

# Boletín Farmacológico

Volumen 3, Número 2 / Diciembre 2012

## El desafío de los medicamentos biológicos en Uruguay

*MSc, Dra. Ana Pérez, MSc. Q.F. Nicolás González Vacarezza.*

**División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.**

### INTRODUCCIÓN

En esta publicación se introducen algunos conceptos básicos que surgen desde la perspectiva del rol rector del Ministerio de Salud Pública (MSP) en relación a los medicamentos biológicos, que resulta uno de los temas de relevancia dentro de la disciplina Salud Pública en la medida que enfrentan el derecho a la salud con aspectos económicos y de acceso. Esta situación se agudiza por la creciente prevalencia de las enfermedades crónicas como consecuencia del envejecimiento poblacional, de forma tal que cada vez resulta más numerosa la población candidata a recibir este tipo de tratamiento.

### ALGUNOS CONCEPTOS BÁSICOS

Previo a discutir las implicancias de estos medicamentos en el Sistema de Salud, es necesario explicitar algunas definiciones que permitan comprender el tema con mayor claridad conceptual. Los medicamentos biológicos son definidos como aquellos elaborados a partir de organismos vivos o tejidos (algunas vacunas, sueros, hemoderivados, etc.). Dentro de este tipo de medicamentos se encuentran los biotecnológicos los cuales son producidos a partir de técnicas de biotecnología (ADN recombinante, expresión génica controlada, métodos basados en anticuerpos, etc.) . Propiedad intelectual. Al igual que los fármacos producidos por síntesis química, los biológicos tienen están comprendidos en el sistema de patentes, por lo que cuentan con un periodo de protección que puede variar para diferentes países, en el cual la comercialización es exclusiva (<http://www.wipo.int/patentscope/en/>).

Medicamentos biosimilares. En la medida que vence la patente de los medicamentos originales comienzan a surgir los similares, siendo necesario garantizar con cierta seguridad que éstos últimos serán equivalentes en seguridad y eficacia respecto a los innovadores.

Para los medicamentos biológicos la evaluación de la equivalencia entre productos resulta más compleja que para los medicamentos conteniendo fármacos de síntesis, dado que no es suficiente comparar únicamente la farmacocinética de ambos productos. Esto se debe en parte a que los medicamentos biológicos generalmente son macromoléculas con estructura y disposición complejas, lo que limita las asunciones que validan la realización de estudios de bioequivalencia como única

herramienta para evaluar la equivalencia entre medicamentos.

La Agencia Europea de Medicamentos fue la pionera en publicar guías para evaluar, entre otros aspectos, la similaridad entre medicamentos biológicos. Estos criterios fueron posteriormente considerados por la Organización Mundial de la Salud para realizar las recomendaciones, donde fueron definidos los medicamentos biosimilares.

Particularmente, para demostrar la similaridad fue definido un ejercicio de comparabilidad que incluye varios ítems como: estructura, inmunogenicidad, otros ensayos in vitro, ensayos pre-clínicos, farmacocinética comparada, ensayos clínicos (equivalencia o no inferioridad), farmacovigilancia, entre otros.

En el ejercicio de comparabilidad es particularmente crítico desde la perspectiva de los costos de desarrollo de un medicamento biosimilar, el requerimiento de realizar uno o más ensayos clínicos de no inferioridad o equivalencia, respecto al medicamento original. Por otro lado, los avances tecnológicos recientes están permitiendo que las técnicas de caracterización de la molécula tengan cada vez mayor relevancia como principio fundamental para la evaluación. Finalmente, los países que tienen una normativa específica para el registro de estos productos, si bien cuentan con guías generales y específicas, plantean la necesidad de realizar una evaluación caso a caso en detrimento de una metodología general. Al igual que sucede con los medicamentos tradicionales, los requerimientos para el registro no logran caracterizar completamente el perfil de seguridad de cada producto, por tanto la farmacovigilancia es de gran relevancia. Para medicamentos biológicos, el seguimiento de resultados en seguridad luego de su comercialización es un aspecto crítico, dado que algunos fármacos pueden presentar eventos adversos significativos.

Las principales consecuencias directas de la aplicación de los criterios de la OMS para evaluar la equivalencia de estos medicamentos radica en:

- El costo del desarrollo de un medicamento biosimilar resulta prácticamente inaccesible para países no desarrollados, por tanto inhibe fuertemente el desarrollo de estos medicamentos.
- Genera fuerte dependencia de abastecimiento de medicamentos biológicos.
- Incrementa el gasto en medicamentos de este tipo, incluso con posibles implicancias en la sustentabilidad del Sistema de Salud.
- Desestimula la transferencia de tecnología a países no productores de estos medicamentos.
- Incrementa los estándares de calidad de los medicamentos biológicos similares.

## **ROL DEL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA**

Algunas de las áreas involucradas en esta temática en el MSP son el registro de medicamentos, el control de calidad, la farmacovigilancia y recientemente se agrega la evaluación en relación a su inclusión en el Formulario Terapéutico de Medicamentos.

En relación al registro de estos medicamentos, cabe destacar que si bien hasta el momento no existe una normativa específica que regule su evaluación y aprobación, progresivamente se van introduciendo nuevos conceptos en el análisis que efectúa el Sector de Evaluación del Departamento de Medicamentos.

En este sentido, el Instituto Pasteur de Montevideo (IPMON) juega un rol relevante por su capacidad de analizar los medicamentos biológicos en el momento del registro, así como de realizar el monitoreo, una vez comercializados. En consecuencia, la relación entre el IPMON y la Comisión Control de Calidad de Medicamentos (CCCM) resulta sinérgica en la complementación del monitoreo de calidad de todos los medicamentos disponibles en el país.

Paralelamente la farmacovigilancia de estos fármacos se plantea con énfasis creciente, estando los aspectos reglamentarios definidos a partir del año 1983. Su institucionalización se consolida a partir de 2006 con la creación Comité Nacional Asesor de Farmacovigilancia y la Unidad de Farmacovigilancia.

Las actividades fundamentales de la Unidad de Farmacovigilancia se centran en promover las notificaciones de eventos adversos, la recepción de notificaciones, la gestión de notificaciones (clasificación, imputabilidad, seguimiento, reporte internacional, retroalimentación a notificadores, etc.), la convocatoria a Nodos de Farmacovigilancia y el apoyo operativo del Comité Nacional Asesor ([http://www.msp.gub.uy/categoria\\_108\\_1\\_1.html](http://www.msp.gub.uy/categoria_108_1_1.html)). La situación de partida fue la de un subregistro muy importante en la notificación por parte de los servicios de salud, que tiende lentamente a mejorar a partir de las actividades desarrolladas. En relación a los medicamentos biológicos cabe destacar que el Fondo Nacional de Recursos (FNR) juega un rol privilegiado, en la medida que provee la mayoría de estos productos de alto costo y dispone de un equipo técnico calificado para realizar la farmacovigilancia de estos medicamentos.

## **FORMULARIO TERAPÉUTICO DE MEDICAMENTOS: NUEVOS DESAFÍOS**

### Aspectos generales

En el año 2002 se publica la primera edición del Formulario Modelo de la OMS por recomendación del Comité de Expertos de 1995.

Los objetivos planteados en ese momento fueron:

- Definición de medicamentos esenciales
- Prescripción costo-efectiva
- Mantener características locales e institucionales

- Estrategia de la OMS de definición de listados nacionales consolida la existencia en distintos países de Listas Positivas de Medicamentos.

La existencia de un FTM, su uso y utilidad está directamente vinculada con las características de organización del Sistema de Salud. En los países como el nuestro que han implementado un sistema único de salud (Canadá, Reino Unido, Brasil) su definición adquiere mayor relevancia que en otros contextos.

Relacionado a lo anterior, se destaca que la habilitación por las Autoridades Regulatorias de un producto no lo incorpora automáticamente al FTM.

En la medida que la definición de listas positivas de medicamentos se extiende en los distintos países, diferentes organizaciones se dedican al registro de medicamentos como, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT), la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA), etc.; y a la Evaluación de Tecnologías Sanitarias como el National Institute for Health of Clinical Excellence del Reino Unido (NICE), el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y en Servicios Sociales de Canadá (INESSS) entre otros.

Las Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) en forma resumida se fundamentan, entre otros conceptos, en argumentos como los siguientes:

- “En la ausencia de evidencia de superioridad en seguridad, eficacia u otro beneficio comparativo, no deberíamos exponer a los pacientes o promover o pagar por costosas nuevas drogas, cuyos riesgos son pobremente interpretados”.
- “...las Listas Positivas de Medicamentos pueden evaluar, educar y guiar la prescripción hacia las opciones más apropiadas, basadas en la evidencia, colaborando para dirigir el uso hacia las terapéuticas más eficaces, seguras y costo-efectivas, sirviendo como un filtro para proteger contra la protección dirigida por el marketing”

En Uruguay el Decreto 265/006 crea el FTM como una “Lista Positiva de Medicamentos de alto valor Terapéutico”, y asigna a la Comisión Asesora del Formulario Terapéutico Nacional la actualización y asesoramiento. Actualmente la Comisión se encuentra integrada por: Instituciones de Asistencia Médica Colectiva, Administración de los Servicios de Salud del Estado, Fondo Nacional de Recursos, Ministerio de Economía y Finanzas y Ministerio de Salud Pública. Este Decreto también prevé la evaluación económica de los fármacos de alto costo que se propongan incluir en el FTM (Decreto 4/010).

## **METODOLOGÍA DEFINIDA PARA LAS EVALUACIONES**

Los aspectos centrales que se instrumentan a partir del 2010 son:

- Definición de plazos, formatos de presentación y procedimientos. Delimitación y coordinación de áreas de responsabilidad de equipos técnicos del FNR y el MSP.
- Instalación del grupo técnico responsable de la realización de evaluaciones, integrado por 4 evaluadores y una supervisora científica.
- Consolidación del rol de la Secretaría Técnica del FTM.

Está planteado el rediseño y difusión del FTM existente, que contiene aproximadamente 50 fármacos biológicos en un total de 640.

En este sentido, se diseñó un Formulario de solicitud de incorporación en 2011 según las recomendaciones del MERCOSUR, que fue modificado en 2012 para introducir mejoras en el proceso ([http://www.msp.gub.uy/uc\\_6455\\_1.html](http://www.msp.gub.uy/uc_6455_1.html)).

En el 2012 se agregan preguntas tales como:

- Aporta una mejora terapéutica respecto a un fármaco ya incluido.
- Aporta una mejora terapéutica para una indicación no considerada hasta el momento en el FTM.
- Es una alternativa terapéutica equivalente a un fármaco ya incluido, y constituye una reducción de costos.
- Aporta una mejora terapéutica en pacientes que no responden al tratamiento con fármacos ya incluidos.
- Aporta una mejora terapéutica en una subpoblación de pacientes, respecto a un fármaco ya incluido (ej. pacientes con comorbilidades, etc.).

En el proceso de evaluación de medicamentos fueron definidos como de alto costo (en forma provisoria y hasta una nueva definición del mismo), aquellos que superan un valor límite de USD 10.590 a 15.885 (dólares americanos) por paciente por año o tratamiento, según los resultados de un estudio interno del Ministerio que evaluó el costo promedio de una muestra de medicamentos cubiertos por el FNR y los Prestadores Integrales. Para este grupo de medicamentos se realiza una revisión sistemática y meta-análisis de las principales variables de eficacia y seguridad, independientemente de la información presentada por el solicitante, siendo los resultados publicados como informes de acceso público disponibles en la página web del Ministerio.

Los principales pasos metodológicos son los siguientes:

- Identificación de revisiones Cochrane o revisiones de calidad evaluada. Actualización de revisión y meta-análisis.
- Realización de revisión y meta-análisis desde cero cuando es necesario (Ej: Bevacizumab para cáncer de pulmón).

- Revisión científica.
- Revisión clínica por expertos.

En caso de resultar favorable la evaluación clínica, se inicia la evaluación económica.

De los trece fármacos biológicos presentados para ingresar al FTM, once resultaron ser medicamentos de alto costo. Los medicamentos presentados en el 2011 fueron: abciximab, adalimumab, agalsidasa Alfa, bevacizumab, cetuximab (2 indicaciones), idursulfasa, factor VIII recombinante, mirena® (fue evaluado como un dispositivo), concentrado de complejo protrombínico, rituximab, tocilizumab y ustekinumab.

### **PERSPECTIVAS**

Las principales perspectivas del organismo rector están centradas en el fortalecimiento de los equipos técnicos que tienen a su cargo el registro de medicamentos biológicos, así como del equipo que tiene a su cargo el desarrollo de las evaluaciones de tecnologías.

En este sentido se han implementado instancias de capacitación en el exterior, en instituciones públicas de Brasil y España, y está previsto ampliar estas instancias a otros países. Esto supone mejorar las capacidades técnicas así como ajustar la metodología implantada y mejorar los tiempos de evaluación para cumplir con los plazos de registro y de actualización del FTM.

Desde el punto de vista de Políticas de Investigación se plantea promover la investigación sobre el impacto clínico y económico de la implantación del FTM. Finalmente, en lo que respecta a la capacidad de análisis de la estructura de las moléculas de los medicamentos biológicos, se plantea la reestructuración del vínculo entre el IPMON y el MSP con vistas a mejorar la complementación de servicios actual.

CONTACTO: Dra. Ana Pérez, Directora División Evaluación Sanitaria. Ministerio de Salud Pública. 18 de Julio 1892, 3er piso, oficina 304, CP 11200. Teléfono: 24028032. Fax: 24025836.