

Bogotá, 8 de Noviembre de 2013

Señores

Grupo Técnico Asesor de la Comisión Nacional Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos - CNPMDM

Bogotá

Asunto: Solicitud - Conformación Mercados Relevantes

Cordial saludo,

Nos permitimos presentar las siguientes solicitudes relacionadas con la conformación de los mercados relevantes propuesta por Ustedes y publicada en la página web del Ministerio de Salud y Protección social como *listado relevante*, en la semana del 14 de Octubre de 2013.

PRIMERA

Solicitamos sean establecidos dos sub-conjuntos dentro del mercado relevante identificado como Factor Anti-hemofílico, de la siguiente forma:

- A. Factor Anti -hemofílico derivado del plasma
- B. Factor Anti- hemofílico recombinante

1.1. MOTIVACIÓN:

El artículo 23 de la Circular 03 del 2013 establece las excepciones para la conformación de mercados relevantes de los medicamentos vendidos bajo fórmula médica y especialmente el literal C que indica: “*podrán pertenecer a mercados relevantes distintos, medicamentos que siendo de igual ATC5-FF y sustitutos terapéuticos entre sí, tengan particulares formas farmacéuticas y/o sistemas de administración que representan un aporte terapéutico en términos de costo-efectividad y/o bienestar para el paciente, que ameriten diferenciarlos de los demás medicamentos sustitutos del mismo ATC5-FF*”.

Considerando que los Factores Antihemofílicos derivados del plasma difieren ampliamente de los concentrados Antihemofílicos recombinantes por su proceso de manufactura, fuente o material inicial para su preparación, grado de seguridad y grado de pureza, reiteramos nuestra solicitud de conformar para ésta categoría un sub-conjunto dentro del mismo mercado relevante.

1.2 JUSTIFICACIÓN:

A continuación se presentan fuentes y argumentos que soportan la solicitud realizada:

I- Aplicación de la clasificación

- **La Federación Mundial de la Hemofilia, reconoce y clasifica los concentrados de FVIII en diferentes categorías.**

Las guías de la Federación Mundial de Hemofilia no expresan preferencia por un tipo de concentrado de factor (derivado del plasma o recombinante); claramente acepta y aborda cada uno de los subconjuntos de productos y recomienda que la decisión dentro de las diferentes clases de producto se realice de acuerdo a los criterios locales.

Esta misma organización en su última publicación de 2012 “registro de concentrados de factores de coagulación” agrupa los factores de coagulación de acuerdo a métodos de fraccionamiento, inactivación viral y grado de purificación.

Bajo estos parámetros se separan los concentrados de FVIII en las siguientes categorías¹:

- Concentrados de Factor VIII : realizados por precipitación (PPT), gel permeabilidad o cromatografía de intercambio iónico
 - Concentrados de Factor VIII: recombinante
 - Concentrados Factor VIII/Von Willebrand para el manejo de enfermedad de Von Willebrand
- **Guías de práctica clínica reconocen a Nivel Mundial**

Muchas guías de práctica clínica a nivel mundial reconocen que los argumentos de seguridad y transmisión de agentes infecciosos deben ser tenidos en cuenta al momento de iniciar tratamiento y recomiendan los *factores recombinantes* como el tratamiento de elección vs *los factores derivados plasmáticos* para manejo de pacientes hemofílicos.²

Major guidelines favour recombinant FVIII over plasma-derived concentrates.

Country	Recommendations
UK [40]	Advise recombinant products as treatment of choice, with plasma derived products when these are not available To reduce risk of viral infection, suggest selecting a recombinant concentrate manufactured with the least human or animal protein
Italy [46]	Recognise recombinant FVIII as the most technologically advanced product, but consider plasma-derived concentrates adequate as efficacy is equal and viral safety has reached a high degree PUPs must be, and HCV and HIV –ve patients should be, treated with recombinant products. Prophylaxis is the optimal therapeutic strategy
Sweden [50]	No specific product recommendation but advocate replacement in form of prophylaxis; primary prophylaxis for severe hemophiliacs; PUPs usually start on recombinant FVIII
Canada [51]	In general, rFVIII concentrate, which carries a substantially reduced risk of human viral transmission, is recommended for the management of hemophilia
Netherlands [52]	Patients or parents are free to choose their product; but suggest that young children (<5 years) should be treated with recombinant FVIII
Australia [41]	Advocate rFVIII as treatment of choice for all patients
MASAC [53]	Recombinant FVIII is treatment of choice; all efforts should be made to eliminate human and bovine proteins from the manufacturing process of recombinant products

II- Proceso de Manufactura - Diferencias

Si bien algunos concentrados de Factores de coagulación son manufacturados a través de sofisticados proceso de fraccionamiento del plasma y cada una de las fases de producción – desde la recogida del plasma hasta el producto final- es sometida a rigurosos controles de calidad y estándares de aseguramiento de calidad, se han desarrollado tecnologías recombinantes para mejorar aun más la seguridad contra patógenos de estas terapias.

Cabe anotar que *Advate (Baxter)* es la primera molécula recombinante de factor VIII libre de plasma y albumina, que mediante su proceso de producción no es adicionado ningún componente del plasma humano o animal. Sumado a ello, durante el proceso de producción es sometido a estrictos y altos estándares de manufactura y purificación, lo que elimina el riesgo de infecciones por patógenos transmisible por sangre.

Advate es el resultado de dos décadas en la búsqueda de un factor para el tratamiento de la hemofilia que permitiera aumentar la seguridad. Se introdujeron modificaciones a los procesos de fermentación, purificación y formulación del fármaco, permitiendo así eliminar materiales y excipientes derivados humanos y animales en todas las etapas del proceso de producción, logrando así propender por la eliminación del riesgo de transmisión sanguínea de patógenos (EMEA 2005).

III- Grados de seguridad – Diferencias

Los pacientes con hemofilia son receptores frecuentes de productos derivados de plasma lo que los hace una población con un riesgo mayor de exposición a patógenos derivados de plasma, comparados con otro tipo de pacientes⁴. El 50% de los pacientes hemofílicos en Europa y en USA se contagiaron con HIV en los años ochenta y en los años noventa, el 60% de

los pacientes se contagiaron con Hepatitis B (VHB) y el 80% con Hepatitis C (VHC)⁴.

En cuanto a la seguridad de los productos derivados de plasma se ha presentado una reducción grande del potencial de transmisión de infecciones con la introducción de procesos de fraccionamiento y procesos de inactivación de patógenos reduciendo el riesgo teórico de transmisión de virus de plasma humano particularmente como HIV y virus de Hepatitis B y C. En la última década la demanda de sangre ha sido susceptible a la transmisión de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt–Jakob a través de transfusiones sanguíneas y la comunidad con hemofilia ha sido afectada también por estos agentes. La evidencia muestra que no se han reportado casos de HIV, VHC o VHB atribuibles a productos derivados de plasma en USA desde 1985². A pesar de que la evidencia es sólida los concentrados de FVIII derivados de plasma pueden en teoría contener un riesgo de transmisión de agentes infecciosos no identificados aun². El retiro de todos los componentes o aditivos derivados de animales o humanos en el proceso de manufactura elimina el riesgo de infección por agentes patógenos conocidos y aun no tan conocidos³.

En el extremo mas seguro del espectro están los factores recombinantes de tercera generación como ADVATE. Este es procesado sin la adición de componentes de plasma humano o animal y así elimina el riesgo de transmisión de patógenos conocidos y aun no conocidos. ADVATE representa los más altos estándares en cuanto a seguridad contra patógenos.

Este espectro de seguridad de patógenos ha sido reconocido por el consejo científico de la federación nacional de hemofilia de USA (MASAC). La tabla a continuación describe la categorización de los recombinantes (MASAC, 2008).

Tabla 2. Categorización de las generaciones de rFVIII (MASAC, 2008)

Generación	Descripción	Ejemplo
1 st Generación rFVIII	Proteínas derivadas de animal y/o humano son utilizadas en el medio del cultivo celular y en la formula final de estos productos.	Recombinante
2 nd Generación rFVIII	Proteínas derivadas de animal y/o humano son utilizadas en el medio del cultivo celular pero no en la formula final de estos productos. El producto es estabilizado con una glucosa como manitol o sucrosa	Helixate FS, Kogenate FS, NovoSeven.
3 rd Generación rFVIII	No se utilizan proteínas derivadas de animal y/o humanos son utilizadas en el medio del cultivo celular ni en la formula final de estos productos. El producto es estabilizado con una glucosa como sucrosa o trehalosa	Advate Xyntha

IV- Grados de Niveles de Pureza- Diferencias

Adicionalmente a las diferencias entre concentrados de FVIII *plasmáticos* y *recombinantes* con respecto a la seguridad contra patógenos hay un tema relacionado a las impurezas que contienen estos productos y que a su vez pueden tener consecuencias adversas para los pacientes. Existen algunos estudios en donde las proteínas de varios recombinantes y derivados plasmáticos han sido separadas y caracterizadas y se han identificado proteínas como fibrinógeno, fibronectina y protrombina. Los *recombinantes* pueden contener mínimas trazas de impurezas como proteínas de las células huésped o moléculas de clivaje, el riesgo de que contengan contaminantes infecciosos de células animales es bajo debido a una probabilidad baja de agentes infecciosos ingresando el proceso de cultivo celular².

1.3 FUENTES Y REFERENCIAS

1. Mark Brooker Registry Of Clotting Factor Concentrates , 2012 World Federation of Hemophilia.
2. Cedric Hermans , Hans-Hermann Brackmann , Piercarla Schinco , Günter Auerswald The case for wider use of recombinant factor VIII concentrates. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* xxx (2011) xxx–xxx
3. Leopold Grillberger, Thomas R. Kreil, Sonia Nasr and Manfred Reiter Emerging trends in plasma-free manufacturing of recombinant protein therapeutics expressed in mammalian cells *Biotechnol. J.* 2009, 4, 186–201
4. Evatt B. Infectious disease in the blood supply and the public health response. *Semin Hematol.* 2006;43(2):S4-S9.
5. Mannucci PM. The safety of plasma-derived versus recombinant products. WFH 2004.
6. EMEA Scientific Discussion on Advate. 2005. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/advate/581203en6.pdf>
7. Monografía Productos terapéuticos de origen plasmático. Baxter

SEGUNDA

Solicitamos que al dar alcance de regulación a la categoría *factores de coagulación FVIII en combinación con Factor de Von Willebrand*, se configure un mercado relevante adicional para esta categoría.

2.2. MOTIVACION

El artículo 23 contenido en la Circular 03 del 2013 establece las excepciones para la conformación de mercados relevantes de los medicamentos vendidos bajo fórmula médica, y en especial el literal b, indica que:

b) Podrán pertenecer a mercados relevantes distintos, medicamentos que siendo de igual ATC5-FF, no pueden ser considerados en conjunto como sustitutos entre sí, porque la práctica clínica y la evidencia científica pos comercialización sugieren restricciones de sustitución debido a sus características farmacocinéticas. Los mercados relevantes de este grupo se estructurarán en segmentos de medicamentos entre los cuales haya evidencia de sustituibilidad;

Aunque existe bajo la clasificación ATC una categoría denominada Factor VIII en combinación con factor de Von willebrand (COD ATC5: B02BD06), existen algunos productos bajo la categoría Factor Antihemofílico VIII (COD ATC5 B02BD02) que contienen factor de Von Willebrand y cuentan con indicación INVIMA para la enfermedad de Von Willebrand.

2.3 JUSTIFICACIÓN

Es importante resaltar que para el tratamiento de la **Hemofilia A** los Factores VIII y los Factores VIII en Combinación con Factor de Von Willebrand son sustituibles. Para la enfermedad de Von Willebrand, solo son efectivos los factores con Von Willebrand.

A continuación, una breve explicación de esta patología que nos permite fundamentar nuestra solicitud.

La enfermedad de von Willebrand es el nombre que recibe un conjunto de trastornos hemorrágicos sistémicos, que son causados por una anomalía, ya sea en la cantidad, como en la estructura del llamado factor de von Willebrand, y que se traduce, en una alteración de la función plaquetaria¹.

La enfermedad de von Willebrand (EVW) es el trastorno de la coagulación más común, que afecta acerca del 1% de la población mundial¹. Se presenta en, al menos, 1 de cada 1.000 individuos, dándose en igual proporción tanto en hombres como en mujeres². Respecto a la clasificación de la EVW, esta es considerada como un rasgo cuantitativo (tipo 1 y tipo 3) o cualitativo (tipo 2)³.

Los síntomas que con más frecuencia experimentan los pacientes con EVW son: Epistaxis recurrentes, Laceraciones con hemorragias prolongadas, Propensión a los moretones, Hemorragia gingival, Menorragia, Hemorragias prolongadas posteriores a intervenciones médicas, Hemorragia abundante o prolongada después del parto¹.

El diagnóstico incluye una evaluación clínica completa, dado que los síntomas son muy inespecíficos. La detección en el laboratorio y la clasificación de la enfermedad se realiza fundamentalmente por: Tiempo de sangría; cofactor ristocetina; antígeno vWF; relación CBA/antígeno vWF; recuento de plaquetas; TTPA; RIPA; actividad del Factor VIII y perfil de multímeros del vWF. En cuanto al tratamiento, en términos generales, el tratamiento de la EVW puede dividirse en dos tipos: terapias coadyuvantes para proporcionar un beneficio hemostático indirecto, y tratamientos que incrementan las concentraciones plasmáticas de FVW y FVIII².

En cuanto a las terapias coadyudantes, incluyen el uso de agentes antifibrinolíticos, como ácido tranexámico y ácido epsilon aminocaproico, y la aplicación de preparaciones hemostáticas tópicas, tales como cola de fibrina, en los sitios de hemorragia expuestos, estas terapias han demostrado con frecuencia aporta beneficios clínicos considerables.

Para incrementar de manera aguda las concentraciones de FVW y FVIII en pacientes con EVW, existen dos métodos ampliamente utilizados: la administración parenteral o nasal de desmopresina y la infusión intravenosa de concentrados de FVW/FVIII derivados de plasma².

En pacientes con EVW en quienes la desmopresina no sea eficaz o esté contraindicada, o en casos en los que se anticipa un riesgo de hemorragia elevado, o cuando la duración del apoyo hemostático requerido sea mayor a 2-3 días, las concentraciones de FVW y FVIII pueden restablecerse mediante la infusión de concentrados de estas proteínas derivados de plasma.

La terapia de reemplazo con concentrado de FVW, esta indicado episodios de sangrado en pacientes con EVW tipo 2 y 3 y en cirugía mayor, y también en pacientes con EVW tipo 1 que no responden a la desmopresina o requieren un tratamiento prolongado o cuando está contraindicado⁵.

2.4 FUENTES Y REFERENCIAS

1. Gill y Col, 1987. En: <http://www.hemofilia.com/fedhemo/que-es-la-hemofilia/otras-coagulopatias-congenitas/>
2. Lillicrap, David and James, Paula. Enfermedad de von Willebrand: Introducción para médicos de atención primaria. Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia, 2009.
3. Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis and therapy. Blood. 2013 Sep 24.
4. Sadler JE, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost 2006;4: 2103-2114.
5. The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease. William L. Nichols. US Department of Health and Human Services. NHI.

TERCERA

Solicitamos sean tomadas las medidas necesarias y oportunas para que la información del SISMED en la que se basa la medición del grado de concentración de los mercados relevantes, refleje los precios a un mismo nivel de reporte, para obtener datos confiables que permitan una adecuada toma de decisión dentro del proceso de regulación.

3.1 MOTIVACION:

La medición del grado de concentración de un mercado relevante, aplicando el índice de Herfindahl-Hirschman a partir de los datos disponibles en el “Listado de Precios Promedio y Unidades en la cadena de comercialización de Medicamentos del SISMED”, puede no ser objetiva y generar distorsiones por cuanto algunas marcas que conforman los mercados relevantes bajo análisis y que son comercializadas a través de distribuidores en el país, no reportan ventas en el campo “laboratorio” (ventas canal institucional / ventas canal comercial).

Manifestamos a Ustedes que nos causa especial preocupación esta situación, porque al entender y aceptar este reporte como la base principal para la regulación, esperamos que su información refleje los precios de mercado de una manera unificada que favorezca la toma de decisión acertada.

Esperamos nuestras observaciones sean tenidas en cuenta toda vez que están fundamentadas en argumentos clínicos y científicos, así como principios de la libre competencia y buscan garantizar un trato justo y equitativo dentro del mercado.

Estamos en disposición de brindar el soporte y apoyo que sea requerido desde Laboratorios Baxter S.A para profundizar en cualquier de los temas mencionados.

Cordialmente,

Jaime Alberto Upegui
Representante Legal
Laboratorios Baxter S.A