



Bogotá D.C. julio 7 de 2021

Señores
MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION SOCIAL
Ciudad

Asunto: Desabastecimiento de medicamentos

Respetados señores:

Agradecemos el espacio dado el día viernes 25 de junio para discutir sobre la problemática del desabastecimiento de la citarabina, sin embargo, informamos que a la fecha continuamos sin la disponibilidad de citarabina, situación que reiteramos, está poniendo en grave riesgo la vida de cerca de 200 niños con cáncer y al menos 100 adultos en las mismas condiciones.

Esta situación está vulnerando los derechos fundamentales de los pacientes con neoplasias hematológicas, a la salud y a la vida, porque no se está dando cumplimiento a lo consagrado en la normatividad vigente colombiana, a saber:

Ley estatutaria 1751 16 de febrero 2015

Artículo 10. Objeto. La presente ley tiene por objeto garantizar el derecho fundamental a la salud, regularlo y establecer sus mecanismos de protección.

Artículo 2^o • Naturaleza y contenido del derecho fundamental a la salud. El derecho fundamental a la salud es autónomo e irrenunciable en lo individual y en lo colectivo.

Comprende el acceso a los servicios de salud de manera oportuna, eficaz y con calidad para la preservación, el mejoramiento y la promoción de la salud. El **Estado adoptará políticas para asegurar la igualdad de trato y oportunidades en el acceso a las actividades de promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y paliación para todas las personas.** De conformidad con el artículo 49 de la Constitución Política, su prestación como servicio público esencial obligatorio, se ejecuta bajo la indelegable dirección, supervisión, organización, regulación, coordinación y control del Estado.

Artículo 5 b) Formular y adoptar políticas de salud dirigidas a garantizar el goce efectivo del derecho en igualdad de trato y oportunidades para toda la población, asegurando para ello la coordinación armónica de las acciones de todos los agentes del Sistema;



d) **Continuidad.** Las personas tienen derecho a recibir los servicios de salud de manera continua. Una vez la provisión de un servicio ha sido iniciada, este no podrá ser interrumpido por razones administrativas o económicas;

e) **Oportunidad.** La prestación de los servicios y tecnologías de salud deben proveerse sin dilaciones;

f) **Prevalencia de derechos.** El Estado debe implementar medidas concretas y específicas para garantizar la atención integral a niñas, niños y adolescentes. En cumplimiento de sus derechos prevalentes establecidos por la Constitución Política. Dichas medidas se formularán por ciclos vitales: prenatal hasta seis (6) años, de los (7) a los catorce (14) años, y de los quince (15) a los dieciocho (18) años;

Artículo 8º. La integralidad. Los servicios y tecnologías de salud deberán ser suministrados de manera completa para prevenir, paliar o curar la enfermedad, con independencia del origen de la enfermedad o condición de salud, del sistema de provisión, cubrimiento o financiación definido por el legislador. No podrá fragmentarse la responsabilidad en la prestación de un servicio de salud específico en desmedro de la salud del usuario.

i) A la provisión y acceso oportuno a las tecnologías y a los medicamentos requeridos;

LEY 1384 DE 2010 conocida como Ley Sandra Ceballos

ARTÍCULO 1o. OBJETO DE LA LEY. Establecer las acciones para el control integral del cáncer en la población colombiana, de manera que se reduzca la mortalidad y la morbilidad por cáncer adulto, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos, a través de la garantía por parte del Estado y de los actores que intervienen en el Sistema General de Seguridad Social en Salud vigente, **de la prestación de todos los servicios que se requieran para su prevención, detección temprana, tratamiento integral, rehabilitación y cuidado paliativo.**

ARTÍCULO 2o. PRINCIPIOS. El contenido de la presente ley y de las disposiciones que la complementen o adicionen, se interpretarán y ejecutarán teniendo presente el respeto y garantías al derecho a la vida, preservando el criterio según el cual **la tarea fundamental de las autoridades de salud será lograr la prevención, la detección temprana, el tratamiento oportuno y adecuado y la rehabilitación del paciente.**

ARTÍCULO 5o. CONTROL INTEGRAL DEL CÁNCER. **Declárese el cáncer como una enfermedad de interés en salud pública y prioridad nacional para la República de Colombia.**

LEY 1388 del 26 de mayo 2010 "POR EL DERECHO A LA VIDA DE LOS NIÑOS CON CÁNCER EN COLOMBIA"



Artículo 1. Objeto de ley: **Disminuir de manera significativa, la tasa de mortalidad por cáncer en los niños y personas menores de 18 años, a través de la garantía por parte de los actores de la seguridad social en salud, de todos los servicios que requieren para su detección temprana y tratamiento integral, aplicación de protocolos y guías de atención estandarizados y con la infraestructura, dotación, recurso humano y tecnología requerida, en Centros Especializados habilitados para tal fin.**

RESOLUCION 2590 DE 2012

ARTÍCULO 11. ALERTA TEMPRANA: Corresponde al registro y análisis de eventos que permitan identificar oportunamente los riesgos para la garantía de la atención integral, de manera pertinente, continua y con calidad de los menores de 18 años con cáncer.

En los artículos 12 y siguientes de esta resolución se presentan los supuestos que representan alertas tempranas por concepto de acceso, oportunidad, seguridad, pertinencia, y no continuidad, dentro de la atención de pacientes menores de 18 años diagnosticados con cáncer.

LEY 2026 DE 2020 ley Jacobo "Garantía de atención integral para los niños enfermos de cáncer"

ARTÍCULO 3º. Atención prioritaria y continuidad en la prestación de los servicios. La atención de los niños con cáncer será integral, prioritaria y continuada. Para tal fin, los integrantes del Sistema de Seguridad Social en Salud ajustarán sus procesos a la atención integral prioritaria y continuada que comprenderá presunción de la enfermedad, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, paliación, seguimiento y control y asistencia psicosocial y familiar.

En el caso de la Citarabina, se trata de un medicamento declarado por la OMS como un medicamento esencial en Oncología y no existen mayores alternativas con evidencia científica suficiente para reemplazarla en el tratamiento de inducción y consolidación de leucemia mieloide aguda y para las leucemias linfoides agudas tanto de niños como de adultos. La grave situación de desabastecimiento en el país, está produciendo un daño irreparable a nuestros pacientes, por cuanto aumenta del riesgo de recaída y por tanto también de mortalidad evitable. Situación que traerá mayor sufrimiento a los pacientes, y mayores gastos a nuestro ya deteriorado sistema de salud, toda vez que los tratamientos de segunda línea (BLINATUMOMAB, TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA, SOPORTE POR COMPLICACIONES etc.) son más costosos.

Adicional a la citarabina, ya tenemos información también del desabastecimiento de folinato de calcio, oxaliplatino y de las vacunas HAVRIX, EN CERIX ,INFANRIX HEXA utilizadas para los pacientes trasplantados de médula ósea.



El problema de desabastecimiento de medicamentos ha sido alertada por nosotros desde hace casi dos años. En el año 2019 denunciemos alerta de desabastecimiento de al menos 10 medicamentos esenciales: ATRA, Asparaginasa E. Coli, Ciclosfosfamida, Fluouracilo, Melfalán, Metotrexato, Vinblastina, Vincristina. Se encuentran cuatro principios activos: Arsénico Trióxido, Dactinomicina, Hidroxicarbamida y Tioguanina, con registro vencido o en trámite de renovación. Llama la atención que en la Base de CUMS Nov 2019, no aparecen registros para el Ácido Trans-retinoico (ATRA).

También prendemos las alarmas con respecto a la posible llegada al país de L asparaginasa E coli nativa, pedimos a las autoridades del INVIMA tener los cuidados al respecto, para lo cual anexamos la experiencia en Brasil con este tipo de medicamentos.

El fármaco L-asparaginasa es piedra angular en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA). La L-asparaginasa de E. coli nativa utilizada en Brasil hasta hace poco ha sido fabricada por Medac / Kyowa. Luego, el Ministerio de Salud tomó la decisión en 2017 de suministrar al Sistema Nacional de Salud una alternativa L-asparaginasa más barata fabricada por Beijing SL Pharmaceutical, llamada Leuginase®. (1)

A diferencia de Medac, la asparaginasa que se ha utilizado en Brasil con el nombre comercial de Aginasa®, no fue posible encontrar una sola entrada con los términos Leuginase en el repositorio de Pubmed (Misma situación con Leucoginase). La aparente falta de estudios clínicos y la escasez de información de seguridad proporcionada a los hospitales por el distribuidor de medicamentos generó un debate entre los oncólogos pediátricos brasileños sobre cuestiones de seguridad y eficacia que culminó finalmente en una decisión judicial para detener la distribución del nuevo medicamento. (1)

Por todo el país, Boldrini Children's Center, un hospital de oncohematología pediátrica sin fines de lucro, ha realizado su propia evaluación de Leuginase®. Los análisis de espectrometría de masas encontraron al menos 12 proteínas contaminantes de la célula huésped (HCP) diferentes en Leuginase®. La presencia de dos HCP (beta-lactamasa y malato deshidrogenasa) fue confirmada por metodologías ortogonales. El número relativo de péptidos HCP osciló entre el 19 y el 37% del total de péptidos identificados por espectrometría de masas. (1)

Los estudios in vivo en ratones inyectados con Leuginase® revelaron una biodisponibilidad plasmática 3 veces menor y el desarrollo de títulos más altos de anticuerpos contra la L- asparaginasa en comparación con los animales inyectados con Aginasa®. (1).

La decisión de comprar un nuevo medicamento basándose únicamente en su precio no es segura. Los países en desarrollo son especialmente vulnerables a alternativas más económicas que carecen de una garantía de calidad sólida. (1).

En otro estudio, también realizado en Brasil el objetivo inicial fue implementar la prueba de laboratorio para medir la actividad de ASNasa para mejorar la atención de apoyo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en un centro de referencia en el sur de Brasil.

Se recolectaron muestras de 19 niños y adultos en un hospital universitario, entre abril de 2017 y diciembre de 2017. La actividad de ASNasa en muestras de sangre, tomadas antes, 24 h y 48 h después de cada infusión, se midió y se validó en un diferente centro de Brasil. Analizaron 262 muestras de suero tomadas 24 h y 48 h después de las infusiones. Con la misma dosis y horario, 60 (81%) de 74 muestras de pacientes que recibieron aginasa tuvieron un nivel de actividad de 0,1 UI / ml o más, pero solo cinco (3%) de 188 muestras de pacientes que recibieron leuginasa mostraron una actividad ASNasa de 0,1 UI / ml o más (prueba de χ^2 , $p < 0,001$). (2)

Luego comparamos solo las muestras recolectadas 48 h después de cualquier infusión intravenosa durante la inducción y observamos una disminución significativa en la actividad de ASNasa (prueba χ^2 , $p < 0,001$) en muestras de pacientes tratados con leuginasa, en comparación con muestras de pacientes que recibieron aginasa. Cuando observamos solo la primera infusión de ASNasa, la actividad media 48 h después de la infusión fue de 0 · 197 UI / ml en el grupo de aginasa ($n = 7$) en comparación con 0,03 UI / ml en el grupo de leuginasa ($n = 5$; $p = 0,004$).

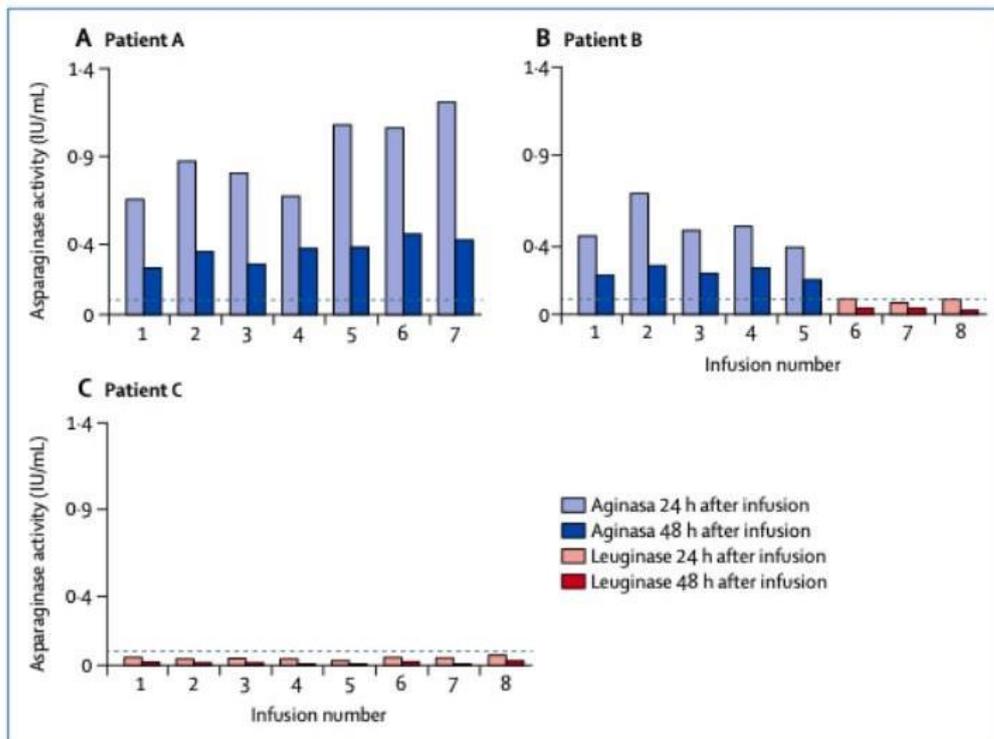


Figure: ASNase concentrations during induction in three patients

(A) Patient A received only aginasa and presented high activity in all samples. (B) Patient B received five infusions of aginasa and three infusions of leuginasa, with a clear difference between the activity of the two drugs. (C) Patient C received only leuginasa and never achieved the ideal activity, even after the first infusion, meaning that the low ASNase activity cannot be attributed to anti-asparaginase antibodies. The dotted line represents 0.1 IU/mL, ie, the silent inactivation level.



Es importante destacar que en el seguimiento de 12 meses, seis pacientes murieron, cinco con enfermedad activa en el grupo que usó solo leuginasa ($n = 10$), cuatro de ellos en terapia de primera línea. El tiempo medio entre el diagnóstico y la muerte fue de 8 meses. Nuestros resultados destacan la importancia de evaluar los niveles de actividad de los fármacos en los pacientes durante el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. (2)

Estos datos son locales pero universales. Dado que muchos países de ingresos bajos y medianos no monitorean regularmente la calidad y eficiencia de los medicamentos antineoplásicos, nos preguntamos ¿cuál es el impacto esperado en la salud?. (2). Lo anterior aplica para Colombia, no se miden niveles.

Reiteramos nuestro llamado a buscar soluciones a corto y mediano plazo para el tema desabastecimiento, para lo cual volvemos a proponer algunas posibles medidas:

1. Incluir los medicamentos esenciales de Hematología y Oncología en el proceso de Gestión Preventiva de Riesgo de desabastecimiento de medicamentos, que fue definido y comunicado mediante Circular Externa 1000-04- de mayo de 2018, con el fin de implementar de inmediato las acciones a tomar frente a las causas de desabastecimiento a fin de solucionar la contingencia (designación como Vital no disponible, compra centralizada o el mecanismo que se considere pertinente) favoreciendo la pronta disponibilidad del medicamento desbastecido y definir tiempos de seguimiento para cerrar los casos de manera oportuna. En el caso de la Citarabina, hasta ahora ningún importador se ha visto interesado en traerla al país como vital no disponible, en el caso de no solucionarse rápidamente la situación habría que considerar la opción de una compra centralizada.
2. Establecer mecanismos de vigilancia preventiva de posibles desabastecimientos, generando acuerdos e iniciativas internacionales para la provisión de materia prima y vigilancia tecnológica y de tendencias de mercado que puedan anticipar situaciones de riesgo de abastecimiento.
3. Identificar si los casos de desabastecimiento están relacionados con el ingreso de alternativas terapéuticas más costosas, para accionar disponibilidad inmediata del producto desbastecido y así evitar sobrecostos al sistema.
4. Fortalecer la comunicación y el reporte de alertas de desabastecimiento por parte de los profesionales de la salud, Instituciones prestadoras de servicios de salud, Administradoras de Planes de Beneficios, ONGs, Asociaciones Científicas y demás actores del sistema.
5. Revisar los casos en los que los profesionales de la salud tienen registro de reporte de desabastecimiento al INVIMA, pero que no aparecen en la base oficial de desabastecimiento, para tomar las acciones pertinentes
6. Mantener actualizado el micrositio de desabastecimiento de Invima y sincronización con la página del Ministerio de Salud.



7. Propender por la negociación de **precios diferenciales** con los titulares para los medicamentos esenciales de Hematología y Oncología en Colombia, tal y como lo estipula la Organización Mundial de la Salud para los países en desarrollo (WHO, 2001)

Reiteramos de la importancia de dar solución inmediata y a largo plazo a este problema, para el cual desde ACHOP, ACHO y OICI estamos dispuestos a trabajar mancomunadamente con el Ministerio, en mesas técnicas, a fin de encontrar las vías de solución eficaces que garanticen el derecho a la salud y a la vida de la población infantil y adulta con cáncer en el país.

Cordialmente,

AGUSTIN CONTRERAS
Presidente junta directiva ACHOP

Firma digital VAP
07/07/2021

VIRGINIA ABELLO
Presidenta junta directiva ACHO

Organizaciones que se adhieren al pronunciamiento:

DIONNE ALEXANDRA CRUZ
Presidenta Asoc. Colombiana de Salud Pública

YOLIMA MÉNDEZ
Presidenta OICI



Referencias bibliográficas

Zenatti, P. P., Migita, N. A., Cury, N. M., Mendes-Silva, R. A., Gozzo, F. C., de Campos-Lima, P. O., Yunes, J. A., & Brandalise, S. R. (2018). Low Bioavailability and High Immunogenicity of a New Brand of E. colil-Asparaginase with Active Host Contaminating Proteins.

EBioMedicine, 30
, 158–166.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.005>

2- P., Zenatti, P. P., Yunes, J. A., Cabreira-Cagliari, C., Rechenmacher, C., Goldani, M. Z.,

Daudt, L. E., & Michalowski, M. B. (2018). Monitoring asparaginase activity in middle-income countries.

(9), 1149–1150.

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30584-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30584-9).

The Lancet. Oncology, 19