



Posicionamiento sobre medicamentos biológicos y biosimilares

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.

Distintos organismos y autoridades regulatorias de referencia han definido a los productos biosimilares como aquellos que demuestran ser comparables al producto de referencia a través de un exhaustivo análisis de la evidencia de biosimilaridad que comprende rigurosos estudios analíticos, funcionales y clínicos. De esta manera, se asegura la implementación de altos estándares de calidad, seguridad y eficacia para los productos biológicos tanto innovadores como biosimilares, lo que permitirá a la comunidad médica, pacientes, compañías farmacéuticas, financiadores del sistema de salud y entes reguladores locales, generar un ámbito de confianza para la toma de decisiones.

Desde CAEME impulsamos las iniciativas tendientes a:

- Fomentar **altos estándares de calidad, seguridad y eficacia** en el desarrollo de productos biológicos y biosimilares.
- 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**.
- Considerar que 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**.
- Distinguir en el Marco Normativo de ANMAT en cuanto a que, la aprobación del registro no implica necesariamente posibilidad de intercambiabilidad y/o sustitución automática.
- 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.
- 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.

- 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.
- Crear un **Registro Nacional** de productos biológicos de referencia y sus respectivos biosimilares.
- Fomentar la capacitación técnico-científica de los distintos actores que participan a distintos niveles en la gestión de los biológicos de referencia y los biosimilares en Argentina.
- Promover un espacio de discusión de los aspectos previamente mencionados con activa participación de las sociedades médicas, asociaciones de pacientes, reguladores y financiadores del sistema de salud.



Documento Técnico

El término “medicamento biológico” designa a todos los que contienen sustancias activas procedentes de una fuente biológica, como organismos o células modificadas genéticamente. Son el fruto de los recientes avances en inmunología y biotecnología y han revolucionado el tratamiento de múltiples enfermedades. Bajo esta denominación encontramos compuestos de características estructurales muy diversas que van desde las insulinas – empleadas en el tratamiento de la diabetes - hasta los anticuerpos monoclonales, moléculas mucho más grandes y complejas utilizadas en el tratamiento de enfermedades crónicas tan importantes como el cáncer y diversas enfermedades autoinmunes. La singularidad de su origen, y la problemática para obtener y reproducir estructuras químicas tan sofisticadas, determina que los medicamentos biológicos merezcan una aproximación diferente a la de los medicamentos tradicionales obtenidos por síntesis química convencional.

Los “medicamentos biosimilares” son fármacos desarrollados para ser muy similares a un medicamento biológico ya existente, y solo se comercializan una vez vencida la patente del medicamento de referencia. Al basarse en el conocimiento científico obtenido con el biológico original no es necesario repetir con su biosimilar todos los estudios clínicos que se requirieron para la aprobación del primero y, por tanto, se espera que resulten menos costosos y faciliten el acceso de los pacientes a este tipo de tratamientos (Agencia Europea de Medicamentos y la Com. Europea, Mayo 2017) (EMA, Comisión Europea, & Partes Interesadas, 2017). El primero fue autorizado por la EMA (European Medicines Agency) en 2006 y, a fecha de Julio de 2019 el número de aprobados en Europa supera ya los 50, con 20 más en distintas fases del proceso legal de certificación. Escenarios similares, aunque con entramados regulatorios algo diferentes y cifras menores de biosimilares aprobados, se reproducen con agencias de otros países de alta vigilancia sanitaria como la FDA (Food and Drug Administration, USA), CFIA (Canadian Food Inspection Agency, Canada), PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japon) o TGA (Therapeutic Goods Administration, Australia).

Principales características de los medicamentos biológicos

Estructura molecular compleja

La mayoría de los medicamentos biológicos son productos biotecnológicos, en cuya manufactura se emplean sistemas celulares sofisticados y tecnología de DNA recombinante. Sus principios activos son casi siempre de naturaleza proteica, existiendo notables diferencias en cuanto a su tamaño y complejidad estructural (figura 1y 2) (Agencia Europea de Medicamentos y la Com. Europea, Mayo 2017). El proceso de fabricación de un medicamento biológico se debe realizar bajo normas de calidad muy estrictas y busca reproducir todas las particularidades de su molécula, desde la estructura

primaria representada por una secuencia de aminoácidos hasta las estructuras cuaternarias con plegamientos específicos (figura 2).



Figura 1: Ejemplo de proteínas de distinto peso molecular y diferente complejidad estructural.

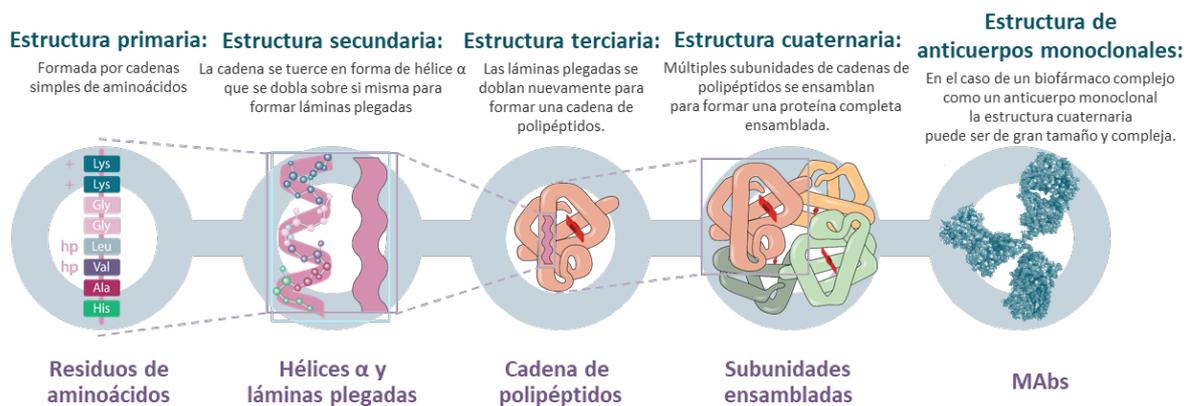


Figura 2: Estructura de las proteína y modificaciones postraduccionales (Kozlowski, Steven; Office of Biotechnology Products. FDA., Agosto 2012).

Grado de variabilidad inherente

El proceso de manufactura de un producto biológico difiere conceptualmente de la elaboración tradicional de un medicamento de síntesis química. En éstos últimos la repetición de los pasos conlleva un producto final idéntico lote a lote, siendo esto posible porque los factores a controlar durante la síntesis química son atributos fisicoquímicos de un proceso.

En el caso de los medicamentos biológicos la producción se lleva a cabo a través de células modificadas genéticamente para que expresen el ingrediente activo en cuestión. Estas células son verdaderas “fábricas del ingrediente activo” y se las conoce como “Master Cell Bank” (MCB), o banco maestro de células, y es específico para cada producto concreto. Por la naturaleza de su origen, el principio activo del medicamento biológico final puede presentar un pequeño grado de variabilidad, definida bajo la

denominación de “Microheterogeneidad”. Estas pequeñas diferencias entre distintos lotes del mismo medicamento son controladas de forma rigurosa por el laboratorio productor, y admitidas por las autoridades sanitarias, para garantizar que los lotes sean homogéneos y las diferencias no afecten a la seguridad ni a la eficacia del medicamento.

Sin embargo, cada medicamento biológico es único y, aun cuando las células hayan sido sometidas a la misma modificación genética, la combinación de la variabilidad intrínseca de un sistema vivo de producción (MCB) con la inherente al proceso de obtención y purificación de las proteínas impide asegurar que un ingrediente activo obtenido a partir de otro banco maestro celular y en otras condiciones, sea exactamente igual que el original (EMA, Biosimilar Medicines - Overview).

Inmunogenicidad

Se denomina inmunogenicidad a la capacidad de determinadas sustancias para ser percibidas como extrañas por el sistema inmune, y desarrollar la producción de anticuerpos contra ellas. Esta respuesta a veces es buscada, como en el caso de las vacunas donde pretendemos inducir inmunidad frente a una proteína exógena asociada a un microorganismo. En el caso de otros medicamentos biológicos, la inmunogenicidad es algo a evitar para soslayar la creación de anticuerpos contra el propio fármaco responsables de reacciones adversas - que podrían ir desde reacciones alérgicas leves a comprometer la vida - o la pérdida de eficacia del medicamento.

Medicamentos biosimilares y sus diferencias con los medicamentos genéricos.

Medicamento biosimilar es el término elegido por las autoridades regulatorias de los países de alta vigilancia sanitaria (Europa, Estados Unidos, etc.) para referirse a aquel 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.

El término medicamento genérico se usa para describir medicamentos químicos de moléculas pequeñas que son estructuralmente idénticos y terapéuticamente equivalentes a un producto original cuya patente y/o periodo de protección de datos ha expirado. La demostración de bioequivalencia de un producto genérico con el producto de referencia suele ser apropiada y suficiente para inferir equivalencia terapéutica.

Sin embargo, el enfoque establecido para genéricos no es adecuado para medicamentos biosimilares. Los primeros contienen ingredientes activos sintéticos perfectamente reproducibles. En cambio, con los medicamentos biológicos si bien es posible alcanzar altos grados de similitud, nunca serán idénticos entre sí. Por ello para la aprobación de un fármaco biosimilar se exigen más estudios que con los genéricos, a fin de refrendar que las pequeñas diferencias existentes con el compuesto original no afectan su seguridad o su eficacia (tabla 1).

Medicamentos genéricos 	Medicamentos biosimilares 
<p>Producidos mediante síntesis química</p> <p>Menos sensibles a cambios en los procesos de producción</p> <p>Reproducibilidad fácil de establecer</p>	<p>Producidos mediante complejos procesos biológicos en líneas celulares diferentes</p> <p>Requieren de plantas de producción especializadas</p> <p>Sensibles a cambios en los procesos de producción</p> <p>Reproducibilidad difícil de establecer</p>

Tabla 1: Diferencias entre medicamentos genéricos y biológicos (Agencia Europea de Medicamentos y la Com. Europea, Mayo 2017).

Desarrollo de los medicamentos biosimilares

Los medicamentos biosimilares pueden ser presentados para su registro una vez que expira el periodo de exclusividad para la comercialización del medicamento innovador. Este plazo depende de los derechos de patente del laboratorio innovador y la normativa de cada país.

El desarrollo de medicamentos biosimilares presupone un cambio de paradigma al modelo tradicional utilizado con un medicamento innovador. Mientras que para una nueva entidad molecular la evidencia de su desarrollo se basa en generar datos que confirmen su seguridad y eficacia. En el caso de los biosimilares, el objetivo principal (figura 3) es la demostración de similitud entre la estructura molecular, casi siempre proteica, del fármaco original y la del propuesto como biosimilar. Todo el resto del proceso de demostración de biosimilaridad está orientado a corroborar la premisa de que, una vez verificada una “alta similitud” del biosimilar con la molécula del fármaco original, se presupone que su perfil de eficacia y seguridad será también “altamente similar”.

El biosimilar debe contener la misma estructura primaria (es decir, la secuencia de aminoácidos) y la misma estructura 3D (plegado de las proteínas) que el fármaco original, factores estos que se consideran determinantes para definir la actividad biológica de una proteína. Además se realiza una comparación, de forma exhaustiva y específica para cada producto, de propiedades funcionales, farmacocinética, farmacodinamia así como también eficacia clínica, seguridad e inmunogenicidad. Para el producto terminado, tanto el medicamento biosimilar como el de referencia deben presentar la misma posología y vía de administración. Pueden permitirse ciertas diferencias si estas no afectan a la seguridad ni a la eficacia, por ejemplo, diferencias en la formulación del medicamento (por ejemplo, excipientes), en la presentación y en el sistema de administración (por ejemplo, tipo de dispositivo de inyección) (Agencia Europea de Medicamentos y la Com. Europea, Mayo 2017).

El estudio de comparabilidad se divide en etapas secuenciales bien establecidas y específicas para cada producto. En cada una de estas se establecen criterios de aceptación para determinar el grado de similitud entre el biosimilar y el biológico tomado como referencia. Luego de cada fase se evalúa si se puede continuar o, por el contrario,

si resulta necesario exigir nuevos estudios pre-clínicos o clínicos. Si en algún paso aparecen diferencias consideradas sustanciales, o el ejercicio de comparación es incompleto, el medicamento no se puede considerar biosimilar.

El ejercicio de comparabilidad completo da la “totalidad de la evidencia” para establecer esta biosimilaridad (Markus et al, 2017).

Las etapas son:

- Comparabilidad analítica: Los estudios in vitro comparan la estructura proteica y la función biológica utilizando técnicas sensibles capaces de detectar diferencias mínimas con relevancia clínica. Estos estudios son mucho más sensibles que los ensayos clínicos para la detección de dichas diferencias, ya que suele existir variabilidad entre los sujetos humanos que participan en los ensayos.
- Comparabilidad preclínica: incluye estudios farmacodinámicos, principalmente in vitro, que analizan la unión y la activación (o inhibición) de las dianas fisiológicas y los efectos fisiológicos inmediatos en las células. Se buscará confirmar que las posibles leves diferencias no modifican la acción del medicamento y el perfil de toxicidad. Solo se requieren estudios toxicológicos in vivo en algunos casos muy concretos, por ejemplo cuando el biosimilar es producido por un nuevo tipo de célula u organismo, o cuando la formulación incluye excipientes nuevos no empleados previamente
- Comparabilidad clínica: El objetivo de los estudios en humanos no es demostrar la seguridad y la eficacia en los pacientes, ya que estos parámetros ya han sido establecidos para el medicamento de referencia. Se utilizan ensayos clínicos comparados, que permiten confirmar que ambos productos contienen principios activos altamente similares y que su calidad, eficacia y seguridad son equivalentes. El número y tipo de ensayos clínicos requeridos depende de muchos factores. Entre otros destacan la complejidad de la molécula estudiada, los datos obtenidos de las fases previas del estudio de comparabilidad, la disponibilidad de marcadores clínicos validados que puedan correlacionarse con la eficacia, reticencias sobre la seguridad de la molécula original o de toda una clase farmacológica, potencial de inmunogenicidad, posibilidad de extrapolar a otras indicaciones, etc. (Agencia Europea de Medicamentos y la Com. Europea, Mayo 2017; FDA)

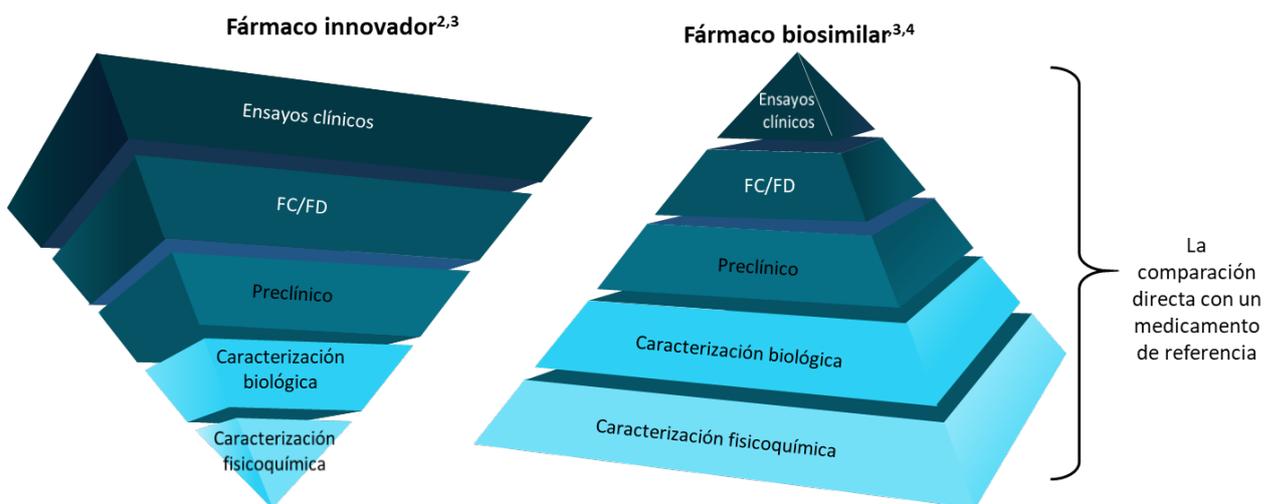


Figura 3: Comparación de los requisitos para la autorización de un biosimilar versus un medicamento de referencia. (LJ, 2001) (Alten & Cronstein, 2015) (Woolton, 2011)

Esta aproximación está presente en las normativas de las agencias regulatorias internacionales más prestigiosas, y sigue los lineamientos definidos por las “Guías para la Evaluación de productos Bioterapéuticos Similares” (SBPs por sus siglas en inglés) publicadas por La **Organización Mundial de la Salud** (OMS) en octubre de 2009. En ellas se establecía que, sobre la base de una similitud comprobada, la autorización de un producto biosimilar debería basarse, en parte, en estudios no clínicos y clínicos generados en relación al producto biológico original. Asimismo, afirma que la posibilidad de que un producto biosimilar sea autorizado con más o menos datos no clínicos y clínicos depende de su similitud con el producto de referencia a través de estudios de comparabilidad. Por otro lado, remarca que la inmunogenicidad de los productos biosimilares siempre debe investigarse previamente a su autorización. Esto se debe a que, incluso si la eficacia y seguridad de un biosimilar y su producto de referencia han demostrado ser similares, la inmunogenicidad puede aún diferir (OMS, 2009).

Seguridad de los medicamentos biológicos

Las agencias sanitarias, en pos de velar por la seguridad en el uso de los medicamentos, solicitan un plan de gestión de riesgos para cada medicamento biológico (sea este innovador o biosimilar). Esta solicitud incluye un plan de farmacovigilancia y medidas para identificar, caracterizar y minimizar los riesgos importantes de un fármaco. Un énfasis particular se requiere en identificar todos los aspectos relacionados con una potencial inmunogenicidad, ya que son moléculas de gran tamaño, de uso potencial prolongado y es difícil predecir la incidencia de fenómenos inesperados relacionados con la misma (Agencia Europea de Medicamentos y la Com. Europea, Mayo 2017). El plan de gestión de riesgos de un biosimilar se basa en la experiencia y los conocimientos adquiridos con el medicamento de referencia. Cualquier medida adicional que se aplique al medicamento de referencia (por ejemplo, material educativo), debe también ser considerada para el biosimilar.

Extrapolación

Si un biosimilar ha demostrado presentar un grado de seguridad y eficacia comparable al medicamento de referencia en una indicación terapéutica, pueden extrapolarse los datos relativos a su seguridad y a su eficacia a otras indicaciones autorizadas para el

medicamento de referencia. Esto significa que para determinadas indicaciones pueden no requerirse estudios clínicos particulares.

La extrapolación de datos a otras indicaciones siempre está basada en los datos científicos obtenidos en los estudios de comparabilidad (analíticos, preclínicos y clínicos) y es necesario tener en cuenta algunas consideraciones:

- **Mismo mecanismo de acción:** En el mecanismo de acción del principio activo debe(n) mediar el/los mismo(s) receptor(es) tanto para la indicación inicial como para la extrapolada
- **Población relevante para el estudio:** Deben realizarse estudios de comparabilidad exhaustivos que demuestren que el biosimilar es muy similar al medicamento de referencia (en aspectos de seguridad, eficacia e inmunogenicidad) en una indicación clave y en una población homogénea en la que se pueden detectar diferencias potenciales en el rendimiento clínico.
- **La extrapolación en diferentes contextos clínicos:** Los datos de una determinada indicación (por ejemplo, artritis reumatoide) pueden no ser directamente aplicables, desde el punto de vista de la seguridad o la eficacia, a una indicación que pertenezca a otro ámbito terapéutico en el que el mecanismo de acción, la posología o la farmacocinética pueda ser diferente (por ejemplo, la oncología). En este caso, puede resultar necesario efectuar estudios adicionales.
- **Extrapolación de los datos de seguridad:** Los datos relativos a la seguridad solo pueden extrapolarse después de establecer un perfil de seguridad comparable para el biosimilar en una indicación terapéutica. Si la comparabilidad se demuestra a nivel estructural, funcional, farmacocinética y farmacodinamia, y la eficacia es comparable, se puede esperar que las reacciones adversas debidas a la acción farmacológica del biosimilar sean las mismas y que se produzcan con una frecuencia similar.
- **La extrapolación de datos de inmunogenicidad no es automática y siempre requiere una justificación.**

Intercambiabilidad

La intercambiabilidad hace referencia a la posibilidad de sustituir un medicamento por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico. El reemplazo puede realizarse mediante:

- **Cambio Médico**, acción tomada por un médico de reemplazar una medicación de un paciente por otra con un fin terapéutico (Gibofsky A, 2015) (Liu Y, 2015) (Morgan S, 2009) (Professor Paul J Declerck, 2012).
- **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 que en lugar del medicamento prescrito se despache un medicamento considerado equivalente, no requiriendo este cambio de una consulta con el médico prescriptor. El término de **“Equivalentes terapéuticos”** es una “designación” otorgada por la FDA tras estudios específicos encaminados a determinar que es seguro sustituir dos medicamentos entre sí. Esta denominación no tiene equivalente en otros territorios, como en el espacio europeo regido por EMA.

Las agencias sanitarias a nivel mundial toman diferentes posiciones respecto a regular la intercambiabilidad con biológicos. Por ejemplo, en Europa la EMA no regula sobre intercambiabilidad, y es cada estado miembro el que decide las políticas relacionadas con el cambio y la sustitución automática. Países como España, Portugal, Alemania, Irlanda, Bélgica, Noruega, Suecia y Finlandia, entre otros, tienen regulaciones específicas contra la sustitución automática. Reino Unido, Suiza, Italia y Grecia tienen guías que prohíben esta práctica. Otros países de Europa (Bulgaria, Serbia) no tienen regulación específica ni guías, pero no realizan sustitución automática. Francia, en cambio, tiene regulaciones y guías específicas para la sustitución automática en casos puntuales. Polonia y Estonia, en tanto, no tienen regulaciones ni guías, pero realizan sustitución automática (Agencia Europea de Medicamentos y la Com. Europea, Mayo 2017).

En Estados Unidos, la FDA, a través de “Las Consideraciones para Demostrar Intercambiabilidad con un Producto de Referencia – Guías para la Industria”, publicadas en mayo de 2019, establece que, para aprobar un biosimilar como intercambiable con el medicamento biológico de referencia, se deben realizar una serie de estudios específicos de intercambiabilidad. En esos estudios, se solicita que el biosimilar demuestre el mismo resultado clínico que el producto de referencia, en cualquier paciente al que se lo administre. Además, debe demostrar que, para un producto biológico que se administra más de una vez a un individuo, el riesgo en términos de seguridad o eficacia de alternancia o cambio entre el uso del producto biosimilar y el producto de referencia no es mayor que el riesgo de usar el producto de referencia sin dicha alternancia o cambio (FDA, May 2019).

Para demostrar intercambiabilidad la FDA requiere estudios clínicos específicos diferentes y suplementarios a los requeridos para el estudio de comparabilidad. Su guía establece que: el estudio debe poseer por lo menos tres cambios entre el producto de referencia y el candidato a ser considerado “intercambiable” y poseer un tiempo de duración lo suficientemente aceptable como para poder medir variable tales como eventos adversos desarrollados por cada producto, inmunogenicidad, farmacocinética y farmacodinamia (figura 4)⁹.

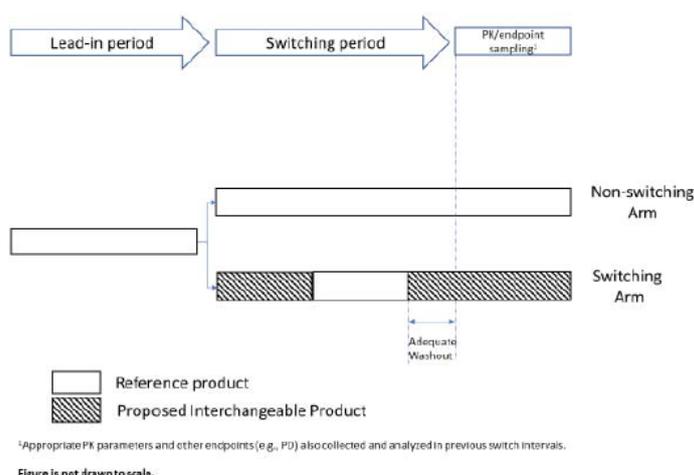


Figura 4: Ejemplo de diseño de estudio solicitado por FDA para designar a un biosimilar como intercambiable (FDA, May 2019).

Para dar visibilidad de las aprobaciones, la FDA, a través del Libro Purpura, lista los productos biológicos aprobados, sus biosimilares aprobados y su aptitud de

intercambiabilidad. Hasta la fecha, ninguno de los productos mencionados en el listado figura como intercambiable (FDA, 2019).

Situación de los biosimilares en el mundo y en Argentina

La creciente comercialización de biosimilares ha llevado a una reevaluación de conceptos importantes. Algunos hacen referencia a aspecto regulatorios, como perfilar lo se requiere en la evaluación de biosimilitud. Otros se centran en aspectos más funcionales, como la definición de intercambiabilidad, la extrapolación de indicaciones, la sustitución automática, la importancia de la trazabilidad y la farmacovigilancia, o la polémica sobre cómo se debe denominar a estos nuevos medicamentos. Asimismo, ha existido un significativo debate sobre el papel de las autoridades sanitarias, las agencias regulatorias, los pagadores, el profesional médico o el propio paciente en su interacción con los medicamentos biosimilares. Como fruto de todo este interés se han generado múltiples documentos y guías que expresan la visión de los distintos actores sanitarios ante estas problemáticas. La Tabla 1 intenta recoger una selección representativa - pero no exhaustiva - de estos posicionamientos en el mundo y en Argentina.

Como se puede observar, la mayoría de los actores regionales reflejados en la Tabla 1 (incluimos el punto de vista de la EMA en la tabla como referencia) están de acuerdo con la aparición de biosimilares en el mercado, para así disminuir costos y facilitar el acceso a los pacientes a terapéuticas de alto costo. Exigen un marco regulatorio estricto, alineado con las agencias internacionales, y demandan que para ser autorizado un medicamento biosimilar deben cumplirse todas las condiciones para demostrar la biosimilitud con el fármaco de referencia en cuanto a calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia. Detrás de estas demanda subyace el temor a que se autoricen en nuestros países medicamentos biosimilares, que no cumplan con los mínimos requisitos de calidad, seguridad y eficacia, requeridos por autoridades sanitarias de alta vigilancia.

Hay discrepancia de opiniones sobre la extrapolación de indicaciones. Algunos textos están de acuerdo con que una vez demostrada la biosimilitud en una indicación es aceptable la extrapolación con justificación científica apropiada. Otros, por el contrario, son más reticentes y abogan por que la extrapolación no debe darse de forma automática y ser considerada para cada enfermedad. En varias, por último, no se ha conseguido consenso y no hay posicionamientos.

Es mayoritario el consenso que el cambio debe ser basado en el criterio del médico en cada caso y en el consentimiento del paciente, evitándose la sustitución automática. Por último, es también general la petición de programas de farmacovigilancia post-comercialización, la necesidad de creación de registros de pacientes y una nomenclatura diferenciada del biosimilar para poder así identificar y evaluar cualquier potencial tema de seguridad relacionado con el uso de biosimilares.

En Argentina, en el año 2011, la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina) generó regulaciones para el registro de medicamentos biológicos innovadores y para biosimilares, denominados según esta normativa, medicamentos biológicos con antecedentes de registro (Disposición N° 7075/11, 7729/11 y 3397/12). Se trata de un 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.

Tabla 1. Posicionamiento de distintas sociedades sobre los biosimilares. Ref 1-8

Sociedad	Documento de Consenso EMA, la Comisión Europea y sus principales partes interesadas 2016.	BIORED SUR* (2017)	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)
A favor del uso/aparición de biosimilares	Sí	Sí	Sí, el marco normativo para la autorización de medicamentos genéricos no es aplicable a los biosimilares, ya que estos productos se componen de entidades complejas, que son difíciles de caracterizar por métodos tradicionales.
De acuerdo con la extrapolación de indicaciones	Sí, demostrada la biosimilitud en una indicación es aceptable la extrapolación con justificación científica apropiada	NO. Es necesario que defina y determine técnicamente mediante estudios clínicos comparativos rigurosos en todos los estadios y enfermedades para los que fueran aprobados.	Se debe considerar lo estipulado en las guías empleadas como referenciales para el registro de productos biosimilares (las aprobadas por la EMA y sus actualizaciones)
De acuerdo con el cambio no médico	No específica	NO. Cualquier modificación en el tratamiento con un producto bioterapéutico deberá ser realizada sólo por indicación médica, en una decisión compartida entre el especialista tratante y el paciente;	La autorización sanitaria de un producto biosimilar posibilita intercambiabilidad o sustitución entre productos, siempre que se realice mediante un proceso escalonado, procedimentado y bajo estrecha supervisión médica. La intercambiabilidad se realizará por decisión del médico, quien evaluará los riesgos y beneficios, e informará al paciente sobre estos últimos
De acuerdo con la sustitución automática	Responsabilidad de los diferentes estados miembros	NO. Los productos bioterapéuticos no deben ser sustituidos automáticamente en pacientes que están respondiendo adecuadamente al tratamiento en curso.	
Implicación del paciente en el tratamiento	Sí	Sí. Es indiscutible el rol protagónico del paciente en la gestión de su atención sanitaria	
Denominación, trazabilidad, farmacovigilancia y/o registro	Sí, todos los organismos reguladores han recomendado que todos los medicamentos biológicos incluidos los biosimilares, se receten por marca comercial y no por principio activo	Sí, deben garantizarse la implementación y ejecución de programas estrictos de trazabilidad y fármaco	Los riesgos de desarrollar inmunogenicidad asociados a este tipo de productos son muy elevados, y como el número de pacientes expuestos de la fase pre-comercialización no es lo suficientemente grande como para detectarlos, la mejor forma de lograr este objetivo es a través de un programa de farmacovigilancia.

*Biored Sur fue creada por la Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes (FADEPOF), la Alianza Chilena de Agrupaciones de Pacientes, la Fundación Salud a través de su Plenario de Pacientes de Uruguay y la Red Latinoamericana de Psoriasis (LATINAPSO).

Sociedad	PANLAR - Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (2019)	SOLAPSO - SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE PSORIASIS (2018)
A favor del uso/aparición de biosimilares	Sí, los biosimilares deberían ser considerados como una opción de tratamiento en los pacientes con enfermedades reumáticas. Su precio debiera ser significativamente más bajo que los productos de referencia. No se deben considerar biosimilares aquellas moléculas que no hayan sido aprobadas de acuerdo a estándares internacionales reconocidos.	Es importante la aparición de biosimilares en el mercado, para disminuir costos y facilitar el acceso a los pacientes a terapéuticas de alto costo.
De acuerdo con la extrapolación de indicaciones	No hubo consenso	No. La extrapolación no debe darse de forma automática. Debe ser considerada para cada enfermedad.
De acuerdo con el cambio no médico	No especifica	No. Mientras no exista información clara acerca del impacto de intercambiar medicamentos biológicos se desaconseja hacerlo. Parece prudente dejar al médico tratante especialista, como único prescriptor de la eventual intercambiabilidad, avalar su decisión por accesibilidad al producto biológico o biosimilar. Se desaconseja formalmente la posibilidad de que sea indicada por obras sociales, sistemas prepagos, farmacéuticos, centros expendedores y auditores médicos.
De acuerdo con la sustitución automática	No hubo consenso	
Implicación del paciente en el tratamiento	Apoya la decisión compartida	Consensuada entre el médico tratante, el paciente y el sistema de salud
Denominación, trazabilidad, farmacovigilancia y/o registro	Sí. Necesario implementar a. un sistema centralizado para recoger los datos de farmacovigilancia; b. un registro, y c. un plan de manejo de riesgos similar al exigido para los productos de referencia. La denominación debe permitir diferenciar claramente entre original y biosimilar.	Sí, solicita identificación como “medicamento biosimilar”

Sociedad	SAD – Sociedad Argentina de Diabetes (2019)**	SAR – Sociedad Argentina de Reumatología (2013)	FADEPOF – Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes - (2016)
A favor del uso/aparición de biosimilares	Solo un producto biosimilar ha cumplido con los requisitos exigidos por las entidades referentes a nivel mundial como la EMA y FDA con estudios preclínicos, estudios de Fase I y de Fase III en población con DMT1 y DMT2 (estudios EMINENT 1 y 2), garantizando en ese caso que no existen diferencias farmacocinéticas, eficacia y efectos adversos entre el producto de referencia y su biosimilar.	Sí, porque permitirán mayor accesibilidad de productos terapéuticos a todos los pacientes con Artritis Reumatoidea, pero solo aquellos que hayan demostrado su biosimilitud de acuerdo a estándares internacionales (EMA, FDA, OMS) y ANMAT.	Sí, solicita fortalecer el marco normativo vigente y que se aproximen permanentemente a los establecidos por la OMS.
De acuerdo con la extrapolación de indicaciones	No especifica	No especifica	NO. Es necesario que defina y determine técnicamente mediante estudios clínicos comparativos rigurosos en todos los estadios y enfermedades para los que fueran aprobados.
De acuerdo con el cambio no médico	Recomienda asegurarse que las personas con diabetes que se encuentren estables con un régimen insulínico determinado no cambien a otra formulación insulínica, incluidos biosimilares sin alguna buena razón clínica que lo justifique o sin evidencia de intercambiabilidad	NO	No. Solicita restringir la posibilidad de intercambio y sustitución automática sin previa autorización del médico prescriptor
De acuerdo con la sustitución automática		NO	
Implicación del paciente en el tratamiento	No especifica	La inclusión del paciente en la comprensión de los objetivos a alcanzar durante el tratamiento es de fundamental importancia para asegurar su cumplimiento y asegurar una mejor adherencia a las pautas de tratamiento.	El mejor tratamiento es aquel que el paciente ha entendido y consensuado con su médico tratante.
Denominación, trazabilidad, farmacovigilancia y/o registro	La prescripción por nombre comercial asegura que el producto que recibe el paciente es el indicado y evita que se produzca su sustitución al momento de dispensarse.	Deben ser identificadas en forma distintiva el original y los distintos biosimilares del mismo, para facilitar un mejor seguimiento post comercialización	Se debe incluir tanto el principio activo/denominación internacional como la denominación comercial para garantizar la trazabilidad e identificación del fármaco administrado al paciente de forma clara, rápida e inequívoca.

Trabajos citados

- Agencia Europea de Medicamentos y la Com. Europea. (Mayo 2017). *Los Biosimilares en la UE. Guia Informativa para profesionales sanitarios.*
- Alten, R., & Cronstein, B. (2015). Clinical trial development for biosimilars. *Seminars Arthritis Rheum*, 44:S2-S8.
- EMA, Comisión Europea, & Partes Interesadas. (2017). *Qué necesito saber sobre los Medicamentos Biosimilares (información para pacientes).*
- FDA. (2019). *Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations.* .
- FDA. (May 2019). *Draft Guidance for Industry. Considerations in Demonstrating Interchangeability with a Reference Product.*
- Gibofsky A, S. M. (2015). Analysis of Outcomes After Non-Medical Switching of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74:701.
- Kozlowski, Steven; Office of Biotechnology Products. FDA. (Agosto 2012). *Biosimilars – An update focused on quality considerations .*
- Liu Y, e. a. (2015). *ISPOR. PHS26.*
- LJ, L. M. (2001). From idea to market: the drug approval process. *J Am Board Fam Pract.* , 362-7.
- Markus et al, R. (2017). Developing the Totality of Evidence for Biosimilars: Regulatory Considerations and Building Confidence for the Healthcare Community. *BioDrugs*, 31, 175–187.
- Morgan S, H. G. (2009). Comparison of tiered formularies and reference pricing policies: a systematic review. . *Open Medicine*, 3:131-139.
- OMS. (2009). *Guías para la Evaluación de productos Bioterapeúticos Similares, SBPs por sus siglas en inglés.* WHO Technical Report Series, No. 814.
- Professor Paul J Declerck, P. (2012). Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal).* , 1(1):13-6.
- Woolton, M. (2011). Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs.*, 3(2):209-17.

Tabla

1. Norma de registro sanitario de productos biotecnológicos derivado de técnicas ADN recombinante. Chile, Instituto de Salud Pública, 2014.
2. BIODER SUR. Declaración Conjunta de Buenos Aires sobre Productos Bioterapéuticos. Buenos Aires, 15 de noviembre de 2017.
3. Actualización de las Guías de Práctica Clínica en el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea. Grupo de Estudio de Artritis Reumatoidea. Sociedad Argentina de Reumatología. 2013.
4. N Raimondo et al. Biosimilares: Consenso de Expertos de la Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (SOLAPSO) En Argentina. Medicina (Buenos Aires) 2018; 78: 272-281.
5. Qué necesito saber sobre los Medicamentos Biosimilares (información para pacientes). Documento de Consenso Informativo sobre Medicamentos Biosimilares - redactado por y para pacientes en colaboración con la EMA, la Comisión Europea y sus principales partes interesadas - Foro Europeo de Pacientes, la Federación Europea de Asociaciones de Crohn y Colitis Ulcerosa (EFCCA), Comité Europeo de Médicos (CPME), Federación Europea de la Industria Farmacéutica Innovadora (EFPIA), Asociación Europea de Bio-industrias (EuropaBio) y Medicines for Europe. Fecha de publicación en la web: 15/10/2018. Comisión Europea Ref. Ares (2017)5839611 - 29/11/2017
6. Kowalski SC et al., PANLAR consensus statement on biosimilars. Clin Rheumatol . 2019 May;38(5):1485-1496. doi: 10.1007/s10067-019-04496-3. Epub 2019 Mar 27
7. Manifiesto sobre las diferentes clasificaciones de medicamentos. Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes, www.fadepof.org.ar
8. Biosimilares. Sociedad Argentina de Diabetes. www.diabetes.org.ar



Glosario

Medicamento biológico: Los productos biológicos están definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos, cuyos métodos de fabricación pueden incluir: crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos; empleo de células eucariotas; extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales; productos obtenidos por ADN recombinante o hibridomas; la propagación de microorganismos en embriones o animales; entre otros. La EMA definió como medicamento biológico aquel cuyo principio activo es producido por un organismo vivo o una parte del mismo.

Medicamento biosimilar: 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 rigurosos analíticos y clínicos.

Producto biológico de referencia: Producto que haya sido aprobado en base a la revisión de los antecedentes presentados, con estudios propios, para avalar la calidad, eficacia y seguridad para cada una de las indicaciones autorizadas.

Medicamento genérico: productos de síntesis química. Son una copia química exacta de la molécula original, por lo cual son consideradas idénticas al fármaco original, desde el punto de vista de su estructura y perfil terapéutico. Para su comparación con las drogas de referencia en cuanto a calidad, potencia, pureza y estabilidad, se realizan métodos fisicoquímicos y ensayos de bioequivalencia. Ingresan al mercado luego de la expiración de la patente u otro tipo de derecho exclusivo del medicamento original, si lo hubiere.

Farmacovigilancia: Conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos asociados al uso de los medicamentos.

Estudio de comparabilidad: Comparación, en igualdad de condiciones, entre un producto potencialmente biosimilar y el producto biológico de referencia, con el objeto de establecer su similitud en cuanto a calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad. Los productos deben compararse en los aspectos de calidad, preclínicos y clínicos utilizando los mismos procedimientos en el mismo estudio.

Estudios pre-clínicos o no clínicos: Estudios in vitro o in vivo, efectuados en animales, que son necesarios para evaluar la toxicidad del producto y demostrar la seguridad de un medicamento.

Estudios clínicos: Estudios realizados en humanos para demostrar la seguridad y eficacia de un medicamento.

Inmunogenicidad: La capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria no deseada (por ejemplo elaboración de anticuerpos específicos, respuesta de los linfocitos T, reacción alérgica o anafiláctica).

Cambio Médico: acción tomada por un médico de reemplazar la medicación de un paciente con un fin terapéutico.

Cambio No Médico: Cambio que no está motivado por una necesidad médica. Puede estar motivado por necesidades económicas, preferencia del paciente o políticas de adquisición.

Sustitución automática: política que permite que se dispense un medicamento considerado equivalente en lugar del medicamento prescrito: no requiere de una consulta con el médico que prescribe.

Intercambiabilidad – FDA: una designación legal de que es seguro sustituir dos medicamentos biológicos entre sí. Se obtiene tras realizar estudios específicos.

Intercambiabilidad – EMA: La EMA no posee competencia para designar de forma legal dos medicamentos biológicos como intercambiables. Asimismo cada estado miembro debe decidir las políticas relacionadas con el cambio y la sustitución automática.