

POSICIONAMIENTO  
SOBRE  
MEDICAMENTOS  
BIOLÓGICOS  
Y BIOSIMILARES



# 45 empresas asociadas



abbvie



Gobbi Novag S.A.



## Posicionamiento de CAEME sobre medicamentos Biológicos y Biosimilares

- Los medicamentos biológicos surgen como una innovación en la industria, con mejores resultados en salud y con un valor social innegable.
- Los medicamentos biosimilares son necesarios en pos de la sustentabilidad del sistema de salud y el acceso de los pacientes a un tratamiento efectivo.
- En Argentina es necesario profundizar el marco normativo para el registro de Productos Biológicos y Biosimilares, incluyendo por ejemplo mayor especificidad de como realizar los estudios de comparabilidad.
- Asimismo, promovemos una mayor visibilidad y transparencia en los procesos de evaluación, aprobación, mantenimiento de registro y cambios pos registro.
- Consideramos en materia de intercambiabilidad, que la decisión terapéutica debe realizarse bajo la guía del médico tratante y con el consentimiento del paciente.



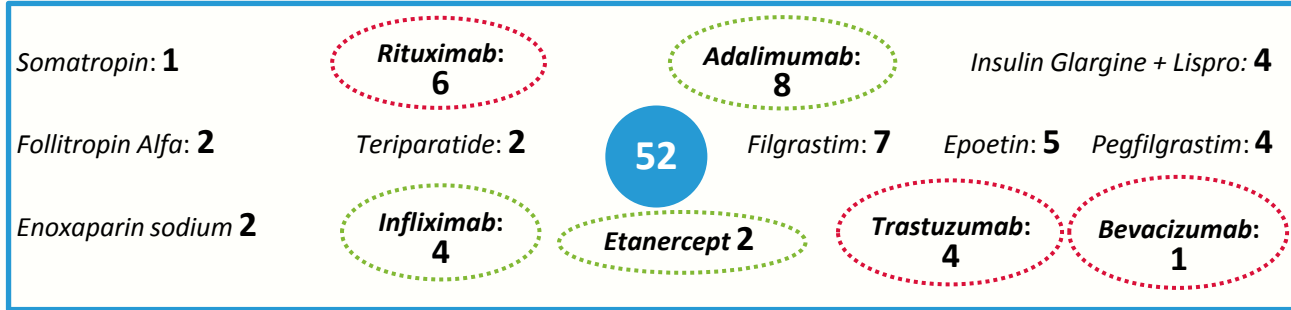
# A diciembre 2018 se aprobaron 52 Biosimilares en la Unión Europea y 16 en Estados Unidos.

## Aprobados\* Biosimilares – Diciembre 2018



EU

Primer biosimilar aprobado en 2006

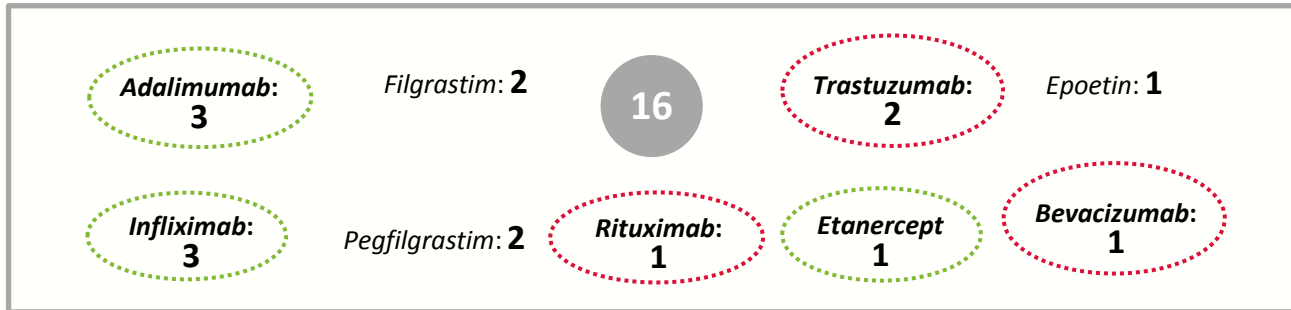


Area  
Onco mAb



U.S.\*\*

Primer Biosimilar aprobado en 2015



Area  
Auto-Immune mAb

Notas: (\*) No incluye biosimilares discontinuados.

(\*\*) Admelog y Basaglar fueron aprobados por "FDA's abbreviated 505(b) pathway" no como biosimilares.

Fuente Diapositiva – IQVIA - Link: <https://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-aprobados-por-la-comision-europea/>  
<https://www.fda.gov/Drugs/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580432.htm>



# Varios Biosimilares de segunda generación han sido aprobados en Latinoamérica, aunque solo algunos fueron aprobados también por FDA<sup>1</sup>

- **Remsima (*infliximab*)** – Hospira / Celltrion
- Rigtexer (*rituximab*) - PISA
- Inifinitam (*etanercept*) - Probiomed



- Etanar (*etanercept*) - La Santé
- **Remsima (*infliximab*)** - Celltrion
- Ogviri (*Trastuzumab*) – Mylan



- Reditux/Tidecron (*rituximab*) - Western Pharm
- **Truxima (*rituximab*)** - N/A
- **Remsima (*infliximab*)** - Oxialfarm
- Bevax (*bevacizumab*) - Grünenthal
- Etanar (*etanercept*) - Lafrancol/Abbott



- **Remsima (*infliximab*)** – Hospira
- **Brenzys TM (*etanercept*)** - Samsung B./MSD
- Zedora (*trastuzumab*) – Libbs
- Bio manguinhos infliximabe (*infliximab*) – Janssen / Bionovis com. by Bio Manguinhos



- **Flixeli (*infliximab*)** - ACFARMA
- Reditux/Tidecron (*rituximab*) - Farmaindustria



- Reditux/Tidecron (*rituximab*) - Fa.Pa.Sa.
- Bevax (*bevacizumab*) - Lab. Bioéticos
- Novex (*rituximab*) - Lab. Bioéticos



- Usmal (*rituximab*) – MegaPharma



- Novex (*rituximab*) - Urufarma



En negrita también aprobados por FDA

- Reditux/Tidecron (*rituximab*) - Abbott
- **Remsima (*infliximab*)** - Saval



- Novex (*rituximab*) - Elea
- Bevax (*bevacizumab*) - Elea
- **Remsima (*infliximab*)** - Gobbi Novag
- Enerceptan (*etanercept*) - Amega Biotech

No Exhaustivo<sup>1</sup>

**Nota:** El análisis no incluye otros biológicos como citoquinas, factores de crecimiento, interferones. Venezuela y América Central no incluidos en el análisis.

Fuente: Adaptación de Diapositiva IQVIA en base a INVIMA, COFEPRIS, ANVISA





# Fármacos tradicionales vs medicamentos biológicos

## Fármacos tradicionales



Sintetizados químicamente<sup>1</sup>



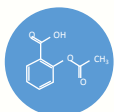
Moléculas pequeñas de bajo peso molecular (<1000 Da)<sup>1</sup>



Compuestos por químicos simples<sup>2</sup>



Estructura estable, bien definida<sup>1</sup>



Fáciles de distinguir por completo<sup>1</sup>

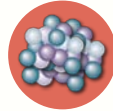
## Medicamentos biológicos



Realizado en células vivas<sup>1</sup>



Moléculas grandes, de gran peso molecular (~148,000 Da)<sup>1</sup>



En general, son más complejos, están compuestos por grandes cantidades de aminoácidos<sup>1</sup>.



Sensible a las alteraciones ambientales<sup>1</sup>



Difíciles de distinguir por completo<sup>1</sup>

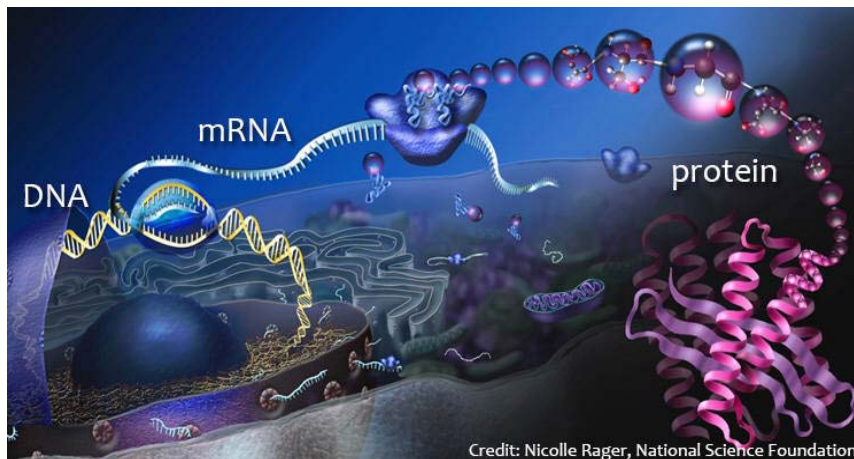
Da, Daltons

1. Sekhon BS, et al. *Biosimilars* 2011;1:1-11; 2. Motozaki W, et al. *J Mol Struc* 2011;985:63-9



## ¿Qué es medicamento biológico?

La EMA definió como **medicamento biológico** aquel cuyo principio activo es **producido** por un **organismo vivo o una parte del mismo**.



## ¿Qué es un biosimilar? Definición Regulatoria



**Un biosimilar** es un medicamento biológico que ha demostrado **ser altamente similar** al medicamento de referencia, en cuanto a sus propiedades físicas, químicas y biológicas, **habiendo esto sido demostrado por ejercicios comparativos analíticos y clínicos rigurosos**.

Si bien pueden presentar diferencias menores debidas a la variabilidad inherente a su naturaleza biológica y al proceso de manufactura particular de cada laboratorio productor, **han demostrado que estas diferencias no resultan clínicamente significativas en términos de seguridad, calidad y eficacia frente al fármaco original**.

1. EMA: CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products (October 2005);
2. FDA Draft Guidances – Quality and Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Feb 2012) – US Guidance ;
3. [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)





# REGISTRO Y APROBACIÓN REGULATORIA

## REGISTRO Y APROBACIÓN REGULATORIA

Profundizar el marco normativo para la aprobación de nuevos productos y cambios posteriores al registro de medicamentos biológicos y biosimilares, con foco en las regulaciones que establezcan en detalle los requisitos para la demostración de la biosimilitud, acorde a los lineamientos internacionales de alta vigilancia sanitaria, asegurando una mayor especificidad sobre cómo **realizar los estudios de comparabilidad.**



## Marco Normativo

- **ANMAT - Disposición N° 7075/11, 7729/11 y 3397/12** - regulaciones para el registro de medicamentos biológicos innovadores y para biosimilares (denominados según esta normativa, medicamentos biológicos con antecedentes de registro).
- Marco normativo general, que si bien está basado en los lineamientos europeos (EMA), tiene pendiente desde 2011 una disposición complementaria con el detalle de los requisitos que son exigibles para demostrar la biosimilaridad.



## REGISTRO Y APROBACIÓN REGULATORIA

- Fomentar la visibilidad y transparencia de los procesos de evaluación inicial, aprobación de los medicamentos, mantenimiento del registro y cambios pos registro por parte de ANMAT.
- Crear un Registro Nacional de productos biológicos de referencia y sus respectivos biosimilares.
- Establecer regulación diferencial en procesos y tiempos para la evaluación y aprobación de medicamentos biológicos y biosimilares que cuenten con aprobaciones por parte de autoridades sanitarias de países de alta vigilancia sanitaria, EMA, FDA, entre otras.



# Dictamen de Aprobación FDA

## Cross-Discipline Team Leader Review/ Division Director Summary Review

## CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH

APPLICATION NUMBER:

**761058Orig1s000**

### SUMMARY REVIEW

<b>Date</b>	<i>Electronic Stamp Date</i>
<b>From</b>	Nikolay P. Nikolov, M.D. Badrul A. Chowdhury, M.D., Ph.D.
<b>Subject</b>	Cross-Discipline Team Leader Review Division Director Summary Review
<b>BLA #</b>	351(k) BLA 761058
<b>Applicant</b>	Boehringer Ingelheim
<b>Date of Submission</b>	October 27, 2016
<b>BsUFA Goal Date</b>	August 27, 2017
<b>Proprietary Name (Proposed) / Nonproprietary names</b>	Cyltezo BI 695501, <sup>1</sup> adalimumab-adbm
<b>Dosage Forms / Strength</b>	(b) (4) solution in a single-dose prefilled syringe (PFS)
<b>Route of Administration</b>	Subcutaneous
<b>Proposed Indication(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rheumatoid arthritis (RA)</li><li>• Juvenile idiopathic arthritis (JIA) in patients 4 years of age and older</li><li>• Psoriatic arthritis (PsA)</li><li>• Ankylosing spondylitis (AS)</li><li>• Adult Crohn's disease (CD)</li><li>• Adult ulcerative colitis (UC)</li><li>• Adult plaque psoriasis (PsO)</li></ul>
<b>Recommended:</b>	<i>Approval</i>

The BI 695501 drug substance (DS) manufacturing process involves (b) (4) resulting in highly purified BI 695501 DS. Microbial quality of the DS manufacturing process is controlled (b) (4). All DS lots were manufactured at Boehringer Ingelheim Fremont, Inc. (BIFI), 6701 Kaiser Drive, Fremont, California 94555, USA. The stability data support a BI 695501 DS expiration dating period of (b) (4) months when stored at (b) (4) °C.

BI 695501 drug product (DP), a 40 mg/0.8 mL of BI 695501 is a clear to slightly opalescent and colorless to slightly yellow solution provided by a single-use, 1 mL prefilled glass syringe (PFS) with a fixed 27 gauge, ½ inch needle and a gray inner needle cover (b) (4). The proposed device was reviewed by the Center for Devices and Radiological Health (CDRH), General Devices Branch review team with no outstanding concerns. All the components of the container closure are supplied by (b) (4). The BI 695501 DP is manufactured at BIFI, 6701 Kaiser Drive, Fremont, California 94555, USA. The stability data support BI 695501 DP expiration dating period of 24 months when stored at 5°C ± 3°C.

The BI 695501 final DS and DP processes are fully validated, and the manufactured product is of a consistent quality. The controls that have been established for the routine manufacture of BI 695501 DS and BI 695501 DP meet regulatory requirements. However, the product quality review team recommends post-marketing commitments (PMCs), as detailed in the section on Recommendation for other Postmarketing Requirements and Commitments at the end of this document. We agree with these recommendations.



## REGISTRO Y APROBACIÓN REGULATORIA

Fortalecer el sistema de farmacovigilancia, mediante la implementación efectiva de un “Plan de Monitoreo de Riesgos” que evalúe seguridad y eficacia, al igual que en los productos aprobados Bajo Condiciones Especiales.



# AUTONOMÍA DE LA DECISIÓN TERAPÉUTICA

## AUTONOMÍA DE LA DECISIÓN TERAPÉUTICA

La **decisión terapéutica** debe realizarse bajo la guía del **médico tratante**; asegurando que un cambio en la prescripción entre este tipo de medicamentos se realice en el contexto clínico y según los antecedentes patológicos de cada paciente, y con el **consentimiento del mismo**.

Recomendamos la distinción en el Marco Normativo de ANMAT en cuanto a que, la aprobación del registro no implica necesariamente posibilidad de intercambiabilidad y/o sustitución automática.





## Definiciones

### Cambio Médico

Acción tomada por el prescriptor de reemplazar una medicación del paciente con otra con un fin terapéutico.

### Cambio No Médico

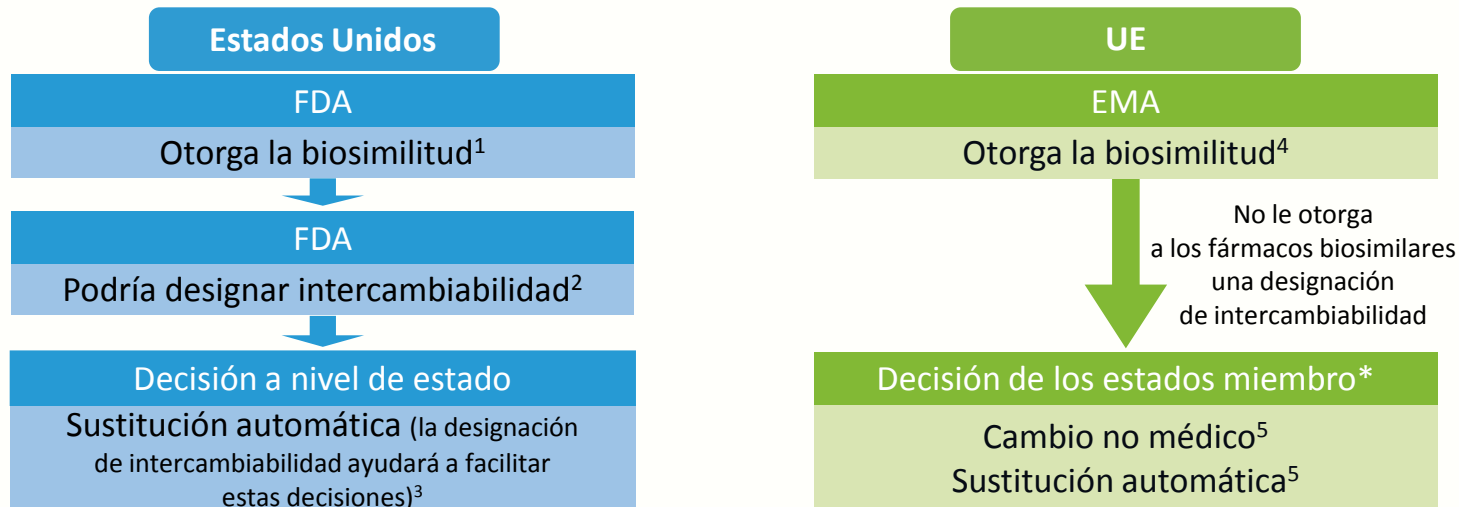
Es aquel que no está motivado por una necesidad médica pero sí por razones económicas, preferencia del paciente o políticas de adquisición, entre otras (Gibofsky A, 2015) (Liu Y, 2015) (Morgan S, 2009) (Professor Paul J Declerck, 2012) y el médico puede ser participe.

### Sustitución automática

Política que permite a un farmacéutico o a un tercero que no sea el médico tratante dispensar un producto equivalente en lugar del producto prescrito.  
No involucra la consulta con el médico prescriptor.



# Biosimilitud, intercambiabilidad y sustitución automática



**El requisito reglamentario de intercambiabilidad solo se incluye en las regulaciones de los EE. UU. y se define por una pauta preliminar de la FDA.<sup>2</sup>**

\*Varias autoridades reguladoras nacionales de Europa adoptaron posturas nacionales para ratificar la intercambiabilidad de fármacos biosimilares bajo la supervisión de quién emite la receta.<sup>5</sup>  
EMA: Agencia Europea de Medicamentos; UE: Unión Europea; FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

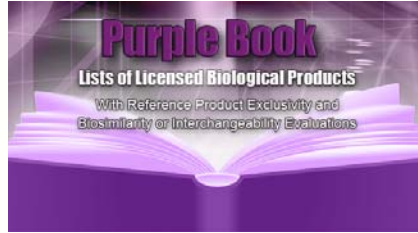
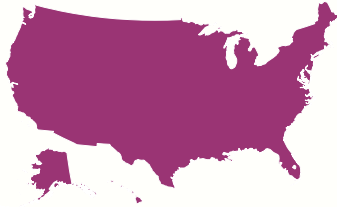
Fuente: Adaptación de Diapositiva Dr. Eduardo Mysler

1. FDA Guidance for Industry. *Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product*. HHS FDA/CDER/CBER, Apr 2015;
2. FDA Draft Guidance for Industry. *Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product*. HHS/FDA/CDER/CBER, Jan 2017;
3. National Conference of State Legislatures. Available at <http://www.ncsl.org/research/health/state-laws-and-legislation-related-to-biologic-medications-and-substitution-of-biosimilars.aspx>. Accessed March 2017;
4. EMA Guideline on similar biological medicinal products, Oct 2014;
5. EMA and European Commission. *Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals*, May 2017

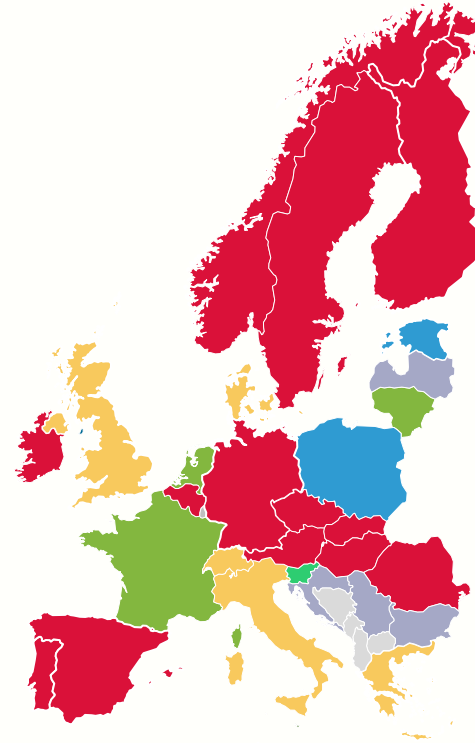







# Intercambiabilidad en el mundo

**EEUU:** Lists of Licensed Biological Products  
With Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability  
Evaluations



Brasil: ANVISA emitió una nota sobre Intercambiabilidad donde la decisión debe basarse en el médico tratante.



-  Regulaciones legales contra la sustitución automática
-  Pautas/Guías que prohíben la sustitución automática
-  Sin sustitución y sin ley / Guías
-  Ley / Reglamento / Guías que restringen la sustitución automática
-  Sin ley / Guías, pero con sustitución automática

ANVISA's formal statement No 003/2017/GP BIO/GGMED in interchangeability of biological drugs (biosimilar)



## Posicionamiento de asociaciones médicas y de pacientes

Institución	De acuerdo con el cambio no médico	De acuerdo con la sustitución Automática	Implicación del paciente en el tratamiento
Documento de Consenso EMA, la Comisión Europea y sus principales partes interesadas 2016.	No específica	Responsabilidad de los diferentes estados miembros	SI
BIORED SUR (2017)	NO	NO	SI
Norma Técnica de Registro Sanitario de Productos Biotecnológicos Derivados de Técnicas ADN Recombinantes del Instituto de Salud Pública del Ministerio de Salud de Chile (2014)	Es posible la intercambiabilidad o sustitución entre productos, siempre que se realice mediante un proceso escalonado, procedimentado y bajo estrecha supervisión médica. El médico evaluará los riesgos y beneficios, e informará al paciente sobre estos últimos.		
PANLAR - Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (2019)	No específica	No hubo consenso.	SI
SOLAPSO - SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE PSORIASIS (2018)	NO	NO	SI
SAR – Sociedad Argentina de Reumatología (2013)	NO	NO	SI
FADEPOF – Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes - (2016)	NO	NO	SI



# SUSTENTABILIDAD DEL SISTEMA DE SALUD

## SUSTENTABILIDAD DEL SISTEMA DE SALUD

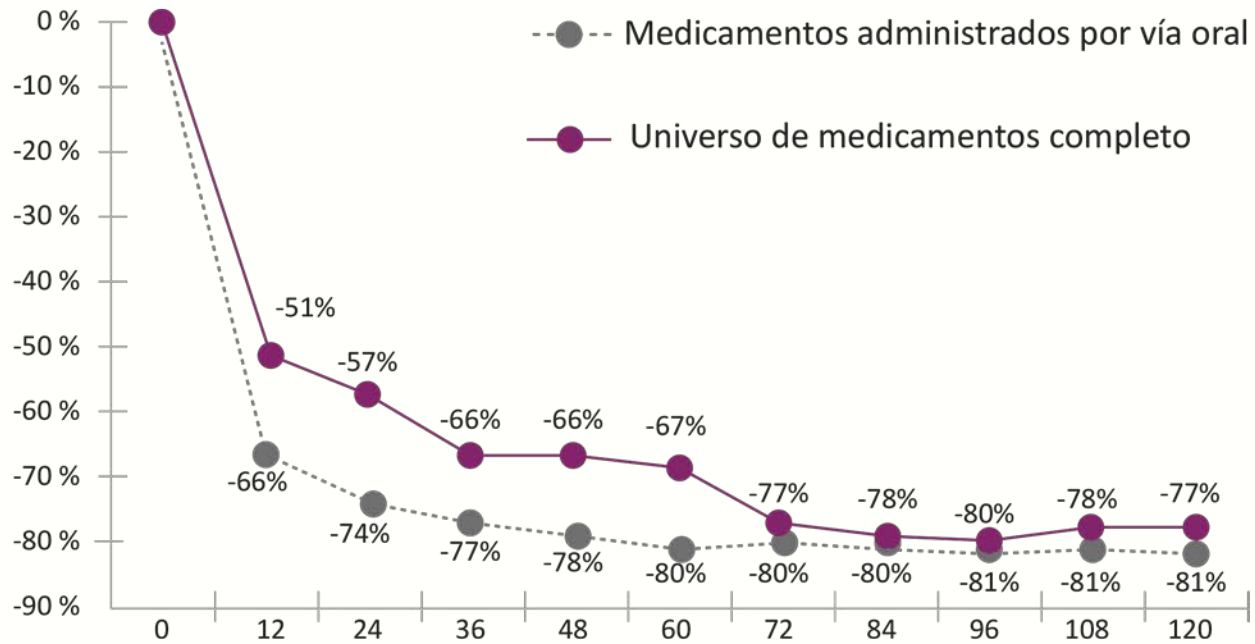
Los laboratorios que componen la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME) consideran que los medicamentos biosimilares son necesarios en pos de la sustentabilidad del sistema de salud y el acceso de los pacientes a un tratamiento efectivo.



# ¿Cómo funcionan los precios en el mundo con las patentes y los genéricos?

## Patentes en USA

Variación promedio del precio de un medicamento luego de la pérdida de exclusividad (cada 12 meses)



Fuente: IMS Health, National sales perspective, March 2015



## Precios comparativos entre Biológicos y sus Biosimilares en Argentina según Kairos

Rituximab Biológico de referencia\*<sup>1</sup>

**100%**

Rituximab Biosimilar\*<sup>2</sup>

**97%**

Bevacizumab Biológico de referencia\*<sup>3</sup>

**100%**

Bevacizumab Biosimilar\*<sup>4</sup>

**97%**

Infliximab Biológico de referencia\*<sup>5</sup>

**100%**

Infliximab Biosimilar\*<sup>6</sup>

**99%**

Etanercept Biológico de referencia\*<sup>7</sup>

**100%**

Etanercept Biosimilar\*<sup>8</sup>

**93%**

Fuente: Kairos – Septiembre 2019

1. Mabthera – 2. Novex – 3. Avastin – 4. Bevax – 5. Remicade – 6. Remsima – 7. Enbrel – 8. Enderceptan







caeme  
Innovación para la salud

