

## Eritropoyetina recombinante humana cubana (ior® EPOCIM):

### 25 años desde la visión del productor

Cuban human recombinant erythropoietin (ior® EPOCIM): 25 years from the manufacturer's point of view

Giselle Suárez Martínez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3781-2486>

<sup>1</sup>Departamento Médico Regulatorio. Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [giselle@cim.sld.cu](mailto:giselle@cim.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** En 1989, aconteció la aprobación de la eritropoyetina humana recombinante para la corrección de la anemia en el enfermo renal crónico, uno de los avances tecnológicos aplicados a la salud de alto impacto médico y social, de alto costo y de acceso restringido para los cubanos; lo que resultó en una voluntad estatal para desarrollar y obtener una eritropoyetina cubana: ior® EPOCIM.

**Objetivo:** Describir los retos y las oportunidades ocurridas en 25 años desde la perspectiva del productor.

**Métodos:** Se tomaron referencias documentales de informes anuales, informes periódicos de seguridad del producto y entrevistas a directivos del Centro de Inmunología Molecular.

**Desarrollo:** Se describieron hechos relevantes de la historia de este medicamento desde el desafío tecnológico productivo, de la investigación clínica, la colaboración internacional, el reto regulatorio, y el impacto social y económico de este medicamento.

**Conclusiones:** El encargo social concedido a esta empresa biotecnológica cubana propició la construcción de un modelo dinámico de actualización tecnológica, de investigación en salud, de comercialización y ajustes a los requerimientos regulatorios para continuar proporcionando un medicamento esencial de calidad, seguro y eficaz, con impacto para la salud del pueblo cubano y de otros países; y conseguir una inversión económicamente sostenible. Un ejemplo de éxito sobre la capacidad de la industria biofarmacéutica nacional para lograr un medicamento con soberanía tecnológica.

**Palabras clave:** eritropoyetina; enfermedad renal crónica; biotecnología; colaboración intersectorial; impacto social.

## ABSTRACT

**Introduction:** In 1989, recombinant human erythropoietin was approved for correction of anemia in chronic kidney patients, one of the technological advances applied to health with high medical and social impact, high cost and restricted access for Cubans. This resulted in a state willingness to develop and obtain a Cuban erythropoietin: ior® EPOCIM.

**Objective:** Describe the challenges and opportunities from the perspective of manufacturer in 25 years.

**Methods:** documentary references were taken from annual reports, periodic product safety reports and interviews with managers from Center for Molecular Immunology.

**Development:** Relevant historic events of this medicine was described from the productive technological challenge, clinical research, international collaboration, regulatory challenge and the social and economic impact.

**Conclusions:** the social commission granted to this Cuban biotechnology company led to the construction of a dynamic model of technological updating, health research, marketing and adjustments to regulatory requirements to continue providing a quality, safe and effective essential medicine, with health impact for Cuban people and other countries; achieving an economically

sustainable investment. An example of success about the capacity of the national biopharmaceutical industry to achieve a medicine with technological sovereignty.

**Keywords:** erythropoietin; biotechnology; renal chronic disease; intersectoral collaboration; social change.

Recibido: 24/01/2024

Aceptado: 22/02/2024

## Introducción

El primer agente estimulante de la eritropoyesis aprobado para pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) en la prevención de la anemia fue la eritropoyetina humana recombinante tipo alfa (Epogen®), fabricada por la empresa Amgen, en los Estados Unidos de América, en 1989.<sup>(1)</sup>

Este hecho devino un antes y después en la evolución del enfermo renal por el impacto clínico en la corrección de la anemia y la disminución de los requerimientos transfusionales. Rápidamente, este medicamento se admitió como alternativa terapéutica al reemplazo a la práctica transfusional renal y se convirtió en el producto biotecnológico de mayor éxito de ventas de la industria biotecnológica.<sup>(2)</sup>

Para Cuba, con un modelo de Salud Pública único, de cobertura y acceso universal, constituyó una disyuntiva no disponer de un medicamento de alta tecnología para sus enfermos renales crónicos, por ser un medicamento patentado, producido y comercializado por una transnacional americana, y que por el bloqueo económico, comercial y financiero, impuesto por los Estados Unidos a Cuba,<sup>(3)</sup> no fue posible adquirirlo, además de su alto costo.

En ese tiempo, emergía la industria biotecnológica cubana, reconocida como el Polo Científico del Oeste de La Habana y reconocida en la actualidad como BioCubaFarma, con la misión de desarrollar y producir medicamentos,

tecnologías y servicios para resolver los problemas de salud del pueblo cubano, y que resulten económicamente sostenibles.

A propuesta del Grupo Nacional de Nefrología, se tomó la decisión estatal de desarrollar una eritropoyetina humana recombinante (EPO-hr) por un centro de la biotecnología cubana. El Centro de Inmunología Molecular fue, en 1996, el que acometió el proyecto de desarrollo de la eritropoyetina recombinante, con el propósito fundamental de obtener en tiempo récord un medicamento asegurado para todos los pacientes renales bajo régimen de diálisis y prediálisis en el país.<sup>(4)</sup>

## Desarrollo

### El desafío tecnológico productivo

El Centro de Inmunología Molecular (CIM) con la experiencia productiva de la fermentación en células de mamíferos, fue el modelo ideal para la producción y el desarrollo de un producto biotecnológico como la EPO-hr tipo alfa, obtenida por tecnología de ADN recombinante y producida en células de mamífero, genéticamente modificadas (células de ovario de hámster chino, CHO, por sus siglas en inglés).<sup>(5)</sup>

En una primera etapa, entre 1996 y 1997, se realizaron producciones en biorreactores de fibra hueca y se introdujo el uso de bolsas estériles, lo que garantizó una escalada del cultivo de células con alta fiabilidad a un costo razonable.

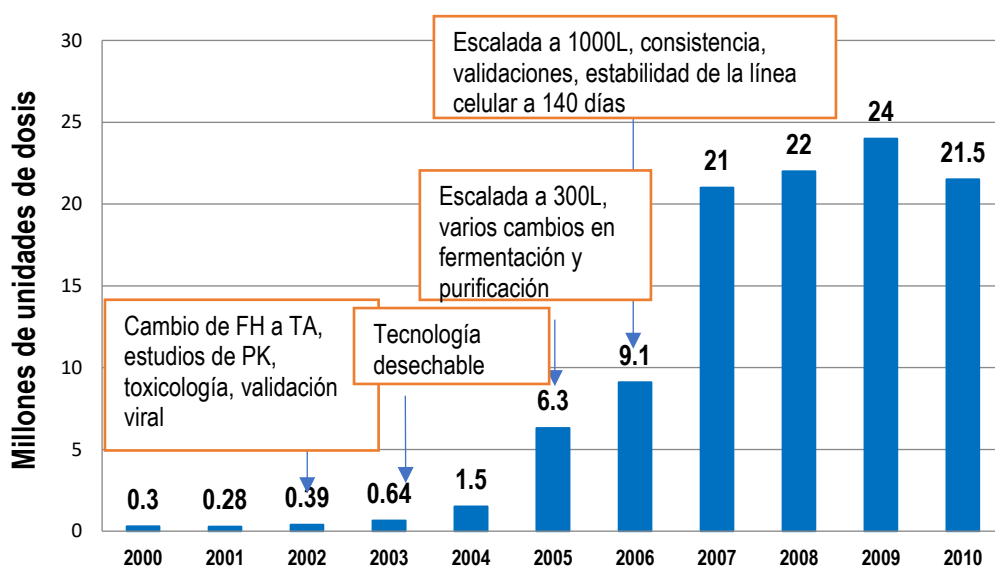
Con el autorizo para su comercialización en 1998, comenzó una demanda creciente del producto y, por consiguiente, la necesidad de mayores rendimientos y escaladas productivas para satisfacerla. Por esa razón, en 2002, se modificó el sistema productivo de fibra hueca a la tecnología de fermentación en tanque agitado. Le siguieron otros hitos tecnológicos, aplicados a la producción de la EPO-hr del CIM como la introducción de la tecnología desechable en 2003, un paso imprescindible para el perfeccionamiento del proceso a escala comercial que involucra el mercado

internacional. No obstante, había que seguir el reto de extensión de la fermentación, por lo que, a partir de 2004, se probaron a escala industrial variantes de dispositivos de perfusión de uso mundial. Finalmente, se decidió implementar la tecnología de Bioengineering, consistente en filtros rotatorios externos (rotofilters).<sup>(6)</sup> Se aplicaron escalados productivos de 300 L, en 2005, y 1000 L, en 2008, lo que posibilitó una producción de más de 21 millones de bulbos de ior® EPOCIM.

Esta producción permitía satisfacer la demanda nacional, el encargo social de prioridad, así como satisfacer la demanda internacional, por lo que fue posible la recuperación de la inversión inicial, de alto costo.

El incremento de la productividad, la consistencia y la robustez del proceso productivo, de las propiedades del producto durante el cambio de escala, la ampliación de plantas productivas y de los sistemas ingenieros que soportan la producción, se convirtieron en prioridad para la garantía de la calidad del medicamento, y, en consecuencia, de su seguridad y eficacia.

Se implementó un proceso de gestión de la calidad, con indicadores sobre la productividad de la fermentación celular, del rendimiento de purificación, del aprovechamiento del medio de cultivo entre otros controles del proceso de la etapa de producción del ingrediente farmacéutico activo y del producto terminado. Con esto, se logró un proceso productivo eficiente (Fig. 1).



*Leyenda:* FH: fibra hueca; L: volumen de producción expresado en litros; PK: Farmacocinética, de sus siglas en inglés; TA: Tanque agitado. Unidades de dosis expresadas en 2000 UI/mL. Eje X de coordenadas expresan la evolución en años.

*Fuente:* Informes Anuales del Centro de Inmunología Molecular.

**Fig. 1** - Hitos productivos de ior® EPOCIM

La producción actual de la EPO-hr tipo alfa originaria del CIM abarca cuatro plantas productivas certificadas con buenas prácticas de fabricación por agencias reguladoras de alta vigilancia, como CECMED (Cuba), INVIMA (Colombia), SFDA (Tailandia), y de otros países que han otorgado su registro sanitario. A continuación, se mencionan:

- Centro de Inmunología Molecular (CIM), Cuba: ingrediente farmacéutico activo (IFA), formulado y producto final.
- Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN), Cuba: formulado, llenado y envase.
- Abinis Co., Ltd., Tailandia: Siam Bioscience Mammalian Suite: ingrediente farmacéutico activo.
- Siam Bioscience Co., Ltd., Tailandia: producto final (jeringa prellenada).

Estas plantas suministran EPO-hr con la tecnología de producción del CIM a diferentes territorios, según los acuerdos comerciales entre esta empresa biotecnológica y sus socios.

### **El desafío de la investigación clínica**

Con la decisión estatal de emprender en breve tiempo el desarrollo y la obtención de una eritropoyetina recombinante cubana, fue esencial la integración del CIM con instituciones de salud como el Instituto Nacional de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López", centro de referencia nacional de la enfermedad renal en Cuba; el Grupo Nacional de Nefrología; el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos y la red de hospitales y servicios de diálisis y prediálisis del MINSAP. Particular significación se le confiere al Dr.C. Raúl

Herrera Valdés, quien coordinaba el Grupo Nacional de la especialidad y la dirección del instituto, el cual sirvió de soporte en el diseño y aplicación de las investigaciones clínicas y que, posteriormente, fueron encaminados por el Dr.C. Jorge Pérez Oliva.

Se estableció un equipo intersectorial e interdisciplinario que trabajó en un programa de desarrollo clínico proyectado, en un primer momento, en la obtención de resultados clínicos que evidenciaran la seguridad y la eficacia de una EPO-hr nacional. Después, se construyó la estrategia posregistro sanitario que garantizó la vigilancia farmacológica sobre su uso adecuado, de su seguridad y eficacia en la práctica médica; así como la gestión de riesgos que pudieran limitar los beneficios terapéuticos. El desarrollo clínico de ior® EPOCIM data desde 1996 hasta 2023. En estos 27 años, fueron realizados 10 estudios clínicos que han evaluado la farmacocinética, el perfil de seguridad y su efecto terapéutico como agente estimulante de la eritropoyesis, específicamente, en pacientes con anemia sintomática, asociada a ERC en diálisis o prediálisis. Estos estudios clínicos en su mayoría se realizaron en Cuba.<sup>(7,8,9,10)</sup>

Y como parte de la colaboración internacional para el desarrollo y comercialización del medicamento, también, se realizaron estudios clínicos en la India, Brasil y Tailandia.<sup>(11,12)</sup>

El ensayo clínico de soporte para la aprobación del registro médico sanitario de este medicamento comenzó en 1996 y culminó el 14 de junio de 1997.<sup>(4)</sup>

Dado los beneficios terapéuticos en la minimización y control de la anemia renal crónica, ior® EPOCIM, además, se evaluó en otras condiciones patológicas que frecuentan con la anemia; tales como en la anemia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos,<sup>(9,13)</sup> en la prevención y tratamiento de la anemia en recién nacidos pretérminos y de muy bajo peso al nacer,<sup>(14,15)</sup> así como en cirugía mayor electiva, con un alto riesgo de pérdida de sangre, para reducir la exposición a transfusiones de sangre alogénicas.<sup>(16)</sup>

Por el potencial efecto citoprotector de la eritropoyetina recombinante, se ha explorado otras indicaciones no hematopoyéticas que representan nuevos proyectos de investigación clínica para este medicamento.<sup>(17,18,19)</sup>

La tabla 1 presenta un resumen de los estudios clínicos realizados con EPO-hr, desarrollado y producido por el CIM.

**Tabla 1.** Estudios clínicos realizados con EPO-hr desarrollada y producida por el Centro de Inmunología Molecular

Ensayo clínico Código/País/Año	Diseño	Objetivos	No. Pts.	Dosis / Esquema	Exposición máxima (semanas/ meses)	Vía Ad mr.	Gru- po edad  años
<b>Voluntarios sanos</b>							
Estudio de bioequivalencia de dos tratamientos y dos secuencias de jeringa precargada de epoetina alfa HEMAPLUS® y EPREX® (4000 UI) en voluntarios sanos tailandeses. No. EPO-037-15/ Tailandia/2017	Fase I, monocéntrico, cruzado.	Seguridad, PK, PD.	24	1 dosis (4000 UI), HEMAPLUS® o EPREX®. Después de 21 días, cada sujeto recibirá la otra formulación.	72 horas.	SC.	>18
<b>Anemia por Enfermedad Renal Crónica en pacientes en diálisis y prediálisis</b>							
Evaluación de la farmacocinética y el efecto terapéutico de la hr-EPO en el tratamiento de la anemia. NC/Cuba/ /1997.	Fase I/II, monocéntrico. Abierto.	Seguridad, PK, PD.	25	50 UI/kg/ 3 veces x semana.	16 semanas.	IV.	>18



<p>Efecto terapéutico del uso subcutáneo de la hr- EPO en el tratamiento de la anemia. NC/Cuba/ 1998. <sup>(7)</sup></p>	<p>Fase I/II, multicéntrico, abierto.</p>	<p>Seguridad Efecto terapéutico (aumentación de Hb/Hto y disminución de la necesidad de transfusiones).</p>	<p>24</p>	<p>20 UI/kg/3 veces x semana.</p>	<p>12 semanas.</p>	<p>SC.</p>	<p>&gt;18</p>
<p>Estudio abierto prospectivo para la evaluación de la eficacia y la seguridad de hr-EPO (CIMAB, Cuba) en pacientes en diálisis o prediálisis en el manejo de la anemia en la insuficiencia renal crónica. CLG002/BIO002/CKD/EPO/2005/India/2005.</p>	<p>Fase III, multicéntrico, abierto, no comparativo.</p>	<p>Seguridad Efecto terapéutico (aumentación de Hb/Hto y disminución de la necesidad de transfusiones).</p>	<p>42</p>	<p>50-100 UI/Kg/3 veces x semana.</p>	<p>12 semanas.</p>	<p>IV/SC.</p>	<p>&gt;18</p>
<p>Equivalencia terapéutica entre la eritropoyetina humana recombinante y la hr- EPO sin albúmina (EPO/ SA) en pacientes con insuficiencia renal crónica en métodos dialíticos (hemodiálisis o diálisis peritoneal). IIC RD EC068/Cuba/2005. <sup>(8)</sup></p>	<p>Fase III, multicéntrico, abierto, controlado, aleatorizado.</p>	<p>Seguridad Efecto terapéutico (aumentación de Hb/Hto y disminución de la necesidad de transfusiones) e inmunogenicidad.</p>	<p>60 (30 pts en cada grupo).</p>	<p>20-200 UI/Kg/semana.</p>	<p>12 semanas.</p>	<p>SC.</p>	<p>&gt;18</p>
<p>Efectividad y seguridad de la eritropoyetina</p>	<p>Fase IV, multicéntrico,</p>	<p>Seguridad Efecto terapéutico</p>	<p>617</p>	<p>25-200 UI/Kg/semana.</p>	<p>24 meses.</p>	<p>IV/SC.</p>	<p>&gt;18</p>

humana recombinante en pacientes con insuficiencia renal crónica en métodos dialíticos (hemodiálisis o diálisis peritoneal). IIC RD EC091/Cuba/2006.	abierto.	co (aum. de Hb/Hto y dism. necesidades de transfusiones).					
Estudio abierto prospectivo para la evaluación de la eficacia y seguridad de Erypro-Safe™ (hr-EPO inyección) en pacientes en diálisis o prediálisis en el manejo de la anemia en la insuficiencia renal crónica. BN002/CKD/2007/India/2007	Fase IV, multicéntrico, abierto.	Seguridad Efecto terapéutico (aum. de Hb/Hto y dism. necesidades de transfusiones) e inmunogenicidad.	151	50-150 UI/kg/ 3 veces x semana.	12 semanas.	IV/ SC.	>18
Comparación de eficacia de la eritropoyetina producida por el Instituto de Tecnología de Inmunobiológicos de la Fundación Oswaldo Cruz y una eritropoyetina biosimilar en pacientes con insuficiencia renal crónica. NCT01184495C/Brasil /2008. <sup>(12)</sup>	Fase IV, multicéntrico, abierto, controlado, aleatorizado, comparado de no inferioridad.	Seguridad Efecto terapéutico (aum. de Hb/Hto y dism. necesidades de transfusiones) e inmunogenicidad.	74	50-150 UI/kg/ 3 veces x semana.	24 meses.	SC.	>18
Efectividad y seguridad de la eritropoyetina	Fase IV, multicéntrico,	Seguridad Efecto terapéu-	242	30-150 U/Kg/ semana.	12 meses.	IV/ SC.	>18

humana recombinante en pacientes con insuficiencia renal crónica en prediálisis. IIC RD EC112/Cuba/2011. <sup>(10)</sup>	abierto.	tico (aum. de Hb/Hto y dism. necesidades de transfusiones).					
Investigación sobre Aplasia Pura de Células Rojas en pacientes portadores de Insuficiencia Renal Crónica utilizando la eritropoyetina alfa (EPO), producida en el Instituto de Tecnología en Inmunobiológicos de la Fundación Oswaldo Cruz (Bio-Manguinhos/Fiocruz) Fase IV/ Proyecto ASCLIN 004/2014/Brasil/2018. <sup>(11)</sup>	Observacional retrospectivo.	Inmunogenicidad, reactogenicidad, determinantes de hipo respuesta.	536	50-150 UI/kg/ 3 veces x semana.	6 meses	SC.	>18
<b>Anemia inducida por Quimioterapia</b>							
Impacto de la hr-EPO (eritropoyetina humana recombinante) en pacientes oncológicos con anemia post quimioterapia/radioterapia. IIC RD EC092/Cuba/2008. <sup>(13)</sup>	Fase IV, multicéntrico, abierto.	Seguridad, efectividad (aumento de Hb/Hto y dism. de necesidades de transfusión), calidad de vida.	338	30 000 UI/ semana	8 semanas.	SC.	>18
Impacto de la hr-EPO (eritropoyetina humana	Fase IV, multicéntrico,	Seguridad, efectividad (aumento	157	600 U/kg/ semana	8 semanas.	IV/ SC.	<18

recombinante) en pacientes pediátricos oncológicos con anemia post quimioterapia/radioterapia IIC RD EC099/Cuba/2007. <sup>(9)</sup>	abierto.	de Hb/Hto y dism. de necesidad es de transfusión).		(IV); 150 UI/kg, 3 veces X semana.			
<b>Anemia en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso</b>							
Efectividad y seguridad de la eritropoyetina humana recombinante en anemia del recién nacido prematuro. Código: IIC RD EC121. <sup>(14)</sup>	Fase III, multicéntrico, abierto, no comparativo.	Seguridad y eficacia (aumento de Hb/Hto y dism. de necesidad es de transfusión).	72	900 UI/kg/ sem, desp. de 7 días de nacido.	8 a 10 semanas.	SC.	> 7 días y < 30 días.
Evaluación de la seguridad y efectividad de ior <sup>®</sup> EPOCIM en el manejo de la anemia del recién nacido prematuro. Código: M9/CIMAB/AEC-2/ Cuba/2013. <sup>(15)</sup>	Fase IV, multicéntrico, abierto.	Seguridad y eficacia (aumento de Hb/Hto y dism. de necesidad es de transfusión) y neurodesarrollo.	131	900 UI/kg/ sem, después de 15 días de nacido.	8 a 10 semanas.	SC.	> 15 días de nacido.
<b>Prevención de transfusiones de sangre en cirugías electivas con alto potencial de pérdida de sangre</b>							
Eficacia y seguridad de la eritropoyetina humana recombinante en la disminución de los requerimientos de transfusiones de sangre en pacientes con cirugías electivas de hiperplasia prostática benigna.	Fase III, multicéntrico, con grupos paralelos, aleatorizado.	Seguridad, eficacia (aumento de Hb/Hto y dism. de necesidad es de transfusión).	250	40 00UI/ sem.	3 semanas	SC.	>18 años .

IIC RD EC 096/Cuba/2009. <sup>(16)</sup>							
<b>Indicaciones no hematopoyéticas</b>							
<b>Citoprotección</b>							
Efecto y seguridad de ior® EPOCIM en pacientes con Linfoma No Hodgkin tratados con antraciclinas. (IIC RD EC126) Cuba/2010. <sup>(18)</sup>	Fase II, multicéntrico, controlado, secuencial, aleatorizado, de grupos paralelos.	Seguridad, función sistólica y diastólica, síntomas y signos clínicos asociados con cardiotoxicidad.	44 (22 pts. en cada grupo).	40 000 UI/ 1 h antes y 24 h después de la admón. de antraciclinas.	8 meses.	IV.	>18 años
Uso de eritropoyetina humana recombinante cubana en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson/ Cuba/ 2009. [CIREN]. <sup>(17)</sup> Estudio promovido por el investigador.	Fase I, monocéntrico, exploratorio.	Seguridad	10	60 UI/Kg semanal.	5 semanas	SC.	>18 años
Evaluación del efecto y seguridad de la Eritropoyetina Humana Recombinante (ior® EPOCIM) como agente cardioprotector en la cirugía de la enfermedad valvular reumática. (M9/CIMAB/AEC-02)/Cuba/2016. <sup>(19)</sup>	Fase II, monocéntrico, controlado, aleatorizado, placebo y doble ciego.	Seguridad, efecto terapéutico sobre injuria quirúrgica.	12 (6 en cada grupo).	100 UI/Kg, 24 horas previo a la cirugía.	1 dosis.	SC.	>18 años

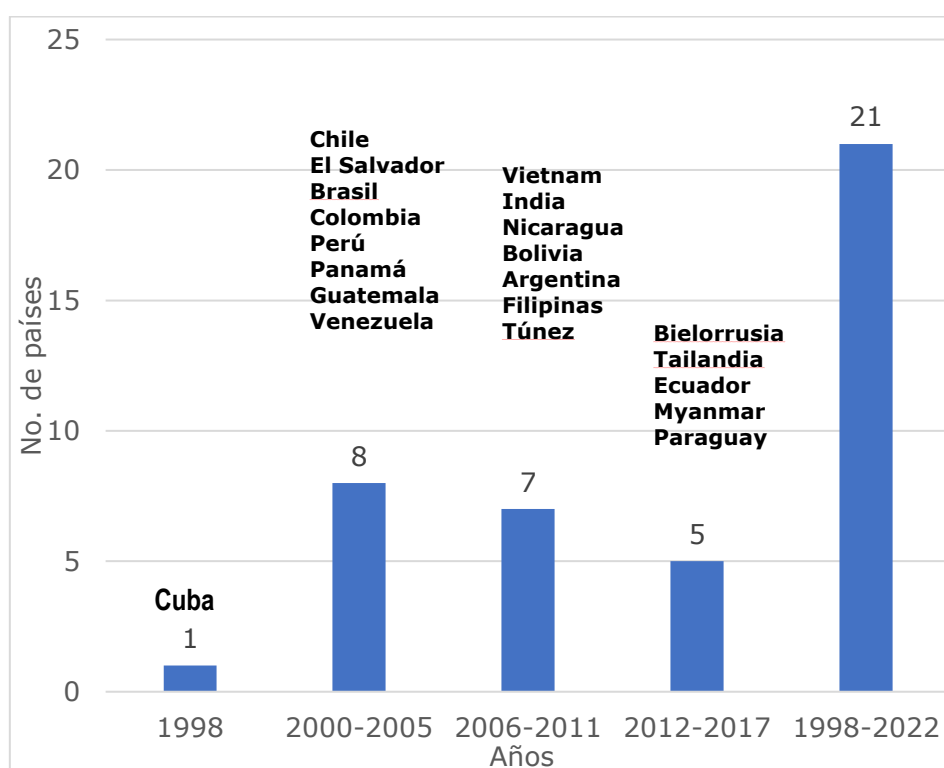
Leyenda: Admr.: Administración; IV: Intravenoso; N/E: no especificado; SC: Subcutáneo.

Nota: El nombre del producto que se describe en el título de los estudios clínicos corresponde con la eritropoyetina recombinante producida en el CIM.

Fuente: Informe periódico seguridad actualizado del producto, 2023.

## La colaboración internacional

Para el sostenimiento económico de un medicamento de alto costo en su desarrollo y su producción fue necesaria la colaboración internacional. En tal sentido, se establecieron relaciones comerciales con múltiples países de la región de América Latina, que han posibilitado el posicionamiento sostenido de ior® EPOCIM en licitaciones públicas para los servicios de diálisis y prediálisis, durante más de 20 años. Además, se extendió la comercialización a través de modelos de negocios por acuerdos intergubernamentales y privados a países de Europa del Este y Sudeste de Asia (Fig. 2).



Fuente: Informe periódico seguridad actualizado del producto. Año 2023.

**Fig. 2 - Registros sanitarios de EPO-hr desarrollada y producida por el Centro de Inmunología Molecular por países y años de autorización**

Fueron creadas alianzas comerciales internacionales con acuerdos de producción cooperada y transferencias tecnológicas de la producción de eritropoyetina recombinante. Este fue el catalizador del escalado productivo, de sus mejoras continuas y de la robustez regulatoria sobre los atributos del producto y del proceso, para alcanzar los requerimientos internacionales,

obtener nuevos registros sanitarios y aumentar las exportaciones. En tal sentido, ior® EPOCIM es el producto del CIM con mayor experiencia en transferencias tecnológicas parciales o totales, en varios países (Fig.3).



Fuente: Informes anuales del Centro de Inmunología Molecular.

**Fig. 3** - Acuerdos de producción cooperada y transferencias tecnológicas para la producción de eritropoyetina recombinante.

La primera experiencia de integración y producción cooperada con transferencias de tecnologías fue con Irán, que incluyó la realización de un ensayo clínico comparativo entre la EPO-hr producida en el CIM y una de referencia internacional (EPREX®), en el Hospital Imam Jomeini, afiliado a la Universidad de Ciencias Médicas de Teherán.<sup>(20)</sup> Este estudio sustentó el registro sanitario en 2003 y permitió exportaciones de este medicamento biotecnológico para los servicios de diálisis de la nación persa.<sup>(21)</sup>

Otra experiencia de transferencia tecnológica fue con Brasil, un ejemplo de colaboración Sur-Sur exitosa, a través de la colaboración entre las instituciones públicas de ambos países: el CIM por la parte cubana y Bio-Manguinhos de Brasil, responsable de suministrar productos al mercado público a través del Sistema Único de Salud de ese país.

La idea básica era implementar un proceso gradual de transferencia de tecnología que primero resolviera la demanda brasileña inmediata de EPO-hr y, con el tiempo, desarrollar la capacidad para producirlos en Brasil. El proceso para ambos productos implicó los siguientes pasos:

- Suministro de producto cubano terminado y envasado a Bio-Manguinhos para su venta bajo la marca de esta última.
- Suministro de producto terminado para ser envasado y comercializado por Bio-Manguinhos.
- Suministro de ingredientes farmacéutico activo, el resto del proceso (envasado y venta) a cargo de Bio-Manguinhos.
- Transferencia completa de tecnología, donde Cuba recibiera regalías pos venta.

Para cada paso, Cuba proporcionó a Brasil la documentación, capacitación y asistencia técnica necesarias. El resultado de mayor impacto social fue la reducción de los precios de EPO-hr, lo que permitió un mayor acceso para los pacientes que lo requerían y ahorros significativos para el sistema de salud pública brasileño.<sup>(22)</sup>

### **El desafío regulatorio**

Un producto biotecnológico como la EPO-hr requiere un riguroso proceso de caracterización física, química, biológica, de estudios preclínicos (*in vitro-in vivo*) y de estudios clínicos que demuestren su seguridad y eficacia terapéuticas; además, de la validación y robustez del proceso productivo con buenas prácticas de producción. Todos estos elementos forman parte del expediente de solicitud para su registro sanitario, que concurre en un proceso de evaluación y verificación a través de inspecciones sistemáticas a los sitios de investigación y de fabricación para confirmar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento.



El ior® EPOCIM se aprobó como medicamento original el 21 de abril de 1998 por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), órgano oficial regulador de Cuba y, cada cinco años, se renueva esta aprobación sanitaria. De la misma manera, tiene autorización para la comercialización en 21 países de Latinoamérica, Europa, Asia y África.

El ior® EPOCIM tiene aprobación para las siguientes indicaciones:

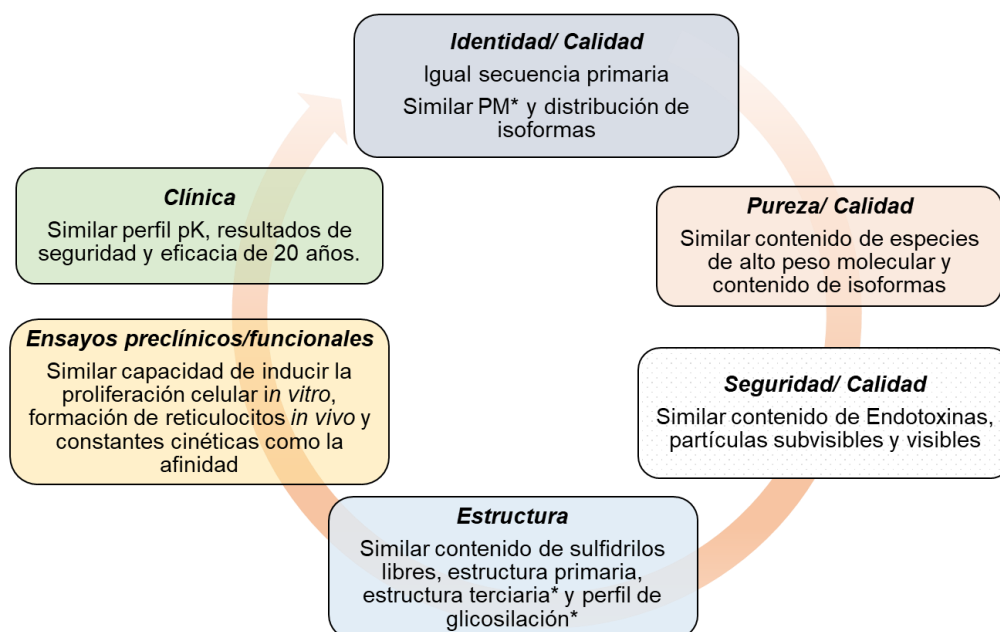
- Tratamiento de la anemia renal crónica en pacientes sometidos a diálisis y prediálisis.
- Tratamiento de la anemia de pacientes con SIDA en régimen terapéutico con zidovudina.
- Tratamiento de la anemia en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia.
- Profilaxis y tratamiento de la anemia de la prematuridad.

Para optimizar la dosificación en correspondencia con las indicaciones terapéuticas, se extienden sus presentaciones y fortalezas, representadas como:

- Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 1 mL (2000 UI, 3000 UI, 4000 UI, 5000 UI, 10 000 UI, 30 000 UI y 400 000 UI).
- Estuche con 10 bulbos de vidrio incoloro con 1 mL cada uno (2000 UI, 3000 UI, 4000 UI, 5000 UI, 10 000 UI, 30 000 UI y 400 000 UI).
- Estuche por jeringa prellenada de vidrio con 1 mL (2000 UI y 10 000 UI).

Con el advenimiento de directrices reguladoras para biosimilares, nuevos retos regulatorios se impusieron para aplicar a nuevos registros, incluso, para su renovación en el exterior<sup>(23)</sup> y asegurar la competitividad en el mercado de la eritropoyetina a nivel global. Fue necesario realizar un ejercicio de comparabilidad para demostrar que la EPO-hr producida por el CIM posee atributos de calidad, seguridad y eficacia comparables al producto biológico

de referencia internacional (EPOGEN/EPREX). Los resultados relevantes de este ejercicio se demuestran en la Fig. 4.



Fuente: Informe de comparabilidad. Centro de Inmunología Molecular, 2017.

**Fig. 4** - Resultados del ejercicio de comparabilidad de la EPO-hr producida por el CIM y la de referencia internacional

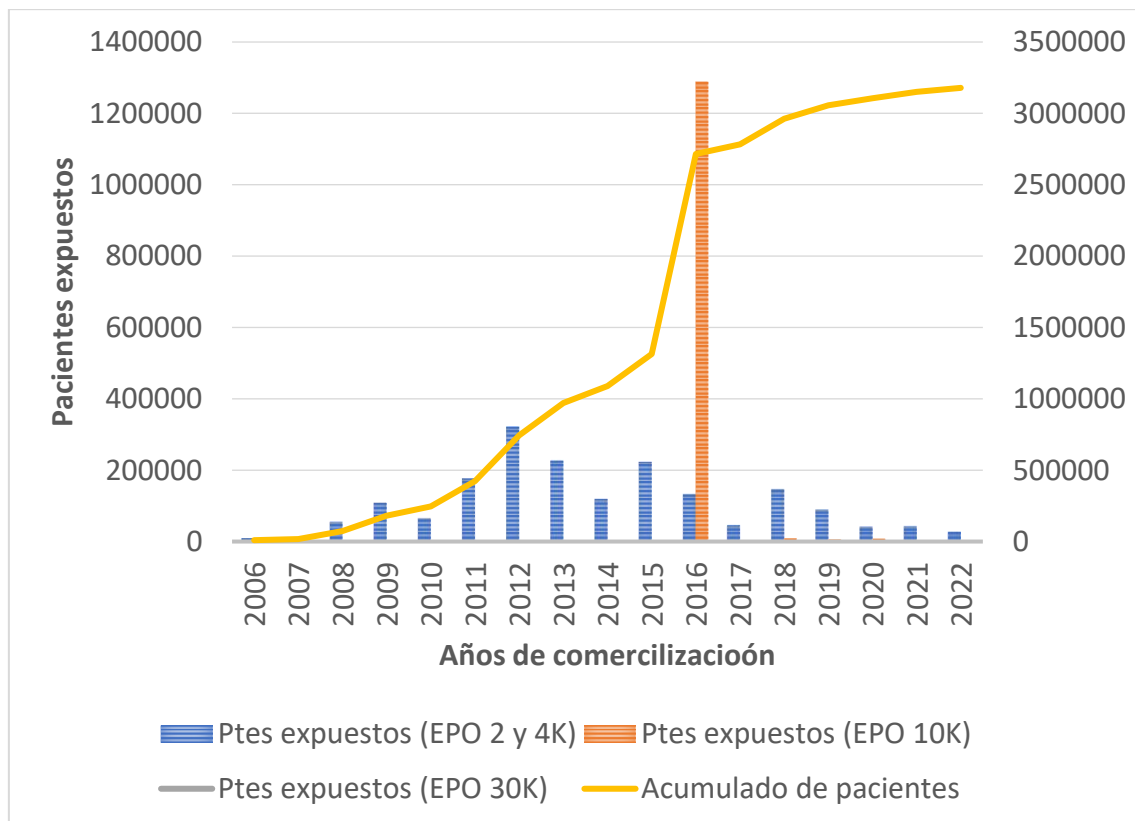
## Impacto social y económico

Como resultado de los estudios clínicos realizados con ior<sup>®</sup> EPOCIM, se demostró un aumento significativo de los niveles de hemoglobina y de hematocrito para revertir el curso de la anemia y sus nocivas consecuencias en los sujetos con ERC, sometidos a diálisis o en prediálisis. También, redujo los requerimientos de transfusiones sanguíneas y las complicaciones derivadas de estas en los pacientes con ERC, en los pacientes oncológicos sometidos a regímenes de quimioterapia y en los recién nacidos pretérminos. Esto permitió la planificación óptima de los medicamentos mielosupresores y antirretrovirales que producen anemia, lo que mejoró la calidad de vida, con la posibilidad de una vida social activa y plena para los pacientes que reciben este medicamento. Los resultados descritos de los estudios clínicos

realizados son similares a los alcanzados por otros agentes estimulantes de la eritropoyesis de referencia internacional.

El incremento de la cobertura y el acceso a ior® EPOCIM para todos los pacientes incluidos en el Programa Nacional de terapia sustitutiva renal en Cuba, a todos los servicios de atención oncológica, a pacientes con VIH/SIDA y a todas las instituciones de atención al Programa Materno-Infantil, ha hecho posible que su impacto médico trascienda en un amplio uso en todas las indicaciones aprobadas.

El estimado de pacientes expuestos a ior® EPOCIM, a partir de su comercialización en 1998 hasta diciembre de 2023, supera los 3 millones y medio (Fig. 5).



Legenda: EPO 2 y 4 K, referida a las fortalezas de 2000 UI y 4000 UI.

EPO 10 K, referida a la fortaleza de 10 000 UI.

EPO 30 K, referida a la fortaleza de 30 000 UI.

Fuente: Informe periódico seguridad actualizado del producto, 2023.

**Fig. 5** - Estimado de pacientes expuestos a ior® EPOCIM (1998-2023)

El programa de farmacovigilancia poscomercialización ha complementado la evidencia de la seguridad y eficacia demostrada en los estudios clínicos. Según el informe periódico actualizado de seguridad de ior® EPOCIM, que realiza un análisis integrado desde 1998 en que se iniciaron las ventas, hasta 2023, concluye que en todo este intervalo de su comercialización no ha sido necesario tomar acciones por razones de seguridad ni de fallo de eficacia; por lo que el beneficio del medicamento supera los riesgos y, por tanto, puede ser recomendado en las indicaciones de uso autorizadas.

Como garantía de su uso óptimo, se recomienda su empleo bajo pautas terapéuticas, descritas en la *Guía de manejo de la anemia renal crónica*, desde 2009, y en la *Lista de medicamentos esenciales en Cuba*, desde 2010.

El impacto económico en ahorro de divisas para el país se calcula en miles de millones anuales, si se asume una prevalencia de la ERC en Cuba de alrededor de 4000 pacientes, quienes requieren el uso de la EPO-hr, durante la evolución de su enfermedad crónica, por mencionar su principal indicación de uso.

Este impacto social trasciende las fronteras de Cuba y el producto de la transferencia tecnológica a Brasil, el Sistema Único de Salud en ese país, pudo incrementar cinco veces la disponibilidad de EPO-hr para el tratamiento de los pacientes renales crónicos.

La estrategia de creación de un comité gestor binacional de la colaboración en Biotecnología para la Salud y el comité técnico-regulatorio, presididos por altos funcionarios de los ministerios de Salud y directivos de las autoridades reguladoras de ambos países, acompañaron el desarrollo clínico, la transferencia, el escalado productivo y permitió agilizar los trámites técnicos regulatorios para el registro sanitario y la adquisición de la tecnología para la producción en Brasil. Al mismo tiempo, la realización de un Taller binacional Cuba-Brasil que reunió expertos de ambas naciones, consolidó el intercambio sobre la generalización del uso de la eritropoyetina humana recombinante en el Sistema Nacional de Salud de Brasil.<sup>(24)</sup>

Según la evidencia de las entrevistas, el precio en el mercado internacional de 2000 unidades de EPO-hr es de 50 dólares estadounidenses, pero a través de

la colaboración con Cuba, Bio-Manguinhos puede producir la misma cantidad por solo 3 dólares estadounidenses.<sup>(22)</sup>

El escalado productivo modificado por la demanda nacional y la demanda comercial también permite optimizar los costos de producción para su sostenimiento económico.

## Conclusiones

Hace 25 años, se le concedió al Centro de Inmunología Molecular la responsabilidad social de la producción de la eritropoyetina humana recombinante, un medicamento para resolver una problemática de salud en Cuba en la que los pacientes estaban imposibilitados de su acceso. Desde entonces, comenzó la construcción de un modelo dinámico de actualización tecnológica, de investigación en salud, de comercialización y ajustes a los requerimientos regulatorios para continuar proporcionando un medicamento esencial de calidad, seguro y eficaz, con impacto para la salud del pueblo cubano y una inversión económicamente sostenible. Este ha sido un ejemplo de éxito de la capacidad de la industria biofarmacéutica nacional para lograr un medicamento con soberanía tecnológica de impacto social y económico.

## Referencias bibliográficas

1. Kalantar K. History of Erythropoiesis-Stimulating Agents, the Development of Biosimilars, and the Future of Anemia Treatment in Nephrology. *Am J Nephrol.* 2017 [acceso 22/05/2022];45(3):235-47. Disponible en: <https://karger.com/ajn/article/45/3/235/41437/History-of-Erythropoiesis-Stimulating-Agents-the>.
2. Ritter SK. Erythropoietin. *Chemical & Engineering News.* 2005 [acceso 22/05/2022];83(25). Disponible en: <https://cen.acs.org/articles/83/i25/Erythropoietin.html>

3. Ruiz LA, Piñera HJ, Smith J. Impacto del bloqueo estadounidense sobre el sistema cubano de salud en la última década. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2023 [acceso 22/05/2022];52(1). Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/2469/1736>
4. Pérez-Oliva JF. 15 años de Eritropoyetina Recombinante Humana cubana. Beneficios y retos. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2013 [acceso 22/05/2022];12(3):464-71. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2013000300019](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2013000300019)
5. Kalantar K. History of erythropoiesis-stimulating agents, the development of biosimilars, and the future of anemia treatment in nephrology. *American journal of nephrology*. 2017 [acceso 22/05/2022];45(3):235-47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28142147/>
6. Sánchez WH. Modifications performed to the Fermenter R1 at the Molecular Immunology Center. ITEGAM-JETIA. 2017 [acceso 22/05/2022];3(12):63-9. Disponible en: <https://media.neliti.com/media/publications/424303-modifications-performed-to-the-fermenter-5cde6316.pdf>
7. Díaz JFP-O, Ampudia ML, Valdés RH. Eficacia del tratamiento con Eritropoyetina Recombinante Humana cubana (EPOCIM), en pacientes anémicos hemodializados. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2004 [acceso 22/05/2022];3(10). Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/707>
8. Pérez-Oliva JF, Morejón B, Vargas A, Lagarde M, Mendoza I, Viada CE. Equivalencia terapéutica entre ior® EPOCIM y EPO sin albúmina en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2008 [acceso 22/05/2022];7(3). Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/1434>
9. Vargas A, Mendoza I, Uranga R, González A, Martínez L, Caballero I, et al. Efficacy and safety of ior® EPOCIM for chemotherapy-or radiotherapy-induced anemia in pediatric cancer patients. *Medic Review*. 2010 [acceso 22/05/2022];12(3):27-31. Disponible en: <https://medicreview.org/efficacy->

[and-safety-of-iorepocim-for-chemotherapy-or-radiotherapy-induced-anemia-in-pediatric-cancer-patients/](#)

10. Vargas A, Pérez-Oliva JF, Robaina M, Piedra P, Hernández M, Román Y. Efectividad y seguridad del uso de ior® EPOCIM en pacientes en prediálisis. Ensayo clínico. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2016 [acceso 22/05/2022];15(6):1029-41. Disponible en:

<https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/1591/1521>

11. Registro de ensayos clínicos de EE. UU. Aplasia pura de glóbulos rojos en pacientes con enfermedad renal crónica y en uso de epoetina alfa; 2016 [acceso 22/05/2022]. Disponible en: <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT02648126>

12. Picon PD, Pribbernow SCM, Prompt CA, Schacher SC, Antunes VV, Mentz BP, et al. Randomized double-blind clinical trial of a new human epoetin versus a commercially available formula for anemia control in patients on hemodialysis. Clinics. 2014 [acceso 22/05/2022];69:547-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25141114/>

13. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Impacto de la Eritropoyetina Humana Recombinante (ior EPOCIM) en pacientes oncológicos portadores de anemia posquimio y /o radioterapia. La Habana. 2009 [acceso 22/05/2022]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000079-Sp>

14. Sijó A, Saurez G, Velázquez D, Méndez L, Alfonso A, Vargas A, et al. Eficacia y seguridad de la eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. Revista Cubana de Pediatría. 2013 [acceso 22/05/2022];85(2):202-12. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312013000200007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312013000200007)

15. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. ior® EPOCIM en la anemia del recién nacido prematuro. Fase IV. 2013 [acceso 22/05/2022]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000149-Sp>

16. Cabezas IC, Orta CAR, Ferro MR, Díaz DR. Eficacia y seguridad del ior® EPOCIM en el tratamiento de pacientes con hiperplasia prostática benigna.

- Revista Cubana de Urología. 2014 [acceso 22/05/2022];2(2). Disponible en: <https://revurologia.sld.cu/index.php/rcu/article/view/161>
17. Pedroso I, Bringas ML, Aguiar A, Morales L, Álvarez M, Valdés PA, *et al.* Use of Cuban recombinant human erythropoietin in Parkinson's disease treatment. MEDICC review. 2012 [acceso 22/05/2022];14:11-7. Disponible en: [https://mediccreview.org/wp-content/uploads/2018/03/mr\\_233.pdf](https://mediccreview.org/wp-content/uploads/2018/03/mr_233.pdf)
18. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Efecto y seguridad del ior® EPOCIM en pacientes con Linfoma No Hodgkin tratados con antraciclinas. La Habana, Cuba. 2010 [acceso 22/05/2022]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000096-Sp>
19. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. ior®EPOCIM como agente cardioprotector en la cirugía de la enfermedad valvular reumática. La Habana; 2013 [acceso 22/05/2022]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000165-Sp>
20. Khalili H, Dashti S, Seifi S, Hadjibabaie M, Shafiei S. Erythropoietin Utilization Evaluation And Two Brand Products Comparison, Eprex and Eposim. Tehran University Medical Journal. 2006 [acceso 22/05/2022];64(2):133-40. Disponible en: <http://tumj.tums.ac.ir/article-1-989-en.html>
21. Núñez L, Rojas LE, Campo S, Castro JA. Retos y contradicciones de la industria biotecnológica actual. Biotecnología Aplicada. 2007 [acceso 22/05/2022];24(3-4):7. Disponible en: <https://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/2007/24/3y4/BA00240304EN276-282.pdf>
22. Sáenz TW, Thorsteinsdóttir H, de Souza MC. Cuba and Brazil: an important example of South-South collaboration in health biotechnology. Medicc Review. 2010 [acceso 22/05/2022];12(3):32-5. Disponible en: <https://mediccreview.org/cuba-and-brazil-an-important-example-of-south-south-collaboration-in-health-biotechnology/>
23. Ortíz E, Ponce J, Vasconez JE, Castillo D, Checa DC, Rodríguez-Burneo N, *et al.* Current trends for biosimilars in the Latin American market. Generics and Biosimilars Initiative Journal. 2020 [acceso 22/05/2022];9(2):64-74. Disponible



en: <http://gabi-journal.net/current-trends-for-biosimilars-in-the-latin-american-market.html>

24. Cubainformación. TV. Cuba y Brasil examinarán resultados de fármaco biotecnológico. Agencia de Información Nacional de Cuba (AIN), 2014.

### **Agradecimientos**

Agradecemos al Dr.C. Jorge Pérez-Oliva por su activa intervención desde que fue concebido el programa de desarrollo clínico y por estimularnos al ejercicio de escribir parte de esta historia.

A los doctores Agustín Lage Dávila, Ernesto Chico Véliz y el MSc. Eduardo Ojito Magraz, siempre dispuestos en cada encuentro para relatar sus experiencias sobre el desarrollo y la producción de la eritropoyetina humana recombinante en el Centro de Inmunología Molecular. También, contar anécdotas sobre momentos en los que se necesita asumir sin vacilación decisiones de riesgos.

A la MSc. Judey Aymed García, quien proporcionó valiosa información de encuentros científicos.

### **Conflicto de intereses**

La autora declara que no existe conflicto de intereses.