosimilar? ¿Cuáles pueden ser las dificultades de implementar la producción de biotecnológicos en el Ecuador? Este artículo revisa estas inquietudes y las diferencias fundamentales entre los medicamentos convencionales y los biosimilares, los atributos de calidad de y estudios clínicos y no clínicos necesarios para la demostración de biosimilaridad ante la autoridad sanitaria.

Palabras clave: medicamentos, biológicos intercambiables, productos bioterapéuticos, protección de datos, biotecnológicos.

Introducción

Los productos biológicos, según lo definido por la OMS, son medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos vivos cuyos procedimientos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos: cultivo de microorganismos, cepas cultivadas en diferentes tipos de sustrato, uso de células eucariotas, sustancias biológicas extraídas de tejidos, incluyendo tejidos humanos, animales y de plantas, y también los productos obtenidos mediante tecnología de ADN recombinante o de hibridoma, y la propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros².

En sus definiciones más recientes, la OMS incluye los siguientes medicamentos como productos biológicos: vacunas, alérgenos, antígenos, hormonas, citoquinas, enzimas, derivados de sangre humana y de plasma, sueros inmunológicos, inmunoglobulinas monoclonales, anticuerpos, productos de fermentación (incluyendo productos fabricados por tecnología de ADN recombinante) y los reactivos empleados para el diagnóstico in vitro.

Los primeros fármacos de proteínas recombinantes, como la insulina de Eli Lilly (desarrollado por Genentech, Inc.), se pusieron en marcha en la década de 1980. Ahora, los períodos de patentes y protección de datos de prueba para la primera y segunda oleadas de productos biofarmacéuticos basados en proteínas recombinantes han comenzado a expirar, abriendo el camino para que otros fabricantes puedan colocar medicamentos biosimilares en el mercado ya, que esto ha ocurrido desde hace muchos años para medicamentos convencionales que contienen fármacos de molécula pequeña⁹.

Material y métodos

Una búsqueda inicial, utilizando palabras clave como: biosimilares, biosimilaridad, biológicos, biotecnológicos, Eritropoyetinas, epoetinas, fue realizada en PubMed y muchas guías fueron recuperadas de los websites de las autoridades regulatorias FDA, EMA, ICH, OPS, ARCSA, y sus guías orientativas para las solicitudes de autorización de comercialización de biosimilares, biológicos similares, así como MEDLINE, EMBASE, Current Contents, y otras.

Desarrollo

Situación regulatoria

En Estados Unidos (USA)

La ley de Servicio Público de Salud (PHS act) licencia a los medicamentos biológicos innovadores bajo los requerimientos establecidos en la sección 351 (a), pero es posible presentar una solicitud de comercialización bajo la sección 351 (k), siguiendo los lineamientos establecidos en la guías recomendadas por la FDA, entre las que se encuentran *“Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product”*

Ley de competencia, precios e innovación de medicamentos biológicos (BPCI act) del 2009, realizó enmiendas la ley de Servicio Público de Salud y otros estatutos para crear una ruta abreviada de licenciamiento bajo la sección 351 (k) para productos biológicos que demuestren ser biosimilares o intercambiables con los productos biológicos de referencia licenciados por la FDA, esta ley también enmendó la definición de producto biológico para incluir *“protein (except any chemically synthesized polypeptide).”* Una aplicación 351 (k) para un medicamento biosimilar propuesto, debe incluir información que demuestre biosimilaridad, basada en los datos derivados de, entre otras cosas, *“estudios analíticos que demuestren que el producto biológico es altamente similar al medicamento de referencia a pesar de las pequeñas diferencias en los componentes clínicamente inactivos.*

A pesar que la alternativa 351 (k) aplica de manera general a productos biológicos la guía *“Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product”*, se enfoca en los productos terapéuticos proteicos, proporcionando una visión de los factores analíticos a considerar en la demostración de biosimilaridad entre un producto propuesto y un producto de referencia

Esta guía es una en una serie de guías que la FDA está desarrollando para la implementación de Ley de competencia, precios e innovación de medicamentos biológicos (BPCI act) del 2009 estas guías cubren un amplio rango de temas incluyendo: 1. *quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product*; 2. *scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product*; 3. *biosimilars: questions and answers regarding implementation of the biologics price competition and innovation act of 2009*; 4. *formal meetings between the FDA and biosimilar biological product sponsors or applicants*; 5. *clinical pharmacology data to support a demonstration of biosimilarity to a reference product.*

Antecedentes

En los 1980 la FDA comienza a recibir solicitudes de autorizaciones de comercialización para productos proteicos derivados de la biotecnología mayormente para versiones derivadas de ADN-recombinante de productos obtenidos naturalmente.

Consecuentemente la FDA estableció un planteamiento regulatorio para la aprobación de productos proteicos derivados de ADN recombinante el cual fue publicado en el registro federal (51 FR 23302, June 26, 1986), en conjunto con un documento de 1985 titulado *“points to consider in the production and testing of new drugs and biologicals produced by recombinant DNA technology”*.

Esta propuesta reguló en envío de las solicitudes de nuevo fármaco en investigación (IND) a la FDA antes de la iniciación de investigaciones clínicas en sujetos humanos y la solicitud y aprobación y de un nuevo fármaco (NDA), o la solicitud de licencia de biológicos (BLA), antes de la comercialización de productos elaborados con tecnología de ADN recombinante, aun si se piensa que el ingrediente activo en el producto es “idéntico” a la sustancia que se forma o existe naturalmente o a un producto previamente aprobado.

La política expuesta en aquellos documentos fue desarrollada en parte debido a los retos en la evaluación de productos proteicos solamente por pruebas fisicoquímicas y funcionales y ya que el sistema biológico en el cual un producto proteico es producido puede tener un efecto significativo sobre la estructura y función del producto en sí mismo. Por la complejidad de los productos proteicos, la FDA tiene como política importante, generalmente requerir una NDA (en concordancia con la sección 505 (b)(1) de la ley federal de alimentos drogas y cosméticos (FD&C), o una BLA (en concordancia con la sección 351 (a) de la ley del Sistema Público de Salud PHS) que contengan datos específicos y completos de seguridad y eficacia del producto para productos proteicos derivados de ADN recombinante. Sin embargo la FDA ha reconocido que “en algunos casos podría no requerirse una NDA completo *“in some instances complete new applications may not be required”* (51 FR 23309, June 26, 1986).

Mejoras en los procesos de manufactura, control de procesos, materiales y pruebas de producto, como también pruebas y estudios de caracterización, han llevado a una gradual evolución en la regulación de los productos proteicos. Así en 1996 la FDA provee recomendaciones en su: *“FDA guidance concerning demonstration of comparability of human biological products, including therapeutic biotechnology products”*. La cual explica como un patrocinador puede demostrar mediante una combinación de pruebas analíticas, ensayos funcionales (in vitro o in vivo), evaluación farmacocinética (PK) y/o farmacodinámica (PD) y toxicidad en animales, así como pruebas clínicas (farmacología clínica, seguridad y/o eficacia), que un cambio en la manufactura no afecta adversamente la identidad, pureza, o potencia del producto aprobado por la FDA

Desde 1996 la FDA ha aprobado muchos cambios de procesos de manufactura para productos biológicos autorizados basados en la demostración de comparabilidad del producto antes y luego del cambio de proceso soportados por los criterios de calidad y pruebas analíticas y sin la necesidad de datos adicionales no clínicos o estudios de seguridad y eficacia clínicos. En algunos casos la incertidumbre del efecto de cambio y/o los resultados de los estudios de comparabilidad bioquímico / funcionales ha necesitado la evaluación de datos adicionales incluyendo pruebas clínicas y/o no clínicas, para demostrar comparabilidad del producto.

Estos conceptos fueron desarrollados posteriormente en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano y resultó en la guía de la ICH para la industria Q5E *comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process*.

Aunque el alcance de la ICH Q5E aplica a una evaluación de la comparabilidad de un producto biológico antes y luego de un cambio en el proceso de manufactura realizado por el mismo fabricante, ciertos principios científicos generales descritos en esta guía son aplicables a la evaluación de biosimilaridad entre un producto propuesto y su producto de referencia. Sin embargo demostrar que un producto propuesto es biosimilar al producto de referencia licenciado por la FDA fabricado por un fabricante diferente típicamente sería más complejo y probablemente requeriría datos más comprensivos y extensivos que los que aseguran la comparabilidad de un producto antes y después de un cambio en el proceso de manufactura realizado por el patrocinador del producto.^{3,4}

Un fabricante que modifica su propio proceso de fabricación posee un conocimiento extensivo e información acerca del producto y proceso existente, incluyendo los controles y parámetros de aceptación. En contraste el fabricante de un producto propuesto probablemente tendría un proceso de fabricación diferente (ejemplo, diferente línea celular, materias primas, equipamiento, procesos, controles de procesos, criterios de aceptación) de aquel del producto de referencia y no un conocimiento directo del proceso de fabricación del producto de referencia.

En octubre de 1999, la FDA puso en consideración el borrador de la guía para la industria Applications Covered by Section 505 (b) (2), la cual entre otros temas establece que la FDA podría aceptar solicitudes presentadas a través de ruta de aprobación descrita en la sección 505 (b) (2) de la ley de Alimentos drogas y cosméticos (FD&C Act) para un producto que contenga ingrediente (s) activos derivados de fuentes naturales o de tecnología de ADN recombinante. Por ejemplo la FDA aprobó una solicitud 505 (b) (2), para un producto en seguimiento (follow-on) de la hormona de crecimiento humano derivada de ADN recombinante en mayo de 2006.

El mayor conocimiento resultado del avance de la ciencia y la tecnología y las mejoras en los procesos de manufactura, control de procesos, materiales y ensayos de producto, así como también las pruebas y estudios de caracterización, pueden soportar el uso de una alternativa abreviada para la aprobación de un producto proteico.

La Ley de competencia, precios e innovación de medicamentos biológicos (BPCI act), fue promulgada como parte de la ley de acceso al cuidado de la salud (Affordable Care Act)⁵ el 23 de Marzo de 2010. La BPCI act, creó una ruta de licenciamiento abreviado para productos biológicos que demostraron ser biosimilares a o intercambiables con el producto de referencia. La sección 351 (k) de la Ley de Servicio Público de Salud (PHS act: 42 U.S.C. 262(k) añadida por la BPCI act, estableció en adelante los requerimientos para la solicitud de producto biosimilar.

La biosimilaridad está definida en la sección 351 (i) PHS act enfatizando que el producto biológico es altamente similar al producto de referencia a pesar de las pequeñas diferencias en los componentes clínicamente inactivos y que no existen diferencias clínicamente significativas⁶ entre el producto biológico y el de referencia en términos de seguridad, pureza y potencia. Los datos analíticos comparativos proporcionan la base para un programa de desarrollo para un producto biosimilar propuesto bajo la sección 351(k) de la Ley de Servicio Público de Salud (PHS act.)

La Ley BPCI también incluye, entre otras disposiciones:

1. Un período de exclusividad de 12 años desde la fecha de la primera licencia del producto de referencia, durante el cual la aprobación de una solicitud 351 (k) a que hace referencia el producto no pueda hacerse efectiva (ver la sección 351 (k) (7) de la Ley PHS) ;
2. Un período de exclusividad de 4 años desde la fecha de la primera licencia del producto de referencia, durante el cual no podrá ser sometida una aplicación 351 (k) que hace referencia ese producto (ver sección 117 351 (k) (7) de la Ley PHS);

3. Un período de exclusividad para el primer producto biológico determinado a ser intercambiable con el producto de referencia para cualquier condición de uso, durante el cual un segundo o subsiguiente producto biológico no podrá ser determinado intercambiable con el producto de referencia (véase la sección 351 (k) (6) de la Ley de PHS);
4. Un período de exclusividad para ciertos productos biológicos para los que se llevaron a cabo estudios pediátricos, de conformidad con una solicitud por escrito (ver sección 351 (m) de la Ley PHS);
5. Una disposición transitoria para los productos biológicos que han sido o serán aprobados en virtud del artículo 505 de la Ley FD&C (21 U.S.C. 355) antes del 23 marzo de 2020 (véase la sección 7002 (e) de la Ley de Asistencia Asequible); y
6. Una disposición que establece una aplicación 351(k) para un producto biosimilar conteniendo un “nuevo ingrediente activo” para los propósitos de la Ley de equidad de investigación pediátrica (PREA) (véase la sección 505B (n) de la Ley FD&C).

La Ley BPCI también establece procedimientos para la identificación y resolución de disputas de patentes que involucran solicitudes presentadas en virtud del artículo 351 (k) de la Ley PHS. La FDA publica los medicamentos biológicos aprobados, con la exclusividad del producto de referencia y evaluaciones de intercambiabilidad o biosimilaridad en el Purplebook que es el análogo del Orange Book para los medicamentos convencionales o de moléculas pequeñas¹².

Guías FDA y sus alcances

Guía 1

“Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product”. Este documento provee una guía sobre los estudios analíticos que son relevantes para evaluar si el producto propuesto y el producto de referencia son altamente similares para soportar una demostración de biosimilaridad; Aunque esta guía aplica específicamente a productos terapéuticos proteicos, el principio científico general puede ser informativo para el desarrollo de otros productos proteicos, tales como productos proteicos de diagnóstico *in vivo*. Sí el producto de referencia o el producto propuesto no pueden ser adecuadamente caracterizados con el estado del arte tecnológico como recomienda esta guía, la aplicación podría no ser apropiada para la solicitud bajo la sección 351(k) de la PHS act. La FDA recomienda que el patrocinador consulte a la FDA sobre la apropiada ruta de solicitud.

Esta guía describe consideraciones para información adicional sobre la química, manufactura y control (CMC por sus siglas en inglés) que son relevantes para evaluar si el producto propuesto y el producto de referencia son altamente similares. Todas las aplicaciones de producto deben contener una sección completa y rigurosa de la química, manufactura y control (CMC) que contenga la información apropiada y necesaria (v.g., caracterización, agentes adventicios seguros, control de procesos y especificaciones) par que el producto sea adecuadamente revisado. La FDA promueve la interacción temprana con la misma para discutir tópicos específicos en CMC que podrían levantarse al patrocinador del producto propuesto.

En adición a los estudios analíticos comparativos, una evaluación de si un producto propuesto es biosimilar a un producto de referencia generalmente incluiría estudios animales (incluyendo la evaluación de toxicidad) y uno o más estudios clínicos (incluyendo la evaluación de inmunogenicidad y farmacocinética y/o farmacodinamia).

Esta guía aplica a solicitudes presentadas bajo la sección 351(k) de la Ley de servicio público de salud (PHS act.). Sin embargo algunos principios científicos descritos en esta guía pueden ser informativos para el desarrollo de ciertos productos biológicos bajo la sección 505(b)(2) de la FD&C Act.

La sección 505 (b) (2) de la FD&C Act. Y la sección 351(k) de la PHS act., son dos esquemas regulatorios separados. Esta guía no intenta describir ninguna relación entre los estándares de aprobación bajo estos esquemas.

Guía 2

“Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product”. Esta guía ofrece una visión general del enfoque de la FDA para determinar biosimilaridad y discute las consideraciones científicas importantes en la demostración de biosimilaridad, incluyendo:

1. Un enfoque por etapas para demostrar biosimilaridad, que puede incluir una comparación entre el producto propuesto y el producto de referencia con respecto a la estructura, la función, la toxicidad animal, la farmacocinética (PK) y la farmacodinámica (PD) en humanos, la inmunogenicidad clínica y la seguridad y eficacia clínica.
2. El enfoque de “totalidad de la evidencia” que la FDA usará para revisar las solicitudes de los productos biosimilares, en consonancia con la larga experiencia de la Agencia en la evaluación de las pruebas científica
3. Los principios científicos generales en la realización de análisis estructural comparativo, ensayos funcionales, ensayos con animales, los estudios de PK y PD humanos, las evaluaciones clínicas de inmunogenicidad y los estudios clínicos comparativos (incluidas las cuestiones de diseño de estudios clínicos)

Incluye los siguientes tópicos adicionales discutidos: 1. consideraciones de la complejidad de los productos terapéuticos proteicos cuando se diseña un programa de desarrollo de biosimilares, incluidas las consideraciones del proceso de fabricación; 2. el uso de los datos derivados de los estudios que comparan un producto propuesto con un producto de comparación que no tiene licencia en EE.UU; 3. consideraciones del control de seguridad después de la comercialización

Esta guía se aplica a las solicitudes presentadas en virtud del artículo 351 (k) de la Ley PHS. Sin embargo, algunos principios científicos descritos en esta guía pueden ser informativos para el desarrollo de ciertos productos biológicos bajo la sección 505 (b) (2) de la ley de alimentos drogas y cosméticos (FD&Cact). La Sección 505 (b) (2) de la Ley FD & C y la sección 351 (k) de la Ley PHS son dos regímenes legales distintos. Esta guía no pretende describir alguna relación entre las normas para su aprobación dentro de estos regímenes.

Guía 3

“Biosimilars: questions and answers regarding implementation of the biologics price competition and innovation act of 2009”. Esta guía proporciona respuestas a preguntas comunes de los patrocinadores interesados en el desarrollo de productos biosimilares, propuestas de aplicación de licencia biológica (BLA), titulares y otras partes interesadas en relación con la interpretación de la FDA de la Ley de La Ley de Competencia, Precios e Innovación de Medicamentos Biológicos 2009 (BPCLact.). Esta guía revisa el borrador de la guía de 2012 sobre biosimilares: preguntas y respuestas sobre la aplicación de la Ley de Competencia, Precios e Innovación de Medicamentos Biológicos 2009 para proporcionar preguntas y respuestas nuevas y revisadas.

También incluye algunas preguntas y respuestas originales que aún no han sido finalizados. Las preguntas y respuestas (Q & A) Se agrupan a continuación en las siguientes categorías: 1. biosimilaridad e intercambiabilidad ; 2. disposiciones relativas a la obligación de presentar un BLA para un “producto biológico”; 3. exclusividad.

La Ley BPCI modifica la Ley de servicio público de salud (Ley PHS) y otros estatutos para crear una vía de licencia abreviada en la sección 351 (k) de la Ley PHS para los productos biológicos que demuestran ser bioequivalentes a, o intercambiables con un producto biológica con licencia FDA o producto de referencia (ver secciones 32 7001 7003 a través de la Ley de protección al paciente y accesibilidad al cuidado de la salud (Pub. L. 111-148) (Affordable Care Act)

El 2 y 3 de noviembre de 2010, la FDA realizó una audiencia pública y estableció una agenda pública para obtener información sobre cuestiones y desafíos específicos relacionados con la aplicación de la Ley de BPCI (véase expediente nº FDA-2010-N-0477). Esta guía describe la interpretación actual de la FDA de ciertos requisitos legales añadidos por la Ley de BPCI y refleja la consideración de las observaciones relacionadas a los requerimientos que fueron presentados a la agenda pública.

Esta guía forma parte de una serie de directrices que la FDA está desarrollando para aplicar la Ley BPCI. Las guías abordan una amplia gama de temas, incluyendo:

1. Consideraciones sobre la calidad en la demostración de biosimilaridad de un producto terapéutico proteico a un producto de referencia
2. Consideraciones científicas para demostrar biosimilaridad a un producto de referencia
3. Biosimilares: preguntas y respuestas sobre la aplicación de la Ley de competencia e innovación biológicos, precio de 2009
4. Reuniones formales entre la FDA y los patrocinadores o solicitantes de productos biológicos biosimilares.

Cuando sea aplicables, las referencias a la información en estas guías son incluidas en esta guía Q&A. El formato de Q&A tiene la intención de promover la transparencia y facilitar los programas de desarrollo de los productos biosimilares propuestos al responder las preguntas que puedan surgir en las primeras etapas de desarrollo.

Además, estos Q&A responden a las preguntas que la agencia ha recibido de los solicitantes de (NDA) y BLA prospectivo, con respecto a la regulación correspondiente en virtud del cual se regularán determinados productos. La FDA tiene la intención de actualizar esta orientación para incluir Q&As adicionales como sea apropiado.

La Tabla 1 describe la situación del proyecto de guía Q&As como proporciona esta guía en esta orientación y la guía final Q&As que se incluyen en la guía sobre biosimilares: preguntas y respuestas sobre la Aplicación de la Ley de competencia, precios e innovación de medicamentos biológicos 2009.

La FDA ha mantenido la numeración original de los Q&A es usada en proyecto de guía de febrero de 2012. Q&As que han sido finalizadas aparecen en la guía final, y la omisión de estas Q&As de este proyecto de guía revisada están marcadas por varios asteriscos entre Q&As no numeradas consecutivamente

Tabla 1. Status of draft guidance Q&As for comment and final guidance Q&As.

Q&A category	Q&A numbers	Publication date of draft guidance Q&As for comment	Comment	Publication date of final guidance Q&As	
Part I. Biosimilarity or interchangeability	I.1-I.8 I.11-I.12 I.15	2/15/12	2/15/12-4/16/12	April 2015	
	I1.3-I.14 I.9-I.10 (revised) I16-I.19 (new)	2/15/12 2/13/15 2/13/15	2/15/12-4/16/12 5/13/15-7/13/15 5/13/15-7/13/15		
	Part II. Provisions related to submit a BLA for a "biological product"	II.1-II.2 II.3 (new)	2/15/12 2/13/15	2/15/12-4/16/12 5/13/15-7/13/15	April 2015
		III.1 (revised) III.2	2/13/15 2/15/12	5/13/15-7/13/15 2/15/12-4/16/12	April 2015

· Fuente FDA¹². · Elaborado por E. Mayorga.

Para cumplir estándares adicionales de “intercambiabilidad”, un solicitante debe proporcionar suficiente información para demostrar biosimilaridad, y también para demostrar que del producto biológico puede esperarse que produzca el mismo resultado clínico como el producto de referencia en cualquier paciente dado y, si el producto biológico se administra más de una vez a un individuo, el riesgo en términos de seguridad o de eficacia disminuida de la alternancia o switcheo entre el uso del producto biológico y el producto de referencia no es mayor que el riesgo de usar el producto de referencia sin dicha alternancia o switcheo (véase la sección 351 (k) (4) de la Ley PHS).

Los productos intercambiables pueden ser sustituidos por el producto de referencia sin la intervención de la prescripción del médico (véase la sección 351 (i) (3) de la Ley PHS).

Guía 4

“Formal meetings between the FDA and biosimilar biological product sponsors or applicants”. Esta guía proporciona recomendaciones para la industria sobre las reuniones formales entre la administración de alimentos y medicamentos (FDA) y los patrocinadores de productos biológicos biosimilares o solicitantes. La Ley de derecho del usuario de biosimilares de 2012 (BsUFA), promulgada como parte de la ley de alimentos y medicamentos administración de seguridad y la innovación (FDASIA), modificó la ley federal de alimentos, medicamentos y cosméticos (la ley FD&C) para autorizar un nuevo programa de tasas de utilización para los productos biológicos biosimilares.

La FDA ha comprometido a cumplir determinados objetivos de desempeño establecidos en una carta del secretario de salud y servicios humanos al presidente del comité de salud, educación, trabajo y pensiones del senado y el presidente del comité de energía y comercio de la cámara de representantes. Los objetivos de rendimiento incluyen objetivos de gestión de reuniones para reuniones formales que se producen entre la FDA y los patrocinadores o los solicitantes durante la fase de desarrollo de un producto biológico biosimilar.

La FDA insta a los patrocinadores y los solicitantes a usar las reuniones descritas en esta guía para optimizar el desarrollo de productos y facilitar la presentación de solicitudes de comercialización. Para efectos de esta guía, una reunión formal incluye cualquier reunión que se solicita por un patrocinador o solicitante siguiendo los procedimientos de solicitud proporcionadas en esta guía e incluye reuniones realizadas en cualquier formato (es decir, reunión cara a cara, teleconferencia o videoconferencia).

Esta guía refleja un enfoque unificado para todas las reuniones formales entre los patrocinadores o los solicitantes y la FDA para productos biológicos biosimilares.

Esta guía pretende ayudar a los patrocinadores o los solicitantes en la generación y presentación de una solicitud de reunión y el paquete de reunión asociado a la FDA para productos biológicos biosimilares destinados a ser presentados en virtud de 351 (k) de la Ley de Servicio de Salud Pública (Ley PHS).

Esta guía no se aplica a las reuniones asociados a las nuevas solicitudes de fármacos o nuevas aplicaciones de fármacos abreviadas en virtud del artículo 505 de la Ley FD&C o de las solicitudes de licencia biológicos (BLAs) bajo la sección 351 (a) de la PHS Act.

Esta guía analiza los principios de buenas prácticas de gestión de reuniones (GMMPs) y describe los procedimientos para la solicitud, preparación, programación, realización y documentación de tales reuniones formales estandarizadas.

Guía 5

“Clinical pharmacology data to support a demonstration of biosimilarity to a reference product”. Este proyecto de guía pretende ayudar a los patrocinadores con el diseño y el uso de estudios farmacológicos clínicos para soportar la decisión de que un producto biológico terapéutico propuesto es biosimilar a su producto de referencia. Esta guía se refiere a aquellos productos, tales como productos biológicos terapéuticos para los que datos farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) son requeridos como parte de un enfoque paso a paso para el desarrollo de datos e información necesarios para apoyar una demostración de biosimilaridad. En concreto, la guía analiza algunos de los conceptos generales relacionados con las pruebas de farmacología clínica de los productos biosimilares, los enfoques para el desarrollo de la bases de datos apropiadas de farmacología clínica, y la utilidad de modelado y simulación para el diseño de ensayos clínicos.

En su forma final, esta guía será uno de una serie que la FDA está desarrollando para implementar la Ley de productos biológicos competencia de precios e Innovación de 2009 (Ley BPCI). Se pretende ayudar a los patrocinadores en el diseño de estudios de farmacología clínica que puedan apoyar una solicitud presentada en virtud del artículo 351 (k) de la Ley de Servicio de Salud Pública (Ley PHS). Algunos principios científicos descritos en ésta guía también pueden ser de carácter informativo para el desarrollo de ciertos productos biológicos bajo la sección 505 (b) (2) de la Ley federal de alimentos, medicamentos y cosméticos (FD & CAct.), pero ninguna relación particular entre los estándares para su aprobación en virtud de estos regímenes legales separados está implícito.

Guías Unión Europea (EU)

Para la aprobación de los biosimilares en Europa, la EMA ha publicado una nueva guía: *“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies-non-clinical and clinical issues”*, que describe los principios generales para la aprobación de los medicamentos biológicos similares, o biosimilares. Los documentos de concepto discuten los requisitos de aprobación de cuatro clases de productos recombinantes humanos que contiene: eritropoyetina, hormona de crecimiento humano, factor estimulante de colonias de granulocitos, y la insulina. La guía consiste en una lista de los documentos publicados hasta la fecha, que son relevantes para las necesidades de datos de los productos farmacéuticos biológicos⁷; el presente ensayo, no profundiza en la normativa europea.

Guías ICH y sus alcances

Guía ICH Q5A

“Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin”. Q5A (R1). Este documento se refiere a las pruebas y la evaluación de la seguridad viral de productos de la biotecnología que derivan de líneas celulares caracterizadas de origen humano o animal (es decir, mamíferos, aves, insectos) y se describe los datos que debe presentarse en el paquete de solicitud de comercialización / registro. Para los fines de este documento, el término virus excluye agentes transmisibles no convencionales, como los asociados con la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) y la tembladera. Se anima a los solicitantes para discutir temas relacionados con la EEB con las autoridades reguladoras.

El alcance del documento cubre los productos derivados de cultivos de células iniciadas a partir de bancos de células caracterizadas. Abarca los productos derivados de cultivos de células in vitro, tales como los interferones, anticuerpos monoclonales y productos derivados de ADN recombinantes incluyendo vacunas de subunidades recombinantes, y también incluye los productos derivados de células de hibridoma cultivadas in vivo como ascitis. En este último caso, se aplican consideraciones especiales e información adicional sobre las células propagadas in vivo de las pruebas se establecen en el apéndice 1 de esta guía.

Se excluyen del alcance de este documento las vacunas inactivadas, todas las vacunas vivas que contienen agentes auto-replicantes, y vectores vivos de ingeniería genética.

Guía ICH Q5B

“Quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products Q5B”. Este documento presenta una guía respecto a la caracterización del constructo (ADN recombinado) de expresión para la producción de productos de proteínas de ADN recombinante en células eucariotas y procariotas. Este documento tiene por objeto describir los tipos de información que se consideran valiosos para evaluar la estructura del constructo de expresión usado para producir proteínas derivadas de ADN recombinante.

Este documento no pretende abarcar todo el aspecto de la calidad de los medicamentos derivados de ADNr. El constructo de expresión se define como el vector de expresión que contiene la secuencia de codificación de la proteína recombinante. Los segmentos del constructo de expresión deben ser analizados utilizando técnicas de ácidos nucleicos en combinación con otras pruebas realizadas en la proteína recombinante purificada para asegurar la calidad y consistencia del producto final. El análisis del constructo de expresión a nivel del ácido nucleico debe ser considerada como parte de la evaluación global de la calidad, teniendo en cuenta que esta prueba sólo evalúa la secuencia de codificación de un gen recombinante y no la fidelidad de la traducción ni otras características de la proteína recombinante, tales como estructura secundaria, estructura terciaria, y modificaciones post-traduccionales.

El propósito de analizar el constructo de expresión es para establecer que la secuencia correcta del gen que codifica el producto se ha incorporado en la célula huésped y se mantiene durante el cultivo hasta el final de la producción. La secuencia genética que codifican las proteínas recombinantes producidas en las células vivas puede sufrir mutaciones que podrían alterar las propiedades de la proteína con posibles consecuencias adversas para los pacientes.

Guía ICH Q5C

“Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products Q5C”. La guía indicada en este anexo aplica a las proteínas y polipéptidos bien caracterizados, sus derivados y productos de los que sean componentes, y que se aíslan de tejidos, fluidos corporales, cultivos celulares, o producidos mediante tecnología del ADN recombinante. Así, el documento cubre la generación y presentación de los datos de estabilidad de los productos, tales como citoquinas (interferones, interleuquinas, factores estimulantes de colonias, factores de necrosis tumoral), eritropoyetina, activadores del plasminógeno, factores de plasma sanguíneo, hormonas de crecimiento y factores de crecimiento, insulina, anticuerpos monoclonales, y vacunas que consisten en proteínas o polipéptidos bien caracterizados. Además, la guía explica que en las siguientes secciones se puede aplicar a otros tipos de productos, como las vacunas convencionales, previa consulta con las autoridades reguladoras apropiadas. El documento no cubre los antibióticos, extractos alérgicos, heparinas, vitaminas, sangre completa o componentes celulares de la sangre.

Guía ICH Q5D

“Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products Q5D”. Esta guía abarca sustratos celulares que tienen un sistema de bancos de células. En este documento, “sustrato celular” se refiere a células microbianas o líneas celulares derivadas de fuentes humanas o animales que poseen el potencial para la generación de productos biotecnológicos / biológicos deseados para uso humano in vivo o ex vivo. Los reactivos para uso de diagnóstico in vitro están fuera del alcance de este documento. Fuentes animales de líneas celulares incluyen todas aquellas de origen de los metazoos (formados por células eucariotas). Se incluyen tanto las líneas celulares inmortales in vitro como las líneas celulares diploides de proliferación finita in vitro. Las fuentes microbianas incluyen bacterias, hongos, levaduras y otras formas de vida unicelulares.

“Productos biotecnológicos / biológicos” se refiere a cualquiera de los productos preparados a partir de células cultivadas a partir de bancos de células con la excepción de metabolitos microbianos, tales como, por ejemplo, antibióticos, aminoácidos, hidratos de carbono, y otras sustancias de bajo peso molecular. Los bancos de células utilizadas para preparar productos de terapia génica o vacunas deben seguir las recomendaciones presentadas en este documento. Algunos productos biológicos, tales como ciertas vacunas virales, se preparan en cultivos celulares primarios derivados directamente de los tejidos u órganos animales. Las células primarias no proceden de bancos celulares y por lo tanto no se abordan en el presente documento. Sin embargo, otras consideraciones que puedan aplicarse a las células primarias se discuten en el Apéndice 1 de este documento.

Guía ICH Q5E

“Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process Q5E”. Los principios adoptados y que se explican en este documento se aplican a:

1. Las proteínas y polipéptidos, sus derivados y productos de los cuales forman parte, por ejemplo, conjugados. Estas proteínas y polipéptidos se producen a partir de sistemas de expresión de cultivos celulares recombinantes o no recombinantes y pueden ser altamente purificados y caracterizados usando un conjunto apropiado de procedimientos analíticos;
2. Productos en los que los cambios en el proceso de fabricación se realizan por un único fabricante, incluyendo las realizadas por un fabricante por contrato, los cuales se puede comparar directamente entre los resultados de los análisis de pre-cambio y post-cambio de producto.

3. Productos en los que los cambios en el proceso de fabricación se realizan en el desarrollo o para los que se ha concedido una autorización de comercialización.
4. Los principios descritos en este documento también se pueden aplicar a otros tipos de productos, tales como proteínas y polipéptidos aislados de los tejidos y fluidos corporales. Se recomienda a los fabricantes que consulten con la Autoridad Reguladora regional apropiada para determinar la aplicabilidad.

Guía ICH Q6B

“Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological / biological products Q6B”. Los principios adoptados y que se explican en este documento se aplican a las proteínas y polipéptidos, sus derivados y productos de los cuales sean componentes (por ejemplo, conjugados). Estas proteínas y polipéptidos se producen a partir de sistemas de expresión de cultivos celulares recombinantes o no recombinantes y pueden ser altamente purificados y caracterizados usando un conjunto apropiado de procedimientos analíticos.

Los principios descritos en este documento también pueden aplicarse a otros tipos de productos, tales como proteínas y polipéptidos aislados de los tejidos y fluidos corporales. Para determinar la aplicabilidad, los fabricantes deben consultar con las autoridades reguladoras apropiadas. Este documento no cubre los antibióticos, péptidos sintéticos y polipéptidos, heparinas, vitaminas, metabolitos celulares, productos de ADN, extractos alérgicos, vacunas convencionales, células, sangre entera, y los componentes celulares de la sangre. Una Guía ICH separada, *“Especificaciones: métodos de ensayo y criterios de aceptación para nuevas sustancias medicamentos y productos de nuevos fármacos: sustancias químicas”* se ocupa de las especificaciones y otros criterios para las sustancias químicas.

Este documento no recomienda procedimientos de prueba específicos o criterios de aceptación específicos ni se refiere a la regulación del material de investigación preclínica y / o clínica.

Guía ICH Q11

“Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) Q11”. Esta guía es aplicable a las sustancias farmacológicas como se define en las secciones alcance de las directrices ICH Q6A y Q6B, pero también podría ser apropiado para otros tipos de productos, previa consulta con las autoridades reguladoras apropiadas. Es particularmente relevante para la preparación y organización de los contenidos de las secciones 3.2.S.2.2 - 3.2.S.2.6 del módulo 3 del documento técnico común (ICH M4Q). La orientación no se refiere al contenido de las comunicaciones durante las fases de investigación clínica de desarrollo de fármacos. Sin embargo, los principios de desarrollo presentados en esta guía son importantes a considerar durante las etapas de investigación. Los requerimientos regionales para los cambios posteriores a la aprobación no están cubiertos por esta directriz.

Guía ICH Q12

“Q12: technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management”.

Este tema fue aprobado por el comité directivo de la conferencia en septiembre de 2014. Se propone esta nueva guía para proporcionar orientación sobre un marco de referencia para facilitar la gestión de cambios post-aprobación en la química, fabricación y controles (CMC) de una manera más predecible y eficiente en todo el ciclo de vida del producto. La adopción de esta nueva Guía ICH promoverá la innovación y la mejora continua, y reforzar la garantía de calidad y el suministro confiable de productos, incluida la planificación proactiva de los ajustes de la cadena de suministro.

Esto permitirá a los reguladores (asesores e inspectores), comprender mejor los Sistemas de Calidad Farmacéutica (PQSs) de las empresas, para la gestión de los cambios posteriores a la aprobación en la química, fabricación y controles (CMC). Esta nueva guía tiene por objeto complementar las guías existentes desde la ICH Q8 a la Q11.

Guías OPS y sus alcances

“Red panamericana de armonización de la reglamentación farmacéutica, recomendaciones para la evaluación de productos bioterapéuticos similares (PARF-PBS)”. Los productos bioterapéuticos ostentan un probado éxito en el tratamiento de muchas enfermedades crónicas y potencialmente mortales. Sin embargo, su costo suele ser elevado, lo que limita el acceso de los pacientes, en particular en los países en desarrollo.

Recientemente, la expiración de las patentes y/o la protección de los datos del primer grupo importante de productos bioterapéuticos innovadores han marcado el comienzo de una era de productos diseñados como “similares” a un producto bioterapéutico innovador con autorización para su comercialización (registro sanitario).

La autorización de comercialización (registro sanitario) de estos productos depende en parte de la información sobre la seguridad y la eficacia de los productos innovadores autorizados previamente.

La experiencia clínica y el perfil de seguridad establecido de los productos innovadores deben contribuir al desarrollo de productos bioterapéuticos similares (PBS). Para describir estos productos, las diferentes jurisdicciones han acuñado diversos términos, tales como “*biosimilar products*”, “*follow-on protein products*” y “*subsequent entry biologics*”⁸.

Normativa en el Ecuador

“Reglamento para la obtención del registro sanitario, control y vigilancia de medicamentos biológicos para uso y consumo humano” (Acuerdo No. 00003344)

Objeto, alcance y ámbito de aplicación

Las disposiciones del reglamento se aplican a los medicamentos biológicos para uso y consumo humano de producción nacional, importados y los que provengan de donaciones, así como para la regulación de los procesos administrativos, técnicos y legales referentes a su manufactura, control de calidad, importación, exportación y comercialización.

Se consideran como medicamentos biológicos para uso y consumo humano a los siguientes: 1. vacunas; 2. hemoderivados procesados y afines; 3. medicamentos biotecnológicos y biosimilares; 4. otros biológicos como: 1. alérgenos de origen biológico; 2. sueros inmunes.

Otros que la autoridad sanitaria determine, previo al cumplimiento de los requisitos establecidos para su categorización.

Este reglamento establece los requisitos para solicitar Registro Sanitario de medicamentos biotecnológicos en el capítulo VI y para Biosimilares en el capítulo VII.

Normativa en América Latina

En América Latina existe una reglamentación muy débil, en la Tabla 2 se cita las más relevantes.

Tabla 2. Listado de normas regulatorias de los países de América Latina en materia de registro de medicamentos biotecnológicos y biosimilares.

País	Norma	Mes/Año
Argentina	Disposición ANMAT 7075 Requisitos Registro de Medicamentos Biológicos Disposición ANMAT 7729 Requisitos Registro de Biosimilares con antecedentes Disposición ANMAT 3397 Requisitos Medicamentos Biológicos por ADN Recombinante	Oct. 2011
Cuba	Regulación N° 56 "Requisitos para el Registro de Productos Biológicos Conocidos"	Oct. 2011
México	Decreto adiciona art. 222 a la Ley General de Salud y Norma EM 001 SSA1-2012	Junio 2009 / Sep. 2012
Venezuela	Norma para Registro, Liberación de Lote, y Control de Productos Biológicos Norma para Registro Sanitario y FV de Productos Bioterapéuticos Similares	Dic. 2008 / Nov. 2013

· Elaborado por E. Mayorga.

En el caso de Argentina, en su disposición ANMAT 7729/11, hace referencia a la aprobación de los requisitos y lineamientos para el registro de especialidades medicinales de origen biológico cuya composición cuali-cuantitativa, indicación terapéutica y vía de administración propuestas tienen antecedentes en otras especialidades medicinales de origen biológico autorizadas y registradas ante esta administración u otra autoridad sanitaria reguladora (medicamento biológico de referencia o comparador), y esta redirecciona a la disposición 7075/11, la que establece los requisitos y exigencias para el registro de especialidades medicinales de origen biológico así como a la disposición 5.755/96, para la definición del "concepto de especialidad medicinal o farmacéutica similar a otra con sus posibles definiciones alternativas". También es aplicable la disposición 3397 del 2012 que sin perjuicio del cumplimiento de la disposición ANMAT 7075/11, establece los requisitos específicos para la presentación de solicitudes de autorización e inscripción de medicamentos biológicos y/o anticuerpos monoclonales obtenidos por métodos de ADN recombinante

Condiciones sanitarias y parámetros de calidad físico-química farmacéutica y biológica

Los métodos utilizados para la caracterización de estos productos han sufrido un avance sustancial durante los últimos años; es necesario contar con una batería adecuada de análisis para determinar la estructura, la función, la pureza y la heterogeneidad de los productos.

Los principios activos de los productos biotecnológicos son entidades que, si bien son más complejas que las tradicionales, exigen, además de los ensayos tradicionales HPLC (RP), electroforesis en geles, *western-blot*, mapas peptídicos, nefelometría y otros, otras técnicas analíticas poderosas que permitan un exhaustivo análisis de la molécula, como son espectrometría de masas/HPLC, electroforesis capilar, secuenciación, ensayos de actividad biológica in vivo, determinación de la estructura glicosídica, entre otras¹⁰.

Los métodos empleados permiten determinar que el producto está dentro de las especificaciones fijadas para ello. Es importante tener en cuenta, que un método puede detectar variantes que otros métodos no detectan, pero en conjunto se complementan, por este motivo se debe conocer las limitaciones analíticas de cada método, como son los límites de sensibilidad o la capacidad resolutive. Todos los métodos analíticos utilizados para la liberación de productos, deben ser validados.

Caso eritropoyetina

Para el presente caso de análisis se toma como ejemplo el caso de la eritropoyetina, cuya solución concentrada se encuentra compendiada en la Farmacopea europea y que establece los siguientes parámetros de calidad Farmacopea Europea Monografía 131611. La eritropoyetina es una hormona proteica glicosilada y un factor de crecimiento hematopoyético producido principalmente en los riñones.

La eritropoyetina para el uso clínico se obtiene por tecnología de ADN recombinante y el nombre de epoetinas se suele aplicar a dicho material, la epoetina alfa, la epoetina beta, la epoetina gamma, la epoetina omega, y la epoetina zeta son eritropoyetinas humanas recombinantes derivados de un clon del gen de la eritropoyetina humana. Todos tienen la misma secuencia de 165 aminoácidos, pero difieren en el patrón de glicosilación.

La epoetina delta es una eritropoyetina humana recombinante derivada de una línea continua de células humanas obtenida mediante ingeniería genética. Tiene la misma secuencia de aminoácidos y patrón de glicosilación que la eritropoyetina humana¹.

En 1983 se consiguió el aislamiento y clonación del gen de la EPO (en células ováricas del hámster chino). En 1985 se consiguió la síntesis de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO). Las líneas celulares usadas para su obtención son:

1. Epoetina alfa y beta: línea celular del ovario del hámster chino (células CHO) a las que se transfiere el gen humano de la EPO.
2. Epoetina omega: línea celular genéticamente modificada y subclonada de riñón de hámster sirio (células BHK)
3. Epo delta: células humanas transformadas mediante activación genética (Línea HT-1080, fibrosarcoma)

Todas estas tienen a más de la misma secuencia de 165 aminoácidos: 3 cadenas de carbohidratos, 14 residuos de ácido siálico y 30.400 Da. De forma similar la darbepoetina tiene la misma secuencia de 165 aminoácidos: 5 cadenas de carbohidratos, 22 residuos de ácido siálico y 38500 Da. La FDA otorga la licencia a la epoetina alfa el 1 de junio de 1989 con el nombre de Epogen/Procrit dos nombres de marca de la compañía Amgen Inc.⁴

Eritropoyetina solución concentrada

Peso molecular: 30,600 Da. (aprox). La etiqueta indica el tipo de eritropoyetina usando el INN (Epoetina Alfa, Epoetina Beta, etc.), e indica también el código aprobado indicativo del método de producción

Acción y uso: análogo de la eritropoyetina

Preparación: eritropoyetina inyección

Definición: la solución concentrada de eritropoyetina es una solución que contiene una familia estrechamente relacionada de glicoproteínas, las cuales son indistinguibles de eritropoyetina humana en lo que se refiere a la secuencia de aminoácidos (165 aminoácidos) que se forman naturalmente (eritropoyetina urinaria), y el patrón promedio de glicosilación promedio, en una concentración de 0.5-10 mg/mL.

Puede contener también sales buffer y otros excipientes. Esta tiene una potencia de 100.000 UI/mg de sustancia activa determinada usando las condiciones descritas en el ensayo de valoración y en la prueba para proteína.

Producción: la eritropoyetina es producida in vitro en células de roedores, por un método basado en la tecnología del ADN recombinante. Antes de la liberación del lote, las siguientes pruebas se llevan a cabo sobre cada lote del producto final, a menos que su excepción haya sido garantizada por la autoridad competente.

Proteínas derivadas de la célula huésped: el límite es aprobado por la autoridad competente

ADM derivados de la célula huésped o del vector: el límite es aprobado por la autoridad competente

Apariencia: solución incolora, transparente o ligeramente turbia

Identificación: esta da una respuesta apropiada usando las condiciones del ensayo electroforesis de zona capilar (usando como estándar la eritropoyetina BRP). Debe cumplir los rangos establecidos para las 8 isoformas. Electroforesis en gel de poliacrilamida e *immunoblotting* (con anticuerpos antieritropoyetina). Los electroferogramas de las soluciones de prueba y de la solución de referencia deben mostrar una sola banda difusa en la misma posición e intensidad para las dos pruebas. Mapeo peptídico por cromatografía líquida. El perfil de los cromatogramas de las soluciones de prueba corresponde con el perfil de los cromatogramas de la solución de referencia. Análisis de la secuencia N-terminal. Los primeros 15 aminoácidos son: Ala-Pro-Pro-Arg-Leu-Ile-(pico no recuperado)-Asp-Ser-Arg-Val-Leu-Glu-Arg-Tyr.

Pruebas: proteína del 80% al 120 % de la concentración indicada

Dímeros y sustancias relacionadas de más alta masa molecular: por cromatografía de exclusión. Total de picos eluidos antes del pico principal: no más de 2% del pico principal del cromatograma de la solución de referencia.

Ácidos siálicos: mínimo 10 mol de ácidos siálicos (calculados como ácido N-acetilneuramínico) por mol de eritropoyetina.

Valoración: con estándar de eritropoyetina BRP. La actividad es expresada en UI. La potencia estimada es no menos que el 80% y no más que el 125 % de la potencia indicada

Potencia en ratón policitémico: porcentaje de hierro-59 incorporado en la sangre circulante total.

Potencia en ratón normocitémico: basada en la medida de la estimulación en la producción de reticulocitos. Calcular la potencia con los métodos estadísticos usuales para las curvas dosis respuesta (*parallel line assay*).

Almacenaje: en contenedores herméticos a una temperatura inferior a los -20 oC. Evitar la repetida congelación y descongelación.

Etiquetado: la etiqueta indica: 1. el contenido de eritropoyetina en miligramos por mililitro; 2. la actividad en Unidades Internacionales por mililitro; 3. el nombre y concentración de cualquier otro excipiente

Discusión

El término medicamento genérico es utilizado para describir los productos medicinales constituidos por pequeñas moléculas de origen químico, estructural y terapéuticamente equivalentes a un medicamento cuya patente y/o período de protección de datos han caducado. La demostración de la bioequivalencia del medicamento genérico con un producto de referencia suele ser generalmente adecuada y suficiente para inferir la equivalencia terapéutica entre el medicamento genérico y el producto de referencia.

Sin embargo, este enfoque establecido para los medicamentos genéricos no resulta adecuado para el desarrollo, la evaluación y la autorización de los PBS, ya que los productos bioterapéuticos consisten en proteínas relativamente más grandes y complejas, y más difíciles de caracterizar. El desempeño clínico de los productos bioterapéuticos también puede verse muy influido por el proceso de fabricación, requiriéndose por ello algunos estudios clínicos para probar la seguridad y la eficacia de un determinado PBS8.

Los medicamentos de origen biológico, constituyen uno de los mayores sectores de crecimiento de la industria farmacéutica, y su regulación presenta grandes desafíos. Algunos de estos desafíos están relacionados con la naturaleza intrínsecamente variable de la fuente de los materiales y los métodos de fabricación utilizados. Del mismo modo, hay una necesidad de métodos analíticos, mayormente bioensayos, para facilitar la caracterización de los productos biológicos. El uso de estos métodos implica esfuerzos especiales adicionales en su normalización e implementación⁹.

En la revisión de los requisitos legales y técnicos requeridos por las autoridades regulatorias de los países con alta vigilancia sanitaria, se encuentra que son documentos guías relativamente nuevos que han sido elaborados en función de la experiencia ganada por las autoridades y el avance tecnológico en las metodologías de caracterización física, química y biológica en los medicamentos de procedencia biotecnológica.

La legislación de los Estados Unidos de Norteamérica y los documentos guía que dan apertura a consultas mediante reuniones formales sobre la vía de aplicación de un IND, ANDA o BLA según el enfoque del patrocinador, los estudios de comparabilidad requeridos en sus análisis caso por caso, y soluciones ad-hoc, así como el documento de preguntas y respuestas en implementación de biosimilares entre otros.

La legislación vigente para los países de la Unión europea regidos por la EMA, con sus documentos guía generales como son las guías específicas con requerimientos de aprobación para cuatro clases de productos recombinantes humanos tales como: Eritropoyetina, Hormona del crecimiento humano, Factor estimulante de colonias de granulocitos e insulina.

Las guías ICH que estas agencias recomiendan dentro de los tópicos no cubiertos por sus guías y la red PARF a nivel panamericano regido por la OPS esquematizan un panorama más claro que la legislación ecuatoriana sobre el registro de “medicamentos biosimilares”

Estudios no clínicos

Antes de iniciar el desarrollo clínico, se deben realizar estudios no clínicos. Estos estudios deben ser de naturaleza comparativa y deben ser diseñados para detectar diferencias en la respuesta toxicofarmacológica entre el medicamento biológico similar y el medicamento de referencia y no sólo debe evaluar la respuesta per se. El enfoque adoptado tendrá que ser plenamente justificado en el resumen no clínico.

Estudios farmacodinámicos

Estudios *in vitro*: con el fin de evaluar las alteraciones en la reactividad entre el medicamento biológico similar y el medicamento de referencia, los datos de una serie de bioensayos comparativos (estudios por ejemplo de unión al receptor, ensayos de proliferación celular), muchos de los cuales ya pueden estar disponibles desde los bioensayos relacionados con la calidad, deben ser proporcionados.

Estudios *in vivo*

Los efectos eritrogénicos del medicamento biológico similar y del medicamento de referencia deben compararse cuantitativamente en un adecuado ensayo con animales. Información sobre la actividad eritrogénica se puede obtener a partir del estudio de toxicidad de dosis repetidas descrito, o a partir de un ensayo diseñado específicamente (por ejemplo, el ensayo de ratón normocítico de la Farmacopea Europea, los datos pueden estar ya disponible desde los bioensayos relacionadas con la calidad).

Estudios toxicológicos

Datos de por lo menos un estudio de toxicidad a dosis repetidas en una especie relevante (por ejemplo, rata) deben ser proporcionados. La duración del estudio debe ser de al menos 4 semanas.

El estudio debe realizarse de conformidad con los requisitos de la “Nota para la guía de evaluación de seguridad preclínica de productos farmacéuticos derivados de la biotecnología” (CPMP / ICH / 302/95) y la “Guía sobre los medicamentos biológicos similares que contienen proteínas derivadas de la biotecnología como sustancia activa: problemas clínicos y no clínicos” (CHMP / 42832/05).

Una guía específica sobre el diseño y la realización de este estudio también se puede encontrar en la “Nota para la guía sobre la toxicidad de dosis repetidas” (CPMP / SWP / 1042/99).

Deben realizarse mediciones toxicocinéticas apropiadas (“Nota para la guía sobre la toxicocinética: Una guía para la evaluación de la exposición sistémica en los estudios toxicológicos”, CPMP / ICH / 384/95), como parte del estudio de toxicidad a dosis repetidas e incluir una determinación de la formación de anticuerpos (“Guía sobre la evaluación de la inmunogenicidad de las proteínas terapéuticas derivadas de la biotecnología”, EMEA / CHMP / BMWP / 14327/2006).

Los datos sobre la tolerancia local en al menos una especie deben ser proporcionados de acuerdo con la “Nota de orientación sobre las pruebas de tolerancia local no clínica de los medicamentos” (CPMP / SWP / 2145/00).

De acuerdo con la “Guía para los estudios de seguridad no clínicos para la realización de ensayos clínicos en humanos y autorización de comercialización de productos farmacéuticos” (CPMP / ICH / 286/95), es preferible llevar a cabo las pruebas de tolerancia local como parte del estudio descrito de toxicidad de dosis repetidas

Los estudios de seguridad farmacológica, toxicidad reproductiva, mutagenicidad y carcinogenicidad no son requisitos de rutina para los ensayos no clínicos de los medicamentos biológicos similares que contienen EPO como sustancia activa.

Estudios clínicos

Estudios farmacocinéticos

Las propiedades farmacocinéticas del medicamento biológico similar y el producto de referencia deben ser comparados en los estudios cruzados dosis única para las vías de administración solicitada, generalmente incluyendo la administración subcutánea e intravenosa. Los voluntarios sanos se consideran una población de estudio apropiado.

La dosis seleccionada debe estar en la parte sensible de la curva dosis respuesta. Los parámetros farmacocinéticos de interés como AUC, C_{max} y T_{1/2} o CL / F. Sus márgenes de equivalencia se tienen que definir a priori y que estén debidamente justificados. Las diferencias en el T_{1/2} para la vía de administración IV y SC y la dependencia de la dosis en el aclaramiento de epoetina deben tenerse en cuenta en el diseño de los estudios.

Estudios farmacodinámicos

Los parámetros farmacodinámicos deben ser evaluados preferiblemente como parte de los estudios farmacocinéticos comparativos. La dosis seleccionada debe estar en la parte lineal ascendente de la curva dosis-respuesta.

En estudios de dosis única, el recuento de reticulocitos es el marcador farmacodinámico más relevante y, por tanto, recomendado para la evaluación de la actividad de la epoetina. Por otra parte, el recuento de reticulocitos no es un marcador sustituto establecido para la eficacia de la epoetina y por lo tanto no es un punto final adecuado en ensayos clínicos.

Estudios clínicos de eficacia

Similar eficacia clínica entre el similar y el producto de referencia debe ser demostrada en ensayos adecuadamente potentes y aleatorizados, en grupos clínicos paralelos. Dado que la farmacocinética y la dosis necesaria por lo general son diferentes para uso IV y SC, una eficacia similar entre el producto de prueba y el de referencia debe garantizarse para ambas vías de administración. Esto se podría lograr mediante la realización de ensayos clínicos separados para ambas rutas o mediante la realización de un ensayo clínico para una ruta y proporcionar datos de puente adecuados para la otra ruta (véase a continuación).

Los estudios confirmatorios deben ser preferentemente de doble ciego para evitar sesgos. Si esto no es posible, como mínimo, la persona (s) que participan la toma de decisiones en (por ejemplo, ajuste de la dosis) debe ser eficazmente cegado en la asignación del tratamiento.

La sensibilidad a los efectos de la epoetina es mayor en la condiciones eritropoyetina deficientes que condiciones eritropoyetina no deficientes y es también dependiente de la capacidad de respuesta de la médula ósea.

Los pacientes con anemia renal y sin mayores complicaciones (tales como infecciones graves/crónicas o sangrado, o toxicidad del aluminio), que se espera pongan en peligro de forma relevante la respuesta al tratamiento con epoetina, son, por tanto, recomendados como población de estudio.

Otras razones para la anemia deben ser excluidas. Ya que las dosis necesarias de epoetina para alcanzar o mantener los niveles de hemoglobina deseados generalmente difieren entre los pacientes en prediálisis con los pacientes en diálisis, estas dos poblaciones no deben mezclarse en el mismo estudio.

Las siguientes secciones presentan diferentes opciones y recomendaciones sobre la manera de demostrar la eficacia similar de dos medicamentos que contienen epoetina. Un patrocinador podrá elegir entre estas opciones o modificarlas, pero siempre debe proporcionar una justificación científica sólida para cualquier enfoque que adopte.

Demostración de la eficacia para las dos vías de administración

a) La eficacia similar para ambas vías de administración se puede demostrar mediante la realización de dos ensayos clínicos separados.

Se esperaría que la combinación de un estudio “fase de corrección” usando epoetina SC (por ejemplo, en una población pre-diálisis) y el estudio “fase de mantenimiento” usando epoetina IV (por ejemplo, en una población de hemodiálisis) proporcione la máxima información sobre la epoetina biosimilar.

Un estudio de fase de corrección determinará la dinámica de respuesta y la dosis necesaria durante la fase de corrección de la anemia y es particularmente adecuado para caracterizar el perfil de seguridad relacionados con la farmacodinamia del medicamento biológico similar.

Se debe incluir a pacientes sin tratamiento previo o pacientes previamente tratados después de un largo período libre tratamiento con epoetin y libre de transfusión de glóbulos rojos (por ejemplo 3 meses). En caso de pre-tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis de acción prolongada (como la epoetina pegilada), la fase libre de tratamiento puede ser necesario que sea más larga.

Un estudio de fase de mantenimiento, por otra parte, puede ser más sensible para detectar diferencias en la actividad biológica entre el similar y el producto de referencia, aunque la experiencia sugiere que los estudios de la fase de corrección también es probable que sea suficientemente discriminatoria.

El diseño del estudio para un estudio de fase de mantenimiento debe minimizar los efectos de la heterogeneidad de la línea base y arrastre de los tratamientos anteriores. Los pacientes incluidos en un estudio de fase de mantenimiento se deben titular de manera óptima en el producto de referencia (hemoglobina estable en el rango objetivo de la dosis y régimen estable de epoetina sin transfusiones) por un tiempo adecuado (por lo general al menos 3 meses).

A partir de entonces, los sujetos del estudio deben ser asignados al azar al producto similar o al producto de referencia, manteniendo la dosis de epoetina previamente asignada de forma aleatoria, al régimen de dosificación y la vía de administración. Por otra parte, tanto el estudio SC y el estudio IV se pueden realizar en el punto estable del mantenimiento si se justifica adecuadamente.

En el transcurso de ambos estudios, las dosis de epoetina deben ser estrechamente tituladas para conseguir (estudio de fase de corrección) o mantener (estudio de fase de mantenimiento) las concentraciones objetivo de hemoglobina. El algoritmo de titulación debe ser el mismo para ambos grupos de tratamiento y estar en conformidad con la práctica clínica actual.

En el estudio de fase de corrección “tasa de respuesta de hemoglobina” (proporción de pacientes que logran un objetivo de hemoglobina pre-especificado) o cambio en la hemoglobina “es el criterio principal de valoración preferente. En el estudio de fase de mantenimiento hemoglobina tasa de mantenimiento” (proporción de pacientes que mantuvieron los niveles de hemoglobina dentro de un rango especificado previamente) o “cambio en la hemoglobina” es el criterio principal de valoración preferente.

Sin embargo, el hecho de que la dosis de epoetina se titula para lograr la respuesta deseada reduce la sensibilidad de los puntos finales relacionados con hemoglobina para detectar posibles diferencias en la eficacia de los brazos de tratamiento. Por lo tanto, la dosis de epoetina debe ser una variable principal en ambos tipos de estudio.

En el estudio de fase de corrección “la tasa de respuesta de hemoglobina” (proporción de pacientes que alcanzan el nivel objetivo de hemoglobina) o “cambio en el título de hemoglobina” es el parámetro principal de valoración preferido. En el estudio de fase de mantenimiento “la tasa de mantenimiento de hemoglobina” (proporción de pacientes que mantuvieron los niveles de hemoglobina dentro de un rango especificado previamente) o “cambio en el título de hemoglobina” es el parámetro principal de valoración preferente.

Sin embargo, el hecho de que la dosis de epoetina es titulada para lograr la respuesta deseada reduce la sensibilidad de los variables relacionados con hemoglobina para detectar posibles diferencias en la eficacia entre los dos brazos de tratamiento. Por lo tanto, la dosis de epoetina debe ser una variable principal en ambos tipos de estudio.

Los datos para el cálculo de las variables de eficacia primarias deben recogerse durante un periodo de evaluación apropiado. Un período de evaluación de 4 semanas de los estudios de 5 a 6 meses tanto en la fase de corrección, así como el estudio de fase de mantenimiento se ha encontrado adecuado con el fin de evitar posibles efectos de arrastre (*carry over*) del tratamiento de línea de base y permitir una evaluación completa de las posibles diferencias en ambos extremos en presencia de los niveles estables de hemoglobina y la dosis de epoetina.

Sí la evaluación de la eficacia primaria se realiza en un momento anterior el solicitante tendrá que demostrar que las posibles diferencias en la eficacia han sido totalmente controladas

Los márgenes de equivalencia para los dos criterios de valoración principales deben ser pre-especificados y debidamente justificados y deben servir de base para fortalecer los estudios. Si se utiliza el cambio de la línea base hemoglobina como el criterio principal de valoración, se recomienda un margen de equivalencia de $\pm 0,5$ g / dL. Los requerimientos de transfusión deben incluirse como un importante criterio secundario de valoración.

b) Otro método para demostrar la eficacia similar para ambas vías de administración sería mostrar una eficacia comparable para una vía de administración en un estudio clínico comparativo y proporcionar datos PK / PD comparativos a dosis única y dosis múltiple y en una población sensible a la epoetina (por ejemplo, voluntarios sanos) para la otra vía de administración.

El estudio PK/ PD a dosis múltiple debe ser de al menos 4 semanas de duración usando una dosis fija de epoetina dentro del rango terapéutico y el criterio primario de valoración PD el cambio en los niveles de hemoglobina.

Ya que los datos comparativos de inmunogenicidad serán siempre requeridos para el uso SC, el enfoque más razonable en este escenario alternativo sería llevar a cabo un ensayo clínico usando epoetina SC, y que proporcione datos de PK / PD de puente para la vía IV.

En este caso, los pacientes incluidos en un estudio SC deben ser tratados con el producto de ensayo o el producto de referencia, según corresponda, idealmente por un periodo total de 12 meses para obtener datos de 12 meses de inmunogenicidad comparativa (ver plan de farmacovigilancia).

En este punto, los pacientes tratados con el medicamento de referencia deben ser cambiados (*switched*) al producto de prueba y todos los pacientes serán seguidos, por ejemplo, por otros 6 meses, para aumentar la base de datos de seguridad y de inmunogenicidad del medicamento similar.

De lo contrario, al diseño, la población enrolada y los criterios de valoración del ensayo clínico, se aplicaran las mismas consideraciones que se indica en el inciso a) anterior.

Demostración de la eficacia para una ruta de administración

Si se desea una sólo una vía de administración para la solicitud, un estudio PK/PD a dosis simple, o bien un estudio de fase de corrección o un estudio de fase de mantenimiento para la ruta deseada debe ser realizada. En cuanto al diseño, la población enrolada y los criterios de valoración del ensayo clínico, se aplican las mismas consideraciones que se indica en el inciso a) anterior.

Seguridad clínica

Los datos de seguridad comparativa procedentes de los estudios de eficacia, son usualmente suficientes para proporcionar una base de datos adecuada de seguridad pre-comercialización. Los eventos adversos de interés específico incluyen la hipertensión/agravación de hipertensión arterial y eventos tromboembólicos.

El solicitante debe presentar los datos de inmunogenicidad de al menos 12 meses para preautorización. Los principios de evaluación de la inmunogenicidad se establecen en la “Guía sobre la evaluación de la inmunogenicidad de las proteínas terapéuticas derivadas de la biotecnología” (EMA / CHMP / BMWP / 14327/2006).

En ausencia de ensayos normalizados, se requieren datos de inmunogenicidad concomitantes sobre el medicamento de referencia para una interpretación adecuada de los resultados. La fase comparativa debería cubrir preferentemente el período de evaluación completo de 12 meses.

Para las fases comparativas más cortas, el solicitante tendrá que proporcionar argumentos sólidos que esto no aumenta la incertidumbre sobre el potencial inmunogénico de la epoetina biosimilar.

Es obligatorio que el método de ensayo de anticuerpos sea validado, muy sensible, capaz de detectar respuestas inmunes tanto tempranas (anticuerpos de baja afinidad, en especial de la clase IgM) y tardías (anticuerpos de alta afinidad). Los anticuerpos detectados deben ser caracterizados incluyendo su potencial neutralizante.

Se recomiendan mantener muestras de retención para ambos estudios tanto de fase de corrección como de la fase de mantenimiento.

Debido a su rareza, los anticuerpos neutralizantes o incluso APCR es improbable que sean detectados antes de la comercialización y, si se producen, constituiría una de las principales preocupaciones de seguridad.

Aunque, la relevancia de la unión de los anticuerpos no-neutralizantes, no está claro, una frecuencia marcadamente incrementada de tales anticuerpos para el producto de prueba provocaría un problema de seguridad y contradice la suposición de biosimilitud.

Dado que la vía de administración SC es por lo general más inmunogénica que la vía IV y los pacientes con anemia renal constituye la población en riesgo de desarrollar APCR inducida por anticuerpos anti-epoetina, la base de datos de inmunogenicidad debe incluir un número suficiente de pacientes con anemia renal tratados por vía SC, a menos que no se aplique la vía SC para esta población.

Plan de farmacovigilancia

Dentro del procedimiento de autorización, el solicitante debe presentar un plan de gestión de riesgos del programa de farmacovigilancia en conformidad con la actual legislación de la EU y las guías de farmacovigilancia. El plan de gestión de riesgos debe centrarse especialmente sobre los eventos adversos graves poco frecuentes, como la APCR inmune mediada y el potencial de promoción tumoral.

Extensión de las indicaciones

Dado que el mecanismo de acción de la epoetina es el mismo para todas las indicaciones actualmente aprobadas y sólo hay un receptor conocido para la epoetina, la demostración de seguridad y eficacia en la anemia renal permitirá su extrapolación a las otras indicaciones del medicamento de referencia con la misma vía de administración.

Conclusión: Capítulo 14

Los medicamentos biológicos biosimilares por su inherente complejidad no se ajustan al sistema de registro sanitario o permiso de comercialización habitual que siguen los medicamentos genéricos convencionales, existiendo un consenso entre las agencias reguladoras y las instituciones reguladas que los medicamentos biosimilares no son "idénticos" a los biológicos de referencia como si los son los medicamentos "convencionales de síntesis".

Por tanto al expirar las patentes y/o la protección de los datos, presentados por los innovadores ante la autoridad reguladora, deben realizar el proceso de registro e inscripción por el proponente del medicamento que solicita ser biosimilar, mediante estudios de comparabilidad en igualdad de condiciones ante el producto bioterapéutico de referencia o comparador y que comprenden tanto estudios no clínicos como clínicos que la autoridad sanitaria requiere en su afán de garantizar la calidad seguridad y eficacia del medicamento biosimilar. En el caso de Ecuador, para implementar la producción un biosimilar en el Ecuador existirían dos barreras:

- Comercial: Dado a que los estudios requeridos para demostrar biosimilaridad son muy onerosos, los costos de la infraestructura que cumpla con los requisitos de Buenas Prácticas de Manufactura vigentes tanto para la planta de producción como la del laboratorio de control, el equipo multidisciplinario de técnicos requeridos tanto para I+D+i, como para la producción y las unidades a producir para nuestro mercado no representan un balance costo-beneficio razonable, en todo caso hay que realizar una investigación técnica de factibilidad.

- La técnico-legal: Ya que no existe el marco legal que regule los estudios clínicos, si bien existen los comité de ética, no están claros los procesos de los comités de revisión institucional, no existen los investigadores clínicos acreditados ni los monitores de ensayos clínicos, tampoco existen centros de estudios clínicos acreditados, laboratorios bioanalíticos, de biología molecular, de citogenética, de inmunología, bioestadísticos; ni la norma que los habilite; acreditados.

Quede claro que en EEUU los datos analíticos comparativos proporcionan la base para un programa de desarrollo para un producto biosimilar propuesto, bajo la sección 351(k) de la Ley de Servicio Público de Salud (PHS act). La Ley BPCI también incluye, entre otras disposiciones: 1. un período de exclusividad de 12 años desde la fecha de la primera licencia del producto de referencia, durante el cual la aprobación de una solicitud 351 (k) a que hace referencia el producto no pueda hacerse efectiva (ver la sección 351 (k) (7) de la Ley PHS); 2. un período de exclusividad de 4 años desde la fecha de la primera licencia del producto de referencia, durante el cual no podrá ser sometida una aplicación 351 (k) que hace referencia ese producto (ver sección 117 351 (k) (7) de la Ley PHS); 3. un período de exclusividad para el primer producto biológico determinado a ser intercambiable con el producto de referencia para cualquier condición de uso, durante el cual un segundo o subsiguiente producto biológico no podrá ser determinado intercambiable con el producto de referencia (véase la sección 351 (k) (6) de la Ley de PHS); 4. un período de exclusividad para ciertos productos biológicos para los que se llevaron a cabo estudios pediátricos, de conformidad con una solicitud por escrito (ver sección 351 (m) de la Ley PHS); 5. una disposición transitoria para los productos biológicos que han sido o serán aprobados en virtud del artículo 505 de la Ley FD&C (21 U.S.C. 355) antes del 23 marzo de 2020 (véase la sección 7002 (e) de la Ley de Asistencia Asequible); 6. una disposición que establece una aplicación 351(k) para un producto biosimilar conteniendo un “nuevo ingrediente activo” para los propósitos de la Ley de equidad de investigación pediátrica (PREA) (véase la sección 505B (n) de la Ley FD&C).

La Ley BPCI también establece procedimientos para la identificación y resolución de disputas de patentes que involucran solicitudes presentadas en virtud del artículo 351 (k) de la Ley PHS. Todos estos requisitos y condiciones de carácter técnico serían necesarios para habilitar los procedimientos de biosimilaridad.

Referencias documentales:

1. Sweetman SC (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, (Edition [date]).
2. World Health Organization. Annex 1: good manufacturing practices for biological products. Geneva: WHO; 1992. Technical Report Series: 822.
3. Food and Drug Administration. (2015). Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product. 2015. pp. 10-16
4. Consultado el 2015-03-16. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>
5. Protection, P., & Act, A. C. (2010). Patient protection and affordable care act. Public Law, 111, 48. pp. 759-762
6. Consultado el 2015-03-23. Disponible en: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>
7. Chow, S. C., & Endrenyi, L. (2011). Scientific factors for assessing biosimilarity and drug interchangeability of follow-on biologics. *Biosimilars*, 1, 13-26.
8. Consultado el 2015-03-23. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19941es/s19941es.pdf>
9. Pombo, M. L., Di Fabio, J. L., & Cortés, M. D. L. A. (2009). Review of regulation of biological and biotechnological products in Latin American and Caribbean countries. *Biologicals*, 37(5), 271-276.
10. Kresse, G. B. (2009). Biosimilars—science, status, and strategic perspective. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 72(3), 479-486
11. British Pharmacopoeia (2013) volume I & II .Monographs: Medicinal and pharmaceutical Substances. Erythropoietin concentrated solution (p584).
12. Consultado el 2015-03-31. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>
13. De Armonización, R. P. Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS) Diretrizes para a Avaliação de Produtos Bioterapéuticos. (p9)

Lecturas recomendadas:

1. Chow, S. C., & Endrenyi, L. (2011). Scientific factors for assessing biosimilarity and drug interchangeability of follow-on biologics. *Biosimilars*, 1, 13-26.
2. Dranitsaris, G., Amir, E., & Dorward, K. (2011). Biosimilars of biological drug therapies. *Drugs*, 71(12), 1527-1536.
3. Ebbers, H. C., & Paul, C. (2014). Interchangeability. An insurmountable fifth hurdle. *GaBIJournal [Internet]*, 3(2), 88-93.
4. Ebbers, H. C., Crow, S. A., Vulto, A. G., & Schellekens, H. (2012). Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nature biotechnology*, 30(12), 1186-1190.
5. Blackstone, E. A., & Fuhr Jr, J. P. (2012). Innovation and competition: will biosimilars succeed. *BiotechnolHealthc*, 9(1), 24-7.
6. Chow, S. C., Yang, L. Y., Starr, A., & Chiu, S. T. (2013). Statistical methods for assessing interchangeability of biosimilars. *Statistics in medicine*, 32(3), 442-448.
7. Declerck, P. (2012). Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *GaBI-Generics and Biosimilars Initiative Journal*, 1(1), 13-16.
8. McCamish, M., & Woollett, G. (2011, March). Worldwide experience with biosimilar development. In *MAbs* (Vol. 3, No. 2, pp. 209-217). Taylor & Francis.
9. Zelenetz, A. D., Ahmed, I., Braud, E. L., Cross, J. D., Davenport-Ennis, N., Dickinson, B. D., & Markus, R. (2011). NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 9(Suppl 4), S-1.
10. Kay, J. (2011). Biosimilars: a regulatory perspective from America. *Arthritis Res Ther*, 13(3), 112.
11. Casadevall, N., Edwards, I. R., Felix, T., Graze, P. R., Litten, J. B., Strober, B. E., & Warnock, D. G. (2013). Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges. *Expert opinion on biological therapy*, 13(7), 1039-1047.
12. Grabowski, H., Long, G., & Mortimer, R. (2011). Implementation of the biosimilar pathway: economic and policy issues. *Seton Hall L. Rev.*, 41, 511.
13. Sekhon, B. S., & Saluja, V. (2011). Biosimilars: an overview. *Biosimilars*, 1(1), 1-11.
14. Choy, E., & Jacobs, I. A. (2014, February). Biosimilar safety considerations in clinical practice. In *Seminars in oncology* (Vol. 41, pp. S3-S14). WB Saunders.
15. Chow, S. C. (2013). Assessing biosimilarity and interchangeability of biosimilar products. *Statistics in medicine*, 32(3), 361-363.
16. Saavedra, I., & Quiñones, L. (2006). Intercambiabilidad de medicamentos de origen biológico (biofármacos): Consideraciones acerca de la aprobación de formulaciones biosimilares (biogénicos) en Chile. *Revista médica de Chile*, 134(12), 1583-1588.
17. Casadevall, N., Nataf, J., Viron, B., Kolta, A., Kiladjian, J. J., Martin-Dupont, P., & Varet, B. (2002). Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *New England Journal of Medicine*, 346(7), 469-475.
18. Ohashi, H., Maruyama, K., Liu, Y. C., & Yoshimura, A. (1994). Ligand-induced activation of chimeric receptors between the erythropoietin receptor and receptor tyrosine kinases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(1), 158-162.
19. Kamioner, D. (2012). Erythropoietin biosimilars currently available in hematology-oncology. *Targeted oncology*, 7(1), 25-28.
20. Abraham, I., Mohammed, A., Bagalagel, A., & MacDonald, K. (2013). Clinical efficacy and safety of XM01, a biosimilar recombinant human erythropoietin, in the management of anemia. *Biosimilars*, 3, 45-53.

Sobre el autor

Eduardo P. Mayorga-Llerena

Filiación: es Profesor Titular de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central del Ecuador.

Formación: es especializado en Biotecnología en la Universidad Muenster, República Federal de Alemania. Beca DAAD.

Actividades: es consultor privado en temas de propiedad intelectual.



Publicaciones más relevantes:

1. Carrera-Villacrés. D. Mayorga Llerena E. Maya Carrillo A. (2015) Handbook T-I Ciencias Químicas y Matemáticas. Risk salinity and sodality from the Cutuchihydrographic system basin high from amazon, Ecuador. Editores: Ecorfan. Universidad Autónoma Chapingo.15-24 p.
2. García A. Mayorga Llerena E. (2015). Correlación de glicomacropéptido de lacto suero dulce con proteasas de bacterias psicrotrofas e identificación de leche adulterada. 10mo Congreso de Ciencias. ESPE. Quito. Ecuador
3. Taco. M., Mayorga Llerena E.(2013).Aplicación del proceso Fenton en la disminución de la materia orgánica en aguas residuales dela industria termoeléctrica. Revista Química Central. Vol. 3. No.1. ISSN: 1390-5562. 25-30 p.

Contacto: emayorga@uce.edu.ec



Sobre el autor

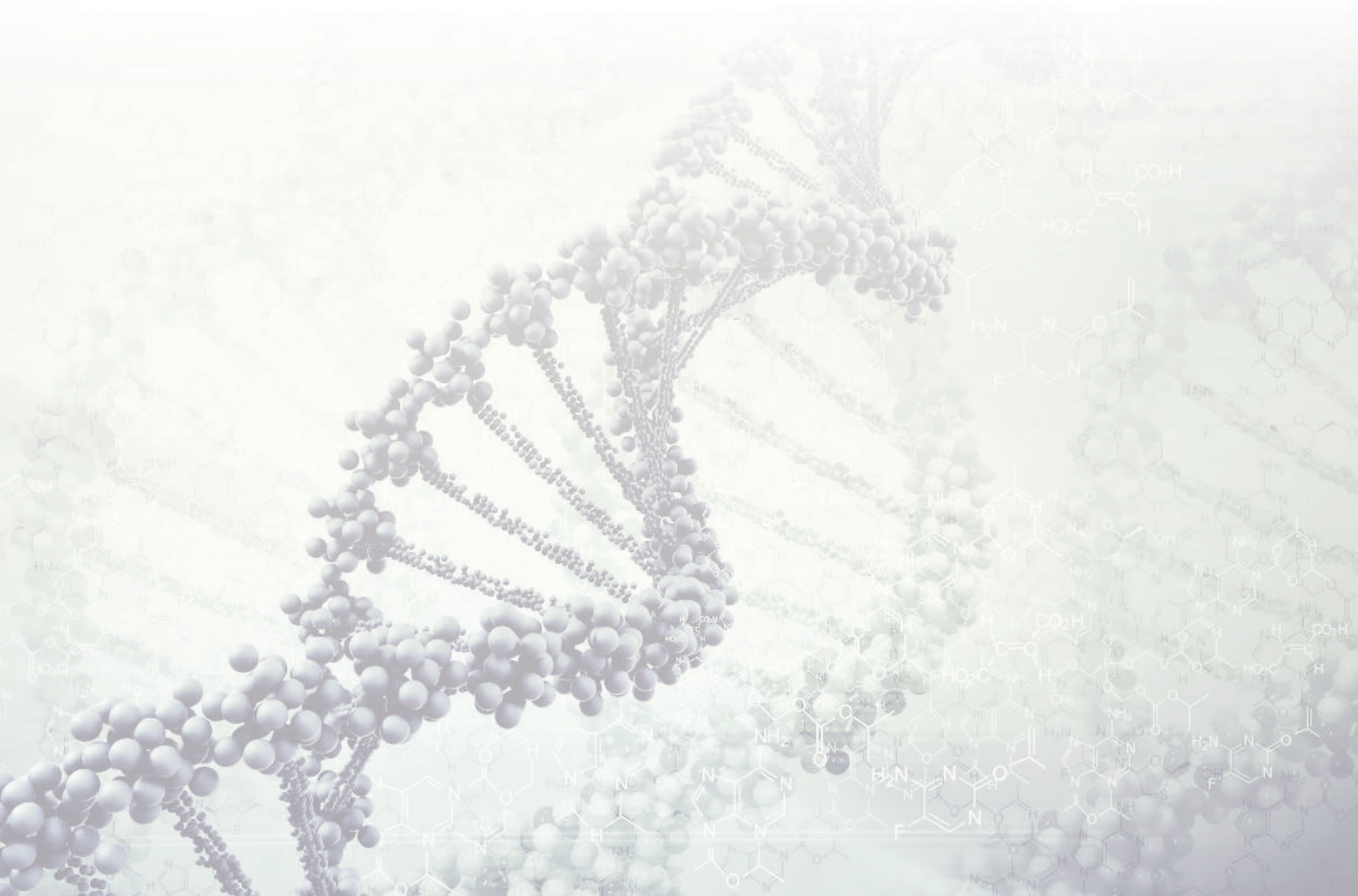
Manuel Abelardo Guerrero Martínez

Filiación: es investigador asociado a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Central del Ecuador.

Formación: es bioquímico farmacéutico, diplomado en “Challenges and solutions for the formulation of classical and biological drugs” en Suiza, tiene una Maestría en Elaboración y Control de Medicamentos en Universidad Central del Ecuador (Quito) y UMAM (México DF).

Actividades: tiene experiencia profesional en diseño y desarrollo de medicamentos, tecnologías analíticas de procesos, NIR y Parsum, así como en validación de procesos.

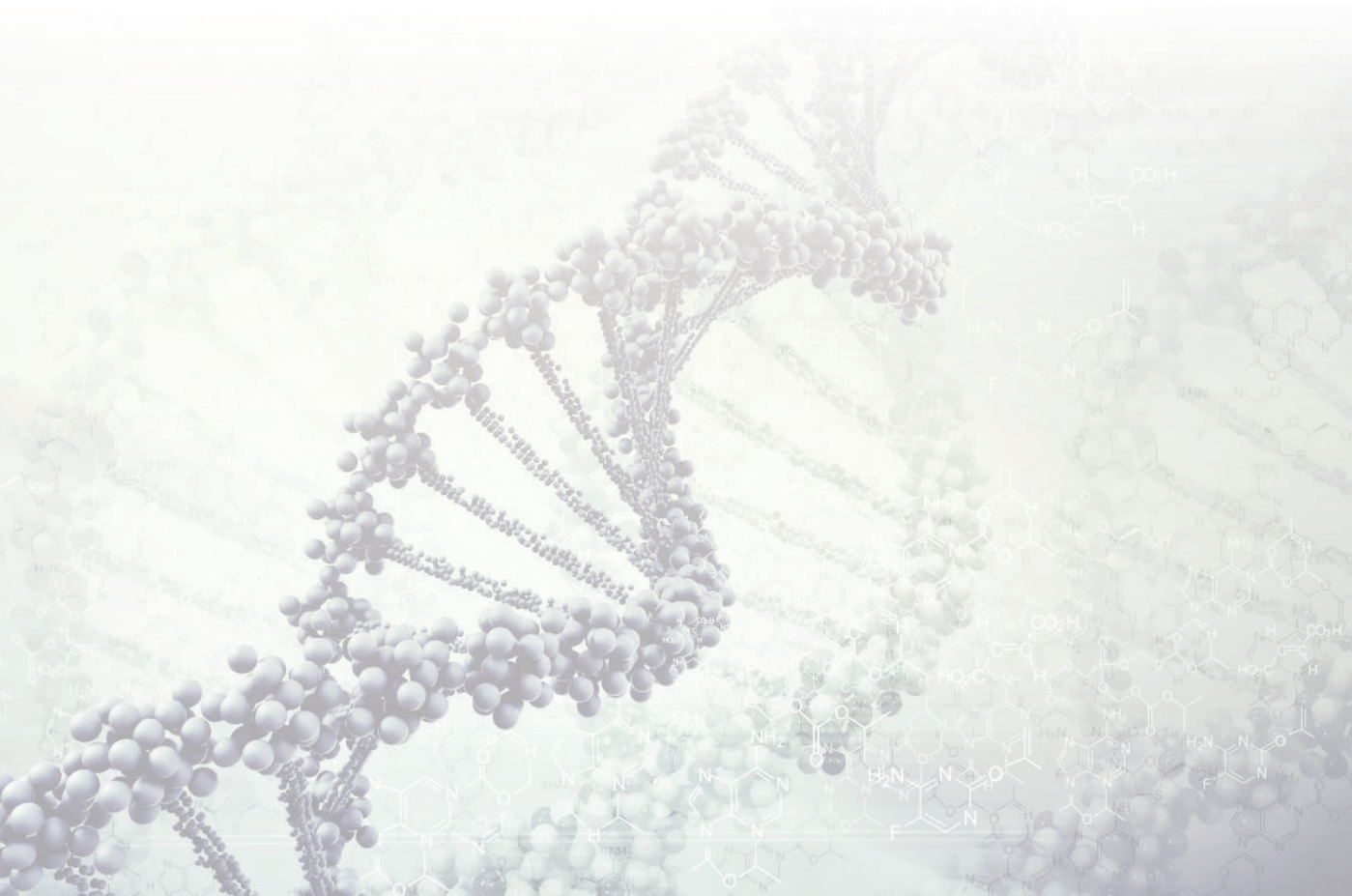
Contacto: manuel_guerrero_m@hotmail.com





Capítulo: 15

La salud pública y el uso de medicamentos biológicos en el cáncer



La salud pública y el uso de medicamentos biológicos en el cáncer

Francisco Vallejo Flores, MD, MPH

Ex Subsecretario Nacional de Gobernanza y de Vigilancia de la Salud
Ministerio de Salud Pública del Ecuador

Profesor de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador

Ideas clave:

1. El cáncer es en la actualidad, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial; cifras globales de la OMS alertan sobre la existencia de 14 millones de nuevos casos de cáncer en el año 2012, con una proyección de 27 millones de nuevos casos anuales para el año 2030.
2. En relación con la mortalidad, se le atribuyen al cáncer un total de 8,2 millones de defunciones anuales y lamentablemente se espera que esta cifra aumente hasta los 13 millones en el año 2030. Considerando las diferencias entre géneros, en el 2012, los cánceres diagnosticados con más frecuencia en el hombre fueron los de pulmón, próstata, colon-recto, estómago e hígado; y, en la mujer fueron los de mama, colon-recto, pulmón, cuello uterino y estómago.
3. Existen actores dispersos en la atención al cáncer y con capacidades resolutorias diferentes en la lucha contra el cáncer, los establecimientos privados atienden al 30,5% de los pacientes; SOLCA al 27,7%; MSP alrededor del 13% y el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social al 14,9%.
4. La Constitución Ecuatoriana del 2008 garantiza el derecho a la salud y la protección de los grupos vulnerables, hito positivo y fundamental si consideramos que en tiempos anteriores las personas con cáncer no tenían garantía de atención por parte del Estado. Para que esto sea factible, en el período 2009-2013, el Estado desembolsó, 128 millones de dólares mediante convenios entre MSP y SOLCA, más transferencias por 279 millones de dólares a SOLCA provenientes de asignaciones presupuestarias por ley, más una inversión del MSP en sus propios hospitales por alrededor de 400 millones de dólares para mejorar la detección y el tratamiento tempranos.
5. Es necesario ir hacia un plan nacional de atención al cáncer y la necesidad de realizar esfuerzos mancomunados para el desarrollo de la investigación y producción de medicamentos altamente costosos como los bioterapéuticos.

Resumen: Capítulo 15

El documento señala la importancia del cáncer en el mundo; es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad crecientes. Para el año 2030 se producirían alrededor de 13 millones de muertes anuales por cáncer en el mundo. Se señala que si bien la incidencia en América Latina es menor que en Europa y los Estados Unidos la mortalidad es mayor debido al diagnóstico en etapas avanzadas y al menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana y tratamiento. Se señalan los factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles y las acciones que tendrían que implementarse: reducción del sobrepeso y obesidad, mejor alimentación; frutas, verduras, no al consumo del tabaco, no abuso del alcohol y se promueva la actividad física. Se hace una reseña de las estrategias implementadas en el país para hacer frente al cáncer. Se hace una referencia a los medicamentos bioterapéuticos y su utilización en diferentes tipos de cáncer, señalándolos como nuevas vías tanto para la prevención como para el tratamiento. Se señalan las bondades y el alto costo de éste tipo de medicamentos y su utilización en oncología haciéndose un especial énfasis en los tres más utilizados: rituximab, trastuzumab y bevacizumab, éstos antineoplásicos constan en el Cuadro Básico de Medicamentos y las indicaciones de su uso. Se señala la importancia de emprender un plan nacional de atención al cáncer que considere, entre otras cosas, la investigación y quizás en el futuro la producción de los bioterapéuticos.

Palabras clave: cáncer, bioterapéuticos, rituximab, trastuzumab, bevacizumab, plan nacional contra el cáncer.

Breve situación del cáncer en Ecuador

Cáncer y neoplasia maligna son dos términos con el mismo significado para definir alrededor de ciento cincuenta enfermedades diferentes, caracterizadas por la multiplicación anormal de células en un tejido del organismo que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos distantes: metástasis, las metástasis son la principal causa de muerte para varios tipos de neoplasia.

El cáncer es en la actualidad una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial; cifras globales de la OMS alertan sobre la existencia de 14 millones de nuevos casos de cáncer en el año 2012 con una proyección de 27 millones de nuevos casos anuales para el año 2030. En relación con la mortalidad, se le atribuyen al cáncer un total de 8,2 millones de defunciones anuales y lamentablemente se espera que esta cifra aumente hasta los 13 millones en el año 2030. Considerando las diferencias entre géneros, en el 2012, los cánceres diagnosticados con más frecuencia en el hombre fueron los de pulmón, próstata, colon-recto, estómago e hígado; y, en la mujer fueron los de mama, colon-recto, pulmón, cuello uterino y estómago¹.

Como muestra la Comisión Lancet, en su documento “La planificación del control del cáncer en América Latina y el Caribe”, la incidencia general del cáncer es menor en América Latina (tasa estandarizada por edad de 163 por 100.000 habitantes) que en Europa (264 por 100.000 habitantes) o los EE UU (300 por 100.000 habitantes), sin embargo, la mortalidad sigue siendo mayor, más elevada en la región; realidad que tiene como causales, entre otras, el diagnóstico de cáncer en etapas más avanzadas y al menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento en los países latinoamericanos; evidentes son las cifras comparativas sobre el diagnóstico de neoplasia de mama en las primeras etapas que en Estados Unidos alcanza al 60% frente al 20% en Brasil y 10% en México².

De hecho, existen fuertes bases para establecer que la tasa de incidencia del cáncer, es decir, casos nuevos de cáncer por 100.000 personas por año, está acrecentándose por motivos multifactoriales. Por una parte, es innegable que tanto el crecimiento como el envejecimiento de la población han contribuido sustancialmente al incremento de las enfermedades crónicas no transmisibles, entre las cuales se encuentra el cáncer (todos los cánceres combinados aumentan exponencialmente con la edad); por otra parte, es explicable por factores no modificables como la susceptibilidad genética y la exposición medioambiental a carcinógenos; y, sobre todo por estilos de vida no saludables³. Conviene referirse a los estilos de vida no saludables, en razón de que la OMS especifica que más del 30 por ciento de los casos de morbilidad por cáncer se podrían prevenir modificando cinco factores de riesgo conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y alcohol¹. El hacer frente a estos aspectos de la prevención de la enfermedad y la promoción de la salud es clave en los momentos actuales y de cara al futuro y no está demás señalar que hacen falta mucho que hacer en este campo de la salud pública.

Ahora bien, para el caso de Ecuador, las estadísticas muestran que en el año 2012, el cáncer se ubica como la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y que el promedio de nuevos casos de cáncer bordea los 6 mil por año⁴. Las elevadas tasas de incidencia/mortalidad para los principales cánceres en el país: próstata, mama, cérvico uterino, estómago y colon-recto, develan un sistema todavía deficiente en estrategias de prevención y detección temprana, asociado a la dificultad de acceso a los servicios de salud, especialmente en zonas rurales. El informe GLOBOCAN 2012, revela que el cáncer de estómago es la tercera causa de muerte en el mundo en ambos sexos (723.0000 muertes, 8.8% del total)⁵; en el país, el MSP informa que en el 2012, el cáncer de estómago es una de las causales de mayor mortalidad y que en un alto porcentaje de casos el diagnóstico se realiza en estados avanzados de la enfermedad, siendo el segundo tipo de cáncer más común en hombres y el tercero en mujeres⁶.

Para sustentar los cambios en los estilos de vida que está experimentando la población ecuatoriana, es importante referirnos a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), efectuada en el Ecuador en el año 2012. La ENSANUT-ECU es la primera encuesta en documentar estos cambios considerando las diferencias geográficas, demográficas, étnicas, sociales y económicas, por sexo y edad; visibilizando claramente los principales factores de riesgo conductuales y dietéticos, susceptibles de ser modificados y que se encuentran asociados a las enfermedades crónicas no transmisibles, que a su vez, son las principales causas de mortalidad de la población adulta ecuatoriana. Por poner sólo un ejemplo, los resultados de la ENSANUT-ECU revelan un aumento de las prevalencias (número total de personas que presentan síntomas de una enfermedad durante un periodo de tiempo, dividido por la población con posibilidad de llegar a padecer dicha enfermedad) de sobrepeso y obesidad de 4.2% en 1986 a 8,6% en el 2012, es decir el doble, manifestando la coexistencia entre el problema de déficit nutricional que históricamente aqueja al país con el surgimiento del sobrepeso y la obesidad como un problema paralelo, asimismo, subraya que las prevalencias de sobrepeso y obesidad reportadas en el país son parecidas a las presentadas por México, país que cuenta con las mayores prevalencias de sobrepeso y obesidad en Las Américas⁷.

En cuanto a los logros de la ciencia médica, uno de los grandes avances de las últimas décadas han sido en el conocimiento de las causas y fisiopatología del cáncer, alcanzándose a estabilizar e incluso disminuir la mortalidad por esta enfermedad en determinados tipos de tumores mediante la aplicación de programas de cribado, así como, por las mejoras en el diagnóstico y tratamiento, consecuentemente, se ha incrementado de manera significativa la tasa de supervivencia o sobrevida, entendida como la proporción de personas vivas en un período de tiempo especificado luego del diagnóstico de la enfermedad, por convención, este tiempo es de 5 años³.

En este punto abordaremos brevemente el segundo estudio del programa CONCORD del London School of Hygiene and Tropical Medicine, que analiza la sobrevida del cáncer a nivel mundial a 5 años de los 10 principales tipos de cánceres: estómago, colon, recto, pulmón, mama en mujeres, cérvix, ovario, hígado, próstata y leucemia en adultos y niños, los que representan dos tercios de la carga mundial de cáncer en el mundo. El programa CONCORD-2 evidencia que en Ecuador aumentó la supervivencia luego del tratamiento por cáncer entre el período 1995-1999 al 2005-2009 en un 16,1% para el cáncer de próstata (de 76,3% a 92,4%); 14% para el cáncer de mama (de 68,9% a 83,2%); 7% para el cáncer de recto (de 45,5% a 52,6%); 6% para el cáncer de colon (de 61,5% a 68,2%); y 2% para el cáncer de cérvix uterino (59,7% a 61,7%); así, el porcentaje de sobrevida neta por cáncer a cinco años 2005-2009 en Ecuador es de 92% para el cáncer de próstata 83% mama, 53% recto, 68% colon y 62% cérvix⁸.

Garantías constitucionales y políticas públicas respecto al cáncer

La Constitución Ecuatoriana del 2008 garantiza el derecho a la salud y la protección de los grupos vulnerables, hito positivo y fundamental si consideramos que en tiempos anteriores las personas con cáncer no tenían garantía de atención por parte del Estado y era común escuchar de qué paciente de escasos recursos con un diagnóstico de cáncer era casi una sentencia de muerte.

Frente a este mandato constitucional, el MSP considerando que a más de un grave problema de salud pública el cáncer implica una alta carga económica derivada de la complejidad de la atención, así como, del alto costo de las tecnologías para el diagnóstico y tratamiento, ha concretado asociaciones con entidades privadas como la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA), sus seis núcleos a lo largo y ancho del país; Guayaquil, Quito, Cuenca, Loja, Portoviejo y Machala, para que los pacientes accedan a una cobertura universal y solidaria. Para que esto sea factible, en el período 2009-2013, el Estado ha desembolsado para la atención a los enfermos de cáncer, 128 millones de dólares mediante convenios entre MSP y SOLCA, más transferencias por 279 millones de dólares a SOLCA provenientes de asignaciones presupuestarias por Ley, más una inversión del MSP en sus propios hospitales por alrededor de 400 millones de dólares para mejorar la detección y el tratamiento tempranos⁹.

Adicionalmente, en el país se constata la existencia de actores dispersos en la atención al cáncer y con capacidades resolutivas diferentes en la lucha contra el cáncer (los establecimientos privados atienden al 30,5% de los pacientes; SOLCA al 27,7%; MSP alrededor del 13% y el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social al 14,9%). Esto por primera fuente de información diagnóstica en Quito según el Registro Nacional de Tumores de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA Núcleo de Quito: Epidemiología del Cáncer en Quito 2006-2010, Patricia Cueva y José Yépez 2014.

Ante la ausencia de un plan nacional que posibilite la unificación de todas las instancias que tienen que ver con la atención al cáncer, se crea en el año 2012 el Comité Ecuatoriano Multisectorial del Cáncer (CEMC), instancia de gestión multidisciplinaria que integra a varias instituciones, públicas, privadas y de la sociedad civil bajo la rectoría del Ministerio de Salud (Registro Oficial N° 827 del 9 de noviembre de 2012)¹⁰. Desafortunadamente, el CEMC no ha funcionado adecuadamente y no se conoce ninguna iniciativa de esa instancia.

Entre las responsabilidades insoslayables del Estado se sitúa el garantizar el tratamiento y los cuidados paliativos para los pacientes con enfermedades catastróficas como el cáncer, entre otros aspectos, a través de un adecuado abastecimiento de medicamentos. Actualmente, el MSP proporciona estos medicamentos de acuerdo con el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos y Registro Terapéutico 9na Revisión 2014 (Registro Oficial N°205 del 17 de marzo de 2014)¹¹.

La integralidad en la atención en salud plantea además la necesidad del reconocimiento del derecho de los pacientes en etapa terminal para aliviar el dolor, en este caso, el Acuerdo Ministerial N°. 101, del 9 de febrero de 2011, ha posibilitado acciones al respecto como la definición del conjunto de prestaciones y el licenciamiento de las unidades de cuidados paliativos, adopción de la Guía de Práctica Clínica de Cuidados Paliativos de España, capacitación básica a equipos del primer nivel de salud y capacitación intermedia a varios equipos de atención hospitalaria y domiciliaria¹².

Es importante también indicar que a través del Decreto Ejecutivo 703, del 1 de julio de 2015, se crea en el país la Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada-ACESS, con el objeto de promover y controlar la calidad de los servicios de salud públicos y privados¹³.

El cambio conceptual y de enfoque de la atención en salud reconociendo la como un derecho garantizado constitucionalmente se refleja claramente en la Estrategia Nacional de Salud para la Prevención del Cáncer (documento no publicado). En este contexto el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) del MSP, emprende la campaña de vacunación contra el virus del papiloma humano, dirigida a la población femenina de 9, 10 y 11 años, como medida de reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer cérvico-uterino al prevenir la infección por los principales agentes oncogénicos. Según la OPS, la vacuna contra el virus del papiloma humano tiene una eficacia comprobada mayor al 95% y los estudios realizados para su utilización, en diversos países durante años, han demostrado alta seguridad, sin reacciones adversas y sin afectar de manera alguna la sexualidad y fecundidad de las personas vacunadas (existe un debate acerca de éstos aspectos). Cabe indicar que durante el año 2012, en el país fallecieron 664 mujeres por cáncer uterino y que la incidencia estimada para el 2013 fue de 15,8 casos por cada 100.000 habitantes, según el Registro Nacional de Tumores Solca–Quito¹⁴.

Otras acciones no menos relevantes en cuanto a prevención son los tamizajes de cáncer cérvico uterino, de mama, colon-recto, y cáncer de estómago que viene realizando el MSP. En relación al cáncer de mama, se ha establecido como estudio de tamizaje la realización de mamografía con una frecuencia de una vez cada tres años para las mujeres en el rango de edad de entre los 50 a 64 años.

Los medicamentos bioterapéuticos.

El aumento en el número de casos diagnosticados así como las mejoras observadas en la sobrevida, conllevan nuevos desafíos en miras a garantizar la equidad y la accesibilidad de la atención oncológica. El tratamiento contra el cáncer se apoya tradicionalmente en la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia; la mayoría de los pacientes con cáncer requerirán la utilización de varias de estas estrategias de forma combinada o secuencial; no obstante, los avances que se han producido en el campo de la biología molecular han ampliado el conocimiento de las características metabólicas del individuo y la genética del tumor, permitiendo el tratamiento cada vez más con productos biológicos.

Pareciera ser que hoy existe una clara conciencia respecto a que los productos biológicos abren nuevas vías para administrar tratamientos de punta y para la prevención de numerosas enfermedades. El carácter preventivo de los productos biológicos está siendo una alternativa para enfermedades transmisibles en la niñez y en poblaciones vulnerables, este es el caso de la vacuna recombinante contra el virus del papiloma humano, que como se señaló con anterioridad, la viene aplicando el MSP del Ecuador como medida de reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer cérvico-uterino.

Llegados a este punto, podemos interrogarnos sobre ¿qué son los medicamentos de origen biológico y cuáles son sus diferencias con los medicamentos biotecnológicos? La respuesta se relaciona, en parte, con que “los medicamentos de origen biológico comprenden una amplia variedad de medicamentos que se obtienen a partir de organismos vivos o de sus tejidos.

Las fuentes y métodos de producción incluyen cultivos de células o de microorganismos o la extracción a partir de tejidos o de fluidos biológicos como la sangre”, su producción se efectúa sin uso de información genética; por su parte, los medicamentos biotecnológicos son “un subconjunto especial de los medicamentos de origen biológico” que utilizan “información genética y tecnologías especiales para que las células actúen como fábrica de sustancias para luego convertirlas en medicamentos”¹⁵.

Los medicamentos bioterapéuticos son conceptualizados por la International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations como “medicamentos cuyos principios activos son o se obtienen de proteínas (tales como la hormona del crecimiento, la insulina o los anticuerpos) y de otras sustancias producidas por organismos vivos (tales como células, virus y bacterias). Son más grandes y más complejos que los medicamentos sintetizados químicamente, y sus características y propiedades dependen, por lo general, del propio proceso de fabricación”¹⁶.

Por su parte la OMS define a los productos bioterapéuticos como: “medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos vivos, cuyo proceso de manufactura incluye uno de los siguientes elementos: crecimiento de microorganismos, cepas en diferentes tipos de sustrato, uso de células eucariotas, sustancias biológicas extraídas de tejidos, incluyendo tejidos humanos, animales o de plantas, y también productos obtenidos a través de ADN recombinante o tecnología de hibridoma, y la propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros.”¹⁷.

En síntesis, los medicamentos bioterapéuticos se elaboran con sistemas vivos, son más sensibles a los cambios que el proceso directo de síntesis química empleado habitualmente para los medicamentos de moléculas pequeñas. Por lo tanto, la calidad, seguridad y eficacia del medicamento bioterapéutico, sea este biológico o biotecnológico, dependen del material biológico de origen, la complejidad de su estructura y los procesos tecnológicos de su obtención.

Los productos bioterapéuticos biosimilares son también medicamentos bioterapéuticos, definidos por la OMS como “un producto bioterapéutico el cual es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia”¹⁸. Es preciso señalar, que por lo general, se establece una diferencia entre los productos bioterapéuticos de referencia señalados también como innovadores, pioneros, nuevos o de marca; y, los productos bioterapéuticos biosimilares denominados también como competidores, de entrada subsiguiente, de segunda generación o bio可比ables.

La EMA define a los biosimilares como “medicamentos de origen biotecnológico similares a otros fármacos biológicos innovadores, en los cuales la patente ha expirado, que son producidos por un fabricante distinto, en nuevas líneas celulares, nuevos procesos y nuevos métodos analíticos. Es decir son copias similares, pero no idénticas, de los medicamentos originales. Por ello, cuentan con las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia y tienen un precio menor”¹⁹.

A diferencia de la EMA, para el Ministerio de Salud de Colombia la diferencia entre los biotecnológicos innovadores y los biosimilares se presenta en que “los nuevos por lo general entran primero al mercado y están patentados porque representan innovaciones tecnológicas. Los biosimilares solo pueden entrar al mercado una vez las patentes de los biotecnológicos nuevos se han vencido porque son copias de los mismos”¹⁵.

En el caso de Ecuador, la Agencia Nacional de Regulación Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) es la institución estatal encargada de expedir los registros sanitarios de medicamentos biológicos, de producción nacional y extranjera. El procedimiento es a través de una solicitud individual para cada forma farmacéutica y concentración del o de los principios activos.

La ARCSA considera medicamentos biológicos a: “vacunas, hemoderivados procesados y afines homólogos (como albumina, factores de coagulación e inmunoglobulinas) y heterólogos (como toxinas y sueros hiperinmunes), medicamentos biotecnológicos innovadores o biosimilares y otros biológicos como: alérgenos de origen biológico; sueros inmunes”²⁰.

En el marco de este artículo se debe, señalar en un primer punto la necesidad de una mayor precisión y/o redefinición en la utilización de los conceptos clave, tal vez, no sea aventurado exigir un marco teórico conceptual cuya base sean los principios de las ciencias médicas, insistiendo en que los medicamentos bioterapéuticos similares, son réplicas muy parecidas, mas no exactas a los medicamentos bioterapéuticos originales, por lo cual el nombre asignado es medicamento biosimilar, y no genérico.

Como un segundo punto, destacar que la introducción de medicamentos bioterapéuticos similares, ya ha sido y continuará siendo debatido y polémico, en vista de que si bien éstos permiten reducir costos en medicamentos de alto costo, también han sido cuestionados en relación a su eficacia y seguridad respecto a los medicamentos bioterapéuticos innovadores. El debate abierto es positivo y necesario, pero insuficiente aún en su profundidad tratándose, como lo especifica De San Vicente-Celis, de una temática nueva en América Latina y a su vez relevante para la generación de políticas públicas así como para la construcción de marcos regulatorios sustentables¹⁸.

El marco normativo para la autorización de la comercialización de medicamentos genéricos está bien establecido en la mayoría de los países y en el Ecuador lo realiza el Consejo Nacional de Fijación y Revisión de Precios de Medicamentos²¹. Pero respecto a los medicamentos bioterapéuticos la regulación de la ARCSA solo se enfoca a los aspectos administrativos.

Finalmente, solo mencionar que la OMS proporciona normas y estándares aceptados internacionalmente para la evaluación de los productos bioterapéuticos similares. En el año 2009, el Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la OMS elabora la guía para la autorización de productos biotecnológicos denominados por la OMS productos bioterapéuticos similares (PBS); justificando su aprobación en la comprobación de su semejanza respecto de un producto bioterapéutico de referencia (PBR) previamente autorizado por la Autoridad Reguladora Nacional correspondiente.

El ámbito de aplicación se orienta hacia productos bioterapéuticos bien establecidos y caracterizados, tales como las proteínas terapéuticas derivadas de la técnica del ADN recombinante (productos biotecnológicos)²².

Para el Comité de Expertos los estudios de equivalencia o no inferioridad podrían ser aceptables para comparar la eficacia y la seguridad del PBS y el PBR, es esencial tener un adecuado conocimiento en materia de intervalos de confianza estadísticos y su aplicación a los estudios clínicos de equivalencia y no inferioridad. La selección de un determinado margen debe considerarse cuidadosamente y justificarse tanto estadística como clínicamente.

Tabla 1. Diseño, ventajas y desventajas de estudios de equivalencia y no inferioridad.

Diseño	Ventajas	Desventajas
Equivalencia	<p>La demostración de la equivalencia proporciona una justificación sólida para la extrapolación de la eficacia a otras indicaciones del producto bioterapéutico de referencia.</p> <p>La experiencia actual en la autorización de comercialización del producto bioterapéutico similar se basa en estudios de equivalencia.</p>	<p>Para obtener la misma potencia estadística, el estudio de equivalencia suele requerir una muestra de mayor tamaño que un estudio de no inferioridad.</p> <p>El hallazgo de una eficacia superior conduciría al fracaso del estudio de equivalencia. No habría ninguna posibilidad de mostrar que la superioridad observada no es clínicamente pertinente. Sin embargo, podría existir aún la opción de una solicitud independiente sujeta a la exigencia de estudios adicionales.</p>
No inferioridad	<p>El estudio de no inferioridad requiere un tamaño de muestra más pequeño para obtener la misma potencia estadística que un estudio de equivalencia.</p> <p>El hallazgo de una eficacia superior del producto bioterapéutico similar en comparación con el producto bioterapéutico de referencia no conduciría al fracaso de un estudio de no inferioridad, a condición de que se pueda demostrar que la superioridad observada no es clínicamente pertinente.</p>	<p>Es difícil justificar a posteriori que el hallazgo de una eficacia estadísticamente superior no es clínicamente pertinente. Si se determinara que la superioridad observada no es clínicamente pertinente, el producto bioterapéutico similar no se consideraría similar al producto bioterapéutico de referencia y se debería desarrollar como un producto independiente.</p> <p>En todos los casos, sería preciso demostrar que la eficacia superior del producto bioterapéutico similar no se asocia con una mayor presencia de efectos adversos si el producto bioterapéutico similar se prescribe con la misma dosificación que el producto bioterapéutico de referencia.</p> <p>La demostración de no inferioridad no proporciona una justificación sólida para la extrapolación a otras indicaciones del producto bioterapéutico de referencia.</p> <p>Actualmente, no se tiene experiencia en la autorización de comercialización de producto bioterapéutico similar con base en estudios de no inferioridad.</p>

· Fuente: OPS. 2011, p.33.
· Elaborado por Francisco Vallejo

Medicamentos bioterapéuticos en oncología

El costo de los productos bioterapéuticos oncológicos suele ser de los más elevados, lo que podría ser un factor para el acceso de los pacientes que lo requieran, en particular en los países en desarrollo. Los tratamientos con bioterapéuticos se centran en el uso de una serie de moléculas que bloquean el crecimiento y diseminación tumoral con una menor interferencia sobre las células no cancerosas. Además, algunos de estos tratamientos tienen la ventaja adicional de estar asociados a determinados marcadores, lo que hace posible predecir el éxito del tratamiento en determinados subgrupos de pacientes y que éste sea cada vez más individualizado en función del patrón molecular que exprese el tumor. “Este punto ha sido clave para el desarrollo a través de técnicas biotecnológicas, de numerosos anticuerpos monoclonales (mAb) que actúan sobre estos marcadores”²³.

La gran mayoría de los estudios de rentabilidad en el cáncer se realizan fuera de América Latina. Brasil, la mayor economía de la región, es el país que cuenta con mayor experiencia con el uso de la farmacoeconomía en la toma de decisiones (la economía de la salud y la farmacoeconomía no tienen como objetivo la contención o la reducción del gasto, sino obtener los máximos resultados de salud en la población dado un presupuesto fijo), mientras que el resto de países latinoamericanos se encuentran en etapa inicial de adopción de modelos farmacoeconómicos en la mejora de la atención oncológica, impulsado por las reformas profundas a los sistemas de salud que han emprendido los países latinoamericanos en la última década².

A la par con la modernización de los sistemas de salud en la región, Latinoamérica se está convirtiendo en un segmento prometedor para el mercado de medicamentos y productos relacionados, que ha visto en los tratamientos bioterapéuticos la forma de capitalizar nuevas oportunidades.

Para tratamientos como el cáncer, la AR, la psoriasis, trasplantes, esclerosis múltiple, osteoporosis, lupus, anemia, enfermedades infecciosas, etc., se han creado medicamentos biotecnológicos que han realizado contribuciones sustanciales, alcanzado una eficacia terapéutica nunca antes vista con los tratamientos tradicionales en diversos campos de la medicina y se espera que continúen haciéndolo²⁴. En razón de ello, la industria farmacéutica se ha dedicado a la investigación y diseño de este tipo de medicamentos con el propósito de proporcionar tratamientos más seguros y eficaces²⁵.

En el campo de la oncología el gasto farmacéutico viene experimentando un mayor crecimiento en comparación con otros campos, la principal causa es el incremento en el número de pacientes en tratamiento pero se debe también a que los nuevos medicamentos oncológicos se caracterizan por tener un costo más elevado que los existentes.

Acorde a la lista de los 25 medicamentos más vendidos en el mundo, procedente de Genetic Engineering & Biotechnology News (GEN), la oncología fue el área terapéutica que más ventas generó a nivel mundial en el año 2014, concretamente, tres anticuerpos monoclonales contra algunos tipos de cáncer: 1. rituximab; 2. trastuzumab; 3. bevacizumab.

Se encuentran entre los diez medicamentos que generaron más beneficios para las industrias farmacéuticas. El anticuerpo monoclonal rituximab, nombre comercial rituxan, indicado para la leucemia linfocítica crónica, patrocinado por los laboratorios Roche Genentech y Biogen Idec, se encuentra en el puesto número 4 generando 8.678 millones de dólares (7.478 millones de dólares para Roche y 1.200 millones de dólares para Biogen Idec); en el puesto número 7 se ubica el anticuerpo monoclonal bevacizumab, nombre comercial Avastin de Roche, indicado para el cáncer colon-recto metastásico con quimioterapia, con venta de 6.957 millones de dólares; y en el puesto número 8, el anticuerpo monoclonal trastuzumab, nombre comercial herceptin de Roche, indicado para el cáncer de mama metastásico, con ventas de 6.793 millones de dólares²⁶.

En el Ecuador estos tres agentes antineoplásicos se encuentran en el Cuadro General de Medicamentos Básicos y Registro Terapéutico del Consejo Nacional de Salud (CONASA) codificados como LO1X (otros agentes antineoplásicos) y están subsidiados por el Estado, a través de un programa de cobertura para enfermedades catastróficas.

Para el rituximab se especifica que la forma farmacéutica es de líquido parenteral, concentración 10mg/ml con indicaciones para tratamiento en: linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, leucemias linfocíticas agudas CD20 positivas y otras entidades como AR de moderada a severa, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica, púrpura trombocitopénica inmune, (Registro Terapéutico p. 692, código LO1XCO2), se especifica que debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas con experiencia en su manejo (oncólogo y hematólogo).

Los agentes antineoplásicos trastuzumab y bevacizumab, se encuentran catalogados en el Capítulo IV del Cuadro General de Medicamentos Básicos, como “medicamentos esenciales de uso exclusivo bajo las indicaciones que se especifican”. Para el trastuzumab, se indica como uso exclusivo en pacientes HER 2 Neu positivo +++ (tres cruces) por inmunohistoquímica o FISH positivo (registro terapéutico p. 800, código LO1XCO3); y para el bevacizumab, (registro terapéutico p. 801, código LO1XCO7) se especifica su uso exclusivo en pacientes con carcinoma de células renales, cáncer avanzado de pulmón (no microcítico), cáncer de ovario epitelial, trompa de falopio, o peritoneal primario, cáncer de colon metastásico bajo estricto protocolo y degeneración macular asociada a la edad (Anti VEGF)²⁷.

En los países desarrollados y que están a la vanguardia en la lucha contra el cáncer, se están realizando varios estudios clínicos con estas moléculas en diversos tipos de cáncer, ya sea por si solas o en combinación con otros procedimientos para cáncer. La literatura especializada revela frecuentemente hallazgos, contraindicaciones, y más, lo que hace que las prescripciones e indicaciones específicas cambien de manera dinámica.

Conclusión: Capítulo 15

La lucha contra el cáncer es larga, compleja y desafortunadamente costosa, principalmente de vidas humanas así como de recursos financieros. A pesar de los grandes avances en los últimos cincuenta años en la tecnología para combatir el cáncer, es una lucha permanente. Es sin duda las acciones de promoción de la salud y la prevención de la enfermedad las que deben tener prioridad en países como el Ecuador, y mejor aún si se lo hace a través de un Plan Nacional de Atención al Cáncer que integre las otras etapas del diagnóstico temprano, tratamiento adecuado, cuidados paliativos, acceso a medicamentos, investigación, formación de talento humano, etc., y que logre y posibilite la participación de todos los que tienen que ver con el cáncer en el país, pero eso está por construirse en el Ecuador, pero sin duda es una de las prioridades de la salud pública. Las bondades de los medicamentos biotecnológicos han sido señaladas así como los altos costos que éstos tienen. Se espera que el país inicie una acción concertada entre las instancias de gobierno, las universidades, la industria farmacéutica (como se lo hace en muchos países del mundo) para realizar estudios y quizás en un futuro emprender en la producción de medicamentos complejos como los biotecnológicos. Algunas universidades en el país quizás tengan las capacidades suficientes tanto en talento humano como en los aspectos tecnológicos para emprender en esta actividad clave para hacer frente al incremento del cáncer en el país y así aliviar la vida de ecuatorianos y ecuatorianas que lo requieren.

Referencias:

1. OMS. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. Nota descriptiva N°297. who.int. [En línea] Febrero de 2015;. [Citado el: 14 de Enero de 2016.] Palabras claves: cáncer, cifras, morbilidad, mortalidad, factores de riesgo, proyecciones. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.
2. Comision, TheLancet Oncology. La planificación del control del cáncer en América Latina y El Caribe. Vol.14, p. 391-436., [helancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/stories/commissions/planning-cancer-control-latin-america-and-caribbean/tlo-commission-series-spanish.pdf) . [En línea] 14 de Abril de 2013. [Citado el: 19 de Enero de 2016.] <http://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/stories/commissions/planning-cancer-control-latin-america-and-caribbean/tlo-commission-series-spanish.pdf>.
3. Jönsson B, Wilking N. The burden and cost of cancer. *Ann Oncol* 2007; 18 (suppl 3): 8-22. *Annals Oncology*. [En línea] Pdf, 3 de June de 2007. [Citado el: 17 de Enero de 2016.] http://annonc.oxfordjournals.org/content/18/suppl_3.toc.
4. Salud, Ciencia. Anualmente se registran 6 mil nuevos casos de cáncer en Ecuador. México;. [cienciasalud.com.mx](http://www.cienciasalud.com.mx). [En línea] 2015. [Citado el: 14 de Enero de 2016.] <http://www.cienciasalud.com.mx/noticias/anualmente-diagnostican-6-mil-nuevos-casos-de-cancer-en-ecuador>.
5. GLOBOCAN. El cáncer en cifras. Agencia Internacional para la investigación sobre el Cáncer (IARC). [En línea] [globocan.iarc.fr](http://www.globocan.iarc.fr), 2012. [Citado el: 17 de Enero de 2016.] El objetivo del proyecto GLOBOCAN del IACR, es proporcionar estimaciones contemporáneas de la incidencia de la mortalidad y la prevalencia de los principales tipos de cáncer a nivel nacional para 184 países del mundo.. <http://www.infocancer.org.mx/globocan-2012-con776i0.html>.
6. MSP. Ministerio de Salud Pública . [salud.gob.ec](http://www.salud.gob.ec). [En línea] 15 de Septiembre de 2015;. [Citado el: 17 de Enero de 2016.] <http://www.salud.gob.ec/msp-realiza-acciones-preventivas-contra-el-cancer-colorrectal/>.
7. MSP&INEC. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENSANUT-ECU 2012. Ecuador. s.l. : Ministerio de Salud Pública, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2014.
8. SOLCA-Matriz. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer. Incremento de la Sobrevida de Cáncer en Ecuador. 1995-2009. [En línea] 5 de 12 de 2014. [Citado el: 14 de Enero de 2016.] <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/BoletinEstudiodeSobrevidaencancerCONCORD.pdf>.
9. MSP. Ministerio de Salud Pública participa en la conmemoración del sexagésimo aniversario de Solca. [salud.gob.ec](http://www.salud.gob.ec). [En línea] MPS, Noticias, Ecuador, 25 de Julio de 2014. [Citado el: 17 de Enero de 2016.] <http://www.salud.gob.ec/ministerio-de-salud-publica-participa-en-la-conmemoracion-del-sexagesimo-aniversario-de-solca/>.
10. Virtual, Farmacología. Creación del Comité Ecuatoriano Multisectorial del Cáncer, CEMC. Registro Oficial No 827 del 9 de noviembre del 2012. [farmacologiavirtual.org](http://www.farmacologiavirtual.org). [En línea] Universidad Central del Ecuador. [Citado el: 20 de Enero de 2016.] <http://www.farmacologiavirtual.org>.
11. CONASA. Consejo Nacional de Salud. Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos. Registro Oficial N°205 del 17 de marzo de 2014. Ecuador. [En línea] 2015. [Citado el: 18 de Enero de 2016.] <http://www.consa.gob.ec/>.
12. MSP. El Ministerio de Salud garantiza cuidados paliativos a ciudadanos enfermos de cáncer. Ecuador. [salud.gob.ec](http://www.salud.gob.ec). [En línea] 2015. [Citado el: 15 de Enero de 2016.] <http://www.salud.gob.ec/el-ministerio-de-salud-garantiza-cuidados-paliativos-a-ciudadanos-enfermos-de-cancer/>.
13. MSP/ACEES. Se designa a nuevo representante del Presidente de la República en el directorio de la Agencia de Calidad de la Salud-Acess. Ecuador. [salud.gob.ec](http://www.salud.gob.ec). [En línea] MSP, Noticias, Ecuador, 23 de Octubre de 2015. [Citado el: 17 de Enero de 2016.] <http://www.salud.gob.ec/se-designa-a-nuevo-representante-del-presidente-de-la-republica-en-el-directorio-de-la-agencia-de-calidad-de-la-salud-access/>.
14. MSP. Vacuna contra el virus del papiloma humano previene cáncer uterino en el Ecuador. Ecuador. [En línea] 2014. [Citado el: 17 de Enero de 2016.] <http://www.salud.gob.ec/vacuna-contra-el-virus-del-papiloma-humano-previene-cancer-uterino-en-el-ecuador/>.
15. MinSalud. ABCÉ sobre medicamentos biotecnológicos. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia. [En línea] [Citado el: 20 de Enero de 2016.] <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/abc-biomedicamentos.pdf>.
16. IFPMA. Medicamentos bioterapéuticos. Comprendiendo la nueva generación de tratamientos. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations. [En línea] 2012. [Citado el: 20 de Enero de 2016.] http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/IFPMABiotherapeutics_Spanish_Web.pdf.
17. OPS/OMS. Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS). Red PARF Documento

- Técnico N°7. [En línea] 211. [Citado el: 18 de Enero de 2016.] <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19941es/s19941es.pdf>.
18. Desanvicente-Celis, Zayrho, y otros. Productos Bioterapéuticos Similares (PBS). Panorama actual en América Latina en el contexto de la Artritis Reumatoide. Revisión sistemática de la literatura. Trabajo de Grado: Especialización en Epidemiología, Universidad del Rosario–Universidad CES, 2012. Palabras claves: terapia biológica, biotecnología, biosimilar, biosimilar farmacéutico. [En línea] Octubre de 2012. [Citado el: 15 de Enero de 2016.] http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/4030/1019011087_2012.pdf?sequence=7.
 19. Diego del Río, Laura y Rey-Biel, Pedro. Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: Calidad Sostenible. La garantía del acceso universal a medicamentos clave, p. 83-114. fgcasal.org. [En línea] 2014. [Citado el: 20 de Enero de 2016.] http://www.fgcasal.org/publicaciones/Libro_Blanco_de_los_Medicamentos_Biosimilares.pdf.
 20. ARCSA. Agencia Nacional de Regulación Control y Vigilancia Sanitaria, Ecuador. controlsanitario.gob.ec. [En línea] [Citado el: 19 de Enero de 2016.] <http://www.controlsanitario.gob.ec/inscripcion-de-registro-sanitario-de-medicamentos-biologicos/>.
 21. Tecnica, MSP/Secretaria. Precios de Medicamentos aprobados al 30 de julio de 2014. Resolución N°10 Lista de precios techo. [En línea] [Citado el: 19 de Enero de 2016.]
 22. OMS, Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Washington, DC, Junio 2011; 82 páginas. Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS) - Red PARF Documento Técnico No. 7. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Washington, DC,. [En línea] Junio de 2011. [Citado el: 20 de Enero de 2016.] El documento original en inglés, fue elaborado por la OMS y adoptado en el 2009 por el Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la OMS. La OPS realizó tu traducción al español y portugués.. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19941es/s19941es.pdf>.
 23. Garcia-Foncillas, Jesús, Armellini Tuchman, Adriana y Vicente Sánchez, Pilar. Medicamentos Biosimilares: La visión del Oncólogo Clínico. En Libro blanco de los medicamentos biosimilares p. 165 -190. [En línea] 2014. [Citado el: 24 de Enero de 2016.] http://www.fgcasal.org/publicaciones/Libro_Blanco_de_los_Medicamentos_Biosimilares.pdf.
 24. Murillo, Renato. Medicamentos bioterapéuticos beneficios para el desarrollo de nuevos tratamientos. Universidad de Costa Rica, p.40. ifpma.org. [En línea] 19 de noviembre de 2013. [Citado el: 14 de Enero de 2016.] http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Events/IFPMA_in_External_Events/19_Nov_2013/BiosimilarsProgrammeEsp.pdf.
 25. Rovira, Joan, y otros. The impact of biosimilars' entry in the EU market. Andalusian School of Public Health; 2011. citeseerx.ist.psu.edu. [En línea] Enero de 2011. [Citado el: 14 de Enero de 2016.] <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.357.2218&rep=rep1&type=pdf>.
 26. GEN. The List. Top 25 Best-Selling Drugs of 2014. Alex Phillppidis. genengnews.com. [En línea] 23 de Febrero de 2015. [Citado el: 17 de Enero de 2016.] <http://www.genengnews.com/keywordsandtools/print/3/37387/>.
 27. CONASA/MSP. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos y Registro Terapéutico, 9na Revisión 2014. Ecuador. Consejo NACIONAL DE sALUD. [En línea] 2014. [Citado el: 18 de Enero de 2016.] http://www.conasa.gob.ec/phocadownload/cnmb9na/Cuadro_Nacional_de_Medicamentos_Basicos_9na_Revision.pdf.
 28. MSP. Ministerio de Salud hace pública la novena edición del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos. Ecuador. app.sni.gob.ec. [En línea] Sistema Nacional de Información, 14 de Octubre de 2013. [Citado el: 15 de Enero de 2016.]
 29. Tecnica, MSP/Secretaria. Precios de Medicamentos aprobados al 30 de julio de 2014. Resolución N°10 Lista de precios techo. [En línea] [Citado el: 19 de Enero de 2016.] <http://instituciones.msp.gob.ec/images/Documentos/varios/Cuadro%20de%20Precios%20de%20Medicamentos%2030%20JULIO%202014.pdf>.

Sobre el autor

Francisco Vallejo Flores

Filiación: es Profesor Titular de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador.

Formación: es médico graduado en la FCM de la Universidad Central del Ecuador en 1985, tiene un Máster en Salud Pública en la UCLA, California, EEUU en 1990, y un diplomado en Salud Internacional; OPS/OMS, WDC, EEUU en 1992.

Actividades: tiene 15 años en la conducción de proyectos de desarrollo social con financiamiento internacional. Ha sido asesor residente en Honduras y El Salvador, desde Lima Asesor Regional para América del Sur.



Publicaciones más relevantes:

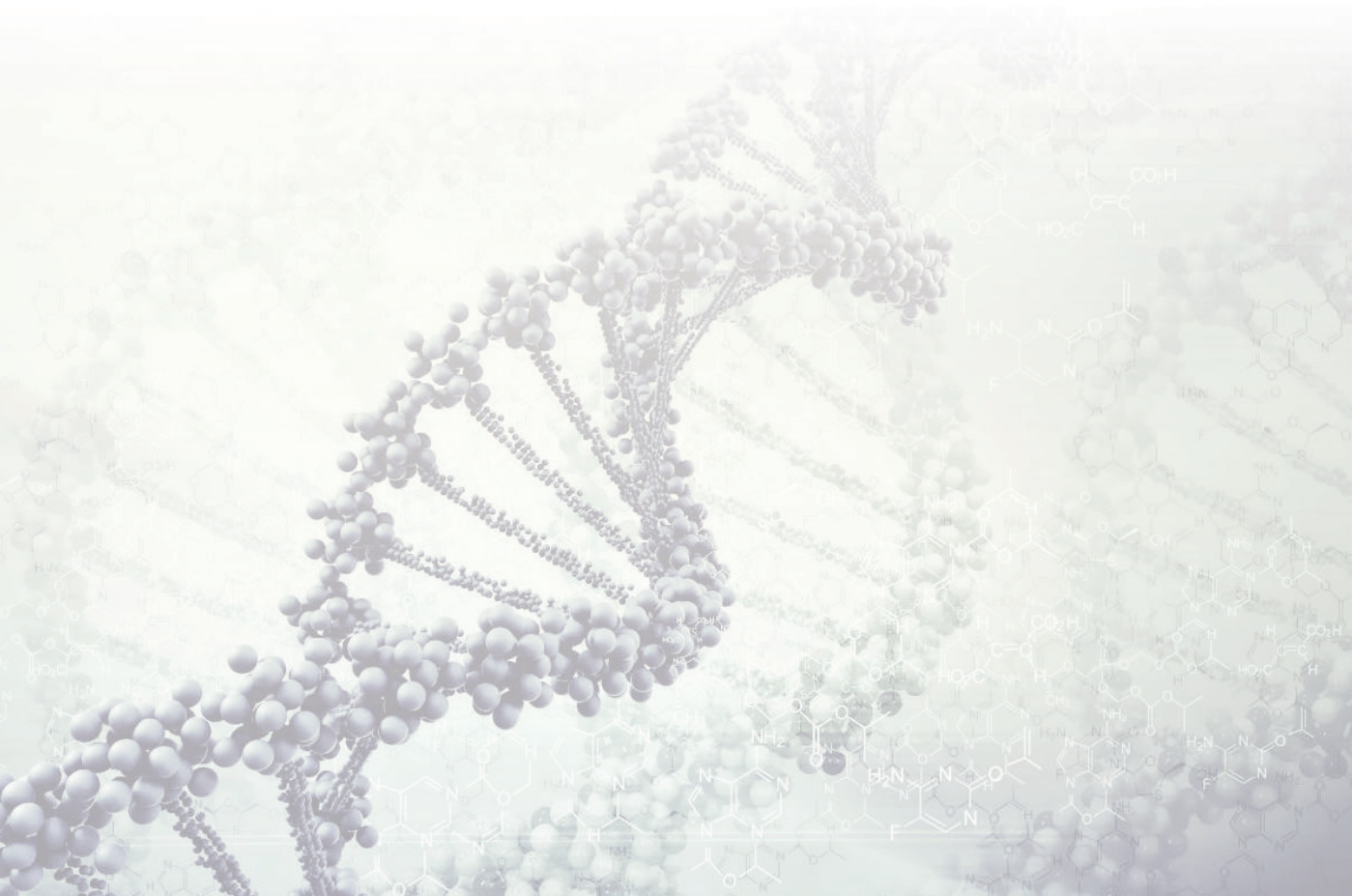
1. González-Andrade F, Aguinaga G, Vallejo F, Implementación de la Política Nacional de Genética en Salud Humana: eje de un nuevo paradigma en Ecuador. En: Memorias de la Cuba Salud 2012, Convención Internacional de Salud Pública, Reunión Internacional de Genética Comunitaria, Diciembre 2012: 7718-28. ISBN: 978-959-212-811-8 (versión digital).
2. Vallejo F. Garantía Social y Reformas de Salud en América Latina. En: Solimano G y Isaacs S, De la reforma para UNOS a la reforma para TODOS", Editorial Sudamericana (ed), Santiago de Chile, Chile, marzo de 2000. ISBN: 956-262-098-0
3. Ochoa H, Lucio R, Vallejo V, Díaz S, Ruales J, Kroeger A. Economía de la Salud; manual práctico para la gestión local de la salud. Editorial PAX México, México, 11 de 1999. ISBN: 968-860-515-8

Contacto: vallejopancho@hotmail.com



Capítulo: 16

Acceso y regulación de medicamentos biológicos en Ecuador: experiencias aprendidas en el primer Foro Universitario de Salud Pública (FUSP)



Acceso y regulación de medicamentos biológicos en Ecuador: experiencias aprendidas en el primer Foro Universitario de Salud Pública (FUSP)

Alicia Rodríguez, MSc¹ y Marcelo Chiriboga, MD, MSc¹

¹Profesor titular de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador

Ideas clave:

1. Se ha institucionalizado el Foro Universitario de Salud Pública de la Facultad de Ciencias Médicas, como un espacio de deliberación y de intercambio de experiencias nacionales e internacionales, donde todos los actores principales se sienten libres de discutir y dar propuestas de tal manera que aporten al desarrollo económico, científico del país. Se realizará de forma anual.
2. El FUSP es además un espacio para promover formación académica a nivel de pregrado y posgrado en todas las áreas de la salud. Fruto del evento se propuso crear una Maestría en Regulación Sanitaria.
3. El primer FUSP fue un evento exitoso que trató sobre el acceso y regulación de medicamentos y productos bioterapéuticos en Ecuador, convocó a 688 participantes, 40 expositores, con 40 horas académicas, 8 reportajes en medios de comunicación, 6 instituciones públicas presentes, 5 universidades presentes, 4 mini-foros de intercambio de opiniones, 4 prestigiosos expositores internacionales.

Introducción

Con la finalidad de contribuir al crecimiento de la sociedad y comunidad ecuatoriana y fortalecer las políticas públicas en el campo de la salud y el bienestar, la Facultad de Ciencias Médicas (FCM) de la Universidad Central del Ecuador (UCE), ha instituido los Foros Universitarios en Salud Pública (FUSP), con temas de relevancia nacional y problemática actual.

A partir del mes de junio de 2015, un equipo de investigadores de la FCM liderada por el Decano de la Facultad, Ramiro López, conscientes de la problemática que vive el país en referencia al acceso de medicamentos y productos bioterapéuticos, consideró iniciar con el primer FUSP sobre “Acceso y regulación de medicamentos y productos bioterapéuticos en Ecuador”.

La finalidad de este primer foro fue conocer la situación actual, analizarlo y crear un espacio de liberación y de intercambio de experiencias que puedan contribuir al desarrollo del país con respecto a la problemática de los medicamentos y productos biofármacos, tema muy importante pero muy crítico desde el campo político, sin embargo había que tratarlo desde la visión académica. El equipo de coordinación del foro estuvo conformado por Ramiro López, Fausto Coello, Ángel Alarcón, Marcelo Aguilar, Hernán Vinelli, Marcelo Chiriboga, Irina Almeida, Alicia Rodríguez, Gabriela Aguinaga y, Fabricio González, todos profesores de la FCM.

Luego de varias reuniones con el equipo coordinador, se discutieron los temas más relevantes para incluir en la agenda del primer FUSP, que debía ser organizada en forma periódica, de tal manera que sea la Academia, la UCE quien lidere estos espacios y esté presente en todos los ámbitos relacionados con la salud y bienestar de la población.

El foro debía ser concebido como un espacio de liberación y de intercambio de experiencias nacionales e internacionales, donde todos los actores principales se sientan libres de discutir y dar propuestas de tal manera que aporten al desarrollo económico, científico del país. Un espacio para promover formación académica a nivel de pregrado y posgrado en todas las áreas de la salud.

El propósito del foro fue que al finalizar el mismo, los participantes tendrían un mayor conocimiento en los temas de regulación y acceso de los medicamentos, en el contexto ecuatoriano; y compartirán las experiencias internacionales que les permitirán analizar los sistemas de regulación en cada uno de los países invitados. Los objetivos propuestos fueron: 1. instituir el FUSP en forma periódica; 2. fortalecer las políticas públicas en el campo de la salud y el bienestar; 3. generar un espacio de deliberación y de intercambio de experiencias que contribuyan al desarrollo del país; 4. concienciar a los actores del Sistema Nacional de Salud sobre la importancia de la regulación como un derecho de los ecuatorianos; 5. promover espacios de formación académica a nivel de pregrado y posgrado en todas las áreas de la salud.

El evento tuvo los siguientes valores agregados: 1. participación de académicos a nivel nacional e internacional; 2. participación de organismos de cooperación internacional; 3. cooperación interinstitucional entre las instituciones públicas y empresas privadas; 4. creación de espacios de discusión para la formación de recursos humanos en salud.

El foro fue dirigido a profesionales de salud, tomadores de decisión, gestores, investigadores, proveedores de insumos y servicios, profesores, estudiantes, a nivel público y privado de todo el Ecuador, vinculados a todos los procesos de salud. El evento fue organizado por la Facultad de Ciencias Médicas, la Unidad de Salud Pública del Instituto Superior de Postgrado e Investigación y, el Centro de Coordinación de Vinculación con la Sociedad de la FCM, el 10 y 11 de noviembre de 2015, de 08h30 a 17h30, en el Auditorio José Mejía Lequerica de la FCM, con una duración 40 horas académicas (1 crédito).

Disponer de una agenda final no fue fácil, se elaboraron varias preliminares, se revisa, se discute, todos opinan y por consenso se designa los expositores principales, una vez concluido, se inicia la segunda fase, los contactos personales, muchos de ellos conocidos por los investigadores de la UCE y otros que por su lugar de trabajo e institución que representan debían ser invitados. Es en el mes de noviembre que se desarrolla el primer FUSP sobre “Acceso y regulación de medicamentos y productos bioterapéuticos en Ecuador”. Se convoca a profesionales de salud, tomadores de decisión, gestores, investigadores, proveedores de insumos y servicios, profesores, estudiantes, a nivel público y privado de todo el Ecuador, vinculados a todos los procesos de salud e interesados por el tema.

El acto de apertura del foro se inicia por la mañana del día martes 10 de noviembre a las 08h30, participaron en el acto de inauguración Ramiro López Pulles, Decano de la Facultad, líder de ésta gran Jornada Científica que con sus gestiones acertadas, ha permitido la realización de este evento, le corresponde dar la bienvenida a todos los presentes: autoridades de la UCE, de los Ministerios presentes, delegados de Universidades, Instituciones estatales y privadas, docentes, estudiantes de varias carreras y universidades, expositores nacionales e internacionales quienes han hecho un esfuerzo para participar en forma desinteresada en este acto de importancia para el país.

Posteriormente la participación del rector de la UCE, Fernando Sempértegui Ontaneda, quién con mucha calidad profesional, científico y gran investigador, manifiesta que la universidad está comprometida para apoyar académicamente a las instituciones estatales, quiénes son las encargadas en la toma de decisiones para un mejor manejo y regulación de medicamentos. Se indica que es este espacio donde deben crearse alternativas y búsqueda de otras opciones que deben mejorar con el Estado, la empresa privada y desde luego la Academia comprometidas con este fin.

Inaugurado el foro se da inicio a la agenda con la participación de la joven gestora Mirona Dragnea, erudita en este campo y expone sobre el acceso de biosimilares y bioterapéuticos en América Latina, hace referencia a la misión que cumple la American Health Foundation (Fundación de Salud de las Américas), y al trabajo que realizan con respecto a los biosimilares, los eventos que organizan con grandes expertos mundiales dando grandes oportunidades a profesionales de Latinoamérica. Las recomendaciones sugeridas para el tema de regulaciones y farmacovigilancia de los biosimilares deberían ser tomadas en cuenta al momento de revisar las normas y regulaciones en el país. Esto nos hace pensar que tenemos mucho que recorrer y aprender. Por lo tanto será conveniente seguir con el tema posterior al foro.

La presencia de Fabricio González, coordinador de este primer foro, médico especialista en Genética, representando a la FCM, inquieto por buscar alternativas en su quehacer universitario como docente y como investigador, se refiere a la medicina personalizada, biomarcadores y retos al futuro, un tema actual con una visión futura. Explica el porqué los fármacos no siempre son eficaces, esto atribuye a que los polimorfismos genéticos de cada individuo son diferentes, de ahí el por qué la medicina debe ser personalizada.

Pablo Matar, investigador de FCM de la Universidad Nacional de Rosario de Argentina, erudito en el campo de los medicamentos, fármacos, biosimilares, da una explicación muy detallada sobre qué significado tiene la Bio (similaridad), tema muy conocido en profesionales de la farmacología y muy poco en profesionales de la salud, es una exposición completa, en comparación con otros productos. Se demuestra que los biosimilares no son medicamentos biológicos genéricos, son producidos mediante procesos diferentes al del producto de referencia, los medicamentos biosimilares deben demostrar similaridad analítica y clínica, con el producto biotecnológico de referencia, Matar concluye en que el desarrollo de medicamentos biosimilares (biosimilaridad) difiere sustancialmente de los cambios en el proceso de elaboración de productos innovadores (comparabilidad).

Tema muy actual importante que mantuvo a un auditorio interesado durante el tiempo que duró su exposición.

Sobre la perspectiva regulatoria en América Latina, refiere el Doctor Ricardo García, médico de la Universidad del Estado de Río de Janeiro, Brasil, que si bien es cierto ha existido avances en términos de normas regulatorias, igualmente es necesario trabajar aún más a fin de armonizar con norma reguladoras de medicamentos y biosimilares a nivel mundial y así aseguramos a los pacientes que reciban medicamentos de calidad, recordemos que, un medicamento biológico solo lo será si no ha pasado por un control o regulación estricta y se haya sometido a una prueba de comparabilidad del biosimilar incluyendo estudios de calidad, preclínicos y clínicos. Muy interesante el tema “regulatorio”, pero también nos lleva a una pequeña depresión, estamos listos para hacer todo este proceso? Vamos a pensarlo.

Ricardo García, gran investigador en el tema manifiesta “Los biosimilares no son copias exactas del producto innovador o biotecnológico, por lo tanto, no necesariamente tienen una efectividad ni un perfil de seguridad idénticos, por ello deben ser sujetos a los mismos estrictos estándares regulatorios que fueron sometidos los biotecnológicos”. Con este tema alentador y desalentador seguimos con el foro.

Durante el foro del día martes existieron controversias entre quienes consideran que el estado no está atendiendo ni solucionando los problemas referidos a la regulación de los medicamentos y productos bioterapéuticos en el país, como Carlos Cornejo, empresario de la industria farmacéutica, Luis Sarrazin, ex Ministro de Salud Pública actualmente trabaja en la Junta de Beneficencia de Guayaquil y Verónica Espinosa, actual Subsecretaria de Vigilancia Sanitaria del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Carlos Cornejo recomienda al Estado que se permita comercializar los productos biosimilares que son reconocidos y aprobados, esto nos llevará a conseguir una adecuada y libre competencia con biofarmacéuticos, siendo uno de los objetivos principales bajar el costo y garantizar una adecuada disponibilidad y sostenibilidad, tema que el país no lo considera.

Luis Sarrazin, felicita a la delegada del ARCSA por creer que están realizando un buen control. Inicia su participación crítica, pero con evidencias documentales, presenta cuadros de cómo se adjudica los medicamentos a través del INCOP y en la Junta de Beneficencia, se puede observar que la adjudicación no siempre es la más barata en relación a la adquisición de la Junta de Beneficencia. ¿Quién controla esto?, ¿no hay control?, ¿que ésta pasando?

Para responder a la pregunta, ¿cómo mejorar el acceso universal a medicamentos en el Ecuador?, Verónica Espinosa, hoy Ministra de Salud Pública, indica varios artículos de la Constitución del 2008 sobre los Derechos a la salud, donde claramente se garantiza en el artículo 362 “los servicios públicos estatales de salud serán universales y gratuitos en todos los niveles de atención y comprenderán los procedimientos de diagnóstico, tratamiento, medicamentos y rehabilitación necesarios”.

Expone la metodología de cómo se realizan las gestiones para la adquisición de medicamentos, el sistema de distribución y dispensación por dosis unitaria. En ningún momento se habla de productos bioterapéuticos/biosimilares en Ecuador.

Otros de los temas importantes y actuales poco controlado, es sobre el uso de Antibióticos en el Ecuador, tema expuesto por el doctor Hugo Romo, médico representando al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, quién nos presenta datos de que la resistencia de los antibióticos no es algo moderno, esto data de hace muchos años atrás (30000 años de antigüedad), fragmentos congelados de ADN, llevan códigos de resistencia a β -lactámicos, tetraciclinas, glicopéptidos, y sobre el uso y abuso de los antibióticos. Tiene toda la razón, ¿qué hacemos por mejorar el control?

Desde luego no podía faltar el segmento técnico-político, es el Asambleísta Nacional William Garzón, Presidente de la Comisión del Derecho a la Salud, quién hace un llamado a los diferentes sectores, actores que permitan avanzar como país en mejorar el acceso a medicamentos, indica que existen desigualdades en el caso de los medicamentos. Nos preguntamos ¿Cómo lograrlo?, cuando escuchamos que todos está bien, sin embargo miramos silenciosamente que falta un sistema de regulación en forma equitativa garantizando el acceso universal y también el uso racional. William Garzón indica que hay que proteger a la población frente a las distorsiones del “mercado”, evitando elevar el gasto de bolsillo y el gasto catastrófico.

Resalta la gran urgencia de contar con políticas tanto industrial farmacéutica como farmacéutico sanitaria, que deben encontrarse alineadas y coherentes con la constitución y el modelo de atención de salud. ¿Será que sólo debemos regular a la industria farmacéutica imponiendo más impuestos y muchos obstáculos?, ¿Será que debemos trabajar coordinadamente como siempre se ha manifestado, Academia, Estado y la Industria? Por lo que las políticas deben regular a todos los sectores, productores y consumidores.

Siendo las 12 horas del día miércoles 11 de noviembre, se inicia la mesa redonda, ¿cómo mejorar la regulación de medicamentos en Ecuador?, participa la Dra. María José Carrión, Asambleísta, de la Comisión del Derecho a la Salud, médica formada en la Universidad Central del Ecuador, sostiene que existen leyes claras que permiten un buen control y/o regulación de los medicamentos. Indica que solo debemos leer cuidadosamente las correspondientes leyes y reglamentos.

¿Será así? También participa el Dr. Raúl Terán, médico y actual presidente del Observatorio de Salud de la UCE, quién indica que hay que controlar el uso irracional de los medicamentos, para ello se ha elaborado un proyecto desde el Observatorio, sobre el uso racional de medicamentos y entre uno de los requerimientos indica que el país debe disponer de una adecuada política de medicamentos. Esto nos hace suponer que no existe ésta política, muy contraria a lo manifestado por otros expositores actuales profesionales laborando en Instituciones Públicas.

Eduardo Herdoíza, médico graduado en la Universidad central del Ecuador, Director del Observatorio de la Práctica Profesional Sanitaria, nos refiere sobre la importancia que el país disponga de este tipo de Observatorio, esto será una garantía para los profesionales del campo de la salud.

Fue muy necesario la participación de la Agencia Nacional de Regulación Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), institución nueva, creada en el 2012, encargada de la regulación, control técnico y vigilancia sanitaria de los productos de fabricación nacional o extranjera entre ellos, los medicamentos, como delegada de esta Institución participa es representada por Hemplen Zambrano que en forma muy precisa hace conocer la labor de la institución en los términos de control técnico y vigilancia sanitaria.

Al parecer es un buen sistema de control que se lleva a nivel nacional, sin embargo queda una duda, ¿es solo documental?, ¿quién verifica la cantidad de principios activos en los medicamentos?, ¿la calidad de los medicamentos solo es por observación directa?. Se considera que el control no es el más adecuado, falta una fase de verificación de la calidad de principios activos de un medicamento declarados para la obtención del registro sanitario, es decir, existe una ausencia institucional que realice este procedimiento.

La presencia de profesionales en el ámbito farmacéutico, la investigación desde la Academia hizo más interesante al foro, como; Rodolfo Farfán, Jefe de Docencia del Hospital Luis Vernaza de Guayaquil, habla sobre la importancia de los ensayos clínicos y la investigación en el campo de la farmacia; Lilitiana Naranjo bioquímica de la Facultad de Ciencias Químicas de la UCE, indica que se debe aunar esfuerzos entre el Estado, la Universidad y la Industria.

Manuel Baldeón, médico graduado en la UCE, actualmente investigador de la Universidad de las Américas, manifiesta que el presupuesto es pequeño para realizar investigación en las universidades, se requiere de mayor apoyo para responder a los conocimientos de los futuros profesionales y la última participación del Dr. Juan Morales, denominado como “Juanito”, fue muy esperado por los coordinadores del foro, llegaba no llegaba, la angustia fue olvidada cuando hizo su presentación al final de la agenda, fue muy emotivo al referirse a lo bueno, lo malo y lo feo de los eventos. Al final tranquilidad, pero con una responsabilidad, y nos preguntamos ¿qué viene luego?

Cabe señalar que hubo inscritos 210 profesionales, 278 estudiantes; y una participación flotante de 200 personas que acudieron a diferentes conferencias, sumando un total de 688 participantes. Estuvieron presentes personas de la Universidad San Francisco de Quito, Universidad de los Andes, Universidad de Las Américas, Universidad Técnica del Norte. Participaron también personas del IESS, MSP, ARCSA, OPS, IEPI, Asamblea Nacional.

El foro en números:



Conclusión: Capítulo 16

Hemos despertado las inquietudes personales e institucionales, pero éstas lastimosamente han quedado relegadas por alguna circunstancia o por que viene algún nuevo tema en la palestra nacional o institucional. Los temas muy importantes, los expositores muy eruditos, los participantes muy interesados, los coordinadores muy eficientes, las autoridades académicas con más expectativas y la pregunta que nos hacemos. Sugerimos el fortalecimiento del sistema regulatorio a la máxima autoridad sanitaria de nuestro país.

Sobre la autora

Alicia Rodríguez Cazar

Filiación: es Coordinadora de Vinculación con la Sociedad de la Facultad de Ciencias Médicas de la UCE.

Formación: es bioquímica graduada en la UCE, con un posgrado en Gerencia en salud y desarrollo local en la UTPL, y Diplomado Superior en Políticas en Salud en la USFQ.

Actividades: es actualmente Presidenta de la Sociedad Ecuatoriana de Ciencias de la Alimentación y Nutrición, SECIAN, Ecuador.



Publicaciones más relevantes:

1. Rodríguez, A; Hamer, D; Rivera, J; Acosta M; Naranjo C; Salgado G; Gordillo, M; Legísamo J; Cabezas M; Gomez D; Fuenmayor G; Fátima E; Guamán G, Estrella B; Sempértegui F. .Effects of moderate doses of vitamin A as an adjunct to the treatment of pneumonia in underweight and normal-weight children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am. J Clin Nutr 2005. American Society for Nutrition
2. David H Hamer, Fernando Sempértegui, Bertha Estrella, Katherine L. Tucker, Alicia Rodríguez, Josefina Egas, Gerard E. Dallal, Jacob Selhub, Jeffrey K. Griffiths, Simin Nikbin Meydani. Micronutrient Deficiencies Are Associated with Impaired Immune Response and Higher Burden of Respiratory Infections in Elderly Ecuadorians. Journal of Nutrition, 2008: 173:119
3. Chesa K Lutter, Alicia Rodríguez, Guillermo Fuenmayor, Luz; Avila, Fernando Sempértegui. and Jessica Escobar Growth and Micronutrient Status in Children Receiving a Fortified Complementary Food. Journal of Nutrition. 2007: 379 – 387

Contacto: arcazar27@yahoo.es

Sobre el autor

Marcelo Chiriboga Urquiza

Filiación: es Profesor Titular de la FCM de la Universidad Central del Ecuador.

Formación: es especialista en Patología y Laboratorio Clínico, y un posgrado en Gerencia en Salud y desarrollo local de la UTPL. Cursa el Doctorado en Educación Superior en la Universidad Nacional del Rosario en Argentina.



Publicaciones más relevantes:

1. Sánchez-Gómez A, Chiriboga M, et al. HIV and syphilis infection in pregnant women in Ecuador: prevalence and characteristics of antenatal care. *Sex Transm Infect.* 2014 Feb;90(1):70-5
2. Jacobson JO, Chiriboga M, A continuing HIV epidemic and differential patterns of HIV-STI-risk among MSM in Quito, Ecuador: an urgent need to scale up HIV testing and prevention. *AIDS Behav.* 2014 Jan;18(1):88-98.
3. Sarampión importado en Ecuador: reporte de la investigación, *Boletín Epidemiológico del Ministerio de Salud Pública*, No. 54.

Glosario

Abacavir: medicina antiviral que previene que el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se multiplique en el cuerpo, además de aplicarse en su tratamiento. Esta medicina es para los adultos y niños que tienen al menos 3 meses de edad. Abacavir no es una cura para el VIH o SIDA.

Abiraterona: se utiliza en combinación con otro medicamento (prednisona) para tratar el cáncer de próstata. La abiraterona pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la biosíntesis de andrógenos. Esta actúa disminuyendo la cantidad de determinadas hormonas en el cuerpo.

Adalimumab: medicamento que reduce el efecto de una sustancia inflamatoria en el cuerpo. Se usa para el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, psoriasis en placas, y una condición crónica de la piel llamada hidradenitis supurativa. También se aplica en el tratamiento de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, después de que otras medicinas no hayan controlado los síntomas.

Albúmina: proteína presente en la sangre y producida por el hígado, está encargada de la buena distribución de los líquidos entre las diferentes estructuras: vasos sanguíneos, tejidos y el espacio que los separa, llamado fluido intersticial. Transporta hormonas como la bilirrubina y ácidos grasos. Sirve para asegurar el paso de la sangre hacia las células.

Alógeno: se dice de los individuos, tejidos, células, etc., de la misma especie pero con diferencias antigénicas. Se denomina a aquello que es tomado de diferentes individuos de la misma especie. También se llama alógeno.

Anafilaxis: reacción alérgica severa que puede poner en riesgo la vida, ocurre a los pocos minutos de exposición a una sustancia causante de alergia (alérgeno). También se la denomina shock anafiláctico.

Angiogénesis: formación de nuevos vasos sanguíneos o neovascularización. Normal en el marco del desarrollo del embrión, en los procesos de cicatrización y en el ciclo reproductor femenino, muy importante en la formación de metástasis y en el desarrollo del cáncer ya que «alimenta» las células cancerígenas y permite su diseminación por todo el cuerpo.

Antígeno: moléculas reconocidas como extrañas a un organismo y pueden aparecer durante una contaminación por una infección viral, fúngica, bacteriana, un tóxico o por una enfermedad como el cáncer. Los antígenos son también responsables de las reacciones alérgicas.

Antraciclinas: tipo de antibiótico proveniente de bacterias denominadas Streptomyces. Las antraciclinas se usan para tratar muchos tipos de cánceres, dañan el ADN de las células cancerosas provocándoles la muerte. La daunorrubicina, la doxorubicina y la epirubicina son antraciclinas.

Apoptosis: o muerte celular programada, es el proceso en el que las células innecesarias se autodestruyen bajo el impulso de una señal o fenómeno natural programado genéticamente. El equilibrio estricto entre la apoptosis y la producción de nuevas células previene la proliferación celular desmedida y el posible origen de cáncer. La apoptosis se distingue de la necrosis, que es una muerte celular patológica.

Autólogo: se refiere a los elementos que constituyen el cuerpo tales como las células o los tejidos, que son propios de un individuo. Se denomina trasplante autólogo, cuando se extrae una parte de un individuo para injertarla en otra parte de su cuerpo. El cuerpo reconoce el injerto como algo propio y su reacción es positiva.

Bevacizumab: medicamento usado solo o con otros fármacos para tratar ciertos tipos de cáncer de cuello uterino, colorrectal, de pulmón, riñón, ovario, trompas de Falopio, el cáncer primario del peritoneo y el glioblastoma (un tipo de cáncer de cerebro). Puede prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos que los tumores necesitan para crecer. Es un tipo de antiangiogénico y un anticuerpo monoclonal. También se llama Avastin.

Bioequivalencia: equivalencia en la fracción de fármaco que llega a la circulación general tras la administración de dos formulaciones distintas de un medicamento. Los estudios de bioequivalencia se utilizan como herramienta para demostrar que un medicamento genérico tiene la misma eficacia terapéutica que el medicamento de referencia.

Biofarmacéutico: perteneciente a la Biofarmacia. Estudia los distintos factores y características que influyen sobre la reabsorción de los medicamentos en el organismo con el fin de obtener el mejor efecto terapéutico, es decir, presentarlo bajo la forma farmacéutica más eficaz.

Biomarcadores: o marcadores biológicos, son elementos que permiten detectar, diagnosticar y evaluar la respuesta o la tolerancia a un tratamiento o medicamento. La glucemia es un biomarcador que permite caracterizar la diabetes y, por ende, evaluar la eficacia de las terapias antidiabéticas.

Biorreactores: recipientes o sistemas que mantienen un ambiente biológicamente activo. En algunos casos, se lleva a cabo un proceso químico que involucra organismos o sustancias bioquímicamente activas. Se emplean además como dispositivos para hacer crecer células o tejidos en operaciones de cultivo (ingeniería de tejidos). Este proceso puede ser aeróbico o anaerobio.

Biosimilaridad: características que hacen a un medicamento biológico similar a otro ya existente. Se entiende por medicamento biológico el que contiene uno o más principios activos sintetizados o derivados de una fuente biológica (fluidos o tejidos humanos o animales; microorganismos), pueden ser producidos directamente por el organismo vivo y por biosíntesis en células vegetales, animales, bacterias, levaduras y virus.

Bioterapéutico: correspondiente al tratamiento (inmunoterapéutico, génico o dirigido) para el que se usan sustancias elaboradas por organismos vivos para tratar enfermedades. El cuerpo puede elaborar estas sustancias de forma natural o se pueden producir en un laboratorio. estimulan o inhiben el sistema inmunitario para ayudar al cuerpo a combatir el cáncer, las infecciones y otras enfermedades.

Braquiterapia: o radiación interna, la cual usa una fuente radiactiva que se coloca dentro del cuerpo en o cerca de un tumor para poder tratarlo. Los tipos principales de braquiterapia son la radiación intracavitaria e intersticial. Ambos métodos usan implantes radiactivos, como píldoras, semillas, cintas, alambres, agujas, cápsulas, pequeños globos o tubos con radiación.

Certolizumab: medicamento que reduce los efectos de una sustancia química en el cuerpo que causa inflamación. Certolizumab se usa para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y en el tratamiento de artritis reumatoide moderada a severa en los adultos.

Ciclofosfamida: fármaco antineoplásico que también tiene propiedades inmunosupresoras. Perteneció a la familia de los fármacos alquilantes entre los que se encuentran el busulfán, clorambucil y melfalan. Al reaccionar con el ADN, los agentes alquilantes forman puentes que impiden la duplicación del mismo y provocan la muerte de la célula.

Ciclooxigenasa: enzima que acelera la formación de sustancias que causan inflamación y dolor. Puede hacer crecer las células tumorales. Algunos tumores tienen concentraciones altas de ciclooxigenasa y, al bloquear su actividad, se puede reducir el crecimiento del tumor. También se llama COX y prostaglandina-endoperoxido sintasa. Puede ser inhibida por aspirina o ibuprofeno.

Citokina: citoquina o citocina- glicoproteínas compuestas por glúcidos y proteínas. Producidos de forma natural por glóbulos blancos de la sangre y capaces de comunicarse entre ellos para generar reacciones globales. Actúan contra los fenómenos inflamatorios en defensa del organismo, autorizan la especialización de las células a partir de una célula madre y se utilizan terapéuticamente para tratar infecciones, enfermedades autoinmunes o cánceres.

Citosinas: uno de los cinco compuestos químicos que las células usan para elaborar los elementos fundamentales del ADN y el ARN. Es un tipo de pirimidina. Las otras cuatro bases son la adenina, la guanina, la timina y el uracilo.

Clústers: moléculas de superficie celular que identifican una estirpe o un estadio de diferenciación. Tiene una estructura definida y es reconocida por un grupo (en inglés, cluster) de anticuerpos monoclonales. CD son las iniciales de clusters of differentiation, en español, grupos de diferenciación.

Corticoespinal: que procede o se destina a la vía corticoespinal o sistema piramidal, formado por las vías del Sistema Nervioso Central encargadas de llevar los impulsos nerviosos desde la corteza cerebral motora hasta las motoneuronas alfa de las astas ventrales de la médula espinal.

Corticosteroide: tipo de hormonas denominadas esteroides, que se producen en las glándulas suprarrenales. Sus formas sintéticas o semisintéticas se usan por su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor en el tratamiento de diferentes patologías: enfermedades respiratorias, oftalmológicas, respiratorias, reumáticas, etc., así como en el trasplante de órganos para evitar el rechazo.

Denaturación: pérdida de la estructura tridimensional de las moléculas por rotura de enlaces débiles. Modificar o cambiar las condiciones y propiedades de algo, adulterar, corromper o desvirtuarlo.

Denosumab: El denosumab es un anticuerpo monoclonal producido en una línea celular de mamíferos (Hamster chino) mediante tecnología del ADN recombinante. Se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas y en los hombres en el tratamiento de pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.

Desmielinizante: relativo a las enfermedades en las que el proceso patogénico principal está dirigido contra la mielina normal. Cuando la patogenia de la enfermedad es una formación inadecuada de la mielina se habla de enfermedades desmielinizantes. Ejemplo de enfermedad desmielinizante es la esclerosis múltiple, causante frecuente de discapacidad neurológica en adultos jóvenes por alteración de la mielina en el sistema nervioso central.

Dexclorfeniramina: bloqueador de los receptores H1 de histamina del tracto digestivo, útero, grandes vasos y músculos lisos de los bronquios. Suprime la formación de edema, constricción y prurito que resultan de la acción de la histamina. Los efectos anticolinérgicos son moderados.

Difenhidramina: medicamento antihistamínico, sedante e hipnótico perteneciente al grupo de las etanolaminas. Este medicamento puede ser usado también en el tratamiento de los efectos secundarios de los antipsicóticos.

Distrofina: proteína que se encuentra en el interior de las células de la corteza cerebelosa, de la retina y de las fibras musculares que aseguran la arquitectura celular. A la distrofina la lleva un gen que se encuentra en el cromosoma X. En caso de mutación de este gen se puede observar miopatías que afectan más a los niños que a las niñas, la masa muscular se atrofia progresivamente.

Docetaxel: medicamento para el cáncer que interfiere con el crecimiento y propagación de las células cancerosas en el cuerpo. Docetaxel se usa para el tratamiento de cánceres de mama, el pulmón, la próstata, el estómago, la cabeza y el cuello.

Enzalutamida: terapia dirigida. Este medicamento se clasifica como un «antiandrógeno». Usado en tratamientos de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (cáncer de próstata resistente a tratamientos médicos o quirúrgicos que reducen la producción de testosterona) en pacientes que han recibido anteriormente tratamiento con docetaxel.

Enzimas endonucleasas: enzimas pertenecientes a la clase hidrolasas, que catalizan la escisión de enlaces 5'-3' fosfodiéster en los ácidos nucleicos, en posiciones interiores de la cadena polinucleotídica. Un tipo muy importante de estas enzimas son las denominadas endonucleasas de restricción, que se unen a la doble cadena de ADN, son capaces de reconocer en ella una secuencia específica de nucleótidos, y la rompen por ese sitio o cerca de él.

Epirubicina: fármaco de quimioterapia anticanceroso («antineoplásico» o «citotóxico»). Se utiliza para tratar el cáncer de mama y como tratamiento adyuvante en mujeres que se han sometido a cirugía, con afectación de los nódulos linfáticos.

Epítipo: determinante antigénico que produce la reacción específica a través de una inmunoglobulina. Está formado por un grupo de aminoácidos presentes en la superficie del antígeno.

Epítipo: o determinante antigénico, corresponde a la parte específica del antígeno que es reconocida por el parátipo. El parátipo designa la zona del anticuerpo cuya función es reconocer el antígeno. Cada antígeno viene determinado por sus epítipos.

Eritropoyéticos: que cumple o interviene en el proceso de eritropoyesis, que es la formación de nuevos glóbulos rojos o eritrocitos. Se realiza en la médula ósea y está regulado por la hormona eritropoyetina. A partir de células madre de la médula ósea se forman los proeritroblastos, unas células de gran tamaño y núcleo voluminoso. De ellas derivan los eritroblastos, que en sucesivas divisiones acaban perdiendo el núcleo hasta formar reticulocitos.

Espectrometría: técnica espectroscópica para tasar la concentración o la cantidad de especies determinadas mediante un espectrómetro o espectrógrafo. La espectrometría de masas es una técnica experimental que permite la medición de iones derivados de moléculas. Resulta una herramienta muy útil para el diagnóstico, la detección temprana y comprensión de enfermedades como cáncer, Parkinson o trastornos neuropsiquiátricos y el diseño de nuevos fármacos.

Espondiloartropatía: familia de enfermedades inflamatorias articulares de la columna vertebral, especialmente las sacroilíacas (sacroileítis), donde los tendones o ligamentos se anclan al hueso (entesitis) y la asociación al antígeno de histocompatibilidad B-27 (HLA-B27 +). Incluyen enfermedades como: espondilitis anquilosante, artritis reactivas, síndrome de Reiter, artropatía psoriásica, artropatías asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn).

Estatinas: cualquier medicamento de un grupo que disminuye la cantidad de colesterol y ciertas grasas en la sangre. Los medicamentos con estatina están en estudio para la prevención y el tratamiento del cáncer.

Etanercept: proteína dimérica de fusión que se une específicamente al factor de necrosis tumoral (TNF) bloqueando su interacción con los receptores al TNF de la superficie de la célula. El TNF es una citokina natural implicada en numerosas respuestas inflamatorias e inmunológicas.

Etoricoxib: fármaco anti-inflamatorio no esteroídico e inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 que se administra por vía oral. El etoricoxib está indicado para el tratamiento sintomático de las osteoartritis, artritis reumatoide y dolor e inflamación asociados e la artritis gotosa aguda.

Farmacocinético: relativo al proceso o estudio de las acciones de una sustancia activa contenida en un medicamento sobre el organismo una vez se ha ingerido o administrado, dicho proceso se denomina farmacocinética y se puede designar también con el signo ADME: absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Farmacodinámica: o farmacodinamia, es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción, además de la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo.

Farmacovigilancia: actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos derivados del uso de los medicamentos, con el fin de mantener favorable la relación entre sus beneficios y sus riesgos.

Feasible: factible, realizable, práctico, aplicable.

Fluopirimidina: antimetabolito, medicamento usado para el tratamiento de cáncer. Tipos de fluopirimidina son: la capecitabina, floxuridina y fluorouracilo (5-FU).

Fluorouracilo: medicamento que se usa para tratar cánceres de mama, colon, recto, estómago y páncreas. El fluorouracilo está bajo estudio para tratar otras enfermedades y tipos de cáncer. Impide que las células elaboren ADN y puede destruir células cancerosas. El fluorouracilo es un tipo de antimetabolito. También se llama 5-fluorouracilo, 5-FU, Carac, Efudex, Fluoroplex, y Tolak.

Fosforilación: proceso mediante el cual se agrega un grupo de fosfato a una molécula, como un azúcar o una proteína.

Glicanos: tipos de moléculas de carbohidrato (azúcar) unidos a las proteínas de las células. Las proteínas con moléculas de carbohidrato se llaman glucoproteínas. El análisis de glicanos está en estudio para determinar si las glucoproteínas de las células cancerosas se pueden usar como marcadores biológicos para el cáncer.

Glicosilación: proceso por el cual las proteínas se unen covalentemente a oligosacáridos. Tiene lugar en el retículo endoplasmático y en el aparato de Golgi en donde se modifican proteínas y lípidos (grasas) que han sido sintetizados previamente tanto en el retículo endoplasmático rugoso como en el liso y los etiqueta para enviarlos a donde corresponda, fuera o dentro de la célula.

Golimumab: medicamento, anticuerpo monoclonal IgG1k humano producido en una línea celular de hibridoma murino mediante la tecnología de DNA recombinante. Se utiliza sólo o en combinación con metotrexato en el tratamiento de enfermedades inflamatorias autoinmunes.

Hibridoma: célula híbrida cultivable in vitro, de forma indefinida, obtenida por la fusión in vitro de células plasmáticas tumorales de mieloma, con células normales productoras de anticuerpos (linfocitos B), obtenidas de animales, previamente inmunizados, contra un determinado antígeno. Posee la capacidad de multiplicarse in vitro de manera indefinida y de poder producir grandes cantidades de anticuerpos monoclonales, que pueden ser empleados con fines diagnósticos o terapéuticos.

Hipertrigliceridemia: exceso de triglicéridos en la sangre. Los triglicéridos son sustancias grasas en la sangre y en el organismo que obtienen su nombre por su estructura química. El hígado produce triglicéridos que en valores adicionales se puede transformar en colesterol

Hipopotasemia: Concentración de potasio demasiado baja en la sangre. Las causas son muy diversas, e incluyen vómitos, diarrea, trastornos de las glándulas suprarrenales o ingesta de diuréticos. La hipopotasemia provoca que los músculos se debiliten, experimenten calambres o sacudidas o incluso se paralicen, además de dar lugar a arritmias. El diagnóstico se basa en análisis de sangre.

Infliximab: anticuerpo monoclonal quimérico aprobado para ser utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), el Infliximab, esta compuesto por las regiones humanas constantes y las variables murinas. También es el primer fármaco que inhibe específicamente la actividad del TNF.

Inmunogenicidad: respuesta inmunitaria específica inducida por sustancias denominadas inmunógenos (proteínas y polisacáridos). En la inmunogenicidad, el elemento en cuestión debe ser reconocido como extraño al organismo, tener un elevado peso molecular y presentar un grado mínimo de complejidad bioquímica.

Inmunogénico: que provoca o estimula una reacción en el sistema inmunitario, incluye la producción de anticuerpos y/o una respuesta celular.

Inmunoglobulina: proteína elaborada con células B y células plasmáticas (tipo de glóbulo blanco) que ayuda al cuerpo a combatir infecciones, se puede encontrar en cantidades más altas que lo normal en pacientes con ciertas afecciones o ciertos tipos de cáncer, como el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström.

Inmunopatología: estudio de la forma como actúa el sistema inmunitario con el objetivo de determinar las causas de las diferentes enfermedades inmunitarias que existen para encontrar un tratamiento eficaz, dichas patologías comprenden: las alergias, las enfermedades auto-inmunes y todas las patologías que provocan una destrucción de las células del sistema inmunitario como el SIDA, los linfomas (cánceres del sistema linfático) y las leucemias (cánceres de la médula ósea).

Inoculación: procedimiento en el cual, de forma voluntaria, se pone al organismo en contacto con un agente infeccioso con el objetivo de favorecer el desarrollo de anticuerpos. El objetivo de la inoculación es únicamente terapéutico. La vacunación deriva también de la inoculación.

Interleuquina: Factor protéico producido por linfocitos, monocitos y otros tipos celulares (citoquinas), como respuesta a un estímulo antigénico y que presenta múltiples funciones biológicas.

Ipilimumab: anticuerpo monoclonal utilizado para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o no resecable. Ipilimumab es el nombre genérico del fármaco de quimioterapia Yervoy.

Isoformas: versión de una proteína con pequeñas diferencias en su forma. Se pueden producir diferentes formas de una proteína a partir de genes diferentes pero relacionados entre sí, o pueden derivarse del mismo gen por empalme alternativo.

Lamivudina: medicamento indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de adultos y niños mayores de 3 meses de edad infectados por el VIH y la hepatitis B.

Lapatinib: fármaco de terapia dirigida. Está clasificado como un inhibidor de la transducción de señales: tirosina quinasa, receptores del factor de crecimiento epidérmico y del receptor 2 para factor humano de crecimiento epidérmico (HER2). Tratamiento para pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico HER-2 positivo.

Leucoforesis: Técnica de separación de los leucocitos por electroforesis para su identificación y valoración de su proporción.

Ligasa: enzima encargada de designar una proteína cuya función es reparar las hebras de ADN mediante la creación de enlaces covalentes (enlaces entre dos átomos). Está formada por un lugar de reconocimiento de las moléculas y por un sitio activo y que garantizan la reacción enzimática.

Linfoma anaplásico: tipo de linfoma no Hodgkin dinámico (de crecimiento rápido) que, por lo general, es de células de tipo T. Las células cancerosas pueden aparecer en los ganglios linfáticos, la piel, los huesos, los tejidos blandos, los pulmones o el hígado. También se llama LACG.

Lupus Eritematoso: o LES, es una enfermedad autoinmunitaria. En esta enfermedad el sistema inmunitario del cuerpo ataca por error el tejido sano. Éste puede afectar la piel, las articulaciones, los riñones, el cerebro y otros órganos.

Mapeo peptídico: análisis de péptidos generados por la digestión o fragmentación de una proteína o mezcla de proteínas, mediante electroforesis, cromatografía o espectrometría de masas. Las huellas del péptido se analizan para la identificación de proteínas, polimorfismo genético, patrones de expresión genética y de diagnóstico de enfermedades.

Metabolito: sustancia que el cuerpo elabora o usa cuando descompone los alimentos, medicamentos, sustancias químicas o su propio tejido, este proceso, que se llama metabolismo, produce energía y los materiales necesarios para el crecimiento, la reproducción y el mantenimiento de la salud. También ayuda a eliminar las sustancias tóxicas.

Metastásico: relacionado con la metástasis, que es la diseminación del cáncer desde el sitio primario (el lugar donde empezó) hasta otras partes del cuerpo.

Micofenolato: medicamento que se usa para tratar la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) después de trasplantes de órganos. Micofenolato o Micofenolato mofetil es un tipo de inmunosupresor. También se llama CellCept.

Monoclonal: molécula que se dirige específicamente contra otra molécula, el antígeno. Se denomina monoclonal cuando se produce de forma industrial por una sola línea de células (el clon). Un anticuerpo monoclonal se usa para tratar algunos tipos de cáncer o para transportar medicamentos, toxinas o materiales radiactivos directamente hasta las células cancerosas.

Murinos: que corresponden al uso de cepas especiales de ratones para estudiar una enfermedad o afección humana, la manera de prevenirla y tratarla.

Neoplasia: formación patológica de un tejido, cuyos elementos componentes sustituirán a los de los tejidos normales por multiplicación abundante de las células, ya sea en un órgano o en un tejido, que deviene en la formación de un neoplasma y posteriormente en tumor, pudiendo ser benigno o maligno, aunque, puede suceder que algunos neoplasmas no produzcan tumores, tal es el caso de la leucemia y de la neoplasia cervical intraepitelial.

Oligonucleótido: secuencia lineal de nucleótidos, unidos por enlaces fosfodiéster, habitualmente no mayor de 50 nucleótidos, usados en la investigación, pruebas genéticas y medicina legal.

Oligosacáridos: moléculas que resultan de la unión de varios monosacáridos (entre dos y diez) mediante un enlace glucosídico. Según el número de unidades glucídicas que los compongan, se denominan disacáridos, trisacáridos, etc.

Oncohematológico: estudio e investigación correspondiente a la parte de la Hematología relacionada con los procesos oncológicos que se originan en los órganos encargados de formar la sangre y en los ganglios linfáticos.

Paclitaxel: fármaco de quimioterapia anticanceroso («antineoplásico» o «citotóxico») clasificado como un «alcaloide vegetal», «taxano» y un «agente antimicrotubular». Se utiliza para el tratamiento del cáncer de mama, ovario, pulmón, vejiga, próstata, melanoma, esófago y también de otros tipos de tumores cancerosos sólidos. Además ha sido utilizado en el sarcoma de Kaposi.

Panitumumab: anticuerpo monoclonal e inhibidor de la señal de transducción al unirse a los receptores del factor de crecimiento epidérmico. Se utiliza para tratar el cáncer colorrectal, cánceres de colon que evidencian EGFR y enfermedades que han empeorado durante o después de regímenes de quimioterapia con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

Pegilación: proceso en el que la semivida de eliminación de proteínas se puede aumentar modificando su estructura química. Una de estas modificaciones es la conjugación con polietilenglicol (PEG), conocida como pegilación. Esta técnica se aplica con interferones y factores de crecimiento.

Pembrolizumab: nombre genérico del fármaco de quimioterapia Keytruda. Se utiliza en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o no removible y evolución de la enfermedad después de haber recibido tratamiento con ipilimumab y, de ser positivo a la mutación V6000 del gen BRAF, un inhibidor de BRAF.

Pertuzumab: nombre genérico del fármaco de quimioterapia Perjeta. Es un fármaco de quimioterapia anticanceroso (antineoplásico o citotóxico) y se clasifica como un agente antineoplásico y un “anticuerpo monoclonal.

Pivotal: estudio primario, ensayo de registro. Un ensayo clínico pivotal es el que ha conducido a la aprobación de un medicamento por la agencia reguladora y es la base de la ficha técnica.

Plásmidos: fragmento circular de DNA extracromosomal, capaz de una replicación autónoma y que codifica funciones no esenciales para la célula. La información que codifican incluye la resistencia a los antibióticos, metales pesados y la expresión de exotoxinas y otros factores de virulencia bacteriana. La mayoría son moléculas circulares covalentemente cerradas. En una misma célula pueden coexistir más de un tipo de plásmidos con diferente modo de replicación.

Policlonal: relativo, perteneciente a o que designa un grupo de células u organismos idénticos procedentes de varias células idénticas, o que designa varios grupos de células u organismos idénticos (clones) obtenidos a partir de una sola célula.

Prednisona: medicamento para el tratamiento de síntomas producidos por el bajo nivel de corticosteroides y otras condiciones que incluyen ciertos tipos de artritis; reacciones alérgicas graves; esclerosis múltiple, lupus y ciertas condiciones que afectan los pulmones, piel, ojos, riñones, sangre, tiroides, estómago e intestinos.

Prostatectomía: intervención quirúrgica para extraer la totalidad o parte de la glándula prostática (próstata).

Ramcicrumab: anticuerpo monoclonal totalmente humano (IgG1) desarrollado para el tratamiento de tumores sólidos. Está dirigido contra el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 2 (VEGFR2). Indicado para el tratamiento del cáncer gástrico.

Randomizar: se refiere a aplicar el procedimiento de randomización para la asignación, en los ensayos clínicos, de unidades de tratamiento (pacientes) a tratamientos alternativos. Su propósito es posibilitar las comparaciones en los grupos de asignación de los tratamientos permitiendo enmascarar a los pacientes en la asignación del mismo, antes del inicio del ensayo clínico, de forma que no se sepa ni quiénes son los pacientes, ni en qué orden aparecen, ni qué tratamiento se les asigna.

Ritonavir: antirretroviral, inhibidor péptido-mimético de las aspartil proteasas de VIH-1 y VIH-2, que las torna incapaces de procesar el precursor de poliproteína gag-pol, lo que lleva a la producción de partículas de VIH con morfología inmadura, incapaces de reinfectar.

Rituximab: anticuerpo monoclonal utilizado como tratamiento de determinado tipo de linfoma no Hodgkin. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo de células de mamífero en suspensión (ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad e intercambio iónico, incluyendo inactivaciones virales específicas y procedimientos de eliminación.

Serositis: se refiere a la inflamación de los tejidos serosos del cuerpo, los tejidos que rodean los pulmones (pleura), corazón (pericardio), y la capa interior del abdomen (peritoneo) y de los órganos dentro de él.

Sipuleucel-T: medicamento que se usa para tratar el cáncer de próstata diseminado. Se elabora con células del sistema inmunitario de un paciente de cáncer de próstata. Cuando las células se reinyectan al paciente pueden destruir células del cáncer de próstata. El sipuleucel-T es un tipo de vacuna y un tipo de inmunoterapia celular adoptiva. También se llama APC8015 y Provenge.

Somatotropina: llamada la hormona del crecimiento, participa en el crecimiento y equilibrio de los diferentes metabolismos. La somatotropina es secretada por las células somatotropas de la antehipofisis cuando la persona padece estrés, tiene sueño, practica un deporte o su organismo trata la glucosa.

Stroke: o embolia cerebral, es una enfermedad provocada por el bloqueo parcial o total, súbito y brusco de la sangre al cerebro, lo que ocasiona un infarto cerebral. El problema se puede deber a la presencia de tapones de coágulos o grasa en las arterias y venas cerebrales o a la ruptura de vasos sanguíneos que ocasionan derrames cerebrales.

Sunitinib: tipo de terapia dirigida. Esto significa que trabaja dirigiéndose a algo específico en las células del cáncer, por lo tanto disminuyendo los efectos secundarios causados por el daño a las células sanas, trabaja apuntando e inhibiendo varios receptores del quinase quitando la fuente de alimentos del tumor.

Taxano: medicamento que impide el crecimiento celular al detener la mitosis (división celular). Se usan para tratar el cáncer. Un taxano es un tipo de inhibidor mitótico y un tipo de antimicrotúbulo.

Traduccional: relativo al proceso de traducción o síntesis de proteínas que tiene lugar en los ribosomas del citoplasma. Los aminoácidos son transportados por el ARN de transferencia, específico para cada uno de ellos, y son llevados hasta el ARN mensajero, dónde se aparean el codón de éste y el anticodón del ARN de transferencia, por complementariedad de bases, y de ésta forma se sitúan en la posición que les corresponde.

Transfección: técnica empleada para introducir fragmentos de ADN adicional en células de mamíferos. El vehículo que transporta el nuevo ADN es un virus capaz de infectar a la célula. La información genética del virus es modificada previamente, sustituyendo genes que codifican proteínas implicadas en la virulencia y en la replicación del virus por genes de interés que se desea insertar en el sujeto.

Trastuzumab: medicamento que se usa para tratar el cáncer de mama positivo al HER2 (expresa el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano). También se usa con otros medicamentos para tratar el cáncer de estómago positivo al HER2. El trastuzumab se une al HER2 en la superficie de las células cancerosas y puede destruirlas. Es un tipo de anticuerpo monoclonal. También se llama Herceptin.

Triptasa: proteasa neutra sintetizada por los mastocitos, que se libera durante las reacciones alérgicas. Su determinación en la sangre u orina es utilizada para establecer la posible existencia de reacciones alérgicas por la activación de mastocitos.

Unidades monoméricas: parte de los alfa aminoácidos (grupo de amino representado químicamente como NH₂ unido a un átomo de carbono central o alfa) y la unión entre ellos se hace a través de un enlace peptídico o amídico.

Vasculitis: inflamación de los vasos sanguíneos que ocurre cuando el sistema inmunitario del cuerpo ataca a los vasos sanguíneos por equivocación. Puede darse por una infección, una medicina u otra enfermedad. La causa es a menudo desconocida.

**Este libro
se terminó de imprimir
en los talleres de Litocolor
en abril del 2017.
Se hizo un tiraje de 500 ejemplares
Quit, Ecuador.**

Este libro reúne una serie de ensayos sobre Medicamentos Biológicos, introducidos en el mercado farmacéutico como una nueva alternativa terapéutica en especial en patologías crónicas.

Los capítulos 1 al 9 comprenden temas como una visión a la era de los medicamentos biológicos y de la biotecnología, ¿qué significa biosimilaridad?, buenas prácticas de manufactura en el desarrollo de estos medicamentos, consideraciones clínicas en la terapia con biológicos y biosimilares, fármaco-vigilancia, ensayos clínicos, el uso en enfermedades autoinmunes y en los cánceres más prevalentes, la medicina de precisión, la fármaco-genómica y las variaciones étnicas poblacionales, y el uso y desarrollo de medicamentos biológicos.

Los capítulos 10 al 16 analizan temas de regulación tales como la legislación sobre acceso a medicamentos en Ecuador, la política pública, los bioterapéuticos y la industria farmacéutica ecuatoriana, la propiedad intelectual, la revisión normativa de las pruebas de biosimilaridad, la salud pública y el uso de estos en el cáncer.

