



Vocación científica. Compromiso social.

Política de Medicamentos: acceso, gastos, regulación

Ambulatorios

Registro rápido

Vademecum Abierto

~~Control de precios~~

Política de cofinanciación

Medicamentos sin copago (?)

Empoderamiento del consumidor o del medico?

Automedicación

Deprescripción



Política de Medicamentos: acceso, gastos, regulación

Alto Costo

Permitir registros a competidores

Vademecum Abierto

Evaluación de tecnología sanitaria para definir cobertura (monopolicos)

Amparos

Compliance (ej clínicos vs placebo)



Alto costo: permitir registros a biosimilares

Antecedentes

1982 primer medicamento ADN recombinante registrado en FDA

1988 primer eritropoyetina registrada en FDA

1990 primer biosimilar de eritropoyetina registrado en Argentina

1990-2009 >50 biosimilares registrados en Ar por >10 empresas argentinas



Biosimilares: leyendas y realidad

Se dice que...	En realidad, ...
Son menos seguros	
Son de inferior calidad	
Producto = Proceso	
Innovador \neq Biosimilar	

¿Son menos seguros? – Caso Eritropoyetina

Eritropoyetina Innovadora (UE)

Boven et al: Identifying the probable cause of Eprex immunogenicity

2349

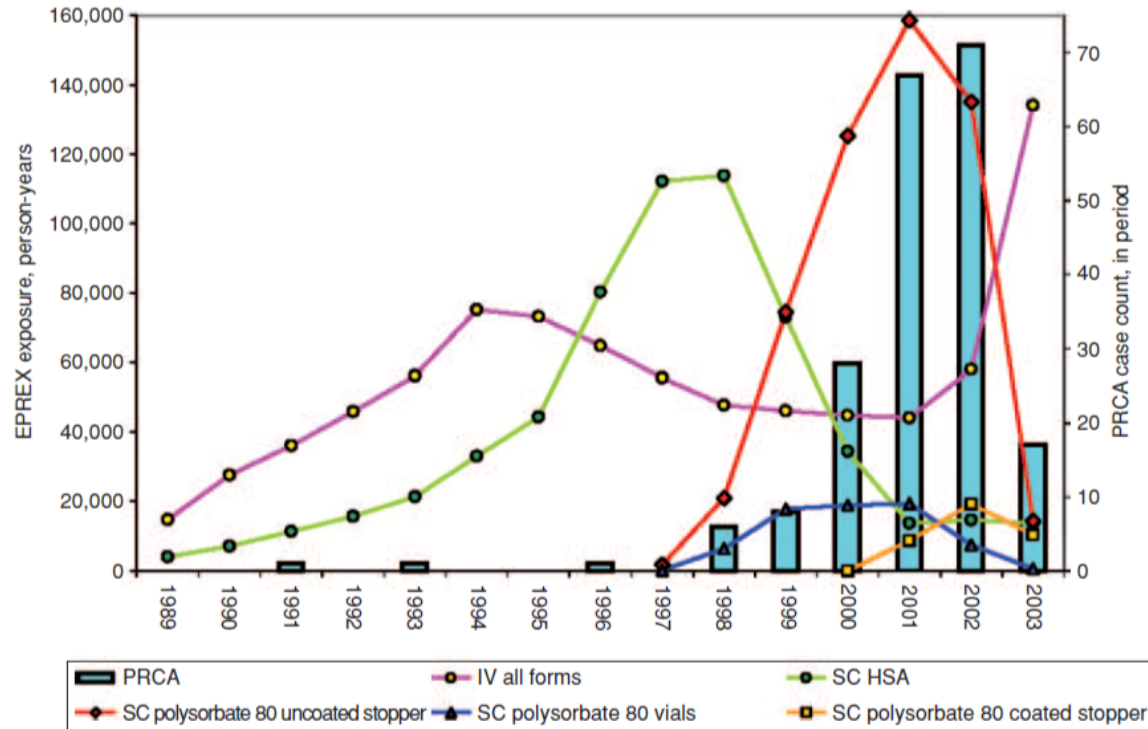
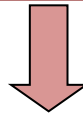


Fig. 2. Onset of antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA) and worldwide Eprex exposure for nephrology by calendar time. The bar graph shows the number of antibody-mediated PRCA cases by year in which the loss of effect occurred. Four cases are not shown due to unknown year of loss of effect. Two additional cases occurred in the period January-April 2004. Eprex exposure is shown linearly for intravenous exposure to all product forms and subcutaneous exposure to the human serum albumin formulation, the polysorbate 80 formulation in syringes with uncoated stoppers, polysorbate 80 in vials, and polysorbate 80 in syringes with coated stoppers. The polysorbate 80 formulation of Eprex was introduced in 1998.

Caso Eritropoyetina innovadora UE

Datos importantes

- Coincidió con el lanzamiento de la fórmula de Eritropoyetina innovadora sin Albúmina, con Polisorbato 80 y con tapones de caucho sin recubrir.
- Se detuvo cuando se reemplazó completamente el tapón de caucho sin recubrir por otro recubierto (2003).



Conclusión de causa más probable

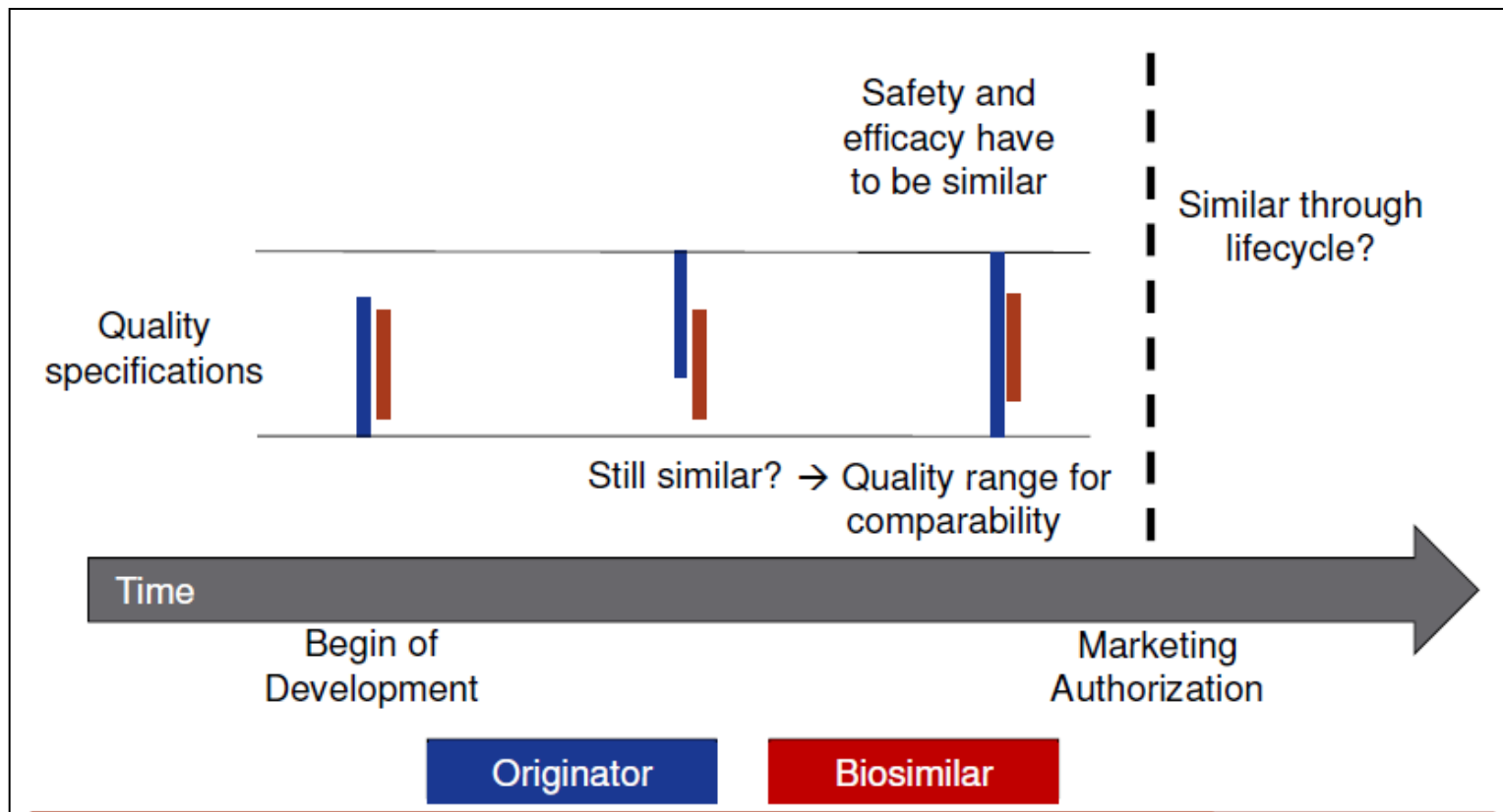
El Polisorbato 80 extrajo componentes del caucho que actuaron como adyuvantes y generaron anticuerpos neutralizantes anti-EPO cuando la vía fue SC.

Biosimilares: leyendas y realidad

Se dice que...	En realidad, ...
Son menos seguros	No es así pues: <ul style="list-style-type: none">• Históricamente hubo innovadores menos seguros que biosimilares• Los estudios previos al registro exigen alta similaridad
Son de inferior calidad	
Producto = Proceso	
Innovador ≠ Biosimilar	

¿ Son de inferior calidad ?

Parámetros de calidad exigidos a los biosimilares

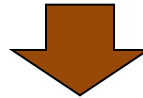


Biosimilares: leyendas y realidad

Se dice que...	En realidad, ...
Son menos seguros	No es así pues: <ul style="list-style-type: none">• Históricamente hubo innovadores menos seguros que biosimilares• Los estudios previos al registro exigen alta similaridad
Son de inferior calidad	Es falso porque se exige que: reproducibilidad lote-a-lote de biosimilar \geq innovador en parámetros críticos de calidad)
Producto = Proceso	
Innovador \neq Biosimilar	

¿ Producto = Proceso ?

Sin duda el proceso influye sobre la calidad del producto, pero ...



Tanto los biológicos innovadores como los biosimilares tienen variaciones de lote a lote

Además, al desarrollar un biosimilar, se usan:

- Igual secuencia de aminoácidos (por diseño)
- Similares células y condiciones de cultivo
- Similares sistemas de purificación
- Similares excipientes en el medicamento
- Se cuenta con la información de uso del innovador
- Se cuenta con tecnología más moderna

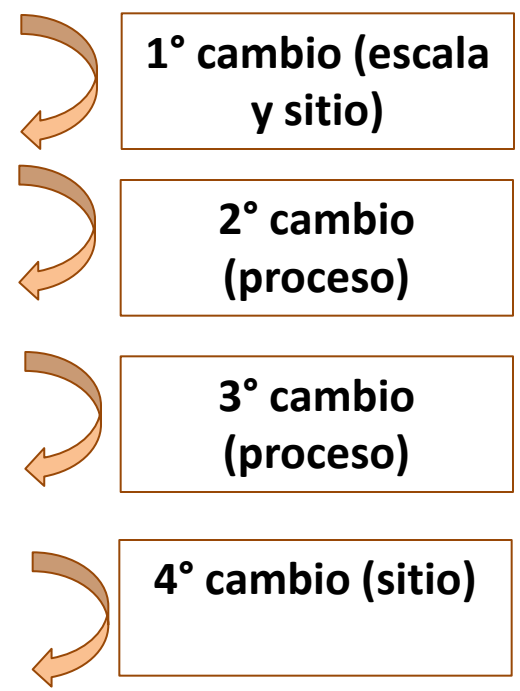
¿ Producto = Proceso ?

Etanercept innovador: cambios post-registro

Experience in comparability exercise in US, Junichi Koga, PhD, Preclinical and Analytical Lab, Amgen KK

Initial Product Approval with Scale Up

- Phase III trials at 2000L pilot scale
- Commercial scale at 15,000L supported by analytical data and PK equivalence
- **1st Process change** at first commercial site supported by analytical data using comparability protocol approved as a CBE30
- **2nd Process change** at first commercial site with analytical data using comparability protocol approved as a CBE30
- **Second commercial bulk and fill site** supported with analytical data and approved as a PAS within 4-month review



1° cambio (escala y sitio)

2° cambio (proceso)

3° cambio (proceso)

4° cambio (sitio)

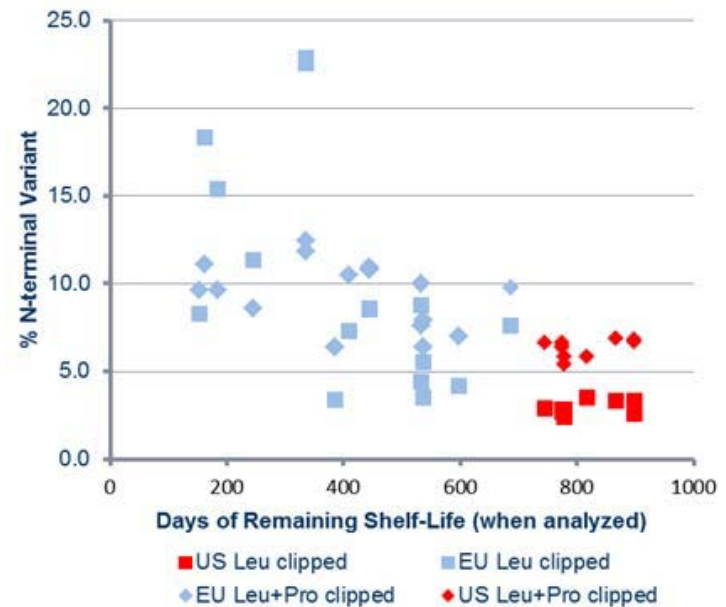
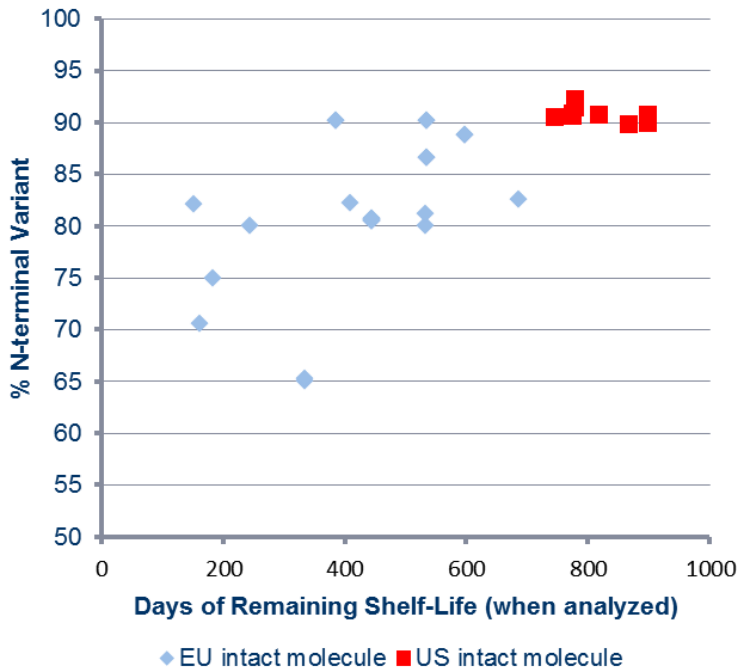
Biosimilares: leyendas y realidad

Se dice que...	En realidad, ...
Son menos seguros	No es así pues: <ul style="list-style-type: none">• Históricamente hubo innovadores menos seguros que biosimilares• Los estudios previos al registro exigen alta similaridad
Son de inferior calidad	Es falso porque se exige que: reproducibilidad lote-a-lote de biosimilar \geq innovador en parámetros críticos de calidad)
Producto = Proceso	Es falso porque hay elementos del proceso que son esenciales para la biosimilaridad y que se deben respetar para ello, pero hay variaciones que no impactan clínicamente y que pueden diferir también entre lotes del innovador.
Innovador \neq Biosimilar	

Biosimilares: ¿ innovador ≠ biosimilar?

Variaciones durante el ciclo de vida del innovador

Variaciones en la estructura primaria (formas truncas en N-terminal) de Etanercept por lote y sitio de elaboración



Fuente: Mark McCamish, MD, PhD. Sandoz International. FDA White Oaks Conference Center, Silver Spring, MD, 8 August 2012

Biosimilares: leyendas y realidad

Se dice que...	En realidad, ...
Son menos seguros	<p>No es así pues:</p> <ul style="list-style-type: none">• Históricamente hubo innovadores menos seguros que biosimilares• Los estudios previos al registro exigen alta similaridad.
Son de inferior calidad	<p>Es falso porque se exige que: reproducibilidad lote-a-lote de biosimilar \geq innovador en parámetros críticos de calidad)</p>
Producto = Proceso	<p>Es falso porque hay elementos del proceso que son esenciales para la biosimilaridad y que se deben respetar para ello, pero hay variaciones que no impactan clínicamente y que pueden diferir también entre lotes del innovador.</p>
Innovador \neq Biosimilar	<p>Es una afirmación inadecuada. Tanto los lotes de innovador como los de biosimilar pueden diferir en algunas propiedades sin impacto en el resultado clínico.</p>

Alto costo: permitir registros a biosimilares

Antecedentes

1982 primer medicamento ADN recombinante registrado en FDA

1988 primer eritropoyetina registrada en FDA

1990 primer biosimilar de eritropoyetina registrado en Argentina

1990-2009 >50 biosimilares registrados en Ar por >10 empresas argentinas

2009-2018 solo 3 biosimilares registrados en Ar



Alto costo: permitir registros a biosimilares

Que paso? Nos “enseñaron” a registrar Biosimilares

2009 Primera guía WHO sobre registro de biosimilares
elaborada por comité de expertos define

ENTIDADES DIFICILES DE CARACTERIZAR
PRODUCTO=PROCESO

CAMBIOS MENORES IMPACTAN EN CLINICA

REGISTRO REQUIERE ESTUDIOS CLINICOS COMP.

2011 Disposicion ANMAT 7075/11 y 7729/11

COMPARABILIDAD+ESTUDIOS

PRECLINICOS+CLINICOS



Alto costo: permitir registros a biosimilares

Cual es la trampa?

Registro primer biologico innovador

80 pacientes etanercept vs metotrexato

Registro segundo biologico innovador

80 pacientes no vs etanercept sino vs metotrexato

Registro biosimilar

estudio de no inferioridad vs etanercept

n=?

provision de la referencia?



Alto costo: permitir registros a biosimilares

Cual es la trampa?

Si desarrollar un biosimilar nos cuesta US\$1M

Hacer el estudio clínico nos puede llegar a costar US\$10M de los cuales US\$ 9 son para comprar la referencia

Y aún haciendo la inversión no hay certeza de obtener el registro



Alto costo: permitir registros a biosimilares

Cual es la salida?

Modernizar y Simplificar los procesos de ANMAT

Valorar el ejercicio de comparabilidad

Que el estudio clínico sea confirmatorio de la comparabilidad demostrada analíticamente

Desacoplar los requisitos del registro de la inspección primer lote: comparabilidad vs registro; eclin vs primer lote

Aprovechar la rama de referencia asociándonos con el sistema de seguridad social



Gracias!



Vocación científica. Compromiso social.