



BIORED PERU 20-13 KR

Lima, 21 de diciembre de 2020

Dra.

Pilar Mazzetti

MINISTRA DE SALUD

Expediente
20-127120-001
28 DIC. 2020

Presente. -

Asunto: Solicita información y creación de mesa de trabajo sobre Biológicos y Biosimilares que incluya a los pacientes.

Estimada Dra Mazzetti, la presente tiene por finalidad hacerle llegar un cordial saludo y a su vez manifestarle nuestra preocupación y solicitudes a cerca de los siguientes temas:

-Adopción por parte de DIGEMID y ESSALUD de acciones concretas de protección a los pacientes que estén utilizando medicamentos que fueron inscritos, amparados en DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA, Reglamento que regula la presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de **Productos Biológicos que opten por la vía de la Similitud**, disposiciones para todas aquellas solicitudes previas a la entrada en vigencia de esta norma e incluso brindando este beneficio a otro grupo de productos que fueron inscritos de esta forma después de entrada en vigor de esta norma, según las normas complementarias segunda¹ y sexta², dado que se les ha otorgado Registro Sanitario como producto biológico que opta por vía de la similitud, aun **sin haber entregado estudios pre clínicos (brindando 3 años de plazo para presentarlos a partir de la obtención del Registro Sanitario), y estudios clínicos (brindando hasta 5 años de plazo para presentarlos a partir de la obtención del Registro Sanitario)** para demostrar que son Bio similares, sin ninguna garantía que lo logren demostrar; mientras tanto, están siendo suministrados a los pacientes realizándose en otras palabras, estudios clínicos en pacientes que no han sido informados de esta situación y no han brindado su consentimiento para ello.

-Que por transparencia nos brinden un listado de los medicamentos inscritos y reinscritos por DIGEMID bajo este marco normativo que se estén brindando a pacientes de ESSALUD y SIS, para que enfermedades están siendo utilizadas y de que manera esta situación estaría siendo comunicada a los pacientes, a sus médicos tratantes y al gremio médico.

-Así mismo en coordinación con DIGEMID apoyar la implementación mecanismos que ayuden al seguimiento y trazabilidad de los medicamentos suministrados a los pacientes, utilizando nombres distinguibles, como lo propone desde 2015 la OMS colocando un sufijo cualificador biológico al final de los nombres de los medicamentos (incluyen 4 consonantes y 2 números al azar) se añade después de la Denominación Común Internacional DCI. Actualmente en Perú se usa el mismo nombre para el biológico y el biosimilar o biosimilares, y no se diferencia la nomenclatura de los productos, resultando imposible atribuir los efectos positivos o negativos de los fármacos, al producto que este usando el paciente. <https://www.youtube.com/watch?v=cQJWrVrIzdM>

-Que nos informe si en PERU, sub sistemas de salud (SIS, ESSALUD, etc) se realiza el intercambio no por razones médicas a pacientes continuadores que se encuentren estables con sus tratamientos biológicos y/o biosimilares, para que enfermedades. O se aplica a pacientes nuevos, biológicos no comparables, que aun no han culminado la Fase 3 de estudios, demostrando ser biosimilares.

Sobre la intercambiabilidad de medicamentos biológicos y la sustitución automática por razones no médicas adjuntamos:

-Posicionamiento conjunto de las BioRed Perú, Brasil, Colombia, Centroamérica y Caribe, y BioRed Sur, instituciones que representan miles de pacientes de Centroamérica y Sudamérica.



(511) 680 - 4888



(51) 924025815



apecac.peru@gmail.com

-La **opinión técnica de Digemid**, que fue alcanzada el 4 de enero de 2019 mediante Oficio 56-2019-DIGEMID-DPF-AESC/MINSA, a una de las organizaciones firmantes, documento en el que informan que “el

DS 013-2016 SA no contempla aspectos sobre la intercambiabilidad de biológicos, biosimilares” o productos biológicos que optan por la similaridad, por lo tanto, no son automáticamente intercambiables. Indican además que **“la DIGEMID cumple con la revisión y evaluación en términos de calidad, eficacia y seguridad del producto biológico similar que solicita registro sanitario; y la intercambiabilidad está más relacionado a la práctica clínica y a los aspectos posteriores al Registro Sanitario”**, por lo tanto, debería ser realizado bajo una **atenta evaluación caso por caso de un médico experto, que requiera un cambio de tratamiento por razones médicas.**

-Nota informativa 003-2018 de Digemid, donde **claramente da pautas sobre el tratamiento de medicamentos Biosimilares en cuanto a que la intercambiabilidad y sustitución terapéutica no debe hacerse de forma automática y menos bajo criterios puramente económicos.**

La misma nota informativa explica que el uso seguro de los productos biológicos está garantizado de acuerdo con el marco regulatorio establecido, sin embargo, ¿cómo se puede garantizar la seguridad de aquellos cuyos registros sanitarios han sido aprobados sin cumplir las exigencias del DS 013-2016, y teniendo 5 años de plazo para someter documentación que evidencie que son Biosimilares?

Concordamos con la necesidad de los sistemas de salud de ahorrar, y consideramos que los Biosimilares son una buena opción, sin embargo deberían ser aplicados a pacientes, **solo Biológicos y Biosimilares que hayan concluido todos sus estudios pre clínicos y clínicos, y cumplan con los estándares de calidad de la OMS y países de alta vigilancia sanitaria**, respecto a pacientes continuadores, solo efectuar cambios si el médico tratante así lo determina por necesidades médicas del paciente, no del sistema de compras. De acuerdo con la normativa vigente, solicitamos nuestra inclusión como representantes de los pacientes, en las decisiones que afecten a los pacientes, generando una mesa de trabajo que incluya mínimamente representantes de la DIGEMID, el Colegio médico, MINSA, ESSALUD y SUSALUD para tratar este tema de gran interés para la seguridad de los pacientes.

En este momento le presentamos 2 casos:

-Sra. [REDACTED], madre de la menor [REDACTED] [REDACTED] paciente de ESSALUD, continuadora estable de tratamiento Biológico, a la que ESSALUD propone intercambiar de tratamiento no por razones médicas.

-Sra [REDACTED], madre del menor [REDACTED] [REDACTED] paciente nuevo diagnosticado, a quien ESSALUD aun no confirma si el tratamiento biológico que le colocará será el biológico de referencia o un biosimilar o un biológico no comparable.

Agradecidos por su atención, enviamos muestras de nuestra mayor consideración a la espera de nos brinde hora y fecha para una reunión virtual.



Karla Ruiz de Castilla Yabar
Directora de ESPERANTRA
DNI 23998889



Raúl Guillermo Matamoros
Vida nueva asociación para personas con
condiciones de salud de alto costo
DNI 06599016



ASOCIACIÓN VIDA NUEVA DE
PACIENTES HEMATO ONCOLOGICOS



(511) 680 - 4888



(51) 924025815



apepac.peru@gmail.com



María Esther Palma Sebastián
Luz de Esperanza asociación de personas
oncológicas con esperanza de vida
DNI 21828439



Pedro Carrillo G.
DNI 07539757
Presidente Asociación Peruana de Lucha
Contra el Cáncer de Vías Digestivas



Irma Yabar Salazar
DNI: 23829597
Presidenta Asociación peruana de
Pacientes con Degeneración Macular



Robinson Fox
DNI: 09394805
Presidente Asociación de



Yusef Joshua Herrera Aparicio
Presidente Organización Lazos Solidarios
DNI 24003080



Antonio Rangel
DNI 06123257
Presidente Havamei



Julio Mosqueira
DNI08028706
Presidente Asociación de Pacientes con
Linfoma del Perú



(511) 680 - 4888



(51) 924025815



apecac.peru@gmail.com

¹ **DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA Segunda Disposición Complementaria.** - Actualización de la documentación en el registro sanitario Los productos biológicos que cuenten con registro sanitario vigente y que comunicaron optar por la vía de la similaridad en el marco de lo dispuesto en la Primera Disposición Complementaria Transitoria del presente Reglamento, deberán presentar la siguiente documentación, a fin de actualizar su registro sanitario, en los plazos que se detallan a continuación:

a) El Plan de Gestión de Riesgo (PGR), según lo establecido en el numeral 8.14 del artículo 8 del presente Reglamento, dentro de seis (6) meses contados a partir de la entrada en vigencia del mismo;

b) La siguiente documentación, dentro de dieciocho (18) meses contados a partir de la entrada en vigencia del presente Reglamento: b.1) La documentación de control de calidad del IFA, producto terminado y excipientes, el que contenga la información establecida en el numeral 8.2 del artículo 8 del presente Reglamento; b.2) La documentación que contenga los estándares y materiales de referencia del IFA y producto terminado, según lo establecido en el numeral 8.3 del artículo 8 del presente Reglamento; b.3) La descripción del proceso de manufactura del IFA y producto terminado y su validación, el que contenga la información detallada en el numeral 8.4 del artículo 8 del presente Reglamento; b.4) Los estudios de estabilidad del IFA y producto terminado, según lo establecido en el numeral 8.5 que antecede, con excepción de lo descrito en el numeral 8.5.1 del artículo 8 del presente Reglamento; b.5) El sistema envase-cierre, según lo establecido en el numeral 8.8 del artículo 8 del presente Reglamento; b.6) La caracterización del IFA y desarrollo farmacéutico del producto, según lo establecido en el numeral 8.9 que antecede, con excepción de lo descrito en el literal c) del numeral 8.9.1 del artículo 8 del presente Reglamento.

c) **Los estudios preclínicos**, los que contengan la información señalada en el numeral 8.12 y la referida al ejercicio de comparabilidad en aspectos de calidad descritos en los numerales 8.5.1 y en el literal c) del numeral 8.9.1 del artículo 8 del presente Reglamento, dentro de **tres (3) años contados a partir de la entrada en vigencia del mismo**;

d) **Los estudios clínicos** considerados en el numeral 8.13 del presente Reglamento, **dentro de cinco (5) años contados a partir de la entrada en vigencia del mismo. La codificación de registro sanitario del producto biológico** que tenga la condición de **producto biológico similar** será la siguiente: BE0000 : Producto biológico extranjero / BN0000 : Producto biológico nacional

² **DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA Sexta Disposición complementaria.** - Para los productos biológicos que se encuentran en proceso de inscripción antes de la entrada en vigencia del presente Reglamento Para los productos biológicos que se encuentran en proceso de inscripción a la entrada en vigencia del presente Reglamento, los titulares están obligados a comunicar a la ANM si optan o no por la vía de la similaridad dentro de los sesenta (60) días calendario contados a partir de la obtención del registro sanitario. De no presentar la comunicación en el plazo señalado, la ANM cancelará el registro sanitario y/o certificado de registro sanitario. Los que optan por la vía de la similaridad deben cumplir con la actualización de la documentación y plazos establecidos en la **Segunda Disposición Complementaria** Transitoria del presente Reglamento. Los titulares de registro sanitario de los productos biológicos que cuenten con registro sanitario vigente y que comuniquen que no optarán por la vía de la similaridad se regirán por las disposiciones legales vigentes.



MANIFIESTO POR LA SEGURIDAD DE LOS PACIENTES USUARIOS DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE

Este documento tiene como objetivo manifestar algunas preocupaciones de las organizaciones líderes de agrupaciones de pacientes de América Latina y el Caribe por el uso seguro y ético de los medicamentos biológicos y sus biosimilares y sugerir discusiones acerca del tema, involucrando las autoridades regulatorias y tomadores de decisión en salud pública y privada, junto con la sociedad civil organizada.

Antecedentes y consideraciones:

Los medicamentos biológicos y biosimilares han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades, ofreciendo muchas ventajas, sin embargo, no están debidamente regulados en los países de la Región y sus costos todavía son muy altos.

Los medicamentos biosimilares con costos más bajos pueden ser una oportunidad para los sistemas de salud de los países de América Latina y el Caribe de ahorrar, siempre y cuando estos cumplan con los estándares de calidad establecidos por la Organización Mundial de la Salud y/o las agencias regulatorias de los países de alta vigilancia sanitaria.

Algunos biosimilares disponibles en ciertos países de América Latina y el Caribe no han demostrado su biosimilaridad ni su intercambiabilidad con respecto a los innovadores correspondientes.

Es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de estos medicamentos, para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar la salud pública.

La calidad de la regulación y su aplicación varía de manera importante entre países de la región. En Brasil se ha hecho una gran labor que ha impedido la comercialización de productos de calidad dudosa. Sin embargo, aún hay varios puntos por definir en toda la región. Los principales son la Trazabilidad y la Farmacovigilancia.

Definiciones



Trazabilidad: Serie de procedimientos que permiten seguir el proceso de evolución de un producto o proceso en cada una de sus etapas. La trazabilidad es muy importante para la seguridad de los medicamentos.

Farmacovigilancia (FV): Es la actividad de salud pública cuyo objetivo es la identificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los tratamientos farmacológicos una vez comercializados. La farmacovigilancia permite detectar riesgos y generar programas para mitigarlos.

En América Latina y el Caribe no hay criterios de nomenclatura para biosimilares. Se usa el mismo nombre que el innovador, como en genéricos. La nomenclatura debe permitir la Farmacovigilancia. El tener una nomenclatura clara que permita identificar de manera inequívoca a cada producto es absolutamente necesario para garantizar la trazabilidad. Es decir, poder determinar con precisión qué producto se administró al paciente para poder atribuir sus efectos terapéuticos y sus reacciones adversas sin confusión.

Se considera que los medicamentos que estén dando un efecto terapéutico adecuado, sean estos biológicos o biosimilares, no deben ser sustituidos por motivos económicos. Esto en razón a que en la actualidad hay países en Latinoamérica donde realizar la sustitución de medicamentos biológicos no asegura la seguridad de los pacientes por los siguientes motivos:

- En múltiples ocasiones, la sustitución de un medicamento biológico por un biosimilar y/o biosimilar por biológico y/o biosimilar por otro biosimilar es decidida por personal no médico, solo teniendo en consideración el costo o la disponibilidad del medicamento a nivel institucional.
- Falta de experiencia entre los médicos sobre los riesgos de sustituir medicamentos biológicos y/o biosimilares que no son intercambiables.
- No se cuenta con datos de seguridad robustos donde se haya demostrado que la sustitución de un medicamento biológico por un biosimilar y/o biosimilar por biológico y/o biosimilar por otro biosimilar sea seguro para el paciente.
- Sub notificación de reportes de reacciones adversas entre los profesionales de salud e imposibilidad por parte de los pacientes y/o cuidadores de realizar directamente reporte de efectos adversos, lo que produce que los datos de seguridad de los medicamentos biológicos no sean completos.

La farmacovigilancia rigurosa es esencial en todos los productos biológicos, incluyendo los biosimilares, para proteger a los pacientes y garantizar que cualquier



(511) 680 - 4888



(51) 924025815



apecac.peru@gmail.com



evento adverso sea rápidamente detectado, informado y se atribuya al producto y fabricante correcto.

Por lo tanto solicitamos a las Autoridades de Salud de los países de América Latina y el Caribe lo siguiente:

- Se reglamente la Biosimilaridad y la Intercambiabilidad de Medicamentos biológicos.
- La comercialización y la utilización de medicamentos biológicos **no innovadores no debe implicar como práctica aceptable la sustitución automática** de un medicamento biológico por un biosimilar y/o biosimilar por biológico y/o biosimilar por otro biosimilar cuando el paciente está estable con su tratamiento. No debe permitirse la intercambiabilidad sin el consentimiento del médico prescriptor para evitar la inmunogenicidad y/u otras reacciones adversas potenciales.
- Para garantizar que los medicamentos biotecnológicos se utilicen de manera segura y adecuada en la práctica clínica, **es esencial poder identificar y asegurar la trazabilidad durante la prescripción médica para una correcta farmacovigilancia post-comercialización.** Se solicita implementar las recomendaciones de la FDA y/o OMS en cuanto a nomenclatura, colocando un sufijo que permita la identificación clara de los medicamentos.
- Generar un sistema de farmacovigilancia y mitigación del riesgo, que incentive al médico tratante a realizar el reporte, que permita que pacientes, familiares y/o cuidadores puedan realizar el reporte de efectos adversos. Dicho sistema deberá generar las alertas y cumplir sus funciones de manera eficiente, generando confianza en los actores y cumpliendo su objetivo de monitoreo y control para la seguridad de los medicamentos utilizados por los pacientes.
- Crear programas de posgrado para formar recursos humanos en Farmacovigilancia.
- No permitir el uso de intentos de copia, que representan un riesgo para los pacientes.



Este documento ha sido trabajado en consenso durante el primer BIOSUMMIT reunión de Bioredes de América del Sur promovido y facilitado por la Alianza Global de Acceso a Pacientes GAFPA en BRASILIA Brasil, el 29 de agosto de 2019 con la participación de los representantes de:

- BIORED CAC Centro América y Caribe
- BIORED PERU
- BIORED SUR Argentina – Chile y Uruguay
- BIORED BRASIL
- BIORED COLOMBIA





OFICIO N° 056 -2019-DIGEMID-DPF-AESC/MINSA

Lima,

04 ENE. 2019

Señora:

KARLA RUIZ DE CASTILLA YÁBAR

Directora Ejecutiva

ESPERANTRA

Av. Petit Thouars N°4534 Int.5

MIRAFLORES.-

Asunto : Opinión técnica de DIGEMID en cuanto a cambio de tratamiento biológico por biosimilar

Referencia : Expediente N° 18- 019653-1

Expediente N° 18- 043555-1

De nuestra mayor consideración:

Nos dirigimos a usted para saludarla cordialmente y en atención a los documentos de la referencia, comunicarle que se procede a absolver las preguntas de su mencionada consulta:

1. *¿Cuáles son esas condiciones de seguridad ante un eventual cambio de tratamiento?*

Los aspectos de seguridad en el momento de la **evaluación para la autorización del medicamento** quedan establecidos en el Plan de Gestión de Riesgo¹, y en el caso de los productos biológicos que optan por la vía de la similaridad se indica en el artículo 7° del D.S. N° 013-2016-S.A. Asimismo, se encuentra prepublicado y en revisión la Norma Técnica de Salud que regula la elaboración del Plan de Gestión de Riesgo de los Productos Farmacéuticos.

Además, la seguridad de un medicamento es un aspecto contemplado desde la etapa de investigación, es revisado en la etapa de la autorización y continua en la etapa posterior a la autorización y obtención del Registro Sanitario.

¹ **Plan de Gestión de Riesgo.** Documento que describe el conjunto de actividades de farmacovigilancia e intervenciones destinadas a identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos de los medicamentos incluida la evaluación de su eficacia, e incorpora un programa específico de prevención o minimización de riesgos, incluyendo las actividades de formación e información a profesionales y usuarios. Los planes de gestión de riesgo involucran la descripción de las especificaciones de seguridad de un producto farmacéutico, su plan de farmacovigilancia, la evaluación de la necesidad de las actividades de minimización del riesgo y el plan de minimización de riesgos. Para su elaboración se toma en cuenta lo estipulado en las guías emitidas por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).
En: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=952>



2. *Quisiéramos conocer vuestra posición al respecto y sobre todo conocer si está permitido el cambio de tratamiento no por razones médicas de falta de respuesta del tratamiento en pacientes continuadores, sino por la disponibilidad de biosimilares y la adquisición de los mismos por los sistemas de salud en nuestro país.*

La Dirección de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas **cumple con la revisión y evaluación de la comparabilidad en términos de calidad, eficacia y seguridad del Producto Biológico Similar que solicita el Registro Sanitario; y la Intercambiabilidad está más relacionada a la práctica clínica y a los aspectos posteriores al Registro Sanitario.**

3. *¿La intercambiabilidad de medicamentos biológicos y biosimilares debe realizarse en un marco regulatorio específico? ¿Contamos con ese marco en Perú?*

El D.S. N° 013-2016-S.A. tiene por objeto:

- ✓ Establecer las normas que regulen la presentación de los **documentos requeridos en la inscripción y reinscripción** de los productos biológicos que opten por la vía de la similaridad
- ✓ Establecer la información que deben contener los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de los productos biológicos que opten por la vía de la similaridad.

En tal sentido, el mencionado **Decreto Supremo no contempla aspectos sobre la intercambiabilidad**, es decir no contempla aspectos sobre la sustitución terapéutica de un producto biológico similar por un producto biológico de referencia o viceversa.

4. *Solicitamos vuestra opinión técnica sobre si ¿la intercambiabilidad de medicamentos biológicos y biosimilares debe ser automática?*

La respuesta está en el numeral 2

5. *¿Cómo DIGEMID habría comunicado su posición sobre este tema tan delicado a ESSALUD, MINSA y otros sub sistemas de salud y a los pacientes?*

La DIGEMID ha venido respondiendo las consultas relacionadas a este tópico. Un ejemplo de ello es el Oficio N°1772-2018-DIGEMID-DG-EA/MINSA dirigido a ESSALUD (Se adjunta copia).

Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente,

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS
Gabriela
D.F. ANA GABRIELA SILVA FLOR
Directora Ejecutiva
Dirección de Productos Farmacéuticos

PERU Ministerio de Salud
 "DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
 "Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

de referencia (producto innovador) a un biosimilar, en consulta con el paciente y teniendo en cuenta la evidencia clínica disponible y las políticas de la jurisdicción pertinente.

- El Comité Consultivo del Esquema de Beneficios Farmacéuticos (PBS) de **Australia** recomendó el uso de Inflectra y Renflexis como biosimilares **sustituibles** de la marca de referencia de infliximab, Remicade®, es decir las tres marcas son sustituibles entre sí, y el farmacéutico puede dispensar cualquier marca, con el permiso del paciente, a menos que el prescriptor indique lo contrario.
- El Paul-Ehrlich-Institut de **Alemania** señala que hasta el momento no ha recibido ningún informe que indique que cambiar de un producto de referencia de infliximab a un producto biosimilar **haya generado problemas** en el tratamiento de los pacientes.
- Los estudios clínicos que hasta el momento han analizados el cambio del innovador de infliximab a los biosimilares no muestran una diferencia significativa en eficacia, seguridad e inmunogenicidad, es decir no se ha observado un impacto negativo en la actividad de las enfermedades en estudio.

En este sentido, el producto biológico similar al innovador de infliximab fue aprobado por autoridades de alta vigilancia, así como ante la DIGEMID cumpliendo con presentar la información técnica para demostrar la calidad, la eficacia y la seguridad de un biosimilar en las indicaciones autorizadas, de acuerdo a la legislación vigente.

La intercambiabilidad está más relacionada a la práctica clínica que a un enfoque regulatorio, es decir la elección de un tratamiento con un producto biológico similar (biosimilar) o un producto biológico de referencia (innovador) se hará teniendo en cuenta la clínica, la evidencia científica disponible y la farmacovigilancia del producto.

Sin otro particular, quedamos de usted

Atentamente

MINISTERIO DE SALUD
 Dirección General de Promoción y Protección de la Salud
 Q.R. ENMI/CT/CD/CO/ESP/INCA
 Presidencia Regional

ECEALDS/AS/SF/RR/RH/US/AM
 Cc: Archivo

www.digemid.minsa.gob.pe Av. Parque Las Leyendas N°240
 Torre B – Urb. Pando
 San Miguel, Lima 32, Perú

PERU Ministerio de Salud
 "DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
 "Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

estudios observacionales de los cuales dos estudios incluyeron pacientes con AR, un estudio incluyó pacientes con EA, un estudio incluyó pacientes con PP y un estudio incluyó pacientes con EC y CU. No se identificaron estudios en pacientes con AS. Según la revisión, existe una sugerencia de que el cambio del tratamiento con el innovador de infliximab al biosimilar de infliximab puede ser posible sin comprometer la eficacia o la seguridad. Sin embargo, los hallazgos deben interpretarse con precaución, ya que para la mayoría de las enfermedades los hallazgos provienen de estudios únicos, algunos de los cuales son de **pequeño tamaño**. También se reporta que no hubo estudios de costo-efectividad, y si bien los estudios de impacto presupuestario no se realizaron en Canadá, demostraron el potencial de ahorro de costos luego de la introducción del biosimilar de infliximab. Si bien la evidencia es relativamente constante hasta la fecha, los ensayos de mayor calidad y los estudios específicos de Canadá contribuirían a la toma de decisiones políticas¹⁵.

En una revisión sistemática que analizó los datos de los ensayos clínicos disponibles que investigaron la validez de la extrapolación de la indicación del biosimilar de infliximab (Remsima o GT-P13) para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino (EII) en pacientes **naive** y en pacientes que cambiaron del innovador de infliximab, centrándose en la eficacia clínica, seguridad e inmunogenicidad. Once estudios fueron incluidos en el análisis cualitativo. Se evaluó un total de 1007 pacientes con EII: de los cuales 570 pacientes presentaban diagnóstico de enfermedad de Crohn (294 con cambio y 276 naive), 435 pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa (127 con cambio y 308 naive) y dos pacientes con EII no clasificados (pacientes con cambio). Los estudios analizados no mostraron una diferencia significativa en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad cuando se comparó la experiencia clínica del biosimilar con los datos disponibles en la literatura sobre el tratamiento del innovador en la EII¹⁶.

Conclusiones

- En la Unión Europea, la **EMA** sostiene que las recomendaciones sobre intercambiabilidad y sustitución están fuera de su ámbito de acción y, por tanto, al ser de competencia nacional, no se incluyen en las guías sobre biosimilares. Los Estados miembros son quienes tienen la potestad para decidir cómo afrontar la intercambiabilidad y sustitución de los biológicos de referencia por los biosimilares, y quienes **definen si es el médico** (intercambio terapéutico) o el farmacéutico (sustitución) quien debe decidirlo, o cómo involucrar a los **pacientes** en el proceso de toma de decisiones.
- En Alemania, Dinamarca, Reino Unido e Italia **se permite** el intercambio terapéutico es decir la decisión con respecto a la elección del biológico biosimilar o del innovador para un paciente **individual** recae en el **prescriptor** responsable en consulta con el paciente.
- Para la **FDA** la intercambiabilidad involucra el cambio automático de los biosimilares con el producto original de referencia, sin necesidad de criterio del clínico; para lo cual el biosimilar debe demostrar que produce el mismo efecto clínico y terapéutico que el producto de referencia en cualquier paciente y, si el producto biológico se administra más de una vez, el riesgo de alternar o cambiar el tratamiento (biosimilar y producto de referencia) es el mismo que tiene el paciente que se trata con el producto de referencia.
- En **Canadá**, la autoridad para declarar dos productos intercambiables recae en cada provincia y territorio de acuerdo con sus propias reglas y regulaciones. La **Health Canada** recomienda que el **médico tratante** debe tomar la decisión de cambiar a un paciente tratado con un medicamento biológico

¹⁵ Switching from Innovator to Biosimilar (Subsequent Entry) Infliximab: An Updated Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Jan 18. [acceso 09 febrero 2018] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0095876/>

¹⁶ Radin M, Sciascia S, Roccatello D, Cuadrado MJ. Infliximab Biosimilars in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2017 Feb;31(1):37-49 [acceso 08 febrero 2018] Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s2F40259-016-0206-1>

www.digemid.minsa.gob.pe Av. Parque Las Leyendas N°240
 Torre B – Urb. Pando
 San Miguel, Lima 32, Perú



(511) 680 - 4888



(51) 924025815



apecac.peru@gmail.com

PERU Ministerio de Salud
 "DEGENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
 "Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

El NICE señala que en el proceso para desarrollar guías y recomendaciones considerarán a los biosimilares en el contexto de una evaluación de tecnología múltiple en paralelo con sus productos de referencia en la indicación clínica bajo consideración.

En las evaluaciones de tecnología el NICE utilizarán el nombre de la sustancia farmacológica activa, incluyendo productos de referencia y nombres de marca de medicamentos biológicos similares en su documentación, cuando corresponda, para **informar la toma de decisiones clínicas**.

En los resúmenes de evidencia utilizarán los nombres de marca de los medicamentos porque **no se puede asumir la sustitución e intercambiabilidad**. Los resúmenes de evidencia no hacen recomendaciones, por lo tanto, la decisión con respecto a la elección del biológico biosimilar o del innovador para un **paciente individual recae en el clínico responsable en consulta con el paciente**.

c) Publicaciones científicas

En un estudio observacional prospectivo realizado por Glintborg et al. en Dinamarca para evaluar el cambio no médico a gran escala a un biosimilar en la atención de rutina, se incluyó a 802 pacientes con artritis reumatoide (403), artritis psoriásica (120) y espondiloartritis axial (279), que fueron cambiados del innovador de infliximab (Remicade) al producto biosimilar de infliximab (Remsima) y seguidos durante 413 días, en promedio. El estudio evaluó la actividad de la enfermedad y las tasas de retención de tratamiento en el registro clínico nacional danés para pacientes con artritis reumatoide, DANBIO. Los resultados mostraron que las actividades de la enfermedad fueron similares en los tres meses previos y posteriores al cambio y que la tasa de retención de tratamiento en el registro clínico nacional a un año para Remsima fue similar a la de la cohorte histórica de Remicade [84.1 (81.3-86.5) vs 86.2 (84.0-88.0)]. Los pacientes que habían usado Remicade durante más de cinco años tenían una retención de tratamiento con Remsima más prolongada. Los autores concluyeron que el cambio no médico a Remsima no tuvo un impacto negativo en la actividad de la enfermedad¹³.

En el ensayo aleatorio, de no inferioridad, doble ciego, fase 4 con 52 semanas de seguimiento realizado por Jørgensen et al. (NOR-SWITCH study) con 482 pacientes adultos (241 con el innovador de infliximab, 241 en el grupo del biosimilar CT-P13) en tratamiento estable con el innovador de infliximab se evaluó el cambio del innovador de infliximab al biosimilar de CT-P13 menos costoso en cuanto a eficacia, seguridad e inmunogenicidad. El estudio participaron pacientes de seis enfermedades relevantes (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, espondiloartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica y psoriasis) y se utilizó el empeoramiento de la enfermedad como el resultado primario común. Se necesitaron 394 pacientes en el análisis por protocolo para mostrar un margen de no inferioridad del 15%. En el estudio se demostró que el cambio del innovador de infliximab al biosimilar CT-P13 no fue inferior al tratamiento continuo con el medicamento innovador¹⁴.

En el 2017 la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, por sus siglas en inglés), organización independiente y sin fines de lucro para evaluar las tecnologías de la salud en Canadá, actualizó el informe CADTH 2015 sobre la eficacia clínica y costo-efectividad de los biosimilares de infliximab para el tratamiento de artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA), enfermedad inflamatoria del intestino que incluye a la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), artritis psoriásica (AS) y psoriasis en placa (PP). En la revisión se identificaron cinco

www.digemid.minsa.gob.pe

Av. Parque Las Leyendas N°240
 Torre B – Urb. Pando
 San Miguel, Lima 32, Perú

PERU Ministerio de Salud
 "DEGENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
 "Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

En consonancia con lo anterior, GPBIO sostiene que "la política y directrices sobre sustitución e intercambiabilidad entre productos biosimilares y el producto biológico comparador deberán ser **definidas por los médicos prescriptores y por el Ministerio de Salud**. En el caso de la utilización de productos biosimilares y producto biológico comparador de forma intercambiable, la GPBIO entiende que es esencial la evaluación y el acompañamiento por el médico responsable, que podrá decidir sobre el producto ideal a **ser utilizado en cada situación** y de acuerdo con la respuesta individual de cada paciente".

b) Agencias sanitarias

- Comité Consultivo del Esquema de Beneficios Farmacéuticos de Australia¹⁰

El Comité Consultivo del Esquema de Beneficios Farmacéuticos (Pharmaceutical Benefits Scheme - PBS) de Australia recomendó que Inflectra y Renflexis aparezcan en el PBS como biosimilares sustituyentes de la marca de referencia de infliximab, Remicade®. Las tres marcas **son sustituibles** entre sí, y el farmacéutico **puede dispensar cualquier marca, con el permiso del paciente**, a menos que el prescriptor indique lo contrario.

Renflexis es una nueva marca de infliximab incluida en el PBS "Infliximab Biosimilars", para ser subsidiado en Australia, el 1 de agosto de 2017. Al igual que la marca Inflectra®, que se incluyó en el PBS el 1 de diciembre de 2015.

- Consejo Nacional para el uso de medicamentos hospitalarios de alto costo de Dinamarca¹¹

En junio de 2016, el Consejo Nacional para el uso de medicamentos hospitalarios de alto costo (Rådet para Anvendelse Af Dyr Sygehusmedicin, RADS) recomendó que en el uso de fármacos biológicos para enfermedades inflamatorias se equiparen los productos de referencia y los biosimilares en las siguientes categorías de pacientes, teniendo en cuenta la autorización concedida por las autoridades reguladoras:

1. Pacientes tratados por primera vez con un medicamento biológico.
2. Pacientes en los que fracasa el tratamiento con otro tratamiento biológico y donde el RADS recomienda cambiar a otro inhibidor de factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa.
3. A menos que haya consideraciones individuales muy específicas del paciente, los pacientes en tratamiento estable con infliximab o etanercept deben cambiarse al fármaco más barato de infliximab o etanercept.

El RADS señala que seguirá de cerca la experiencia clínica y solicitará a las comisiones especializadas informen sobre las reacciones adversas y la eficacia anualmente.

- Posición del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido¹²

¹⁰ Infliximab Biosimilars on the Pharmaceutical Benefits Scheme. Factsheet for Healthcare Professionals. Australian Government Department of Health [01 febrero 2018]. Disponible en: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/biosimilar-awareness-initiative/\\$File/Factsheet-for-healthcare-professionals-Biosimilar-infliximab-on-the-PBS.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/biosimilar-awareness-initiative/$File/Factsheet-for-healthcare-professionals-Biosimilar-infliximab-on-the-PBS.pdf)

¹¹ RADS anbefaling vedrørende brug af biosimilær infliximab og etanercept. Råd for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, Danmark. Junio 2016 [05 febrero 2018]. Disponible en: <http://www.rads.dk/media/3488/rads-notat-om-anvendelsen-af-biosimilars-juni-2016.pdf>

¹² NICE's biosimilars position statement. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). London, UK [acceso 06 febrero 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/biosimilars-statement.pdf>

www.digemid.minsa.gob.pe

Av. Parque Las Leyendas N°240
 Torre B – Urb. Pando
 San Miguel, Lima 32, Perú



(511) 680 - 4888



(51) 924025815



aepac.peru@gmail.com

producto de referencia por otro producto biológico intercambiable sin que tenga que intervenir el prescriptor del medicamento, a menos que éste indique lo contrario^{5,6}.

En enero de 2017, la FDA publicó un proyecto de guía sobre consideraciones técnicas necesarias para que un biosimilar pueda demostrar intercambiabilidad con un producto de referencia⁷. Sin embargo, la demostración de intercambiabilidad no es requisito para registrar productos biosimilares por la FDA, quedando a criterio de la empresa realizar o no estudios con esta finalidad.

- Health Canada⁸

Según la Health Canada, la autorización de un biosimilar no es una declaración de equivalencia con el medicamento biológico de referencia. El término intercambiabilidad se refiere a la capacidad de un paciente para cambiarse de un fármaco a otro equivalente por un farmacéutico, sin la intervención del médico que lo prescribió. En Canadá, la autoridad para declarar dos productos intercambiables recae en cada provincia y territorio de acuerdo con sus propias reglas y regulaciones.

La Health Canada recomienda que el médico tratante debe tomar la decisión de cambiar a un paciente ya tratado con un medicamento biológico de referencia (producto innovador) a un biosimilar, en consulta con el paciente y teniendo en cuenta la evidencia clínica disponible y las políticas de la jurisdicción pertinente.

- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil⁹

La Gerencia de Evaluación de Productos Biológicos (GPBIO, por sus siglas en portugués) de la ANVISA en junio de 2017 publicó una nota de aclaración sobre la intercambiabilidad entre productos registrados por la vía de la comparabilidad (biosimilares) y el producto biológico comparador en donde señala que “la realización de estudios específicos para la demostración de intercambiabilidad, por su parte, no es un requerimiento regulatorio para la aprobación de un biosimilar. Por lo tanto, no ser adecuado la definición sobre la intercambiabilidad en el momento del registro sanitario del producto”. La GPBIO entiende que “la intercambiabilidad está más directamente relacionada a la práctica clínica que a un status regulatorio”. “La definición de intercambiabilidad involucra aspectos más amplios, como estudios específicos conducidos por las empresas, datos de literatura, la evaluación médica en cada caso y cuestiones relacionadas con la trazabilidad y la farmacovigilancia”.

⁵ Néboa Zozaya, Santiago Pérez-Camarero, Lucía Martínez-Galdeano, Bleric Alcalá, Álvaro Hidalgo. La regulación y financiación de los medicamentos biosimilares en la OCDE. Fundación Weber. Madrid, octubre 2017 [acceso 07 febrero 2018]. Disponible en: http://weber.org.es/wp-content/uploads/2017/11/La_Regulacion_y_financiacion_de_los_biosimilares_en_la-OCDE_weber.pdf

⁶ Biosimilar and interchangeable Products. Drugs. U.S. Food and Drug Administration. Silver Spring, MD. Octubre 2017 [acceso 07 febrero 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovedApplications/TherapeuticBiologics/Biosimilars/ucm680419.htm>

⁷ Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product - Guidance for industry. Draft Guidance. U.S. Food and Drug Administration. 2017 [actualización enero 2017; acceso 12 julio 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf>

⁸ Fact Sheet: Biosimilars. Health Canada. Ottawa. 2017 [acceso 08 febrero 2018]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/fact-sheet-biosimilars.html>

⁹ Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos – GPBIO. Intercambiabilidade entre produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade (“biosimilares”) e o produto biológico comparador. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Brasil. Nota de Esclarecimento Nº 003/2017/GPBIO/GG/MED/ANVISA [actualización junio 2017; acceso 12 junio 2018]. Disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+003+de+2017+-+Medicamentos+Biol%C3%B3gicos/7747d77-5e63-45b7-832d-37ef1f21790c>

incluir los medicamentos biosimilares en las listas de transparencia que permiten la sustitución automática entre productos equivalentes⁵.

En consecuencia, la AIFA señala que la elección del tratamiento con un fármaco biológico de referencia o con un biosimilar sigue siendo una decisión clínica confiada al especialista que prescribe. Sin embargo, considera que los biosimilares no solo son una opción terapéutica disponible para tratar a los pacientes, sino que son preferibles, si constituyen una ventaja económica, en particular para el tratamiento de pacientes “naïve” (que no han tenido exposiciones terapéuticas previas o para las cuales las exposiciones previas basadas en el criterio del médico son suficientemente distantes en el tiempo)³.

Además, señala que como la EMA lleva a cabo el proceso de evaluación para la designación de la biosimilaridad al más alto nivel de conocimiento científico y sobre la base de toda la evidencia disponible, no se realizan más evaluaciones comparativas a nivel regional o local. Por último, menciona que se reserva el derecho de evaluar, caso por caso, la aplicabilidad de los principios generales establecidos en el documento de posición, así como cambiar sus posiciones en productos individuales y/o categorías terapéuticas individuales en relación con el tiempo de comercialización de los productos afectados, la evidencia científica obtenida, el número de pacientes tratados en la práctica clínica, el informe periódico de actualización de seguridad (PSUR) presentado a la EMA, los estudios de seguridad post-autorización (PASS) y/o de eficacia (PAES), y la información que se puede extrapolar de cualquier registro³.

En junio de 2016, la AIFA publicó a consulta pública el segundo documento de posición sobre medicamentos biosimilares, en donde se señala que, la AIFA considera que los biosimilares son una opción terapéutica cuya relación beneficio/riesgo es la misma que la de los innovadores de referencia correspondiente, como lo demuestra el proceso de autorización regulatoria. Esta consideración también se aplicaría a los pacientes que ya están bajo tratamiento, en los cuales la oportunidad de reemplazo permanece confiada al juicio clínico del prescriptor⁴.

Sin embargo, el segundo documento de posición sobre medicamentos biosimilares de la AIFA, en donde se agrega la opinión de la Agencia sobre el cambio de innovadores a biosimilares en pacientes que ya están bajo tratamiento, a la fecha, aún continúa en consulta pública.

- Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de América

La FDA en la publicación “Biosimilar and Interchangeable Products” señala que para asegurar que los productos sean intercambiables, se debe demostrar que el biosimilar produce el mismo efecto clínico y terapéutico que el producto de referencia en cualquier paciente y, si el producto biológico se administra más de una vez, el riesgo de alternar o cambiar el tratamiento (biosimilar y producto de referencia) es el mismo que tiene el paciente que se trata con el producto de referencia. Esto asegura la intercambiabilidad automática de los biosimilares con el producto original de referencia, sin necesidad de criterio del clínico. Una vez aprobado o autorizado para la comercialización, el clínico no tendrá que intervenir con respecto a la intercambiabilidad de estos medicamentos. La segunda consecuencia, es que además de ser intercambiables, los profesionales farmacéuticos podrían sustituir

³ Agenzia Italiana del Farmaco – Position Paper sui Farmaci Biosimilari. Mayo 2013 [acceso 06 febrero 2018]. Disponible en: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf

⁴ Agenzia Italiana del Farmaco – Secondo Concept Paper sui Farmaci Biosimilari. Junio 2016 [acceso 06 febrero 2018]. Disponible en: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Secondo_Concept_Paper_AIFA_BIOSIMILARI.pdf



PERU Ministerio de Salud

"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"

"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

En cuanto a los profesionales de la salud, la guía menciona que como para cualquier otro medicamentos, deben elegir cuidadosamente cuando los prescriben, teniendo en cuenta el historial médico del paciente, y que cualquier decisión sobre el cambio debe involucrar al prescriptor en consulta con el paciente, y debe tener en cuenta las políticas que pueda tener el país con respecto a la prescripción y el uso de medicamentos biológicos.

- Posición del Paul-Ehrlich-Institut de Alemania sobre el uso de biosimilares?

El Paul-Ehrlich-Institut sostiene que en cualquier decisión de tratamiento, el médico debe basarse en los datos científicos, especialmente con respecto al alto grado de comparabilidad comprobada de un producto biosimilar y su producto innovador, y la verosimilitud científica de todos los datos incluidos en la discusión.

La decisión sobre cuál de los medicamentos con una relación beneficio/riesgo comparable debe administrarse (producto original o biosimilar), es decir, si un producto es sustituido automáticamente o no por otro, no es competencia de la autoridad reguladora nacional o europea, sino que depende de los respectivos sistemas nacionales de asistencia sanitaria.

En septiembre de 2013, los primeros productos biosimilares (Inflixtra y Remsima) de Remicade obtuvieron una autorización de comercialización, y hasta el momento, el Paul-Ehrlich-Institut no ha recibido ningún informe que indique que cambiar de un producto de referencia de infliximab a un producto biosimilar haya generado problemas en el tratamiento de los pacientes. Aunque solo ha transcurrido un corto período de tiempo desde que se otorgaron estas autorizaciones de comercialización, se puede encontrar en la literatura científica un número creciente de publicaciones con otros biosimilares que indican que no ocurren problemas de seguridad al cambiar de un producto original a un biosimilar.

Desde que los biosimilares Inflectra y Remsima obtuvieron la autorización de comercialización, las partes involucradas han seguido recopilando datos de pacientes en estudios clínicos que se están llevando a cabo actualmente en todo el mundo y en colecciones de datos estandarizadas en forma de registros de terapia.

En cualquier caso, el médico tratante debe asegurarse de que cualquier efecto adverso que pueda ocurrir durante el tratamiento con Remsima o Inflectra, e incluso con el producto original Remicade, se debe informar adecuadamente dentro del sistema de farmacovigilancia, de modo que pueda realizarse un seguimiento. La identificación de un medicamento biológico en un informe de farmacovigilancia requiere la marca correspondiente (Remsima, Inflectra o Remicade) y además el número de lote de la sustancia activa. Si una receta solo muestra el nombre de la sustancia activa, el farmacéutico debe contactar al médico tratante y aclarar cuál de las dos sustancias se pretende usar.

- Documento de posición sobre medicamentos biosimilares de la Agencia Italiana del Medicamento (AIFA)

En el 2013, la Agencia Italiana del Medicamento (AIFA) aclaró que los medicamentos biológicos y biosimilares no pueden considerarse simplemente como productos equivalentes, por lo que se excluye su mutua sustitución terapéutica automática. Precisamente porque los medicamentos biológicos de referencia y los biosimilares son medicamentos similares pero no idénticos. La AIFA ha decidido no

² Position of Paul-Ehrlich-Institut regarding the use of biosimilars. Paul-Ehrlich-Institut. German Federal Ministry of Health. Junio 2017 [01 febrero 2018] Disponible en: <https://www.pei.de/EN/medicinal-products/antibodies-immunoglobulins-fusion-proteins/moanoclonal-antibodies/biosimilars/position-pe/interchangeability-biosimilars-content.html>

www.digemid.minsa.gob.pe

Av. Parque Las Leyendas N°240
Torre B – Urb. Pando
San Miguel, Lima 32, Perú

PERU Ministerio de Salud

"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"

"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

OFICIO N° 1742-2018-DIGEMID-DG-EA/MINSA

Lima, 23 JUL. 2018

Señora
FIORELLA GIANNINA MOLINELLI ARISTONDO
Presidenta Ejecutiva
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD
Av. Domingo Cueto N° 120
JESUS MARIA

172-2018-2064

Asunto : Sobre la Intercambiabilidad de productos biosimilares

Referencia : Oficio N° 062-ESSALUD-2018; Expediente N° 18-014597-1 DIGEMID

De nuestra consideración.

Es grato dirigimos a usted para saludarla atentamente y en relación al expediente de la referencia sobre la Intercambiabilidad entre el innovador de infliximab (Remicade) y su biosimilar.

Al respecto, a nivel mundial la intercambiabilidad de los productos biológicos tiene diferentes manejos sobre el uso, en este sentido a continuación se resume las decisiones y recomendaciones adoptadas por las diferentes agencias reguladoras, agencias sanitarias y publicaciones científicas relacionadas al tema:

a) Agencias Reguladoras de Medicamentos

- Agencia Europea de Medicamentos (EMA) - Sustitución e intercambiabilidad

Según la guía "Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals" (2017) elaborada por la EMA y la Comisión Europea en el contexto de los biosimilares y los medicamentos de referencia, la intercambiabilidad se refiere a la posibilidad de intercambiar un medicamento por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico. Esto podría significar reemplazar un producto de referencia por un biosimilar (o viceversa) o reemplazar un biosimilar por otro. El reemplazo se puede hacer por:

- Cambio (switching), que es cuando el prescriptor decide cambiar un medicamento por otro medicamento con el mismo propósito terapéutico.
- Sustitución (automática), que es la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro medicamento equivalente e intercambiable a nivel de farmacia sin consultar al prescriptor.

En la guía se señala que cuando la EMA lleva a cabo la revisión científica de un biosimilar, las evaluaciones no incluyen recomendaciones sobre si el biosimilar es intercambiable con el medicamento de referencia, y por lo tanto si el medicamento de referencia puede cambiarse o sustituirse con el biosimilar. La decisión de permitir el uso intercambiable y la sustitución del medicamento biológico de referencia y el biosimilar se toma a nivel nacional. La información sobre la evaluación científica realizada por los comités científicos de la EMA está disponible en el sitio web de la EMA y podría utilizarse para respaldar las decisiones. Es decir, en la Unión Europea, las prácticas de prescripción y el asesoramiento a los prescriptores son responsabilidad de los Estados miembros, que cuentan con el marco jurídico necesario y emiten reglamentos, directrices y asesoramiento en sus ámbitos de competencia.

³ Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals. European Medicines Agency. Mayo 2017 [01 febrero 2018] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf

www.digemid.minsa.gob.pe

Av. Parque Las Leyendas N°240
Torre B – Urb. Pando
San Miguel, Lima 32, Perú



(511) 680 - 4888



(51) 924025815



apecac.peru@gmail.com



NOTA INFORMATIVA N° 003-2018-DIGEMID-DPF- AESC/MINSA

A : Q.F. ANA GABRIELA SILVA FLOR
Directora Ejecutiva
Dirección de Productos Farmacéuticos

ASUNTO : Derecho de Petición/Los riesgos de la Intercambiabilidad de los biosimilares

REFERENCIA : a) Exp N° 17-079980-1 del 17/09/2017
b) Anexo N° 1 del 21/11/2017

FECHA : Lima, 05 de Enero del 2018



Me dirijo a usted para saludarla cordialmente y en atención al documento a) de la referencia, en el cual se solicita pronunciamiento como Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, dispositivos médicos y productos Sanitarios(ANM) respecto a la intercambiabilidad entre el producto biológico biosimilar y el de referencia consulta derivada al **Area de Seguridad, Eficacia y Calidad (AESC)** de la Dirección de Productos Farmacéuticos; al respecto en el ámbito de nuestra competencia se emite la siguiente respuesta basado en el análisis que se detalla en el cuerpo de la presente nota informativa:

Similaridad – Organización Mundial de la Salud

El control de las enfermedades crónicas es un desafío importante para los sistemas de salud pública en los países desarrollados y en desarrollo. Los productos bioterapéuticos han tenido éxito en el tratamiento de muchas enfermedades crónicas que amenazan la vida. Sin embargo, el costo de los bioterapéuticos innovadores a menudo ha sido prohibitivo, lo que limita su uso, especialmente en los países en desarrollo. Recientemente, la expiración de patentes y / o protección de datos para la primera El grupo principal de bioterapéuticos del originador ha dado paso a una era de productos que están diseñados para ser "similares" a un producto original autorizado. La experiencia clínica y el perfil de seguridad establecido de los productos originales deberían contribuir al desarrollo de productos bioterapéuticos similares (SBP, siglas en inglés). Es probable que la cantidad y el alcance de los datos requeridos para la autorización de SBP sean menores de lo que normalmente se requieren para los productos originales. Sin embargo, un enfoque genérico aplicado a los productos farmacéuticos de moléculas pequeñas no es apropiado para las sustancias biológicas debido a su complejidad y al hecho de que el rendimiento clínico depende de manera crítica del proceso de producción. Por lo tanto, a nivel de calidad, los datos sobre la comparabilidad de un nuevo producto con un innovador establecido que muestren que son "muy similares" pueden considerarse como datos adicionales, además de los que normalmente se requieren para el producto original desarrollado como un producto nuevo e independiente; Además, es importante señalar que un producto bioterapéutico que no se muestra como similar al producto original, es decir, su producto bioterapéutico de referencia, como se indica en las directrices de la OMS, no debe describirse como "similar" ni se lo denomina SBP.¹

El término medicina "genérica" se utiliza para describir medicamentos químicos de pequeña molécula que son estructural y terapéuticamente equivalentes a un producto originador cuyo período de protección de datos y patentes ha expirado. La demostración de la bioequivalencia del medicamento genérico a un producto de referencia suele ser una prueba adecuada y

¹ World Health Organization (WHO). Annex 2 Guidelines on evaluation of similar biologic products (SBPs). Who Expert Committee on Biological Standardization. Sixtieth report. [acceso 03 de Enero del 2018]. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1



suficiente de la equivalencia terapéutica entre los dos. Sin embargo, el enfoque establecido para los medicamentos genéricos no es adecuado para el desarrollo, la evaluación y la autorización de los SBP ya que los bioterapéuticos consisten en proteínas relativamente grandes y complejas que son difíciles de caracterizar. El rendimiento clínico de los bioterapéuticos también puede verse muy influenciado por el proceso de fabricación y también se requerirán algunos estudios clínicos para respaldar la seguridad y eficacia de un SBP.

Es esencial que el estándar de evidencia que respalde las decisiones licenciar los SBP es suficiente para garantizar que los productos cumplan con niveles aceptables de calidad, seguridad y eficacia para fines de salud pública. Elaboración del requisitos de datos y consideraciones para la concesión de licencias de estos productos es se espera que facilite el desarrollo y el acceso mundial a bioterapéuticos de calidad, seguridad y eficacia aseguradas a precios más asequibles. En la mayoría de los casos, su autorización se evaluará caso por caso y la cantidad de los datos requeridos por una autoridad reguladora nacional (ANR) pueden variar.²

Los SBP son fabricados y controlados por procesos establecidos por el fabricante de SBP ya que el fabricante de un SBP normalmente no tiene acceso a toda la información de fabricación necesaria en el producto originador. Sin embargo, pequeñas diferencias en el proceso de fabricación puede afectar la farmacocinética, farmacodinámica, eficacia y / o seguridad de productos bioterapéuticos. En consecuencia, se acordó que lo normal método para la autorización de medicamentos genéricos a través solo de estudios de bioequivalencia no es científicamente apropiado para SBP.

Como en cualquier programa de desarrollo de medicamentos, el desarrollo de un SBP es un enfoque gradual que comienza con la caracterización y evaluación de los atributos de calidad del producto y es seguido por estudios clínicos y no clínicos. La caracterización completa y la comparación que muestran similitud en el nivel de calidad son la base para una posible reducción de datos en el desarrollo no clínico y clínico. Si se encuentran diferencias entre el SBP y el RBP en cualquier etapa, se deben investigar las razones subyacentes de las diferencias. Las diferencias siempre deben explicarse y justificarse por completo y pueden requerir datos adicionales (por ejemplo, sobre seguridad). Los anticuerpos monoclonales (mAbs) son una clase importante de desoxirribonucleico recombinante productos bioterapéuticos derivados de la tecnología de ácido (rADN) que han logrado excelente éxito en el tratamiento de muchas enfermedades crónicas y potencialmente mortales. Los mAbs terapéuticos son preparaciones de una inmunoglobulina o un fragmento de una inmunoglobulina con especificidad para un ligando diana y se derivan de un solo clon de células. Cada molécula de longitud completa de un mAb consta de dos pesados y dos cadenas polipeptídicas ligeras que están unidas por enlaces disulfuro. Los MAb tienen varios dominios funcionales posibles dentro de una sola molécula.^{2,3}

Algunos de estos productos de terapia dirigida se clasifican en las listas de las 10 mejores fuentes anuales de ingresos farmacéuticos mundiales. Dado que las patentes y las medidas de protección de datos en productos mAb han expirado, o están a punto de expirar, se ha prestado considerable atención a la producción de productos bioterapéuticos similares (SBP, también denominados "biosimilares") basados en los productos innovadores mAb aprobados, con el objetivo de aumentar productos asequibles que podrían mejorar el acceso global.³

² World Health Organization (WHO). Annex 2 Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Who Expert Committee on Biological Standardization. Sixtieth report. [acceso 03 de Enero del 2018]. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1

³ World Health Organization (WHO). Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs). Who Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-seventh report. [acceso 04 de Enero del 2018]. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/WHO_TRS_1004_web_Annex_2.pdf?ua=1
www.digemid.minsa.gob.pe

Similaridad – FDA y EMA

En los Estados Unidos de NorteAmérica la FDA la biosimilaridad significa "que el producto biológico es muy similar al producto de referencia a pesar de pequeñas diferencias en componentes clínicamente inactivos" y que "no hay diferencias clínicamente significativas entre el producto biológico y el producto de referencia en términos de seguridad, pureza y potencia".⁴

A diferencia de los fármacos de moléculas pequeñas, cuya estructura por lo general se puede definir completamente y reproducir por completo, las proteínas son típicamente más complejas y es poco probable que se demuestre que son estructuralmente idénticas a un producto de referencia. Pueden surgir muchas diferencias potenciales en la estructura de la proteína. Debido a que incluso pequeñas diferencias estructurales (incluyendo ciertos cambios en los patrones de glicosilación) pueden afectar significativamente la seguridad y/o efectividad de una proteína, es importante evaluar estas diferencias.

Un fabricante que desarrolla un biosimilar propuesto demuestra que su producto es muy similar al producto de referencia al analizar exhaustivamente (es decir, caracterizar) la estructura y función tanto del producto de referencia como del biosimilar propuesto. La tecnología más avanzada se utiliza para comparar las características de los productos, como la pureza, la identidad química y la bioactividad. El fabricante utiliza los resultados de estas pruebas comparativas, junto con otra información, para demostrar que el biosimilar es muy similar al producto de referencia. Las diferencias menores entre el producto de referencia y el producto biosimilar propuesto en componentes clínicamente inactivos son aceptables. Por ejemplo, estos podrían incluir diferencias menores en el estabilizador o el tampón en comparación con lo que se usa en el producto de referencia. Cualquier diferencia entre el producto biosimilar propuesto y el producto de referencia es cuidadosamente evaluada por la FDA para garantizar que el biosimilar cumpla con los altos estándares de aprobación de la FDA.⁵

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) es responsable de evaluar la mayoría de las aplicaciones para comercializar biosimilares en la Unión Europea (UE). La EMA define como biosimilar a un medicamento biológico muy similar a otro medicamento biológico ya aprobado (el "medicamento de referencia"). Los biosimilares están aprobados según los mismos estándares de calidad, seguridad y eficacia farmacéutica que se aplican a todos los medicamentos biológicos. La mayoría de los medicamentos biológicos en uso clínico actual contienen sustancias activas hechas de proteínas. Estos pueden diferir en tamaño y complejidad estructural, desde proteínas simples como insulina u hormona de crecimiento hasta otras más complejas como factores de coagulación o anticuerpos monoclonales. La evidencia adquirida a lo largo de 10 años de experiencia clínica muestra que los biosimilares aprobados a través de EMA se pueden usar de manera segura y efectiva en todas las indicaciones aprobadas como otros medicamentos biológicos.⁶

Los desarrolladores de biosimilares deben demostrar a través de estudios de comparabilidad exhaustivos con la medicina biológica de "referencia" que:

- su medicina biológica es muy similar a la medicina de referencia a pesar de la variabilidad natural inherente a todas las medicinas biológicas ;

⁴ Food and Drug Administration(FDA). Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product Guidance for Industry [Acceso 04 de Noviembre del 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm291128.pdf>

⁵ Food and Drug Administration(FDA). Biosimilar and Interchangeable Products. [acceso 04 de Enero del 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580419.htm>

⁶ European Medicines Agency(EMA). Biosimilar medicines. [acceso 04 de Enero del 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/medicines/general/general_content_001832.jsp

www.digemid.minsa.gob.pe

Av. Parque de las Leyendas N° 240, Torre B,
San Miguel
Telf.: 631-4300



- no hay diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar y el medicamento de referencia en términos de seguridad, calidad y eficacia.

Al demostrar la biosimilaridad, un biosimilar puede confiar en la experiencia de seguridad y eficacia adquirida con el medicamento de referencia. Biosimilaridad significa alta similitud en términos de estructura, actividad biológica y eficacia, seguridad e inmunogenicidad.⁶

Intercambiabilidad de Producto Biológicos

La Regulación establecida en la FDA precisa que Un producto intercambiable es un producto biosimilar que cumple con los requisitos adicionales establecidos por *the Biologics Price Competition and Innovation Act*. Como parte del cumplimiento de estos requisitos adicionales, se necesita información para mostrar que se espera que un producto intercambiable produzca el mismo resultado clínico que el producto de referencia en cualquier paciente dado. Además, para los productos administrados a un paciente más de una vez, se habrá evaluado el riesgo en cuanto a la seguridad y la eficacia reducida del cambio de un producto intercambiable a un producto de referencia.^{4,5}

Un producto intercambiable puede ser sustituido por el producto de referencia sin la participación del prescriptor. Los altos estándares de aprobación de la FDA deberían asegurar a los proveedores de salud que pueden confiar en la seguridad y efectividad de un producto intercambiable, tal como lo serían con un producto de referencia aprobado por la FDA. **Un producto intercambiable, además de ser biosimilar, cumple con requisitos adicionales basados en evaluaciones y pruebas adicionales del producto.** Un fabricante de un producto intercambiable propuesto deberá proporcionar información adicional para demostrar que se espera que un producto intercambiable produzca el mismo resultado clínico que el producto de referencia en cualquier paciente dado. Además, para un producto que se administra a un paciente más de una vez, un fabricante deberá proporcionar datos e información para evaluar el riesgo, en términos de seguridad y disminución de la eficacia, de alternar o cambiar entre los productos. Cabe precisar que a la fecha la FDA no ha autorizado un producto biológico "intercambiable" como tal.⁵

La Agencia Europea de Medicamento (EMA)⁶ precisa que la Intercambiabilidad se refiere a la posibilidad de intercambiando un medicamento por otro medicamento que se espera que tenga el mismo efecto clínico. Esto podría significar reemplazar un producto de referencia con un biosimilar (o viceversa) o reemplazando un biosimilar con otro; el reemplazo se puede hacer por:

- Switching, que es cuando el prescriptor decide cambiar un medicamento por otro medicina con la misma intención terapéutica.
- Sustitución (automática), que es la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otra medicina equivalente e intercambiable a nivel de farmacia sin consultar el prescriptor.

Cuando EMA lleva a cabo la revisión científica de un biosimilar, las evaluaciones no incluyen recomendaciones sobre si el biosimilar es intercambiable con el medicamento de referencia, y por lo tanto si el medicamento de referencia puede ser cambiado o sustituido con el biosimilar. **La decisión de permitir intercambios uso y sustitución de la referencia biológica medicina y el biosimilar se toma a nivel de cada País.** La información sobre la evaluación científica realizado por los comités científicos de EMA están disponibles en el sitio web de EMA y podría ser utilizado para decisiones de apoyo. Las decisiones sobre intercambiabilidad y/o sustitución dependen de las autoridades nacionales competentes y están fuera del alcance de

EMA/ CHMP. Los Estados miembros tienen acceso a la evaluación científica realizada por el CHMP y a todos los datos presentados para fundamentar sus decisiones.^{7,8}

Los biosimilares y los medicamentos genéricos son versiones de medicamentos de referencia y pueden ofrecer opciones de tratamiento más asequibles para los pacientes. Los biosimilares y genéricos están aprobados a través de diferentes vías abreviadas que evitan la duplicación de costosos ensayos clínicos. **Pero los biosimilares no son genéricos**, y existen diferencias importantes entre los biosimilares y los medicamentos genéricos. Por ejemplo, los ingredientes importantes de los medicamentos genéricos son los mismos que los de los medicamentos de marca, además, el fabricante de un medicamento genérico debe demostrar que el genérico es bioequivalente al medicamento de marca. **Por el contrario**, los fabricantes de biosimilares deben demostrar que el biosimilar es muy similar al producto de referencia, a excepción de pequeñas diferencias en los componentes clínicamente inactivos. Los fabricantes de biosimilares también deben demostrar que no existen diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar y el producto de referencia en términos de calidad, seguridad y eficacia.

Biosimilaridad e Intercambiabilidad en el Perú

A la fecha en el Perú la obtención o renovación del registro sanitario de productos biológicos por la vía de la biosimilaridad se encuentra contemplada en el "reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de productos biológicos que opten por la vía de la similaridad" aprobada por Decreto Supremo N° 013-2016-SA⁹, directriz nacional en la cual se precisa los requerimientos y documentación técnica a presentar para sustentar que un producto biológico en términos de calidad, seguridad y eficacia es similar a un producto biológico de referencia. La intercambiabilidad no se encuentra contemplada en nuestro marco legal vigente.

Actualmente el uso seguro de los Productos Biológicos Biosimilares está garantizado gracias al marco regulatorio establecido en términos de calidad, seguridad y eficacia por la autoridades reguladoras, además de un estricto control en el mercado, donde la trazabilidad juegue un papel fundamental para un correcto seguimiento. **Sin embargo la intercambiabilidad y sustitución terapéutica de estos medicamentos no debe hacerse de forma automática y menos bajo criterios puramente económicos.**¹⁰

Por lo tanto basado en el análisis de la presente nota informativa, la ciencia regulatoria, OMS y agencias reguladoras pioneras y de reconocida experiencia internacional en materia de biosimilaridad de productos biológicos como FDA y EMA, se puede concluir que **la intercambiabilidad entre un producto biológico de referencia "innovador" y "biosimilar"** requiere de un marco legal específico y demostración científica apropiada por parte del laboratorio fabricante. Según se evidencia, es prerrogativa y facultad de cada país a través de sus agencias reguladoras de medicamentos regular este tema, y a la fecha **no se encuentra regulada en nuestro país.**

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

D.F. DAVID NIKOLAY SALVADOS ILLANOS
Área de Seguridad y Eficacia
Dirección de Productos Farmacéuticos

YS/EA/DSL/dsl

⁷ European Medicines Agency (EMA). Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals [acceso 04 de Enero del 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf

⁸ European Medicines Agency (EMA). Biosimilars medicines: marketing authorization [acceso 04 de Enero del 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000168.jsp&mid=WC0b01ac0580533e0b

⁹ Decreto Supremo N° 013-2016-SA. Reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de productos biológicos que opten por la vía de la similaridad [citado 05 de Enero del 2017]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Normatividad/2016/DS_013-2016.pdf

¹⁰ Martos A. Martínez de la Plata JE. Morales J. Fayet A. Acosta PJ. Biosimilares, el camino comenzado. Farm Hosp. 2015;39(2):114-117
www.digemid.minsa.gob.pe

Av. Parque de las Leyendas N° 240, Torre B,
San Miguel
Telf.: 631-4300

