



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
ESCUELA DE POSGRADO

INGRESO DE LOS BIOSIMILARES AL MERCADO NACIONAL: SITUACIÓN ACTUAL

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO
EN POLÍTICAS Y GESTIÓN DE LA
CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN

MARÍA GIULIANA OYOLA LOZADA

LIMA - PERÚ

2019

Asesor Principal de Tesis:

Dr. José Ronald Espinoza Babilón

Co-asesor:

Dra. Carol Cernaqué Miranda

Dedicatoria

A Dios, por ser quien guía cada uno de mis pasos.

A mis padres Mario y Silvia. Gracias papá por tu cariño incondicional y sacrificio inmesurable por darnos lo mejor, pero sobre todo gracias por darnos un hogar lleno de amor y fe. Gracias mamá porque eres mi mayor ejemplo de vida, de amor puro y verdadero. Tus oraciones y consejos están entre mis mayores tesoros.

A mis personas favoritas: José y Nailú. Ustedes son mi tesoro especial.

A mis abuelos Abraham y Romelia; y a Bertha, Pedro y Víctor.

A todos aquellos que trabajan con ahínco para lograr el desarrollo de la Ciencia, Tecnología e Innovación en el Perú.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica (CONCYTEC) por su apoyo durante el desarrollo de esta investigación.

A mis asesores, Dr. José Espinoza Babilón y Dra. Carol Cernaqué Miranda, por su apoyo continuo desde la formulación del proyecto de tesis, recolección y análisis de datos y publicación del documento final. Asimismo, a los miembros del jurado por sus comentarios y aportes sobre este documento.

A los expertos del sector público, privado y académico que aceptaron ser parte de este estudio.

A mi esposo José Herrera por su apoyo incondicional y por persistentemente inspirarme para alcanzar nuestros sueños.

Fuente de Financiamiento

Esta tesis fue financiada por el Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica (CONCYTEC).

Tabla de contenidos

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	4
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
1.2.1 Pregunta general	11
1.2.2 Preguntas específicas.....	11
1.3 OBJETIVOS DEL ESTUDIO	12
1.3.1 Objetivo General	12
1.3.2 Objetivos Específicos (O.E.)	12
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO	13
2.1 PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS	13
2.1.1 Síntesis, estructura y tamaño	15
2.1.2 Puntos críticos en la producción de biofármacos	18
2.2 BIOSIMILARES	21
2.2.1 Definición.....	21
2.2.2 Diferencias críticas	23
2.3 ASPECTOS REGULATORIOS	28
2.3.1 Criterios para determinar similaridad.....	30
2.3.2 Principales regulaciones vigentes para biosimilares	31
2.3.2.1 La Agencia Europea de Medicamentos (EMA).....	32
2.3.2.2 Organización Mundial de la Salud (OMS).....	34
2.3.3 Regulación de biosimilares en Latinoamérica.....	35

2.3.3.1 Argentina.....	36
2.3.3.2 Brasil	37
2.3.3.3 México	38
2.3.3.4 Chile	39
2.4 TENDENCIAS DEL MERCADO: EL PANORAMA ALENTADOR DE LOS BIOSIMILARES.....	40
2.5 TENDENCIAS REGIONALES: POLÍTICAS PARA EL DESARROLLO DE LOS BIOSIMILARES.....	48
2.5.1 Brasil	49
2.5.2 Argentina	50
2.6 ANÁLISIS BIBLIOMÉTRICO SOBRE LA REGULACIÓN DE BIOSIMILARES	51
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....	57
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	57
3.2 RECOLECCIÓN DE DATOS.....	57
3.2.1 Gasto público en terapias biológicas y su impacto en el sistema de salud:	57
3.2.2 Marco regulatorio	58
3.2.3 Perspectiva de especialistas	58
3.2.3.1 Criterios de inclusión de participantes	58
3.3 PLAN DE ANÁLISIS	59
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	60

4.1 O.E.1. TENDENCIAS EN LA DEMANDA DE TERAPIAS BIOTECNOLÓGICAS E IMPACTO EN EL GASTO PÚBLICO	60
4.1.1 Biotecnológicos y biosimilares en el mercado peruano	65
4.2 O.E.2. EVOLUCIÓN DEL MARCO LEGAL DE LOS PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS Y LOS BIOSIMILARES EN EL PERÚ.....	67
4.2.1 Marco Regulatorio para la aprobación de biosimilares.....	68
4.2.1.1 D.S. 016-2011-SA.....	69
4.2.1.2 Productos biológicos similares.....	70
4.3 O.E. 3 Y O.E. 4: ANÁLISIS SITUACIONAL SEGÚN LA PERSPECTIVA DE ESPECIALISTAS	74
4.3.1 Identificación de los principales actores.....	74
4.3.2 Análisis de los actores: Matriz de Influencia-Poder.....	79
4.3.3 Perspectiva de los expertos sobre las tendencias regulatorias a nivel internacional	82
4.3.4 Barreras en torno a los biosimilares en el Perú	85
4.3.4.1 Debilidades en el sistema regulatorio peruano.....	85
4.3.4.2 Capacidades institucionales	87
4.3.4.3 Aspectos éticos.....	88
4.3.4.4 La deficiente capacidad científica y tecnológica del país	90
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN.....	94
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	104
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107

ANEXOS.....118

Índice de figuras

Figura 1. Aumento de la participación de biológicos, biosimilares y biológicos no originales en el mercado farmacéutico global (2002-20017)	6
Figura 3. Presupuesto asignado a salud y al cáncer a nivel nacional. (PPR cáncer: Programa de prevención del cáncer, FISSAL: Fondo Intangible Solidario de Salud).....	8
Figura 4. Comparación de pesos moleculares de un medicamento de síntesis química (Aspirina) con 3 diferentes clases de biológicos: insulina, eritropoyetina y anticuerpo monoclonal.....	16
Figura 5. Principales pasos durante el proceso de producción de biológicos.....	17
Figura 6. Enfoque para el desarrollo de biosimilares	31
Figura 7. Evolución en la regulación de biosimilares a nivel mundial.....	32
Figura 8. Número de biosimilares en las distintas etapas de desarrollo (2013)....	46
Figura 9. Gasto proyectado en 11 biológicos con y sin biosimilares en el mercado (2012-2024)	47
Figura 10. Evolución de publicaciones sobre biosimilares 2005-2015	52
Figura 11. Revistas con mayor número de publicaciones sobre regulación de biosimilares.....	53
Figura 12. Mapa de co-citación de los autores más citados de la búsqueda (autores con al menos 30 citas).....	54
Figura 13. Mapa de densidad de los países con mayores citaciones	55
Figura 14. Visualización de la red de términos de coocurrencia en Scopus.....	56
Figura 15. Población asegurada en EsSalud y aportación mensual real por asegurado (2005-2015)	62

Figura 16. Gasto anual de medicamentos en EsSalud (2008-2015)	63
Figura 17. Compras de biotecnológicos por las principales entidades sanitarias estatales en el periodo 2009-2013.....	64
Figura 18. Biotecnológicos registrados en DIGEMID (2015), según su lugar de origen	66
Figura 19. Evolución de la regulación peruana sobre biosimilares	68
Figura 20. Producto Biotecnológicos: Procedimiento propuesto para obtener la aprobación.....	72
Figura 21. Enfoque escalonado para productos biológicos similares propuestos en el Anteproyecto de Directiva Sanitaria, DIGEMID.....	73
Figura 22. Requisitos para la selección de un Producto Biológico de Referencia (PBR) señalado en el Anteproyecto de Directiva Sanitaria.....	74
Figura 23. Organigrama de la DIGEMID	79
Figura 24. Fallo a favor de la acción de amparo presentada por ALAFARPE.....	90
Figura 25. Barreras identificadas en torno al desarrollo de los biosimilares en el Perú.....	93
Figura 26. Enfoque propuesto para el desarrollo de los biosimilares en el Perú.	104

Índice de tablas

Tabla 1. Diferencias entre los medicamentos tradicionales y los productos biotecnológicos	17
Tabla 2. Definición de biosimilares según las principales autoridades sanitarias.	21
Tabla 3. Fuentes de variación en la producción de biosimilares	25
Tabla 4. Productos biosimilares aprobado por la EMA al 2014.....	29
Tabla 5. Requisitos de las dos principales guías para la aprobación de biosimilares	35
Tabla 6. Panorama de la regulación de biosimilares en la región.....	40
Tabla 7. Principales biológicos en el mercado y año de vencimiento de su patente en la Unión Europea y los Estados Unidos.....	43
Tabla 8. Los tres anticuerpos monoclonales que significaron mayor gasto a EsSalud, 2013	65
Tabla 9. Vías regulatorias propuestas para biosimilares en el Perú.....	71
Tabla 10. Cuadro de actores identificados.....	75
Tabla 11. Relación de participantes y sector al que pertenecen	80
Tabla 12. Influencia e Interés de los actores ante el ingreso de los biosimilares al mercado peruano.....	80

Lista de Abreviaturas

ADIFAN	Asociación de Industrias Farmacéuticas Nacionales
ALAFARPE	Asociación Nacional de Laboratorios Farmacéuticos
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
EMA	<i>European Agency of Medicines</i>
ESSALUD	Seguro Social del Salud
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
INS	Instituto Nacional de Salud
MINSA	Ministerio de Salud
OMS	Organización Mundial de la Salud

OPS Organización Panamericana de la Salud

UE Unión Europea

Resumen

El objetivo principal de este estudio es analizar la situación de los biosimilares ante su próximo ingreso al mercado peruano. Se evalúan los aspectos económicos, regulatorios y éticos en torno a los biosimilares a fin de identificar los beneficios que estos implican y las barreras presentes en el sistema. Para ello, se recopilieron datos sobre el gasto del sistema de salud en medicamentos biotecnológicos. Asimismo, se analizaron documentos regulatorios, leyes, normativas y propuestas vigentes relacionadas con el marco legal de los biosimilares en el Perú. Para identificar las tendencias, aspectos éticos y barreras en el entorno actual, se realizaron entrevistas a actores claves, analizando la información obtenida con el software Atlas.ti.

En el Perú, el escaso número de oferentes, la monopolización del mercado y los elevados precios de los productos biotecnológicos tendrían un impacto negativo en la cobertura y sostenibilidad financiera del sistema de salud nacional, lo que se evidenció el aumento de las compras de biotecnológicos en el Perú, pasando de S/. 19'937.587 en el 2009 a S/. 115'967.748 en el 2014 según las cifras del sector salud. Además, se identificó que el estado peruano es el comprador del 95% de biotecnológicos en el mercado. Las cifras elevadas en el gasto en medicamentos biotecnológicos en el Perú y la creciente demanda de estos productos en los próximos años, indica que se necesita una mayor oferta de biotecnológicos en el mercado a fin de disminuir los precios actuales. Por ello, el ingreso de los biosimilares representaría una alternativa favorable.

Para fomentar el ingreso de biosimilares al mercado, se necesita un marco regulatorio correctamente establecido, con los criterios científicos y técnicos estandarizados para su aprobación y registro. Sin embargo, los reglamentos para la regulación y aprobación de medicamentos biológicos y biosimilares han evolucionado lentamente en la normatividad peruana. Pese a la existencia de documentos como el Decreto Supremo 016-2011-SA, que marca las diferencias para la regulación de fármacos de síntesis química y los biotecnológicos, no existen reglamentos aprobados que especifiquen aspectos científicos y técnicos para regular a los biosimilares. En los últimos años la autoridad reguladora nacional, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), ha elaborado propuestas de directivas sanitarias que abarcan temas técnicos sobre la calidad, eficacia, seguridad y farmacovigilancia para la aprobación de biotecnológicos y biosimilares, siguiendo principalmente las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), etc. Sin embargo, la aprobación de las directivas es todavía un tema pendiente y urge su promulgación definitiva.

La situación nacional actual ante el ingreso de los biosimilares muestra las siguientes barreras: un débil sistema regulatorio en salud, problemas en la capacidad de la autoridad reguladora, existencia de conflictos de intereses y falta de capacidades en ciencia, tecnología e innovación de la industria farmacéutica local. Es necesario generar estrategias orientadas a resolver las barreras existentes en el sistema de salud nacional, partiendo de una visión clara que defina las prioridades en el tema de medicamentos biotecnológicos en el país. Debido a que una mayor oferta de biosimilares contribuiría a la disminución de precios, se

requiere un mayor dinamismo en el desarrollo de regulaciones, prestando especial atención en el fortalecimiento de la DIGEMID como entidad reguladora nacional. Se deben establecer mecanismos para la participación coordinada de todos los agentes involucrados y trabajar en la generación de políticas e incentivos para el desarrollo de la industria farmacéutica, especialmente en el tema de biofármacos, a fin de incrementar la competitividad en este sector.

Palabras clave: Biosimilares, biológicos, regulación, DIGEMID.

Abstract

The aim of this study is to analyze the current situation of biosimilars up to its entry into the Peruvian market. The economic, regulatory and ethical aspects around biosimilars were evaluated to identify the benefits that they involve, and the barriers present in the system. For this purpose, data on the expenditure of the national health system in biotech drugs was collected. Similarly, regulatory documents, laws, regulations and existing proposals related to the legal framework for biosimilars in Peru were analyzed. In order to identify other characteristics as ethical issues and barriers in the current environment, interviews with key stakeholders were conducted, and the obtained information was analyzed using the Atlas.ti software.

In Peru, the small number of bidders, the monopolization of the market and high prices of biotech products would have a negative impact on the coverage and financial sustainability of national health system. There was evidence of increased in the purchases of biotech in Peru. According to the Ministry of Health, expenditures passed from S /. 19'937.587 in 2009 to S /. 115'967.748 in 2014. In addition, it was identified that the Peruvian state is the main buyer in the biopharmaceutical market, having a market share of 95%. The high spending on biotech drugs in Peru and the growing demand for these products in the coming years, indicates that is necessary an increase in the offer of biotech products in the market to reduce the prices. Therefore, as in other countries, the entry of biosimilars would represent a favorable alternative for Peru.

To encourage biosimilar market entry, is needed a well-established regulatory framework, with scientific and standardized technical criteria for approval and registration of these products. However, the guidelines to approve biologics and biosimilars have slowly evolved in the Peruvian regulations. Despite the existence of documents such as the Supreme Decree 016-2011-SA, which establishes differences for regulating chemical synthesis drugs and biotechnology drugs, there are not currently approved regulations for biosimilars. Recently, the national regulatory agency, the Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), has developed proposals for health directives covering technical issues about the quality, efficacy, safety and pharmacovigilance for the approval of biotech and biosimilar, following the World Health Organization (WHO) and European Medicines Agency (EMA) guidelines, mainly. However, the adoption of directives is still a pending issue and urges its final promulgation.

The current national situation before the entry of biosimilars shows the following barriers: a weak regulatory health system, problems in the competency of the regulatory authority, conflicts of interest between stakeholders and underdevelopment of science, technology and innovation activities among the local pharmaceutical industry. It is necessary to implement strategies to solve the existing barriers in the national health system, based on a clear vision defining the priorities on the issue of biotechnology drugs in the country. Due to an increased supply of biosimilars will contribute to lower prices, greater dynamism is required in the development of regulations, paying special attention to strengthening DIGEMID as a national regulator. The implementation of new mechanisms to allow a coordinated participation among the actors involved is suggested, as well as the generation of

new policies and incentives for the development of the pharmaceutical industry, in the field of biopharmaceuticals, in order to increase competitiveness in this sector.

Key words: Biosimilars, biologics, regulation, DIGEMID.

INTRODUCCIÓN

El avance de la ciencia y evolución de la biotecnología han permitido el desarrollo de terapias modernas para atender a un gran número de enfermedades de importancia clínica y epidemiológica. Estas terapias incluyen productos recombinantes como la insulina y anticuerpos monoclonales, que son el resultado de años de investigación e inversiones cuantiosas para su desarrollo. Se estima que el tiempo promedio para el desarrollo de un producto biotecnológico oscila entre los 10 y 15 años y el costo ascendería a \$1.2 mil millones (1).

Los presupuestos para el cuidado de la salud en varios países, sobre todo en aquellos en vías de desarrollo, han sufrido un impacto ante la presión del financiamiento de medicamentos modernos como los biotecnológicos. Pese a su demostrada eficacia, el costo de los biofármacos innovadores es mucho mayor que el de las medicinas convencionales de síntesis química. Por ejemplo, el Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal frecuentemente indicado para combatir tipos específicos de cáncer, puede alcanzar costos de \$ 70.000 para un tratamiento completo en los Estados Unidos (2).

La primera generación de biológicos está alcanzando o ya alcanzó la expiración de las patentes, dando lugar a la aparición de los productos biológicos similares o biosimilares. Se denomina biosimilar a aquel producto similar a un biológico de referencia cuyos datos de protección han expirado y que puede ser fabricado por otras empresas bajo procedimientos y reglas que aseguren su calidad, seguridad y eficacia. Los biosimilares pueden ser comercializados a precios más bajos que el

producto innovador de referencia. Algunas proyecciones han señalado que la disminución de costos ante la competencia de los biosimilares oscilará entre el 20 y 40%. En enero de 2014, una empresa de biotecnología con sede en Bangalore, India, en asociación con el fabricante estadounidense de medicamentos genéricos Mylan anunció planes para la comercialización de un biosimilar de trastuzumab a \$933 por vial, que significa un 25% menos que el precio del producto de Roche en la India (3).

Para el panorama epidemiológico del Perú, se proyecta un incremento en el número de enfermedades como el cáncer, la diabetes y otras dolencias crónicas. En el caso del cáncer, se estima que el número de casos nuevos incremente de 46,264 en el 2015 a 51,695 en el 2025 (4). Por lo tanto, la demanda de terapias efectivas para el tratamiento de enfermedades crónicas también incrementará, lo cual devendría en una crisis para el sistema de salud peruano, que incluye entre sus medicamentos el financiamiento de algunos fármacos biotecnológicos. Por ello, existe la urgencia de encontrar alternativas costo efectivas que permitan brindar una amplia cobertura de medicamentos para la población.

El alto costo de los productos biológicos innovadores, así como el aumento en el número de patentes expiradas, ha ocasionado que el proceso para la regulación y aprobación de productos biosimilares sea un asunto fundamental para el ingreso de los biosimilares en el Perú. Existen pocos estudios sobre la situación existente en torno a los biosimilares, considerando, además, las opiniones de los principales actores. El presente estudio tiene como objetivo analizar el ingreso de los biosimilares al mercado peruano en tres ejes importantes: Aspectos económicos (gasto en medicamentos), descripción de la situación regulatoria e identificación de

la situación de los biosimilares en el Perú desde la perspectiva de los principales actores.

Como primer paso se realizó una revisión bibliográfica de los principales aspectos teóricos de los biotecnológicos y biosimilares. Se realizó un estudio bibliométrico sobre la regulación de biosimilares. Asimismo se revisaron los contenidos de las principales directrices para la evaluación de biosimilares, en un panorama internacional y regional, describiéndose también las principales tendencias en el mercado para los biosimilares y las políticas relacionadas a biosimilares en la región.

Para alcanzar los objetivos del estudio, primero se realizó una búsqueda de documentos y fuentes con información sobre la situación del gasto en terapias biológicas y la demanda existente y futura de biofármacos. Asimismo se buscaron y analizaron los documentos regulatorios sobre el tema de biotecnológicos y biosimilares en el Perú. Para concluir, se analizó la información obtenida de expertos en el tema biosimilares en el Perú para identificar las barreras existentes en el sistema. El trabajo concluye discutiendo sobre los principales hallazgos del estudio, comparando los resultados identificados en el diagnóstico con la situación revisada en la literatura y las experiencias externas en el tema. Finalmente se plantea un enfoque con las principales consideraciones para el aprovechamiento de los biosimilares en el Perú.

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del Problema

El acceso a los medicamentos constituye un componente fundamental del derecho humano a la salud. Sin embargo, un gran porcentaje de la población no tiene acceso a medicamentos esenciales debido a factores como la reducida cobertura de aseguramiento médico, elevados precios de los medicamentos, entre otros (5). En ese contexto, es responsabilidad de los Estados adoptar las medidas legislativas y emplear todos los medios apropiados para garantizar que la población pueda gozar del derecho a la salud (6), incluyendo medidas que permitan incrementar el abastecimiento de medicinas y posibiliten una reducción de los precios de las medicinas esenciales para la salud humana.

La creciente incidencia de enfermedades no transmisibles o crónicas proyectada para los próximos años constituirá un grave problema para los sistemas públicos de salud a nivel mundial. Se proyecta que para el 2030, 8 de las 10 principales causas de muerte estarán relacionadas al cáncer y diabetes (7). En países de bajos y medianos ingresos, se estima que las muertes por enfermedades crónicas incrementarán de 28 millones en el 2008 a 43 millones en el 2030 (8). La prevalencia de enfermedades, incluyendo varios tipos de cáncer y diabetes, será mayor en la población mundial en los próximos años y claramente existirá una fuerte demanda en el uso de terapias para el tratamiento de estas enfermedades, incrementándose así el consumo y gasto en medicamentos.

El gasto global para el tratamiento del cáncer se ha incrementado en los últimos cinco años, pasando de \$37 mil millones en el 2003 y \$71 mil millones en el 2008 a \$91 mil millones para el 2013, según cifras de *Intercontinental Marketing Services* (IMS, por sus siglas en inglés) (9). Por otro lado, los costos en el tratamiento de la diabetes alcanzaron cifras de \$32 mil millones en el 2014, siendo el 61.3% de estos gastos atribuidos a gastos en insulina, una hormona para su tratamiento en los Estados Unidos, según IMS Health. Se vislumbra que el elevado costo que significa tratar estas enfermedades, tendrá un efecto negativo sobre la economía, sistemas de salud, hogares e individuos, mostrando un mayor impacto en países de bajos recursos(10).

El desarrollo de nuevos tratamientos, más efectivos y con mayores beneficios para los pacientes es una tendencia para los próximos años. Muchos de estos nuevos fármacos combinan técnicas biotecnológicas y sistemas vivos para su diseño y elaboración. Dentro de este grupo destacan productos como la insulina recombinante, hormona de crecimiento humano (HGH, por sus siglas en inglés), eritropoyetinas (EPOs, por sus siglas en inglés), factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSFs, por sus siglas en inglés) y anticuerpos monoclonales, utilizados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y ciertos tipos de cáncer.

El desarrollo y producción de los biotecnológicos o biofármacos- aquellos obtenidos mediante la tecnología del ADN recombinante- es cada vez más competitivo. Hay aproximadamente 641 productos en la etapa final de desarrollo,

un tercio de los cuales son productos biológicos¹. El panorama de ventas de estos productos es bastante alentador, el 70% del valor en las ventas de los 10 principales fármacos corresponden a biológicos (11), esperándose que para el 2017 el sector de los biofármacos tenga ingresos mayores a los 166 mil millones de dólares americanos² (Figura 1).

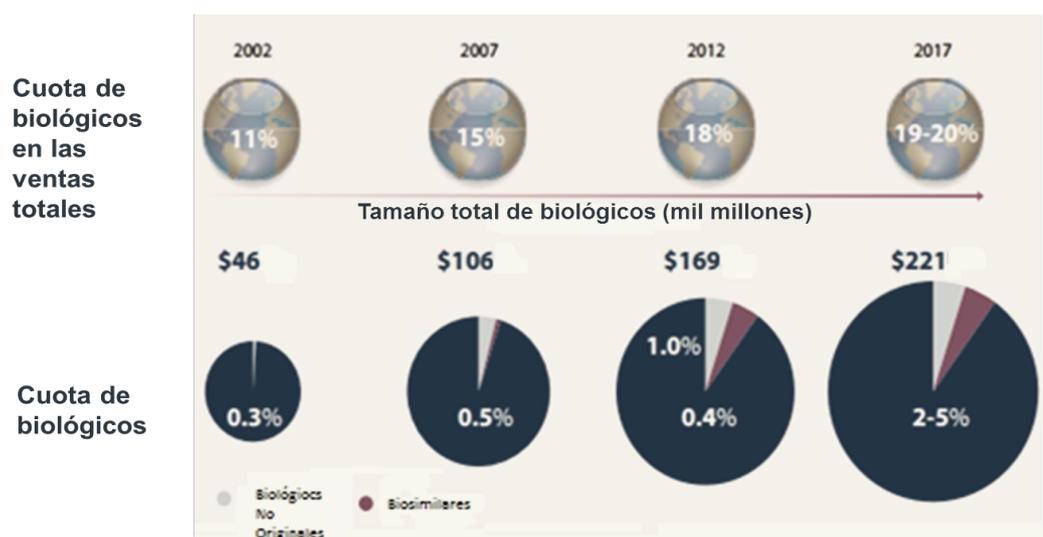


Figura 1. Aumento de la participación de biológicos, biosimilares y biológicos no originales en el mercado farmacéutico global (2002-2017)

Fuente: IMS Health, 2013

El largo proceso de investigación, desarrollo y estudios para validar su calidad, eficacia y seguridad encarece los precios de salida al mercado de los biofármacos, dificultando el acceso de la población a estos productos. Un claro ejemplo son

¹ No se especifica si son productos biológicos clásicos o si son productos biotecnológicos. La información completa está disponible en el reporte de IMS Health, *The Global Use of Medicines: Outlook through 2017*.

² Ver el resumen de IMARC: *“Global Biopharmaceutical Market Report & Forecast (2012-2017)”*. Disponible en: <http://www.imarcgroup.com/biotechnology-industry>

medicamentos biológicos para la artritis reumatoide, cuyo tratamiento puede alcanzar los 12 mil dólares anuales por paciente, cifra significativamente mayor a los gastos con fármacos tradicionales³ (12). El elevado precio de los biotecnológicos pone en riesgo la sostenibilidad de los sistemas de salud, incluso en los países desarrollados (2).

El impacto económico del gasto en medicamentos tiene una fuerte repercusión sobre los presupuestos nacionales en salud, siendo el gasto en medicinas el segundo mayor gasto en salud de los gobiernos, después de los de personal. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el gasto en medicamentos representó cerca del 40% de los presupuestos de salud de algunos países latinoamericano en 2001 (13).

En el Perú el número de enfermedades que requieren terapias costosas para su tratamiento aumenta cada año, lo cual significa un incremento en el presupuesto de salud del estado. Según las estimaciones sobre la incidencia de cáncer en el Perú, en el 2025 se presentarán 51,695 casos nuevos (4), lo cual puede ser atribuido al crecimiento y envejecimiento de la población.

El estado peruano ha elaborado un plan para el mejoramiento del acceso de los servicios oncológicos, implementando desde el 2012 el Plan Esperanza (D.S. N° 009-2012-SA). El Plan Esperanza está diseñado para cubrir la atención integral del cáncer, cuidados paliativos y apoyo complementario para la población vulnerable. Sin embargo, las tendencias de gastos por la elevada suma de dinero invertida,

³ Entiéndase por fármaco tradicional, por aquel medicamento obtenido mediante un proceso de síntesis química.

principalmente en terapias podría en un futuro, conducir a la insostenibilidad de este tipo de programas, y el colapso del sistema de salud (Figura 2).

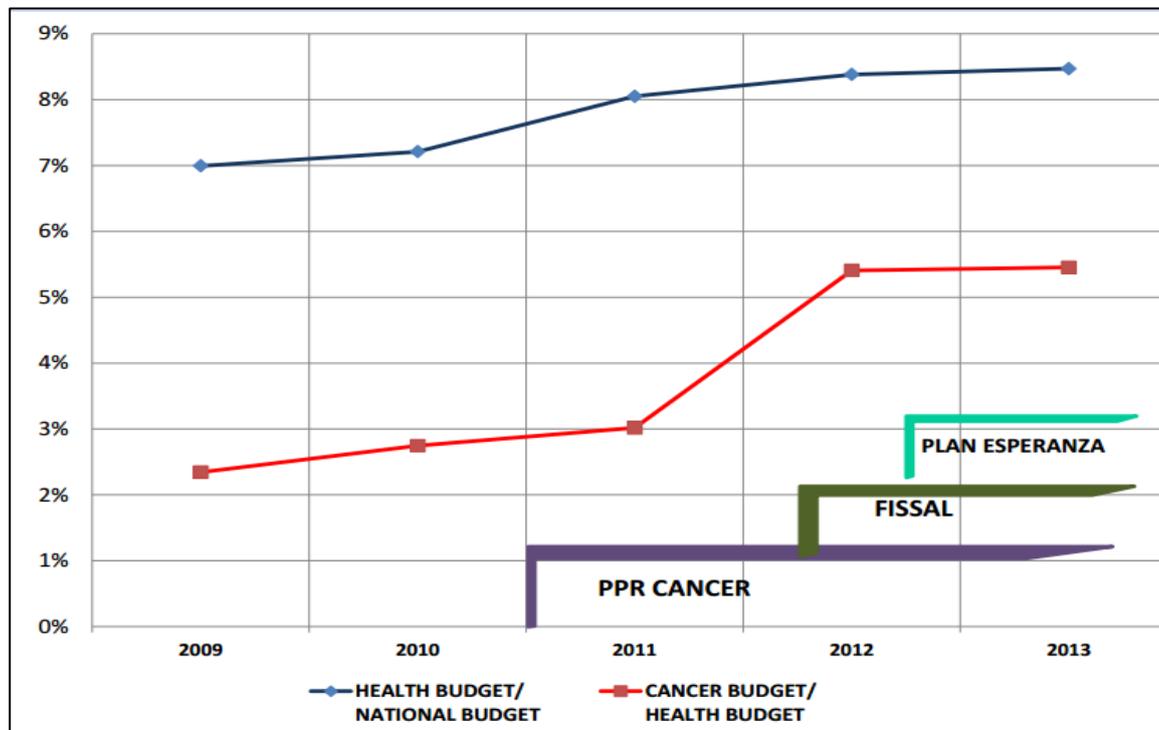


Figura 2. Presupuesto asignado a salud y al cáncer a nivel nacional. (PPR cáncer: Programa de prevención del cáncer, FISSAL: Fondo Intangible Solidario de Salud)

Fuente: Tarco, Duniska, 2013 (4)

Siendo los biológicos un grupo de medicamentos con alta efectividad en el tratamiento de dolencias como el cáncer y la diabetes, la demanda de estas medicinas aumentará cada año. Por ello, es imperativo encontrar alternativas costo efectivas que permitan el acceso a terapias biológicas. Al igual que para los fármacos de síntesis química, el vencimiento de las patentes de los biológicos ha

permitido el surgimiento de versiones que tienen efecto terapéutico similar. Estos productos, denominados “biosimilares”, representan una oportunidad para los estados, sistemas de salud y pacientes por las siguientes razones:

- En los próximos años expirarán las patentes de los productos biológicos innovadores, favoreciendo el desarrollo de productos biosimilares.
- Existirá una mayor oferta de productos biosimilares para el tratamiento de enfermedades crónicas.
- La mayor oferta de biosimilares disminuirá el costo de las terapias biológicas.

Los criterios para establecer la regulación de los biosimilares para su acceso al mercado son más complejos que para los fármacos de síntesis química. La compleja estructura de los biológicos y del proceso para su fabricación, son aspectos importantes para el desarrollo de una regulación apropiada. Los criterios establecidos para la aprobación de biosimilares y evaluación de la calidad, seguridad y eficacia son competencia de las autoridades reguladoras nacionales de drogas y medicamentos del sistema de salud.

Las instituciones reguladoras encargadas de la autorización de drogas farmacéuticas tienen una doble responsabilidad, por un lado proteger y promover la salud pública y, por otro lado, facilitar la innovación farmacéutica. Estos distintos roles pueden verse afectados por conflictos entre los grupos de interés (industria farmacéutica, gremios médicos, pacientes, etc.), quienes velarán, según sus intereses, por un enfoque más estricto o menos estricto de la autoridad reguladora (14). La entrada y penetración de los biosimilares al mercado es afectada por varios factores como las

políticas locales, influencias de partes interesadas y actitudes hacia su uso que dificultarían su correcta adopción (15).

Existe escasa información sistematizada sobre la entrada de los biosimilares al mercado peruano. Actualmente la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), autoridad reguladora nacional del Perú, ha desarrollado propuestas de directivas para la aprobación del ingreso y registro de biológicos y biosimilares, lo que constituye el primer paso para permitir la entrada de biosimilares al país. Las directivas establecen los criterios para asegurar la calidad y seguridad de estos productos en el país, regulando los requisitos exigidos para aquellos productos que existen en el mercado. La entrada de biosimilares en el país impediría la disminución de costos de las terapias y, de modo similar que las proyecciones hechas para otros países, lo cual podría, reducir los gastos del estado.

Es necesario conocer y analizar la situación de los biosimilares en el Perú en el marco de las tendencias existentes a nivel internacional para el desarrollo estos productos, y diversas fuentes de información nacional, entre las que se incluyen, datos estadísticos, normativas y entrevistas a expertos. De esta manera, se contará con un diagnóstico de la situación actual y se identificará los principales desafíos para el ingreso de los biosimilares al mercado peruano. Este estudio es aporte sobre las acciones que deben ser ejecutadas y las políticas que deben ser consideradas a fin de aprovechar los beneficios que los biosimilares significarían para los pacientes en el país, no solo en términos de acceso a medicamentos, sostenibilidad de programas de salud estatales, sino como una tecnología que puede significar una oportunidad para el desarrollo del sector farmacéutico nacional.

1.2 Pregunta de investigación

La presente investigación buscó responder a las siguientes preguntas de investigación relacionadas al ingreso de biosimilares al mercado peruano:

1.2.1 Pregunta general

¿Cuál es la situación de los biosimilares en el Perú ante su próximo ingreso al mercado nacional?

1.2.2 Preguntas específicas

- ¿Cuáles es la situación de gasto en salud relacionados a productos biotecnológicos en el Perú?
- ¿Cuál ha sido la evolución del marco legal e institucional de los biosimilares en el Perú y cuál es el estado de la propuesta de directiva vigente?
- ¿Cuáles son las tendencias en la regulación de biosimilares según la perspectiva de especialistas en el tema?
- ¿Cuáles son las barreras existentes a nivel regulatorio, político y social de los biosimilares en el Perú bajo la perspectiva de los principales actores en el sector?

1.3 Objetivos del estudio

1.3.1 Objetivo General

Explorar la situación de los biosimilares ante su próximo ingreso al mercado peruano. El estudio busca analizar las principales condiciones que enfrentan y enfrentarán estos productos farmacéuticos en lo relacionado al impacto en el gasto público, adaptaciones del marco normativo, y el contexto institucional de los principales grupos de interés en sector farmacéutico.

1.3.2 Objetivos Específicos (O.E.)

O.E. 1. Identificar el gasto en salud relacionada a productos biotecnológicos en el Perú.

O.E. 2. Describir la evolución del marco legal e institucional de los biosimilares en el Perú y analizar la propuesta de directiva sanitaria vigente.

O.E. 3. Analizar las características en la regulación de biosimilares según la perspectiva de especialistas en el tema.

O.E. 4. Analizar las principales tendencias e identificar las barreras en torno a los biosimilares en el Perú bajo la perspectiva de los principales actores en el sector.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Productos biológicos y biotecnológicos

La definición de “producto biológico” varía de acuerdo con las autoridades sanitarias alrededor del mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es un producto que se deriva de organismos vivos (desde microorganismos normales o genéticamente modificados a fluidos y tejidos derivados de diversas fuentes animales o humanas, presentando con frecuencia una estructura molecular compleja (16). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA)(17) y la normativa de los Estados Unidos, en la sección 351 de la Ley de Servicio de Salud Pública (18), han desarrollado sus propias definiciones. Sin embargo, se comparte la noción de que a diferencia de los medicamentos comunes, un biológico tiene como principio activo una molécula sintetizada por un sistema vivo. Se incluye en este grupo vacunas, hormonas, derivados de sangre entera y de plasma humano, citosinas, sueros, inmunoglobulinas y los productos biotecnológicos.

El empleo de la técnica del ADN recombinante para la obtención de proteínas iniciado por Cohen y Boyer en 1973(19), sumado a los avances en los campos de la biología molecular, genómica, proteómica, microarreglos, cultivos celulares y anticuerpos monoclonales, ha hecho posible la identificación de los genes que codifican proteínas de importancia clínica, permitiendo su modificación y transferencia a otros sistemas vivos. Esto ha tenido un significativo impacto en la producción de fármacos altamente específicos: los biotecnológicos.

Desde el punto de vista bioquímico, estos fármacos son esencialmente cadenas polipeptídicas, proteínas o glucoproteínas que son obtenidas a partir de ADN recombinante (r-ADN) mediante el uso de sistemas de expresión que incluyen bacterias, levaduras, líneas celulares de mamíferos, insectos y plantas que también permiten obtener proteínas biológicamente activas que no existen naturalmente. Dentro de esta categoría se incluyen proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados u otras medicinas producidas por bioingeniería (20).

Durante los últimos años los medicamentos biotecnológicos, especialmente las proteínas recombinantes y los anticuerpos monoclonales, han progresado en el tratamiento y prevención de muchas enfermedades crónicas y potencialmente mortales, como el cáncer, la diabetes, anemia, artritis y esclerosis múltiple (21). Se consideran altamente efectivos, llegando incluso a cambiar el curso de la enfermedad e incrementar la calidad de vida de pacientes con enfermedades crónicas. Además, han sido la fuente del desarrollo de la industria biotecnológica a nivel global generando elevados ingresos. Se estima que para el 2017 el mercado biofarmacéutico global alcance niveles de venta mayores a US \$ 166 mil millones (22). Dentro de este rubro, los anticuerpos monoclonales son los biofármacos que generan mayores ingresos. Por ejemplo, solo el anticuerpo monoclonal Rituxan/Mabthera generó US \$130 millones en el 2009 (23).

Un producto biotecnológico difiere de un medicamento de síntesis química en varios aspectos. Entre las diferencias inherentes se encuentran la estructura, composición, métodos y equipamientos para su producción, propiedad intelectual, formulación, manejo, dosificación y mercadeo (24).

2.1.1 Síntesis, estructura y tamaño

Los fármacos de síntesis química poseen estructuras poco complejas, compuestas, en general, por una pequeña cantidad de átomos. Por ello, pueden ser elaboradas con precisión mediante métodos químicos estandarizados y producidas de manera estandarizada. En tal sentido, dos moléculas de síntesis química pueden considerarse bioequivalentes al comparar su estructura molecular con pruebas de identidad y pureza. En consecuencia, las drogas y sustancias químicas con alta pureza, puede suponerse similares o incluso “idénticos” para todos los fines prácticos (24).

En comparación con las moléculas sintéticas de menor tamaño, los productos biológicos son 100 a 1000 veces más grande en tamaño, tienen varios cientos de aminoácidos que se encuentran bioquímicamente unidos en una secuencia definida por enlaces peptídicos para formar un polipéptido (25). Para comprender la diferencia de la complejidad estructural de la molécula, basta con comparar el peso molecular de un medicamento tradicional, como por ejemplo la aspirina (PM 180), con distintos tipos de biológicos (**Figura 3**).

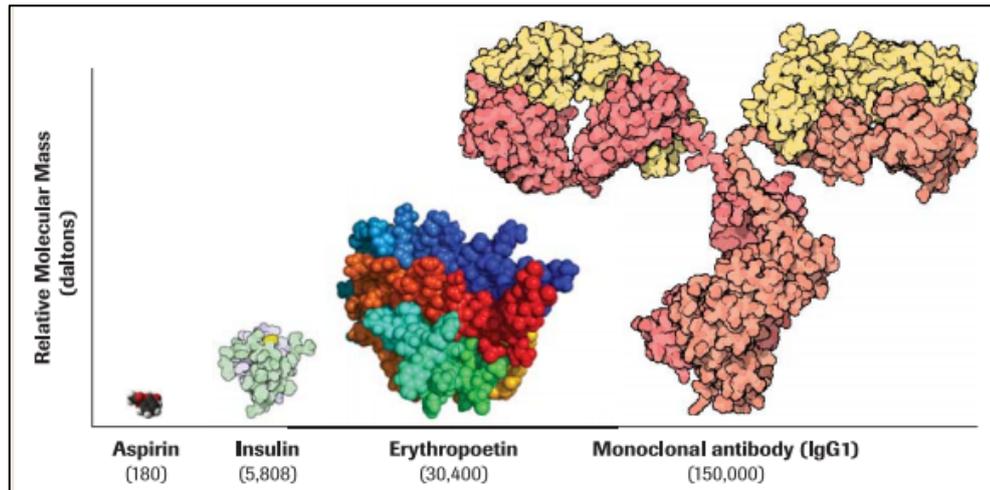


Figura 3. Comparación de pesos moleculares de un medicamento de síntesis química (Aspirina) con 3 diferentes clases de biológicos: insulina, eritropoyetina y anticuerpo monoclonal

Fuente: Revers *et al.*, 2010 (26)

Debido a su complejidad estructural, los biológicos requieren procesos sofisticado para su producción (**Figura 4**). Además, son altamente sensibles a las condiciones físicas (temperatura, luz, fases químicas) y acción enzimática, por lo cual usualmente requieren ensayos biológicos complejos para producción de los lotes y la evaluación de la estabilidad, en lugar de las pruebas químicas para la identidad y pureza (27). Las diferencias más relevantes entre ambos productos se encuentran en la **Tabla 1**.

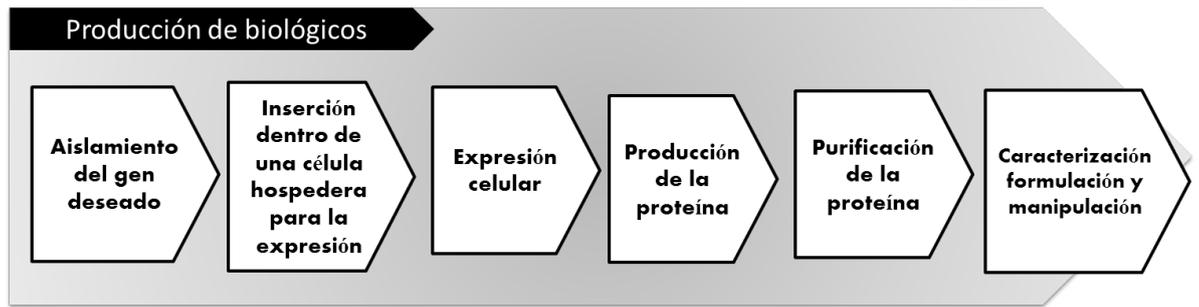


Figura 4. Principales pasos durante el proceso de producción de biológicos

Tabla 1. Diferencias entre los medicamentos tradicionales y los productos biotecnológicos

Características	Fármaco de síntesis química	Producto biotecnológico
Obtención	Síntesis química	En sistemas vivos (bacterias, plantas, células animales, etc.)
Producción	Controlada, con pocos pasos críticos	Muchos pasos críticos
Estructura, peso molecular y caracterización	Simple, homogénea y bien caracterizada. Peso molecular bajo (<1KDa). Fácil caracterización.	Compleja, heterogénea y menos caracterizada. Peso molecular alto (>50KDa). Difícil de caracterizar.

Estabilidad	Alta/Muy alta	Mayor, según el sistema de producción. Condiciones de transporte y almacenamiento altamente controladas.
Mecanismo de acción	Generalmente específico	Variable o desconocido
Administración	Mayormente vía oral	Mayormente vía parenteral
Riesgo de Inmunogenicidad	Bajo	Alto
Calidad	Menos complejo, relativamente pocos ensayos para demostrar su identidad, potencia, fuerza, calidad y potencia.	Compleja, test sofisticados para demostrar su identidad, potencia, fuerza, calidad y potencia.

Fuente: Adaptado de Iglesias *et al.*, 2013 (28).

2.1.2 Puntos críticos en la producción de biofármacos

La mayoría de las proteínas derivadas de los eucariotas sufren modificaciones covalentes durante o después de su síntesis en el ribosoma. A estos cambios mediados por procesos enzimáticos o no enzimáticos se les denomina modificaciones postraduccionales. Las modificaciones postraduccionales son el principal rasgo que distingue a las células mamíferas de otro sistema de producción de proteínas. Al igual que los cambios a nivel estructural en un biofármaco pueden generar alteraciones, la modificación postraduccional puede afectar la función, estabilidad, biodisponibilidad y la inmunogenicidad de una proteína terapéutica;

además, las modificaciones incorrectas y agregaciones pueden conducir a una respuesta inmune adversa a la proteína terapéutica (29,30).

Glucosilación

La Glucosilación es la modificación postraduccional más común en las células eucariotas, y es por ello, la modificación postraduccional más frecuente y compleja asociada con las proteínas terapéuticas. Aunque las dos primeras proteínas recombinantes como agentes terapéuticos aprobados no eran glicoproteínas (la insulina y la hormona del crecimiento humana) cerca del 40% de los agentes terapéuticos aprobados en la actualidad son glicoproteínas (31,32).

La Glucosilación permite la unión de glicanos al esqueleto del polipéptido mediado por las enzimas glicosiltransferasas y glicosidasas. Este mecanismo puede modificar las propiedades fisicoquímicas de una proteína recombinante, incluyendo su plegamiento, la asociación, la resistencia a la degradación proteolítica, la solubilidad y la clasificación de proteínas dentro de la célula. Además el proceso de glucosilación contribuye significativamente al volumen y la carga de las glicoproteínas, lo que puede afectar la unión al ligando y/o la estabilidad conformacional; pudiendo tener consecuencias en las funciones biológicas esenciales de la proteína, como por ejemplo en su inmunogenicidad (33).

Actualmente el sector biofarmacéutico hace empleo de técnicas sofisticadas como la glicoingeniería, o ingeniería de modificaciones postraduccionales con la finalidad de mejorar las cualidades del producto terapéutico. Tal es el caso del recientemente desarrollado Obinutuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti CD 20 (34). Sin embargo, y pese a los grandes avances en este campo, el

completo control de la glucosilación aún no ha sido establecido (32). Esto representa un gran desafío en la producción de biológicos y especialmente de biosimilares.

Plegamiento

El plegamiento es el proceso por el cual una proteína alcanza su estructura tridimensional, adquiriendo una conformación funcional estable. La estructura de la proteína se encuentra estrechamente vinculada con la función biológica de la molécula. El proceso de plegamiento se lleva a cabo en el lumen del retículo endoplasmático, donde proteínas llamadas chaperonas, tales como la proteína de unión (*BiP-Binding protein*), facilitan el plegamiento de proteínas en altas concentraciones mediante la unión a cadenas peptídicas no plegadas, y participan en la prevención de la formación de agregados y/o replegamiento (30). Si el proceso es alterado y una proteína no se pliega correctamente no será funcional y, por lo tanto, no será capaz de cumplir su función biológica.

El complejo proceso de producción de biofármacos, que incluye la purificación, el procesamiento y el almacenamiento puede afectar la estructura o alterar la función de la molécula, y por lo tanto, repercutir en la seguridad y eficacia del fármaco (29).

Agregaciones

Altos niveles de producción en un sistema biológico pueden alterar las capacidades de compuestos esenciales. El estudio realizado por Schroder *et al.* (35) demostró que la capacidad de las chaperonas puede ser sobrepasada en sistemas de producción con en células de ovario de Hámster Chino (CHO) produciendo Antitrombina III. Como consecuencia, se observó la formación de agregados. Los

agregados pueden resultar siendo indeseables en la producción de proteínas porque pueden desencadenar reacciones inmunogénicas (30), además son difíciles de solubilizar, entre otras características no deseadas.

2.2 Biosimilares

2.2.1 Definición

Un medicamento biosimilar es la versión de copia de un producto biológico cuyos datos de protección han expirado (36). El término y la definición de lo que es un biosimilar no se encuentran armonizados entre las principales autoridades sanitarias o agencias reguladoras del mundo, existiendo términos como biocomparables, productos biológicos similares, *follow-on biologic*, etc. En la **Tabla 2** se presentan los términos y definiciones de biosimilares según tres de las principales autoridades reguladoras del mundo.

Tabla 2. Definición de biosimilares según las principales autoridades sanitarias.

Entidad	Denominación	Definición
OMS	Producto terapéutico similar (PBS), <i>similar biotherapeutic producten</i> inglés	Es aquel producto bioterapéutico que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia ya licenciado (37).
EMA	Biosimilar	Un biosimilar es un medicamento biológico que contiene una versión de la sustancia activa de un

medicamento biológico original ya autorizado (medicamento de referencia). Un biosimilar demuestra similitud con el producto de referencia en términos de características de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia en base a una ejercicio comparabilidad integral (38).

FDA	<i>Follow-on biologics</i> (FOBs, por sus siglas en inglés)	Un producto biológico que es muy similar a un producto biológico de referencia a pesar de diferencias menores en componentes clínicamente inactivos, y para los cuales no existen diferencias clínicamente significativas entre el producto biológico y el producto de referencia en cuanto a la seguridad, pureza y potencia del producto(39).
------------	---	---

En base a las definiciones mencionadas, se pueden extraer por lo menos tres características para que un producto pueda ser denominado como biosimilar: a) Debe ser un producto biológico, b) el producto de referencia es un biológico previamente autorizado y c) debe demostrar similitud en términos de seguridad, calidad y eficacia. Además, se debe demostrar la similitud usando un conjunto de ejercicios integrales de comparabilidad para determinar la calidad, y estudios a nivel no- clínico y clínico (40).

2.2.2 Diferencias críticas

Para los medicamentos de síntesis química, un medicamento genérico es una copia de un producto innovador producido ante la ausencia o tras el vencimiento de una patente. Para que un fármaco pueda ser considerado genérico, la compañía desarrolladora solicita una vía abreviada para obtener la aprobación de una agencia reguladora. El productor debe demostrar mediante una serie de estudios de bioequivalencia, la equivalencia terapéutica del genérico con un fármaco innovador que tiene el mismo principio activo. De esta manera el fármaco genérico es comparable en términos de calidad, seguridad y eficacia con el medicamento referente.

Los biosimilares no pueden ser llamados “biogénicos” y seguir el mismo enfoque de bioequivalencia de un fármaco químico genérico. Al ser moléculas producidas en sistemas vivos, no es posible obtener una copia idéntica a la otra de referencia.

En primer lugar, al ser una molécula altamente compleja, como se abordó en el punto 2.2, el principio de los biosimilares es un conjunto de isoformas de proteínas en vez de una sola entidad molecular como en los fármacos tradicionales, por lo tanto es improbable que el principio activo en dos productos sea el mismo (21,41). Por otro lado, el desarrollo de un biosimilar implica el empleo de una línea celular diferente y un proceso de producción y purificación distinto al del biológico innovador. Por tal motivo, como su nombre lo indica, los biosimilares son moléculas similares pero no idénticas al biofármaco innovador, y que pretenden obtener el mismo efecto terapéutico que la versión original.

El producto es el proceso

La complejidad en el proceso de manufactura de los biofármacos (**Figura 5**) constituye un desafío al momento de obtener fármacos similares. Pequeños cambios en el proceso de producción podrían tener un importante impacto en el perfil clínico y las propiedades biológicas del producto final. El proceso de producción de un biosimilar contiene múltiples pasos que requieren condiciones estrictamente controladas (pH, pO₂, pCO₂, temperatura, concentración, etc.) que aseguren la eficacia y calidad del producto de referencia (42). Por ello, es difícil determinar cómo las variaciones en el proceso (por ejemplo, la clonación, la selección de una línea celular adecuada, fermentación, purificación y formulación) afectarán al producto final, por lo tanto un biosimilar puede diferir significativamente del producto original (42). Esto conduce a la necesidad de un cuidadoso diseño de producción y control de calidad en el proceso (**Tabla 3**).

Tabla 3. Fuentes de variación en la producción de biosimilares

Proceso/Variable	Variaciones	Ensayo
Clonamiento		
<ul style="list-style-type: none"> • Gen codificante • Plásmido 	<ul style="list-style-type: none"> Mutación Marcador de selección, epítipo, promotor 	<ul style="list-style-type: none"> Secuenciación de ADN Southern blot, Northern blot, RT-PCR, SDS-PAGE
Transformación/transfección		
<ul style="list-style-type: none"> • Célula hospedero • Método 	<ul style="list-style-type: none"> Diferencia en la expresión de proteínas, modificaciones postraduccionales Diferencias en la expresión de proteínas según la cantidad de ADN codante apropiadamente introducido en el vector. 	<ul style="list-style-type: none"> HPLC, SDS-PAGE, electroforesis capilar SDS-PAGE, <i>Southern blot</i> (niveles de ADN)
Cultivo celular		
<ul style="list-style-type: none"> • Condiciones de crecimiento 	<ul style="list-style-type: none"> Temperatura, medio, oscilación del cultivo. 	
Purificación		
<ul style="list-style-type: none"> • Métodos de purificación • Eliminación de epítipes • Formulación y empaquetamiento 	<ul style="list-style-type: none"> Cantidad de proteína producida, presencia de modificaciones postraduccionales, degradación de productos proteicos, agregados y proteínas insolubles. Presencia de epítipes en la formulación final, daños adicional por eliminación de proteínas. Cambios en el nivel de agregados proteicos. 	<ul style="list-style-type: none"> HPLC, SDS-PAGE SDS-PAGE/western blot, HPLC-MS

Fuente: Ahmed *et al.* 2012 (43).

Los titulares de las patentes no están obligados a divulgar sus protocolos de producción totalmente. Muchos de ellos emplean técnicas y materiales desarrollados internamente. Así, es casi imposible que un productor de biosimilares emplee el mismo protocolo de producción que un innovador, sino que existirán algunas variaciones que pueden ser significativas en el caso de productos de mayor complejidad como los anticuerpos monoclonales. El hecho de que, en general, la compañía que desarrolla un monoclonal biosimilar no tiene datos sobre los puntos críticos de control del proceso de fabricación del producto innovador, ni de los métodos de purificación usados, añade mayor complejidad a la situación (44).

Estabilidad

Se denomina estabilidad a la capacidad que tiene un medicamento o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades de acción terapéutica dentro de las especificaciones de calidad existentes. Las moléculas de síntesis química tienden a seguir el comportamiento de Arrhenius (movimiento molecular térmicamente dependiente) y por lo tanto suelen tener una estabilidad predecible basada en estudios de estabilidad térmica(45). Esto no puede ser empleado para determinar la estabilidad en los biológicos y biosimilares. Como se mencionó anteriormente, la función biológica de la proteína puede ser alterada ante diversos factores como cambios conformacionales, factores ambientales (temperatura, pH, presión, concentración de sales inorgánicas) que ocasionan la desnaturalización de la proteína, y por último la enzimólisis e hidrólisis que conllevarán a la degradación de la proteína (46). Los biológicos requieren mantener la cadena de frío para conservar su estabilidad térmica.

Farmacocinética

La estructura y bajo peso molecular de un medicamento químico tradicional permiten su rápida difusión y llegada al sitio de acción a comparación con un medicamento biológico. Cuando un fármaco tradicional ingresa al organismo, usualmente sufre una serie de modificaciones bioquímicas mediante sistemas enzimáticos especializados como el llevado a cabo por la superfamilia citocromo P450. Este proceso permite que el fármaco químico se convierta en un compuesto fácilmente hidrosoluble y facilita la posterior excreción del metabolito (46). Sin embargo, los biofármacos, en su condición de sustancias biológicamente activas

usualmente no atraviesan por este proceso. La monitorización farmacocinética de las terapias biológicas es una práctica novedosa para la toma de decisiones clínicas, permitiendo conocer y predecir la respuesta clínica de manera individualizada (47).

Seguridad

La respuesta inmune ante el fármaco es un asunto que debe ser evaluado tanto en biológicos innovadores como en biosimilares antes de su penetración al mercado (48). Sin embargo, en el caso de moléculas biológicas existe un mayor potencial de desarrollo de inmunogenicidad, especialmente en fármacos no humanos, incluidos los “quiméricos” a comparación de fármacos de origen humano.

Una vez que el fármaco biológico ingresa al organismo, este puede inducir a la producción de anticuerpos específicos contra el mismo, lo cual afectaría la farmacocinética del producto y por ende su efecto terapéutico, e incluso podría empeorar la enfermedad. La acción de anticuerpos neutralizantes puede conducir a una pérdida de eficacia; como lo reportado para Infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico contra el factor de necrosis tumoral (TNF- α) empleado en el tratamiento de la espondiloartritis. Se ha demostrado que la pérdida de respuesta al tratamiento puede estar vinculada con el desarrollo de anticuerpos (anti TNF) contra el biofármaco (49). La inmunogenicidad ante terapias biológicas reduce la respuesta clínica, conduce a la aparición de reacciones de infusión y posterior discontinuación del tratamiento (49).

Otro factor de riesgo es la posibilidad de que sucedan reacciones cruzadas con proteínas endógenas del paciente tras la administración del fármaco. Tal fue el caso del biotecnológico de la Eritropoyetina Eprex, en el cual se demostró un incremento

de la incidencia de aplasia de glóbulos rojos puros (PRCA) atribuido la administración del fármaco, lo cual estuvo asociado a cambios en la formulación del biofármaco (46,50,51). Es por ello, que para los biosimilares, la similaridad terapéutica debe ser acompañada de estudios rigurosos que demuestren la efectividad terapéutica sin poner en riesgo la salud del paciente.

2.3 Aspectos regulatorios

Como se ha revisado, no es posible realizar dos copias idénticas para el caso de productos biológicos y esto impide que el criterio de bioequivalencia para determinar la biosimilaridad no sea el adecuado por sí solo. La tecnología actual es insuficiente para determinar la identidad de la molécula con el producto innovador de referencia. Sumado a ello, los productores de biosimilares deben obtener un producto final idéntico empleando muchas veces fuentes y procesos técnicamente distintos pero análogos a los usados por los productos de referencia. Sin embargo esto no significa que no pueda existir algún tipo de equivalencia terapéutica entre ambos productos, el innovador y su versión biosimilar, lo cual ha conducido a la generación de guías que regulen los procesos para determinar la similaridad entre moléculas biológicas.

La implementación de normas que definen los criterios de similaridad ha favorecido el incremento de productos aprobados para su comercialización. **(Tabla 4)**. Desde el 2006, la EMA ha aprobado 21 biosimilares (10 de estos en el 2014), incluyendo dos anticuerpos monoclonales de Infliximab. Canadá (3) y Australia (8) también aprobaron biosimilares siguiendo los principios de la EMA (52).

Tabla 4. Productos biosimilares aprobado por la EMA al 2014

Producto	Marca del biosimilar	Producto de referencia	Año de aprobación
Somatropina (hGH)	Omnitrope	Genotropin	2006
	Valtropin	Humatrope	2006 (salió al mercado en el 2012)
Epoetin alfa (EPO)	Binocrit	Eprex/Erypo	2007
	Epoetin alfa hexal		2007
	Abseamed		2007
Epoetin zeta (EPO)	Retacrit		2007
	Silapo		2007
Filgrastim (G-CSF)	Ratiograstim		Neupogen
	Filgrastim ratiopharm	2008	
	Biograstim	2008	
	Tevagrastim	2008	
	Zarzio	2009	
	Filgrastim hexal	2009	
	Nivestim	2010	
	Grastofil	2013	
	Ovaleap	Gonal F	2013

Follitropin alfa (FSH)	Bemfola		2014
Anticuerpo monoclonal (mAB)	Remsima		2013
	Inflectra	Remicade	2013

Fuente: EMA, 2014

2.3.1 Criterios para determinar similaridad

Las agencias reguladoras para la aprobación de biosimilares coinciden en emplear el enfoque de “paso a paso” (*stepwise approach*) y de la “totalidad de evidencias” para obtener la aprobación del producto biosimilar. De esta manera la evaluación de los atributos del medicamento deberá ser comparables en términos de calidad, seguridad y eficacia, los que permitan hasta cierta medida afirmar que el grado de similaridad es el suficiente para señalar que los efectos terapéuticos pueden obtenerse con uno u otro medicamento.

El ejercicio de comparabilidad (**Figura 5**) es determinado mediante evaluaciones analíticas, estudio preclínicos y clínicos. Los estudios clínicos son diseñados para determinar la eficacia y seguridad del producto, y su extensión puede ser reducida a comparación del biológico innovador, según sea el caso (53). Bajo este enfoque, las pruebas farmacocinéticas y farmacodinámicas son normalmente requeridas, y deben realizarse de manera secuencial (53).

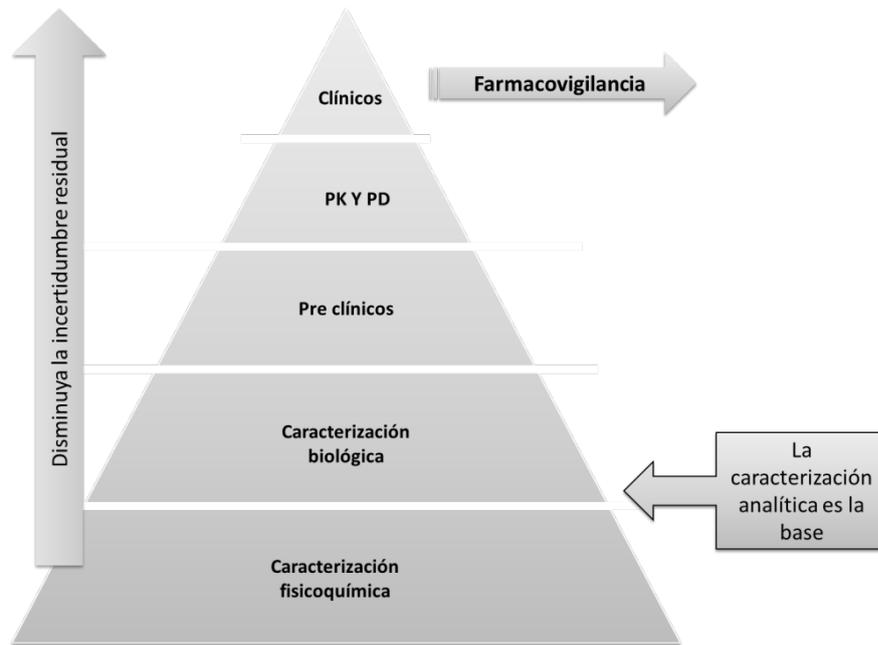


Figura 5. Enfoque para el desarrollo de biosimilares

Fuente: Adaptado de Daan *et al.*, 2015 (52)

2.3.2 Principales regulaciones vigentes para biosimilares

A diferencia de las medicinas genéricas de síntesis química, el desarrollo de guías y estándares regulatorios para productos biosimilares varía según las distintas regiones a nivel mundial, destacando Europa, Canadá, Australia, Japón y Estados Unidos (54). En los últimos años empiezan a introducirse directrices y borradores legislativos sobre medicamentos biosimilares en los países de Latinoamérica, las cuales siguen criterios similares al de las guías de la EMA y OMS para la regulación de biosimilares (**Figura 6**).

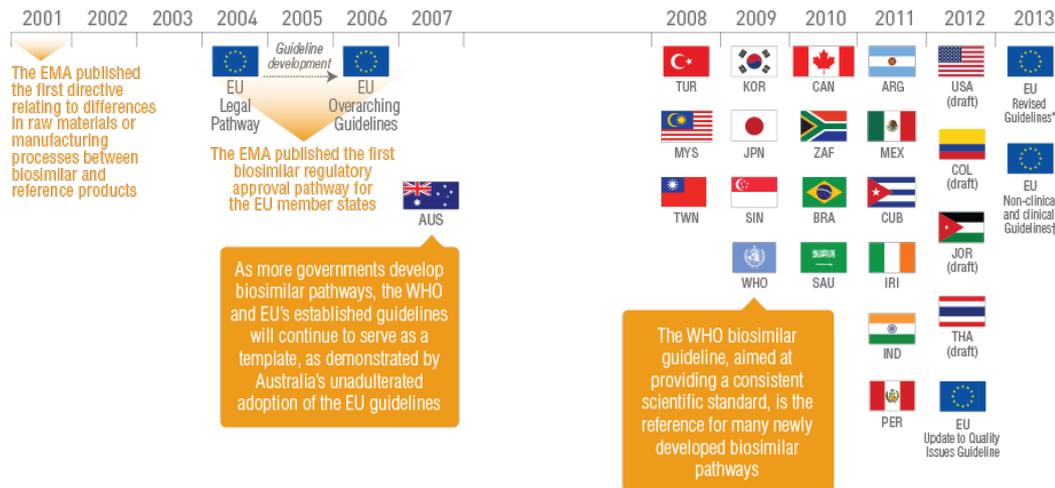


Figura 6. Evolución en la regulación de biosimilares a nivel mundial

Fuente: <http://www.amgenbiosimilars.com>

2.3.2.1 La Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

La EMA fue la agencia pionera en establecer los criterios para la regulación de los productos biosimilares. La primera directriz elaborada por la EMA entró en vigor en el 2005 (55), en donde se trazaron las primeras posturas sobre los criterios de similaridad para compuestos de origen biológico.

El marco regulatorio europeo para biosimilares está respaldado por directrices formuladas con la asesoría del Grupo de Trabajo de Asesoramiento Científico (SWAP, por sus siglas en inglés) y el Comité de medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés). En el 2005 y 2006 la EMA elaboró tres directrices, definiendo los principios generales y estándares científicos para la aprobación de biosimilares:

- Directriz sobre los medicamentos biológicos similares (Guideline on

Similar Biological Medicinal; EMEA/CHMP/437/704) (56).

- Directriz sobre medicamentos biológicos similares que contienen proteínas derivadas de la biotecnología como sustancia activa: Aspectos no clínicos y clínicos (Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Nonclinical and Clinical Issues; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005) (57).
- Directriz sobre medicamentos biológicos similares que contienen proteínas derivadas de la biotecnología como sustancia activa: Problemas de calidad (Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues; EMEA/CHMP/BMWP/49348/2005).(58).

Directrices según el tipo de producto biosimilar

Si bien es cierto que los principios presentados en la directriz general de la EMA aplican para todos los biosimilares candidatos, las variaciones entre los distintos productos biológicos no permiten una homogeneidad en el desarrollo de estándares para su evaluación. Cada clase de biológico difiere, por ejemplo, en su mecanismo de acción, relaciones de PK y PD, complejidad, etc. Por ello, la EMA ha desarrollado directrices según la clase de biosimilar, detallando la naturaleza de los estudios no clínicos y clínicos requeridos en los ejercicios de comparabilidad, basados en las propiedades específicas del producto de referencia o clase de producto (54).

Hasta la fecha se han desarrollado guías para diferentes clases de productos: eritropoyetinas, insulinas, hormonas de crecimiento, interferón alfa, factores

estimulantes de colonias de granulocitos, heparinas de bajo peso molecular, interferón beta, hormonas foliculoestimulantes y anticuerpos monoclonales (54).

2.3.2.2 Organización Mundial de la Salud (OMS)

La OMS reconoció la necesidad de elaborar una guía para la regulación de productos biosimilares, desarrollando una guía denominada “Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS)”, con el objetivo de establecer principios guía adecuados a nivel mundial para la autorización de los productos bioterapéuticos que sean presentados como similares a otros productos bioterapéuticos de calidad, seguridad y eficacia garantizadas que hayan sido autorizados mediante un expediente registro sanitario completo(37). Entre los principios más importantes del desarrollo de biosimilares se encuentra el “ejercicio de comparabilidad por etapas” (*stepwise approach*, en inglés), empezando con la caracterización de los atributos de calidad del producto, seguido por las evaluaciones no clínicas y clínicas.

La **tabla 5** resume las principales diferencias y similitudes establecidas por las dos directrices analizadas.

Tabla 5. Requisitos de las dos principales guías para la aprobación de biosimilares

Tema	OMS	EMA
Eficacia	Doble ciego o Evaluación ciega por terceros. Equivalencia o no inferioridad del diseño	Márgenes de comparabilidad deben especificarse previamente y justificarse
Producto de referencia	Autorizado en una jurisdicción con un marco regulatorio bien establecido	Autorizado en la Unión Europea
Estabilidad	Estudios de degradación acelerada	Estudios bajo diversas condiciones de estrés
Pureza	Impurezas relacionadas con los procesos y con el producto	
Productor	Los mismos estándares requeridos por la Agencia Nacional Regladora para los productos originales Paquete de datos químicos y de fabricación completos	
Caracterización	Estructura primaria y de orden superior Modificaciones postraduccionales	
Actividad biológica	Cualitativas y cuantitativa (ensayos enzimáticos, de unión)	
Estudios no clínicos	In vitro (por ejemplo, unión al receptor, ensayos basados en células) In vivo (actividad farmacodinámica, al menos un estudio de toxicidad, mediciones de anticuerpos, tolerancia local)	
Diseño de estudio de farmacocinética	Estudios de dosis, estado de concentración estable o determinación repetida del PK. Cross over o paralelo. Incluye características de adsorción y eliminación.	
Farmacodinámica	Deben ser seleccionados marcadores farmacodinámicos y pueden ser apropiados los estudios PK / PD comparativos	
Seguridad	Datos de seguridad y plan de gestión de riesgos	

Fuente: Adaptado de Wang et al., 2012 (40)

2.3.3 Regulación de biosimilares en Latinoamérica

El panorama histórico de la regulación de biosimilares en Latinoamérica se inicia a comienzos de los 80, con la introducción de los biofarmacéuticos para el tratamiento de algunas enfermedades. Poco tiempo después, Argentina, Cuba y México comenzaron la producción de biofármacos, en un periodo en el que la mayoría de países latinoamericanos no tenían leyes de patentes, dando lugar a que

la industria fabricara medicamentos que eran similares al medicamento de referencia (59). No fue hasta el año 2000 cuando empezó el debate en torno a la aprobación de los productos biológicos “genéricos” a raíz de la *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. Para ese entonces existían cerca de 100 productos en el mercado latinoamericano que eran copias de productos de referencia y estaban registrados como genéricos(59).

Un gran número de gobiernos de la región han desarrollado o están desarrollando vías regulatorias para biosimilares, usando en su mayoría las pautas establecidas en las directrices de la OMS (**Tabla 6**). Actualmente, se tienen regulaciones vigentes sobre biosimilares en 10 países de la región: México, Cuba, Guatemala, Costa Rica, Panamá, Venezuela, Perú, Brasil, Chile y Argentina, publicadas en los últimos 6 años. México, Cuba, Venezuela y Brasil tienen regulaciones que combinan lineamientos internacionales con las necesidades del país (60). Sin embargo, destacan las directrices desarrolladas por Brasil y Colombia, en las cuales se proponen rutas adicionales para la aprobación de biosimilares.

2.3.3.1 Argentina

A diferencia de la mayoría de los países en la región, Argentina es un productor importante de biofarmacéuticos (productos biológicos nuevos o productos biológicos), no simplemente un distribuidor(59). Los organismos responsables de la evaluación de biosimilares en Argentina son la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y tecnología Médicas (responsable de la parte

regulatoria) y el Instituto Nacional de Medicamentos (encargado de la evaluación técnica). Las normas 7075 y 7729 exponen los requerimientos para la aprobación de productos biológicos, así como los requerimientos para los productos biosimilares (61). Al igual que en las directrices de la OMS, los biosimilares están sujetos a estudios comparativos con el PBR. Estos estudios comparativos incluyen estudios preclínicos, así como estudios de fase I, II, y III. En cuanto a biosimilares de mayor complejidad debido a su proceso de producción e inmunogenicidad, como en el caso de los mAbs, la aprobación de una regulación más rigurosa está aún pendiente (62).

Cabe mencionar que en la Argentina, los productos Biosimilares desde un inicio siguieron una vía distinta a la de los “Genéricos”, ya que a estos productos se les solicitaron extensos ensayos fisicoquímicos, biológicos, preclínicos y hasta clínicos no exigidos a los productos que se encontraban en el mercado. Lo que ahora se denomina como Ejercicio de Comparabilidad ya existía como requisito por La Agencia Regulatoria Argentina y otras de la Región (63).

2.3.3.2 Brasil

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) es la entidad encargada de la regulación de biológicos y biosimilares en el Brasil. En el año 2002 ANVISA emite la primera regulación (RDC 80/2002) relacionada a los productos biológicos (64). Posteriormente, en el año 2010 se emite la resolución RDC 55/2010, creando nuevas vías regulatorias para productos biológicos nuevos y biosimilares (65).

En Brasil existen dos vías para la aprobación de biosimilares: La vía de la “comparabilidad” y una de “desarrollo individual”. La vía comparativa es casi

idéntica a las pautas de la OMS sobre evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares; por otro lado, en la vía de “desarrollo individual”, los temas de calidad y los requisitos de estudios clínicos se reducen con respecto a la vía comparativa, pero no está permitida la extrapolación de indicaciones. La vía de comparabilidad es más rigurosa y requiere ensayos comparativos en fase I y III con el producto bioterapéutico de referencia que permitirán la extrapolación a otras indicaciones (66).

2.3.3.3 México

El órgano regulador responsable de la aprobación de medicamentos en México es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. En el año 2009 el Congreso mexicano aprobó el artículo 222 en la Ley General de Salud, el que define un medicamento biosimilar, permitiendo su comparación con un biológico originador(67). La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios creó el Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos para evaluarla información científica presentada por el proceso registro de productos biotecnológicos innovadores, incluyendo biosimilares (62).

En el artículo 222 se establecieron las definiciones de fármacos biotecnológicos y biosimilares, los cuales recibieron el nombre de biocomparables, asimismo se incluyeron los requerimientos para la aprobación, etiquetado, los criterios para demostrar calidad, seguridad y eficacia según los estándares establecidos y programas de farmacovigilancia tras la aprobación de estos productos (68).

2.3.3.4 Chile

En Chile, el Instituto de Salud Pública es responsable de la evaluación científica de los productos farmacéuticos. Hasta el 2011 no había ninguna vía de reglamentación específica para los biosimilares; la autorización de los registros sanitarios de Productos Biológicos no innovadores se regía por el mismo artículo del DS 1876/95 que se aplicaba a genéricos de síntesis (exceptuando las vacunas). En 2011, de la Agencia Nacional Medicamentos de Chile lanzó un proyecto de directrices para la evaluación de los biosimilares en este país (69). Chile ha hecho referencia a las directrices de la EMA y OMS en el desarrollo de una vía de reglamentación para los biosimilares, requiriendo estudios pre clínicos y clínicos en el proceso de aprobación, sin embargo la autoridad competente toma la decisión final sobre el tipo de estudio requerido y la extrapolación de indicaciones (70).

El 21 de agosto de 2014 se aprobó la Norma técnica N° 170 para el registro sanitario de productos biotecnológicos relacionados a técnicas ADN recombinantes. Este documento será implementado para la obtención del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos y productos farmacéuticos Biosimilares en Chile, así como la reevaluación de los productos aprobados como biosimilares antes de la emisión de la norma con los criterios técnicos pertinentes.

Tabla 6. Panorama de la regulación de biosimilares en la región

País	Nombre de la entidad	Agencia reguladora nacional	Documento regulatorio	Año de publicación
Argentina	Medicamento biológico similar	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)	Legislación 7075/11 disposición 3397	2011
Bolivia	No está definido	Ministerio de Salud y Deportes	No existe regulación	-
Brasil	Productos biológicos	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)	Resolución no. 55/2010 - Ruta de comparabilidad - Ruta de desarrollo individual	2010
Chile	Producto biosimilar	Instituto de Salud Pública (ISP) Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED)	Nuevo D.S 3/2010	2011
Colombia	Medicamentos bioterapéuticos similares	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)	Decreto 1782 Plantea tres rutas: - Ruta del expediente completo - Ruta de la comparabilidad. - Ruta abreviada de comparabilidad.	2014
Ecuador	Biosimilar	Ministerio de Salud Pública	Acuerdo No. 00003344	2013
México	Biocomparable	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)	Artículo 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal y 222 Bis de la Ley General de Salud)	2012
Perú	Producto biológico similar	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid)	Decreto Supremo 016-2011-SA Dos Borradores de Directivas en consulta	2012

2.4 Tendencias del mercado: el panorama alentador de los biosimilares

Desde la aprobación e ingreso de los primeros biosimilares al mercado de la Unión Europea, la somatropina en 2006 y la eritropoyetina (EPO) en 2008, el desarrollo de nuevos biosimilares y su penetración en el mercado ha incrementado. El panorama de los biosimilares a futuro está determinado por dos importantes factores: (i) La futura expiración de las patentes de los más representativos biológicos del mercado y (ii) la crisis económica que ha conducido a la reducción de costos en los sistemas de salud (71).

Dentro de los próximos años, varios productos biológicos estrella como Herceptin, Enbrel, Humalog, Mabthera y Remicade perderán su patente. Esto repercutirá

negativamente en la industria farmacéutica que mantiene el monopolio de las principales marcas. Por ejemplo, la farmacéutica Genetech perdería 10.7 millones de dólares en ventas tras la expiración de las patentes de tres de sus productos estrella Avastin, Herceptin, y Rituxan (72). Según el reporte elaborado por Amgen sobre las tendencias de los biosimilares, se estima que existen 97 biosimilares en desarrollo, solo para los 5 principales biológicos innovadores (73):

Se estima que existen 15 versiones biosimilares en desarrollo de Avastin® (bevacizumab, Roche), para el tratamiento de cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, riñón, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón.

Remicade® (infliximab, Merck/Johnson & Johnson) empleado para el tratamiento de: artritis reumatoide, psoriasis, colitis, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica. Existen 13 biosimilares en desarrollo a nivel global.

Existen 13 biosimilares en desarrollo para Humira® (adalimumab, AbbVie), un anticuerpo monoclonal para el tratamiento de artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica.

Herceptin® (trastuzumab, Roche), empleado para el cáncer de seno y cáncer de estómago. Existen 21 versiones biosimilares en desarrollo.

Rituxan® (rituximab, Roche), empleado para la artritis reumatoide, el linfoma de Hodgkin, Leucemia, poliangeítis, entre otros. Existen 35 versiones biosimilares a nivel global.

A medida que las vías de regulación desarrollas sus criterios para permitir la aprobación de los biosimilares, más empresas apuestan haciendo inversiones

estratégicas en el desarrollo de biosimilares. Aunque hasta hace poco el mercado global de biosimilares estaba en torno a las eritropoyetinas, hormonas de crecimiento (HGH) y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), en el año 2013 se marcó un hito al aprobarse los primeros anticuerpos monoclonales biosimilares de Infliximab en la Unión Europea, abriendo el camino para los biosimilares de moléculas más complejas (12). Se espera que esta nueva ola de biosimilares tenga un mayor impacto en el mercado que los primeros biosimilares aprobados. Según Thomson Reuters Bioworld, las ventas de biosimilares crecerán hasta alcanzar los 35 mil millones de dólares (12), la tendencia al crecimiento del mercado puede evidenciarse en el considerable número de biosimilares en el pipeline de desarrollo (**Tabla 7**). Se espera que en el mercado latinoamericano, las ventas en este sector incrementen de \$123.1 millones en el 2013 a \$613.5 millones para el año 2019 (72).

Tabla 7. Principales biológicos en el mercado y año de vencimiento de su patente en la Unión Europea y los Estados Unidos

Nombre del fármaco	Biológico innovador	Empresa innovadora	Ventas globales, 2013 (en miles de millones de dólares)	Expiración de patente (lugar y año)
Avastin	bevacizumab	Genentech Inc.	\$7	UE— 2022
				EE.UU— 2019
Enbrel	etanercept	Amgen Inc./Pfizer Inc.	\$8.4	UE— 2015
				EE.UU— 2029
Epogen/Procrit/Eporex	epoetina alfa	Amgen Inc./Janssen	\$3.3	UE— Expiró
		Pharmaceutica		EE.UU— 2015
Herceptin	trastuzumab	Genentech Inc.	\$6.8	UE— 2014

				EE.UU— 2019
Humira	adalimumab	Abbvie Inc.	\$10.7	UE— 2018
				EE.UU— 2016
Lantus	insulina glargina	Sanofi	\$7.6	UE— 2015
				EE.UU— 2015
Neulasta	pegfilgrastim	Amgen Inc.	\$4.4	UE— 2015
				EE.UU— 2015
Remicade	infliximab	Johnson & Johnson	\$6.7	UE— 2015
				EE.UU— 2018
Rituxan/Mabthera	rituximab	Roche Ag/Biogen Idex Inc.	\$7.7	UE— Expiró
				EE.UU— 2018

Fuente: Adaptado de Sackman J. & Kuchenreuther M., 2015.

Algunas de las mayores empresas farmacéuticas y biotecnológicas multinacionales reconocen el potencial de mercado para biosimilares y se están centrando en las categorías terapéuticas más grandes donde biológicos son el estándar actual de la atención y las patentes está a punto de expirar (**Figura 7**). A nivel internacional, compañías con experiencia en genéricos están en la mira de diversificar su producción a áreas de mayor riesgo, pero que potencialmente significarían mayores ingresos y menor competencia a comparación con los fármacos genéricos tradicionales. Casos como los de las farmacéuticas Merck, Pfizer, Eli Lilly, que han suscrito acuerdos para producir biosimilares con CRO Parexel, AstraZeneca y Biocon, respectivamente, son evidencia de esto (71).

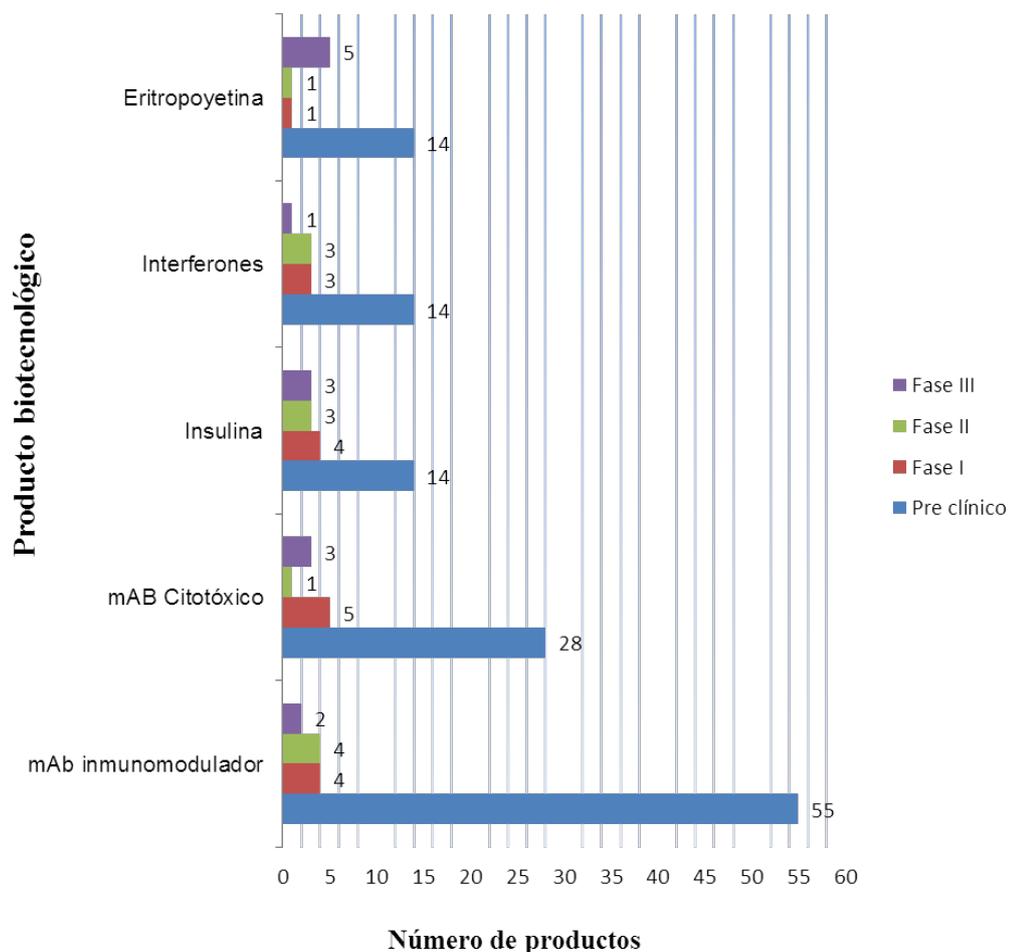


Figura 7. Número de biosimilares en las distintas etapas de desarrollo
(2013)

Fuente: Adaptado de Biosimilars: *Evolution and trends* – 2013

El interés en este sector se ha trasladado incluso a compañías fuera de la industria farmacéutica. La división de la empresa transnacional Samsung ha establecido un *joint venture* con Biogen Idec llamado Samsung Bioepis Co., Ltd. con el propósito de desarrollar, fabricar y comercializar biosimilares de alta calidad⁴. En el 2015, Samsung Bioepis recibió la primera aprobación de un biosimilar tras tres años de su conformación. La Agencia Coreana de Medicamentos otorgó autorización a Brenzys, una versión biosimilar de Enbrel (74). La compañía está trabajando en el desarrollo y comercialización de biosimilares de biológicos reconocidos⁵.

A nivel mundial, existen reportes que señalan el impacto que tendrán los biosimilares sobre los precios del mercado de medicamentos biotecnológicos. Los biosimilares son una alternativa costo efectiva que facilitaría el acceso a terapias biológicas, siendo más económicos que los fármacos biológicos innovadores. Se proyecta que la presencia de biosimilares competidores en el mercado disminuirá los costos de las terapias biológicas significativamente, aunque en menor medida que los fármacos genéricos, pudiendo representar un descuento de hasta el 20% y el 40% del precio en comparación con el agente de referencia (75). Un estudio realizado en los Estados Unidos señala que si solo 11 biosimilares ingresaran al

⁴ La división de biológicos de Samsung es llamada *Samsung biologics*. Ver: Pharmaceutical companies; Samsung biologics and Biogen Idec announce formation of biosimilars joint venture Samsung Bioepis. (2012). *Biotech Business Week*, 267.

⁵ Samsung Bioepis está trabajando en el desarrollo y comercialización de versiones biosimilares de Remicade, Humira, Herceptin, Avastin y Lantus.

mercado, se podrían ahorrar 250 mil millones de dólares entre el 2014 y 2024, esperándose que el beneficio incremente a medida que el número de patentes vencidas sea mayor (76) (Figura 8).

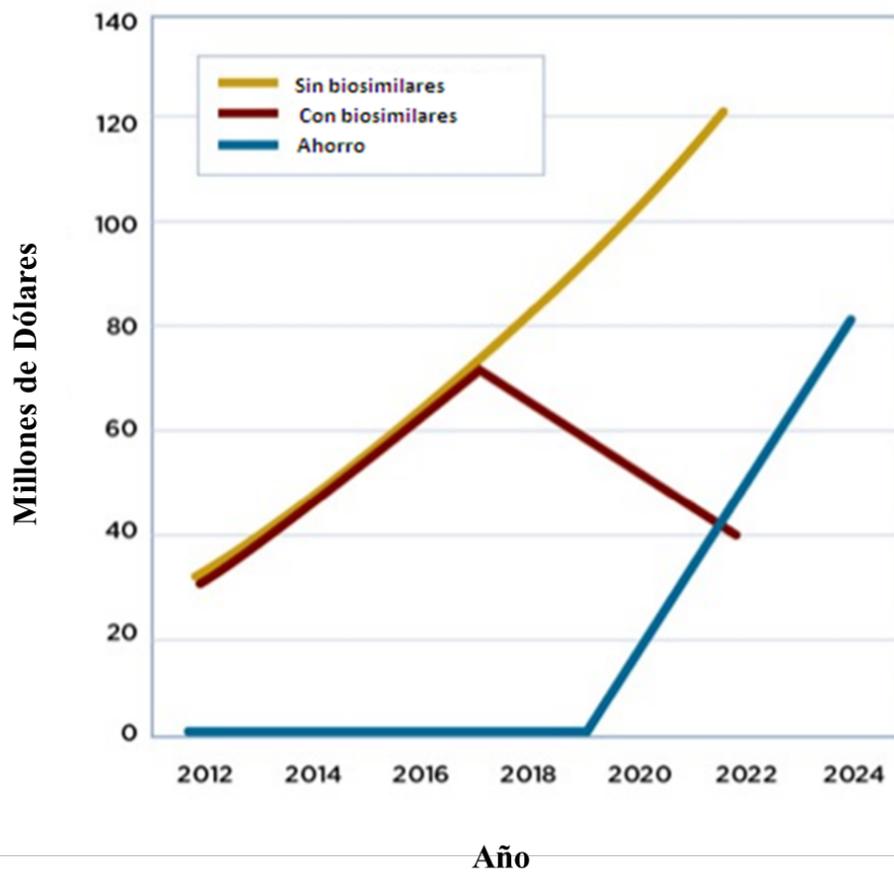


Figura 8. Gasto proyectado en 11 biológicos con y sin biosimilares en el mercado (2012-2024)

Express Scripts, 2013 (76)

Por otro lado, la subscripción del Acuerdo de Asociación Trans Pacífico (TPP por sus siglas en inglés entre 12 países (Estados Unidos, Australia, Brunei Darussalam,

Chile, México, Malasia, Nueva Zelanda, Perú, Singapur, Vietnam, Canadá y Japón) ha generado cuestionamientos sobre su impacto en el mercado de los biosimilares. El acuerdo ha sido criticado desde diversos grupos principalmente en lo referente a la duración de la exclusividad (77). Para países como Perú, Vietnam, Malaysia y México, el periodo de protección de datos de prueba pasaría de cero a 5 años. Esto significa que la entidad reguladora nacional no podría otorgar el licenciamiento de un medicamento similar que emplee los datos originales durante este tiempo, lo cual afectaría el tiempo y costo en la entrada de biosimilares. Según las estimaciones del impacto económico del TPP realizada por el ministerio de salud de Chile, extender la protección a 12 años implica una pérdida total para el país de 5.700 millones de dólares y 7 años de protección de datos de prueba equivale a 5.300 millones (78).

2.5 Tendencias regionales: Políticas para el desarrollo de los biosimilares.

En distintos mercados latinoamericanos, los sistemas de salud se hacen cargo de los costos de tratamiento de la población, destinando grandes porcentajes de sus gastos presupuestales en la cobertura de medicamentos. Por tal motivo, el uso de Biosimilares en la región fue un proceso prematuro en comparación con mercados altamente regulados en el resto del mundo. Esto ha permitido el acceso de medicación a patologías complejas como las enfermedades oncológicas (63).

Los biosimilares representan una oportunidad no solo como mecanismo de reducción de costos e incremento de acceso a terapias biológicas efectivas a pacientes, sino como instrumento para el desarrollo de la industria farmacéutica local, ofreciendo a las compañías la oportunidad de diversificar su portafolio de

productos a la vez de promover la competencia, favoreciendo a la disminución de precios.

En la región, Brasil y Argentina encabezan la lista de países con un desarrollo prometedor de los biosimilares. En estos países existen políticas de incentivo en la industria farmacéutica para desarrollo de biosimilares, por representar un mecanismo para reducir la dependencia de importaciones y a la vez, fomentar la competitividad en el país (76, 77).

2.5.1 Brasil

En este país la producción de biológicos y biosimilares es visto como un tema estratégico y es de gran interés para el gobierno central. El gobierno de Brasil ha diseñado un conjunto de medidas para incrementar la inversión en investigación en biofármacos y está promoviendo la producción de fármacos biológicos nacionales como medida para hacer frente al elevado costo de los medicamentos importados⁶.

En este país se identificó un déficit de US\$7 mil millones en la balanza comercial relacionado al sector salud, en donde el principal responsable de este déficit del sistema fue el sector farmacéutico. Brasil, los gastos relacionados a la adquisición de biológicos. Por ello, el Ministerio De Salud realizó una lista de los principales productos del estado, cuya producción debería ser priorizada para reducir el déficit en el sector y posteriormente se empezó a trabajar en un conjunto de medidas orientadas a fortalecer la industria farmacéutica local, incluido el sector de los

⁶ Según el Ministerio de Salud del Brasil, mientras que los biológicos representan el 2% del total de medicamentos distribuidos por el gobierno, significan el 41% del gasto anual de medicamentos distribuidos a través del Sistema Único de Salud (*Sistema Unico de Saúde (SUS)*).

biológicos y biosimilares⁷(81). Uno de estos mecanismos son las Asociaciones Público Privadas, alianzas entre empresas privadas e instituciones estatales diseñadas con el propósito de transferir tecnología y fortalecer las capacidades nacionales de producción de productos estratégicos y de interés nacional (81).

Actualmente se están negociando más de 27 acuerdos con laboratorios públicos y privados para la producción local de 14 biológicos para el tratamiento de cáncer de mama, leucemia, artritis reumatoide, diabetes, entre otros (82). Recientemente se han concretado alianzas entre laboratorios renombrados, creándose dos grandes empresas para el desarrollo de biosimilares: Bionovis, formada por la EMS, Aché Hipermercados y Unión Química, y Orygen Biotecnología, formada por la Eurofarma, Cristálida, Biolab y Libbs. El Ministerio de Salud de Brasil anunció una alianza entre Bionovis, Fiocruz y el Instituto Vital Brasil con Merck Serono para la producción de seis biosimilares para el tratamiento del cáncer y la artritis.⁸

2.5.2 Argentina

Argentina tiene una larga producción en el desarrollo y comercialización de biotecnológicos y biosimilares. En este país la aplicación industrial de la biotecnología ha tenido su mayor impacto local en el sector de la industria farmacéutica. La producción nacional de fármacos biosimilares en Argentina tiene un valor aproximado de \$226 millones y una participación de 1,5 % en la oferta

⁷El Grupo Ejecutivo del Complejo Industrial de Salud (GECIS) (*Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde*) fue establecido por el Decreto de 12 de mayo de 2008 para hacer frente a deficiencias en la producción y la tecnología en el sector de la salud , y contribuir a la reducción de la vulnerabilidad de la cadena productiva farmacéutica nacional . Como resultado de ello, el Ministerio de Salud ha elaborado una lista de productos estratégicos y el GECIS elaboró la propuesta de Asociaciones Público Privadas (*Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo* PDP).

⁸ El Ministerio de Salud realizó el anuncio el 07 de Noviembre del 2013. Los biofármacos incluirían versiones similares de Etanercept, Rituximab, Bevacizumab, Cetuximab, Infliximab y Trastuzumab.

mundial. El 87 % de la producción se destina a la exportación y el 13 % al consumo interno.

En la actualidad, 17 empresas de capital nacional fabrican y/o comercializan medicamentos biotecnológicos. Unas 20 empresas multinacionales importan y comercializan estos medicamentos en el mercado local (63). BioSidus es una de las primeras empresas argentinas que representa un caso de éxito en el desarrollo de biosimilares. La empresa tiene una larga trayectoria en el uso de técnicas de la biotecnología moderna para la producción de biofármacos, logrando en los últimos años la producción de cinco proteínas humanas recombinantes.

2.6 Análisis bibliométrico sobre la regulación de biosimilares

El análisis bibliométrico permite la detección de los autores, publicaciones y tópicos más relevantes del objeto de investigación. La información para la elaboración de las figuras y mapas fue tomada de Scopus de los términos “*Biosimilars AND regulation*” en artículos científicos y revisiones publicados entre los años 2005 y 2015. El volumen de publicaciones obtenido en Scopus fue de 143 publicaciones. La base generada con los resultados de la búsqueda para fue exportada a Excel para su posterior análisis. Finalmente se empleó el software VOSviewer, una herramienta bibliométrica permitió crear mapas autores sobre la base de una red de co-citación y mapas de palabras clave basados en una red de coocurrencia.

En la figura 9 se representa de manera gráfica la evolución de las publicaciones encontradas en Scopus en los últimos diez años. Se observó un aumento en el número de publicaciones sobre regulación de productos biosimilares,

incrementando de 5 resultados para los términos de búsqueda seleccionados en el 2005 a más de 100 entradas resultantes en el año 2015.

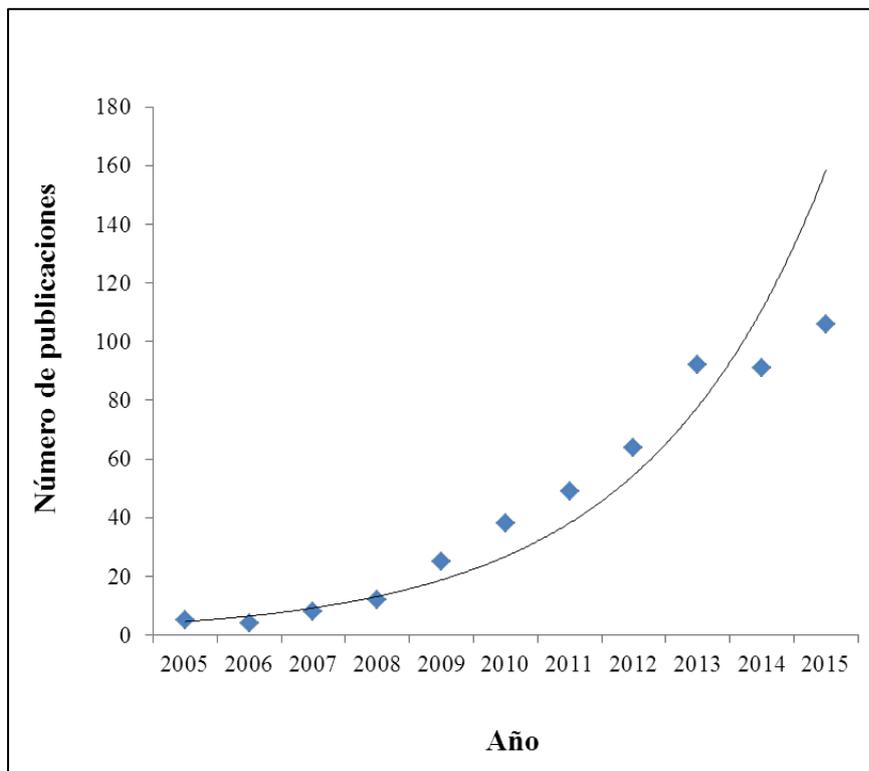


Figura 9. Evolución de publicaciones sobre biosimilares 2005-2015

Fuente: Scopus

La Figura 9 muestra las diez principales revistas con publicaciones en la temática seleccionada.

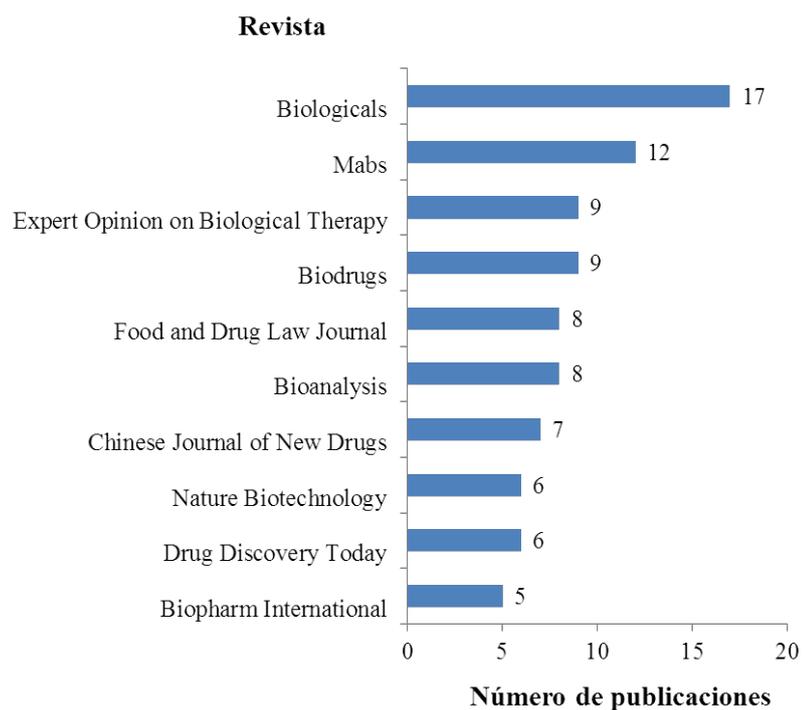


Figura 10. Revistas con mayor número de publicaciones sobre regulación de biosimilares

Fuente: Scopus

La figura 10 muestra el mapa de co-citación para los autores o investigadores, se seleccionaron los autores que tengan al menos 30 citas. 96 autores cumplieron este criterio, agrupándose en 4 grupos.

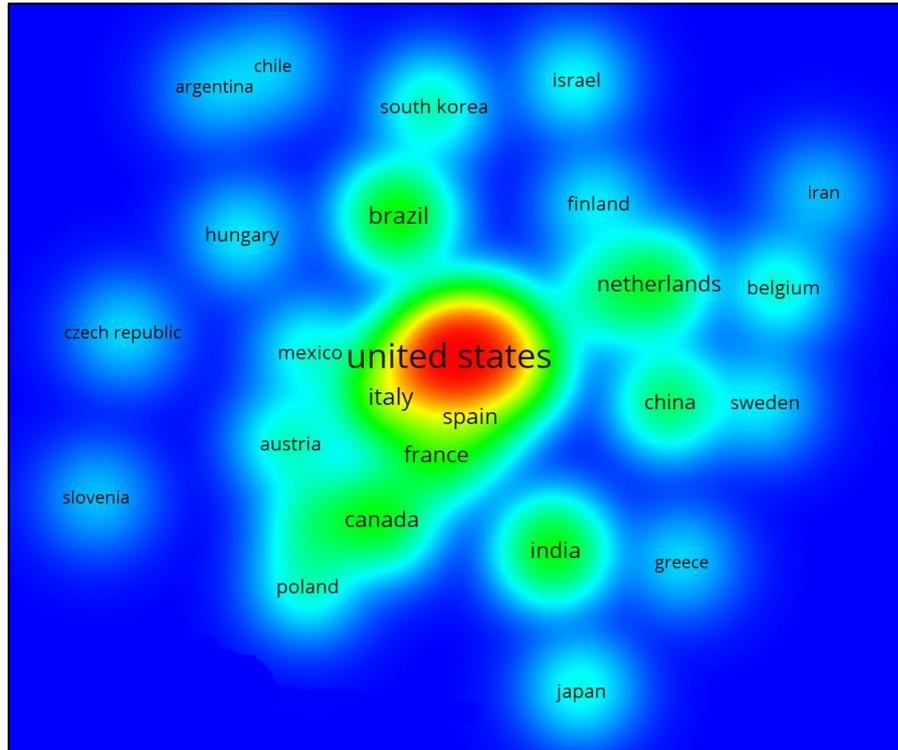


Figura 12. Mapa de densidad de los países con mayores citas

Fuente: Scopus

Finalmente, se creó un mapa de coocurrencia de pares de términos o palabras dentro del corpus seleccionado en Scopus, excluyendo aquellos términos que no hayan sido citados como mínimo 10 veces. Se pueden diferenciar 4 grupos o *clusters*, dentro de los cuales los nodos “*approval*” y “*treatment*”, dentro de los *cluster* rojo y azul, respectivamente, tuvieron la mayor cantidad de concurrencias. (**Figura 12**).

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Diseño del estudio

El presente trabajo corresponde a un estudio cualitativo de tipo descriptivo-exploratorio y analítico. El diseño seleccionado permitió una aproximación a una problemática de investigación que no ha sido previamente estudiada (Hernández, 2010). Este es el primer estudio que analiza las condiciones del sistema peruano que pueden afectar el ingreso eficiente de estas tecnologías (biosimilares) en el país. El estudio pretendió obtener un diagnóstico sobre la situación de los biosimilares ante su próximo ingreso al mercado peruano respecto a las siguientes temáticas:

- Impacto en el gasto público
- Situación del marco regulatorio e institucional
- Perspectiva de los grupos de interés sobre temas regulatorios y barreras de entrada al mercado.

3.2 Recolección de datos

3.2.1 Gasto público en terapias biológicas y su impacto en el sistema de salud:

Para el primer objetivo específico se recurrió a la búsqueda de fuentes secundarias a fin de obtener datos numéricos y estadísticos obtenidos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el Ministerio de Salud, EsSalud, entre otros.

3.2.2 Marco regulatorio

Para alcanzar el segundo objetivo específico: Describir la evolución y la situación regulatoria actual del Perú, se realizó una búsqueda sobre las normativas vigentes para biológicos y biosimilares y se realizó un posterior análisis sobre el contenido de los reglamentos en consulta.

3.2.3 Perspectiva de especialistas

Para cumplir con el tercer y cuarto objetivo específico, se extrajo la opinión de los expertos sobre la situación de los biosimilares a partir de entrevistas semi-estructuradas. Se diseñó una guía de entrevista para la recopilación de insumos sobre las tendencias regulatorias a nivel internacional, la situación regulatoria del Perú en el tema de los biosimilares y las capacidades científicas y tecnológicas existentes en el país (Ver **anexo 1**).

Se identificó a los principales actores en el tema de estudio. Empleando la matriz de influencia-interés, herramienta desarrollada por el *Imperial College* de Londres. Posteriormente se realizó un muestreo intencional seleccionando a los participantes según criterios de inclusión estratégicos para el desarrollo de la investigación (conocimiento del tema, facilidad, voluntariedad, etc.).

3.2.3.1 Criterios de inclusión de participantes

Para la selección de los participantes se emplearon los siguientes criterios de inclusión:

- Perfil profesional.

- Años de experiencia en el tema de biosimilares.

- Publicaciones relacionadas al tema de biosimilares o biofármacos.

El número de entrevistas se detuvo hasta que se llegó al punto de saturación, entendiéndose este como aquel punto en el que los datos comienzan a ser repetitivos y ya no aportan a la investigación. Las entrevistas fueron registradas con un medio electrónico y posteriormente transcritas en un procesador de texto.

3.3 Plan de Análisis

La información obtenida de los reportes estadísticos fue resumida en tablas y cuadros para comprender el impacto económico del impacto en medicamentos biológicos en el Perú. La información recopilada sobre la evolución de la regulación fue resumida en tablas de contenido y cuadros de resumen.

Luego, se procedió con la codificación de las transcripciones de las entrevistas a los especialistas en el tema. Se realizó una codificación inductiva para identificar los temas o dimensiones relevantes para la investigación.

La data fue analizada empleando el software de análisis cualitativo Atlas.ti (Versión 6.2). Se seleccionaron temas acordes a las preguntas de estudio y se utilizaron códigos para identificar y agrupar las secciones de los textos que representaban puntos de vista similares.

Posteriormente, se procedió a integrar la información, relacionando las categorías obtenidas en el paso anterior, entre sí y con los fundamentos teóricos de la investigación. La información obtenida se describió y organizó en cuadros de contenido, gráficos y tablas.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

4.1 O.E.1. Tendencias en la demanda de terapias biotecnológicas e impacto en el gasto público

El Seguro Social de Salud (EsSalud), organismo público encargado de brindar cobertura en salud a los asegurados, proyecta que la cobertura de la población asegurada incrementa en promedio un 7% cada año, pasando de 5.9 millones de personas aseguradas en el 2005 a más de 11 millones en el 2015. Según el estudio financiero realizado por la Organización Internacional del Trabajo (OIT), se estima que EsSalud presentará un nivel de cobertura del 44% en el 2021. Pese a este incremento, el aporte mensual promedio de cada asegurado alcanza la cifra promedio de solo S/. 59.3 (83) (**Figura 14**).

Con respecto a los gastos en terapia asumidos por el Estado, el monto total de gastos en medicamentos ha incrementado en los últimos cinco años, alcanzando en el 2014 la cifra de 78 millones de soles, casi el doble de la cifra alcanzada en 2008 (**Figura 15**). El presupuesto destinado al tratamiento del cáncer abarca gran parte del presupuesto de EsSalud. Se estima que el 75% de la carga de tratamientos para pacientes oncológicos es asumida por el seguro social peruano, lo cual implica un gasto anual de S/. 98 millones cada año. EsSalud presentó un nivel de cobertura del 30,5 % respecto de la población total del país al año 2011. Si se mantiene la trayectoria de crecimiento reciente, esta cobertura se incrementará al 44 % en el año 2021. (84).

En el 2015, el listado de medicamentos esenciales peruano en el Petitorio Nacional de Medicamentos lista los siguientes productos biotecnológicos: insulina, interferones, cetuximab, filgastrim, rituximab y trastuzumab, epoetina, factores de coagulación y bevacizumab (85). Se conoce que el gasto en productos biológicos ha presentado un veloz crecimiento en menos de 10 años. Se estima que en nueve años, el gasto en estos productos se incrementó un 700% (86).

El estado peruano tiene la mayor participación del mercado de biotecnológicos, representando el 95% del mercado. EsSalud es el mayor comprador estatal de estos medicamentos, teniendo una participación del 77% en el 2013. La Dirección de Sanidad de la Armada (DIRSAN) y el MINSA representaron el 12% y 11%, respectivamente (87). Las compras de biotecnológicos en el Perú incrementaron de S/. 19'937.587 en el 2009 a S/. 115'967.748 en el 2014 según las cifras de las entidades sanitarias estatales (**Figura 16**).

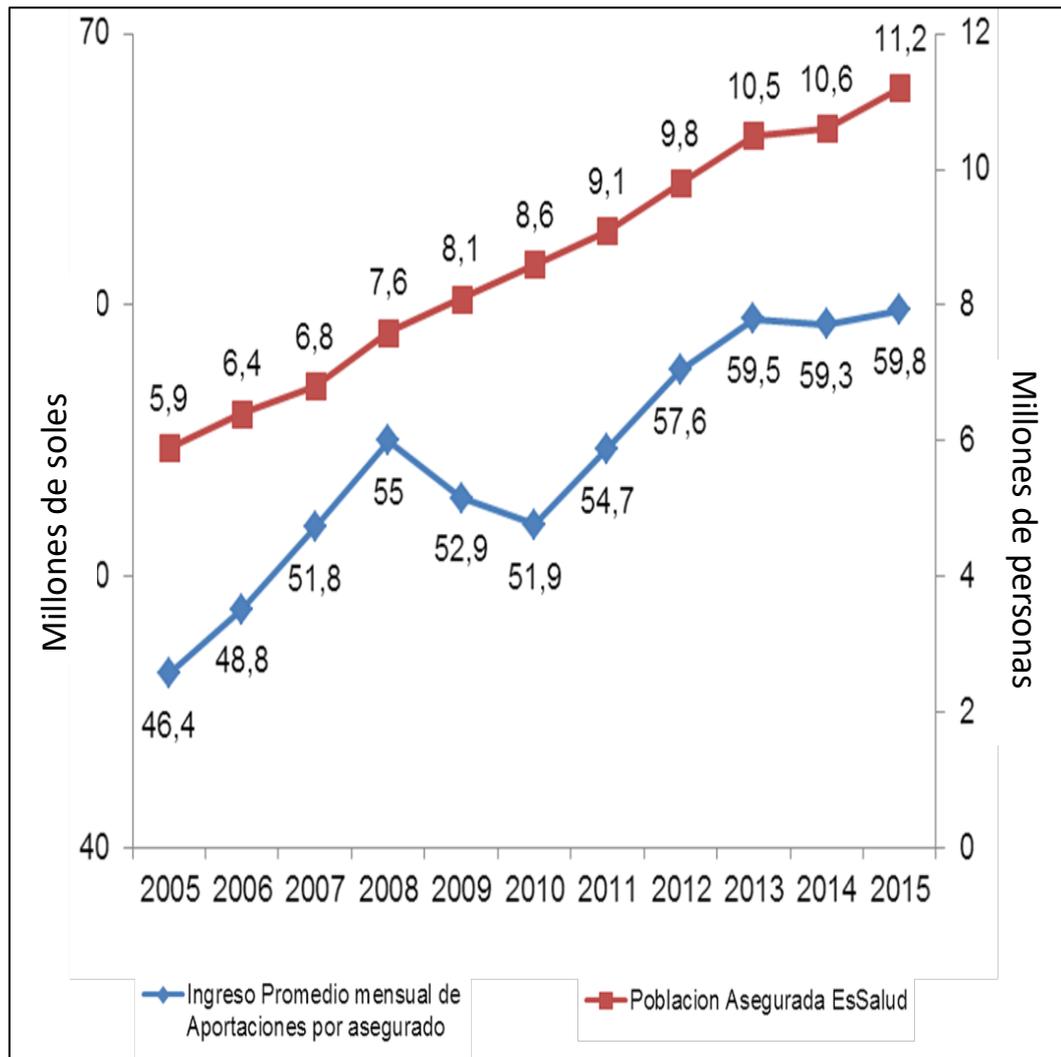


Figura 14. Población asegurada en EsSalud y aportación mensual real por asegurado (2005-2015)

Fuente: Dongo V., 2015 (86)

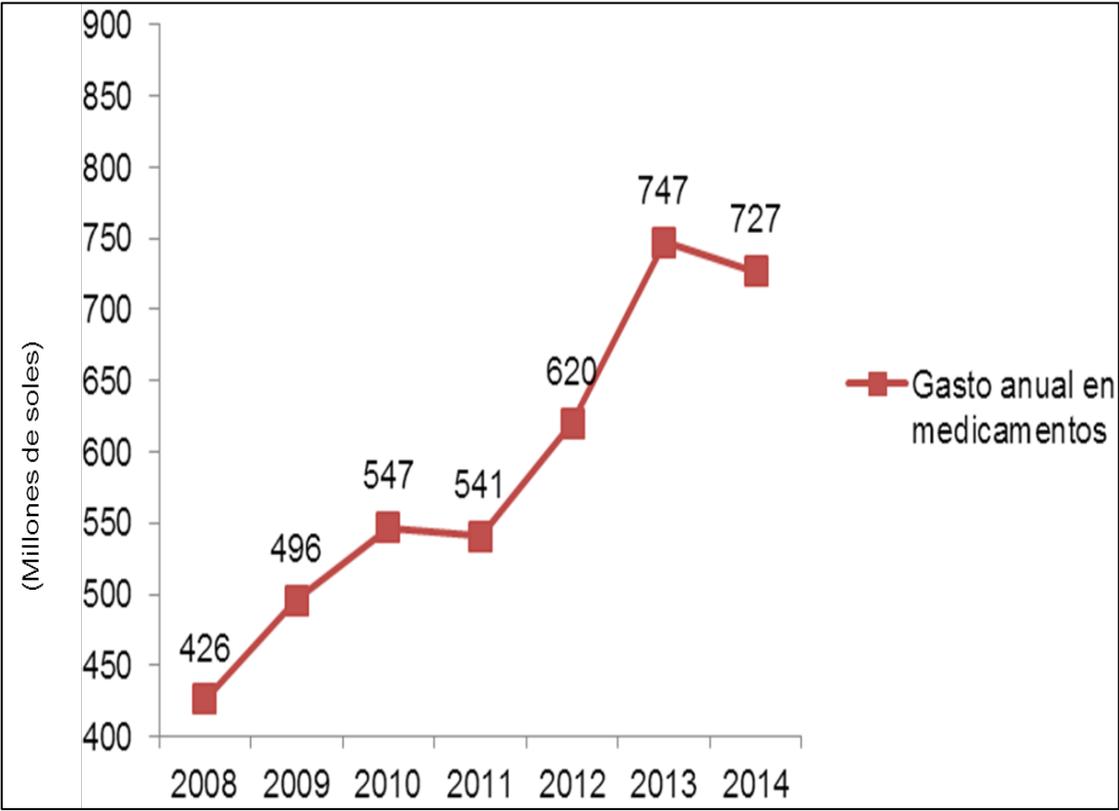
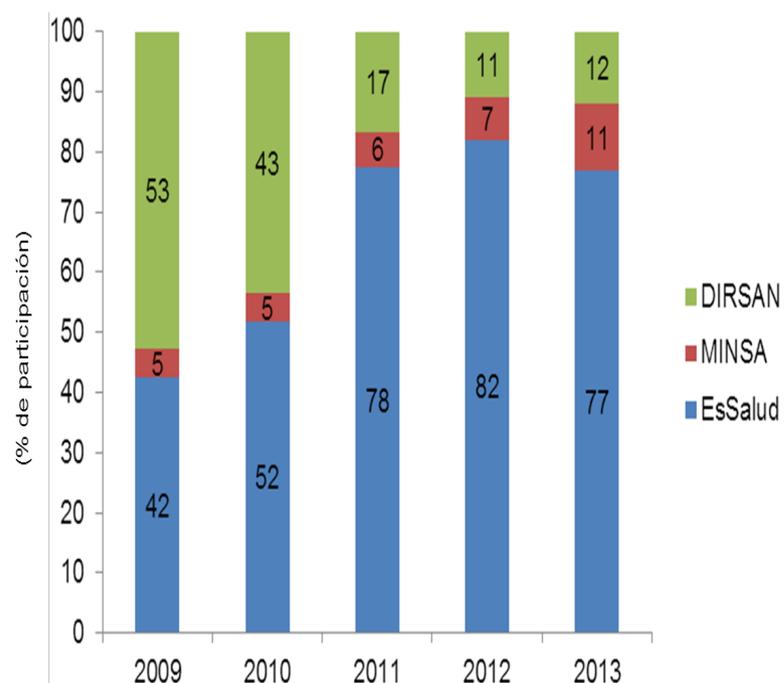


Figura 15. Gasto anual de medicamentos en EsSalud (2008-2015)

Fuente: Dongo V., 2015 (86)



Entidad	2009 (S/.)	% de participación	2010 (S/.)	% de participación	2011 (S/.)	% de participación	2012 (S/.)	% de participación	2013 (S/.)	% de participación
EsSalud	8,471,220	42	19,935,697	52	50,064,361	78	75,136,118	82	89,111,436	77
MINSA	949,597	5	1,801,470	5	3,790,387	6	6,492,815	7	13,128,900	11
DIRSAN	10,516,770	53	16,731,016	43	10,711,023	17	9,927,103	11	13,727,412	12
Total	19,937,587	100	38,468,183	100	64,565,771	100	91,556,036	100	115,967,748	100

Figura 16. Compras de biotecnológicos por las principales entidades sanitarias estatales en el periodo 2009-2013

Fuente: Castañeda O., 2015 (87)

Según las cifras reportadas por EsSalud, entre los medicamentos de alto costo considerados biotecnológicos destacan Trastuzumab, Infliximab y Rituximab. Estos tres anticuerpos monoclonales hicieron una suma de S/. 51.441.588,70 en el 2013 (86) (**Tabla 8**).

Tabla 8. Los tres anticuerpos monoclonales que significaron mayor gasto a EsSalud, 2013

Medicamento	Precio promedio (S/.)	Precio total (S/.)
1. Trastuzumab 400 mg (con diluyente)	5421,4	30.039.824,20
2. Infliximab (100mg)	2388,2	11.716.547,50
3. Rituximab (10 mg/mL x 50 mL)	2089,6	9.685.217,00
Total		51.441.588,70

Fuente: Adaptado de: Dongo V., 2015 (86)

4.1.1 Biotecnológicos y biosimilares en el mercado peruano

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), hasta julio del 2015 fueron registrados un total de 525 productos biológicos. Se reporta que en total el 60% de los medicamentos registrados obtenidos mediante procedimientos biotecnológicos provienen de un país de alta vigilancia sanitaria (PAV), mientras que el 40% no provenían de un país de alta vigilancia sanitaria (No PAV) (88). En la **Figura 17** se muestran las principales categorías de biotecnológicos registrados en DIGEMID, comparando su lugar de procedencia.

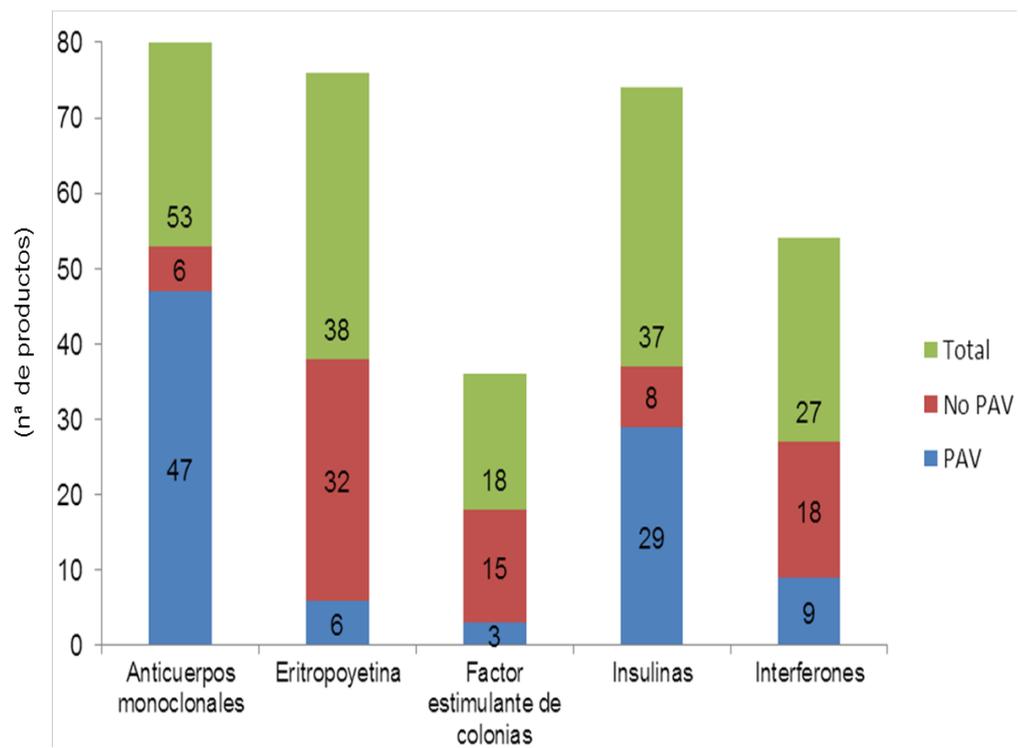


Figura 17. Biotecnológicos registrados en DIGEMID (2015), según su lugar de origen

Fuente: Ruiz Z., 2015 (88)

Si bien es cierto en el Perú aún no existen productos biosimilares aprobados bajo la vía de la similaridad, un estudio realizado por la DIGEMID en agosto del 2015, estima que el 38% de los productos biotecnológicos existentes serían biosimilares⁹.

4.2 O.E.2. Evolución del marco legal de los productos biotecnológicos y los biosimilares en el Perú

El ente rector en asuntos regulatorios del Ministerio de Salud (MINSA) es la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), entidad encargada de establecer los estándares para evaluar la eficacia, calidad y seguridad de los fármacos.

La evolución de la reglamentación de los productos biotecnológicos y biosimilares ha seguido un proceso gradual, carente de los parámetros específicos que determinen los criterios técnicos y científicos relacionados a la calidad, seguridad y eficacia, tanto para los productos biotecnológicos como para biosimilares(denominados en el Perú como Productos Biológicos Similares o PBS), **(Figura 18)**.

⁹ Estudio elaborado por: OPM – DIGEMID. Situación de los Productos Biotecnológicos en el Perú. Omar Castañeda Alcántara, Observatorio de Precios de Medicamentos.



Figura 18. Evolución de la regulación peruana sobre biosimilares

4.2.1 Marco Regulatorio para la aprobación de biosimilares

- Ley General de Salud, julio de 1997 (Ley N° 26842), el Artículo 50 lista los requisitos para autorizar medicamentos y otros productos, incluyendo biológicos.
- Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, noviembre 2009 (Ley N° 29459), obtenida tras la modificación del artículo 50 de la Ley General de Salud tras la firma del Tratado de Libre Comercio con los Estados Unidos.

- Decreto Supremo N° 016-2011-SA¹⁰, julio del 2011, Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.

4.2.1.1 D.S. 016-2011-SA

El Decreto Supremo 016-2011-SA aborda temas específicos de la Ley 29459. El capítulo V está orientado a la reglamentación de productos biológicos y biotecnológicos. En el artículo 107° de este decreto se designa a los biosimilares como Producto Biológico Similar (PBS), sin embargo, no se especifica una definición exacta para estos productos. Asimismo, este documento dispone los requerimientos para la aprobación de un PBS, mencionando criterios de comparabilidad:

- Evaluación de Calidad
- Los estudios pre-clínicos y clínicos deberán demostrar comparabilidad entre el Producto Biológico de Referencia (PBR) y el Producto Biológico Similar (PBS).
- El grado de similitud en la evaluación de calidad determinará la extensión de los estudios pre-clínicos y clínicos exigidos.
- Estudios clínicos se basarán en la guía de la OMS.

¹⁰ DS 016-2011-SA sufrió modificaciones:
D.S. N° 001-2012-SA. Publicado: 22 de Enero del 2012
D.S. N° 016-2013-SA. Publicado: 24 de Diciembre del 2013
D.S. N° 010-2015-SA. Publicado: 21 de Abril del 2015

4.2.1.2 Productos biológicos similares

El D.S. 016-2011-SA, en el artículo 107, señala que “*aspectos específicos sobre requisitos de calidad, estudios preclínicos y clínicos de los productos biológicos que opten por vía de similaridad serán señalados en Directivas específicas teniendo en cuenta recomendaciones de OMS y avance de la ciencia*”. La elaboración de estas directivas ha sufrido de una demora considerable, y hasta la fecha, no se han aprobado los anteproyectos con las directivas sanitarias para biotecnológicos y biosimilares.

Anteproyecto: Directivas Sanitarias para biotecnológicos y biosimilares

La DIGEMID publicó el 18 marzo del 2015 dos anteproyectos de Directiva Sanitaria:

- Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos: Productos Biotecnológico (Resolución Ministerial N° 180-2015 MINSA).
- Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos Similares (Resolución Ministerial N° 181-2015 MINSA).

Las directrices han sido desarrolladas acorde a los lineamientos de la OMS, y siguiendo aspectos regulatorios descritos en las Guías de Biosimilares de la EMA, la FDA, *Health Canada*, lo reportado por el Grupo de Trabajo de Productos Biotecnológicos de la Red Panamericana de Armonización para la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF)/OMS y la Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Ambas directivas están en un periodo de consulta y la

autoridad regulatoria aún espera los trámites requeridos para la aprobación de los reglamentos (Tabla 9).

Tabla 9. Vías regulatorias propuestas para biosimilares en el Perú

Datos requeridos	OMS	Nuevo producto biotecnológico	Vía de similitud (Producto biológico similar)
Documentación química, de producción y control	Solo datos comparativos	Expediente completo	Requeridos como para una nueva entidad. Expediente completo
Estudios pre clínico			Datos comparativos según enfoque caso por caso
Estudios clínicos- Fase I			Datos comparativos según enfoque caso por caso
Estudios clínicos- Fase II			Datos comparativos según enfoque caso por caso
Estudios clínicos- Fase III			Datos comparativos según enfoque caso por caso
Extrapolación de indicaciones	Sí		Posible pero con condiciones

Respecto a la aprobación de los reglamentos, el Ministerio de Salud decidió acogerse al mecanismo formal de la Comunidad Andina (CAN) para aprobar las directivas que permitan la comercialización de los biosimilares en el Perú, aplicando los artículos 11 y 19 de la Decisión 562. Estos señalan que la pre publicación de la directiva toma tres meses, mientras que la publicación del reglamento técnico y entrada en vigor deberá durar un periodo no menor de seis meses. De esta manera, se espera que los reglamentos entren en vigor a inicios del 2016.

Cabe mencionar que existe otra vía abreviada para la aprobación del reglamento de biosimilares. La vía de urgencia estipulada por el artículo 16 de la Decisión 562

permite a los países miembros asumir reglamentos técnicos por la vía de urgencia y da 12 meses después de aprobada la Ley como plazo para regularizar.

Los anteproyectos de directivas establecen los requisitos que deben presentar los solicitantes de la inscripción y reinscripción de productos biotecnológicos, y aquellos productos biológicos que opten por la ruta de la biosimilaridad, es decir aquellos productos biológicos similares de aquellas entidades cuyos ingredientes farmacéuticamente activos (IFAS) se encuentren bien definidos y caracterizados, como en el caso de proteínas terapéuticas y anticuerpos monoclonales (89). La **Figura 18** muestra el proceso para obtener la licencia de productos biotecnológicos según las directivas sanitarias propuestas por la DIGEMID.

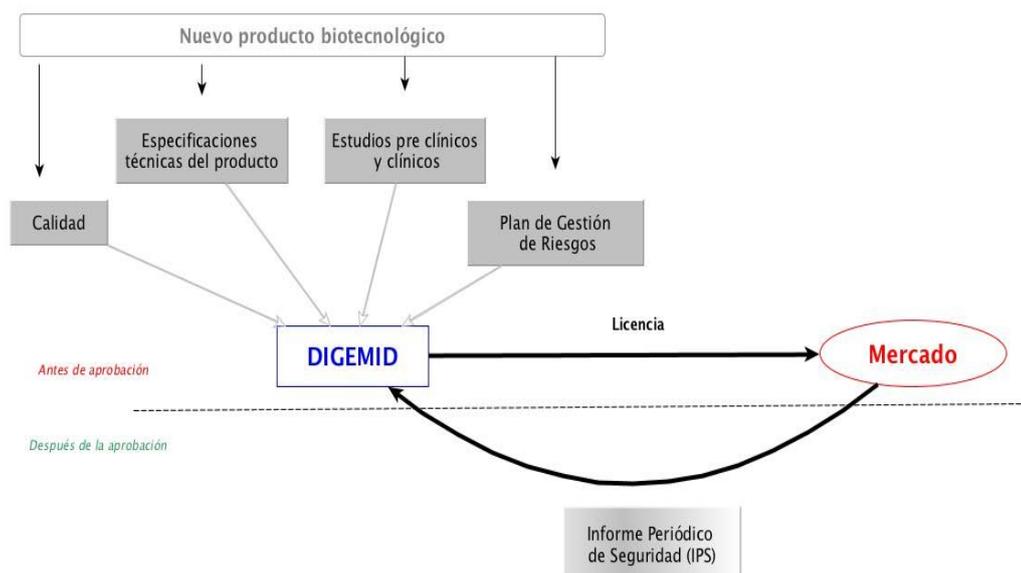


Figura 19. Producto Biotecnológicos: Procedimiento propuesto para obtener la aprobación

El procedimiento para los biosimilares sigue el enfoque escalonado; debe iniciar con la caracterización y evaluación de la calidad del producto, seguido por los

estudios pre clínicos y clínicos (**Figura 19**). De esta manera se plantea seguir un enfoque caso por caso, siendo posible la disminución en los requerimientos de datos clínicos y pre clínicos. Por otro lado, la directiva establece los criterios para la elección y requisitos del producto biológico de referencia con los que se realizará el ejercicio de comparabilidad del biosimilar (**Figura 20**).

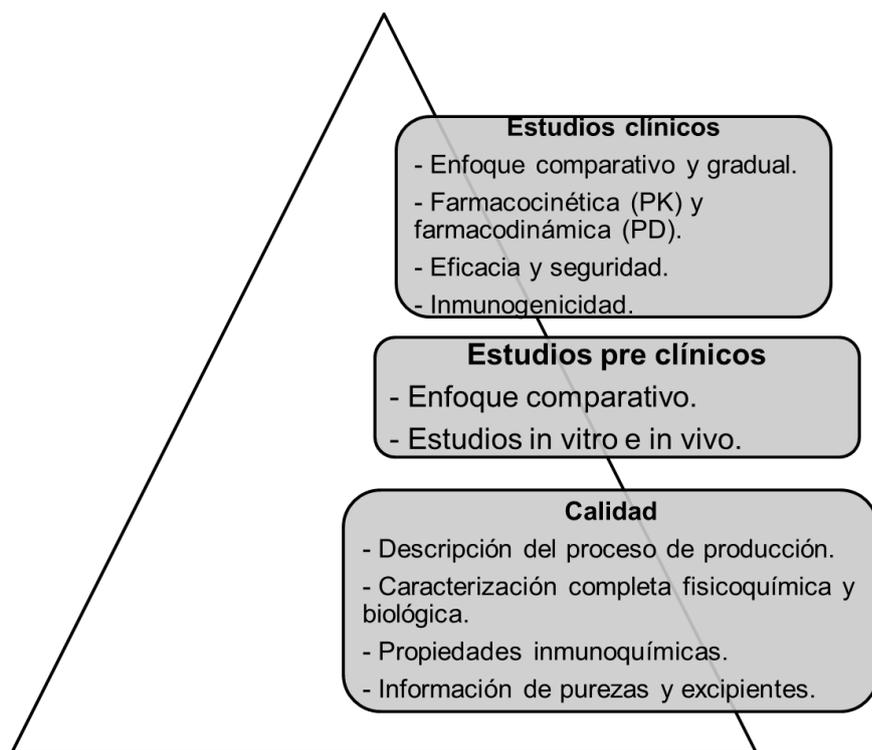


Figura 20. Enfoque escalonado para productos biológicos similares propuestos en el Anteproyecto de Directiva Sanitaria, DIGEMID

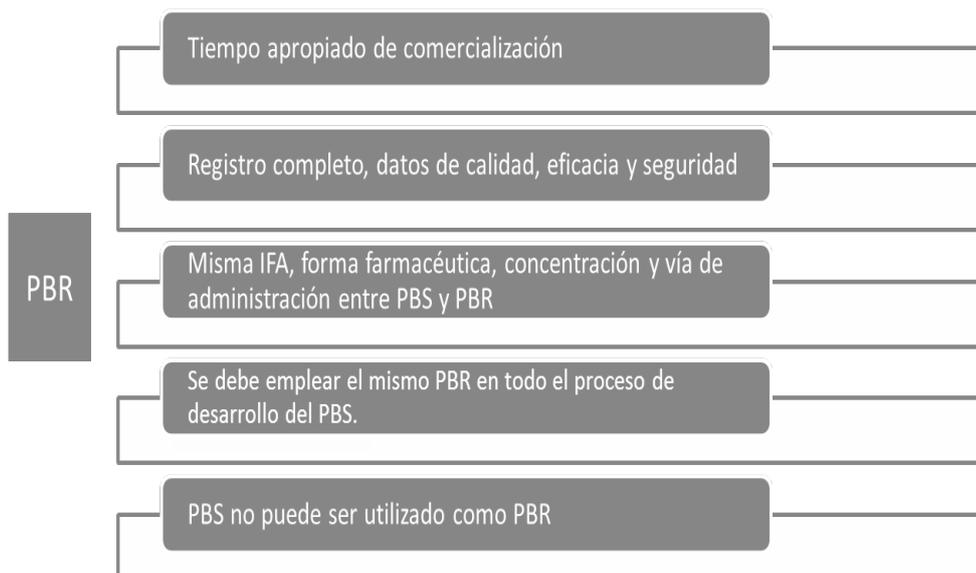


Figura 21. Requisitos para la selección de un Producto Biológico de Referencia (PBR) señalado en el Anteproyecto de Directiva Sanitaria

4.3 O.E. 3 y O.E. 4: Análisis situacional según la perspectiva de especialistas

4.3.1 Identificación de los principales actores

Se identificaron los siguientes actores presentes en el sistema, los cuales podrían intervenir sobre el desarrollo de los biosimilares en el mercado peruano.

Tabla 10. Cuadro de actores identificados

N°	Actor	Descripción
1	<p style="text-align: center;">La autoridad reguladora nacional: DIGEMID</p>	<p>La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) es la entidad responsable del registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, artículos médicos y productos sanitarios en el Perú¹¹. Entre las funciones de DIGEMID recae el “<i>establecer las normas sanitarias para la investigación, autorización, registro, producción, importación, exportación, almacenamiento, distribución, comercialización, donación, promoción, publicidad, dispensación, expendio, control y vigilancia de medicamentos...</i>”¹².</p> <p>El órgano encargado de la elaboración de las directivas regulatorias es la Dirección de Autorizaciones Sanitarias (Figura 21). Cabe resaltar que en la evaluación de los estudios clínicos también tiene injerencia el Instituto Nacional de Salud.</p>

¹¹ Según el portal web de la institución, DIGEMID es un órgano de línea del Ministerio de Salud del Perú. Declara que su misión es “garantiza el acceso y uso racional de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, eficaces, seguros y de calidad para beneficio de la población”. Véase: <http://www.digemid.minsa.gob.pe>

¹² Competencias de Digemid en relación al desarrollo de una normativa para biosimilares.

2	Sector público	<p>Instituciones del estado vinculadas a la compra, regulación u otros aspectos vinculados a los biosimilares: MINSA, ESSALUD, INDECOPI, INS.</p> <p>Otras entidades estatales: Ministerio de Economía, Ministerio de Turismo.</p>
3	Sector farmacéutico privado	<p>Empresas vinculadas al rubro de biotecnológicos y biosimilares, incluyendo empresas innovadoras e importadoras.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ALAFARPE: La Asociación Nacional de Laboratorios Farmacéuticos es una entidad de carácter gremial que representa a la industria farmacéutica. Está conformado por 20 socios de capital extranjero principalmente que comercializan productos innovadores. (90). - ADIFAN: La Asociación de Industrias Farmacéuticas Nacionales está conformada por los principales laboratorios farmacéuticos nacionales del país que producen medicamentos genéricos y productos encargados por laboratorios internacionales. - <i>Otras empresas del sector farmacéutico:</i> Empresas dedicadas al suministro y distribución de productos

		<p>farmacéuticos. En este rubro se encuentra la empresa <i>Olimed. Química Suiza, Farminustria y Albis.</i></p> <p>- Cámara de Comercio de Lima (COMSALUD).</p>
3	La academia	<p>Conformada por la comunidad científica vinculada a instituciones académicas como universidades y colegios profesionales con participación en el tema de biosimilares, como el colegio Químico Farmacéutico y colegio Médico del Perú, sociedad peruana de oncología, entre otros. Se han realizado algunos eventos orientados al tema de regulación de biosimilares mediante seminarios internacionales y conferencias.</p>
4	La sociedad civil	<p><i>MeTa Perú</i>: La Alianza para la Transparencia en Medicamentos -MeTA , es un proyecto del Departamento para el Desarrollo Internacional (DFID) del Reino Unido en coordinación con la Organización Mundial de la Salud y <i>Health Action International</i> (HAI). Busca promover la coalición entre los gobiernos, las empresas farmacéuticas y las organizaciones de la sociedad civil, con la participación de organismos internacionales¹³.</p>

¹³ Más información disponible en el portal web: <http://www.metaperu.org/index.php>

		<p><i>Esperantra</i>: Es una organización sin fines de lucro, orientada a brindar apoyo y asistencia a pacientes oncológicos¹⁴.</p> <p><i>Asociaciones de pacientes</i>: Redes de pacientes, como Asociación Peruana de Pacientes Diabéticos, asociaciones de pacientes oncológicos, entre otros.</p>
5	<p>Medios de comunicación</p>	<p>Medios de comunicación, principalmente de la prensa, que han participado medianamente en el debate en torno a la regulación de biosimilares en el Perú.</p>
6	<p>Pacientes</p>	<p>En su gran mayoría, pacientes afiliados a los seguros de salud del sistema público y privado a nivel nacional.</p>

¹⁴ Más información disponible en el portal web: <http://www.esperantra.org/>

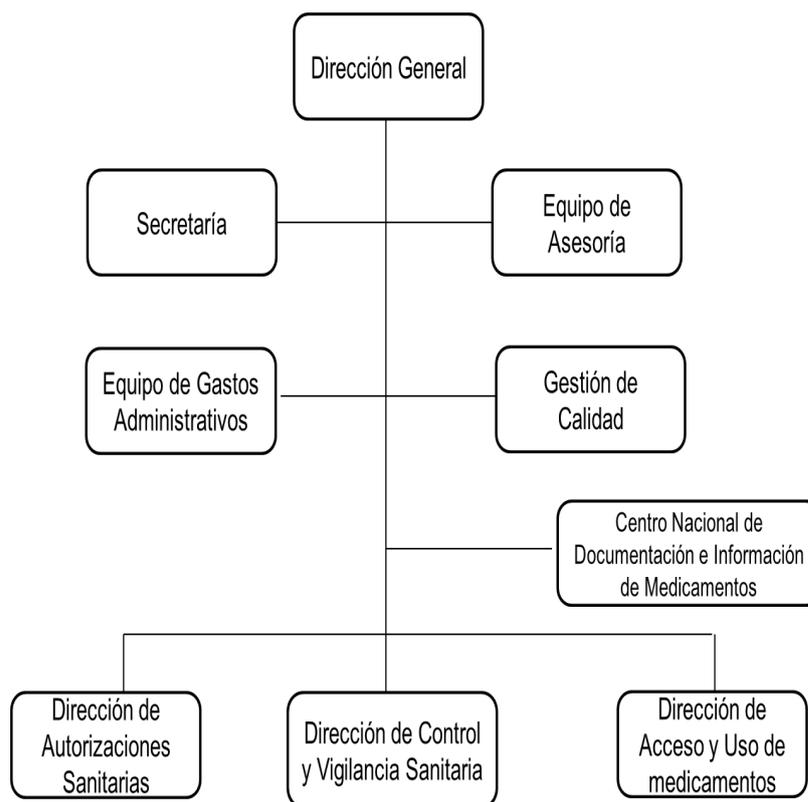


Figura 22. Organigrama de la DIGEMID

Fuente: DIGEMID

4.3.2 Análisis de los actores: Matriz de Influencia-Poder

Se entrevistó a un total ocho de especialistas en el tema los cuales pertenecían a uno de los grupos de interés vinculados al tema de estudio según el mapeo de actores (**Tabla 11**). Las entrevistas se realizaron entre el 16 de enero y el 25 de setiembre del 2015.

Tabla 11. Relación de participantes y sector al que pertenecen

Sector que representan con relación al tema de los biosimilares en el Perú	Número de participantes entrevistados
Gobierno y autoridad reguladora	3
Industria	2
Academia	2
Sociedad civil	1

Matriz Influencia-Interés

En base a la información de fuentes primarias y secundarias en el tema, se elaboró la matriz de Influencia-Interés. Se estableció el nivel de influencia y el poder de cada actor (**Tabla 12**). El nivel de influencia se definió como el poder de un grupo en afectar el éxito del tema en debate. El interés se refirió al nivel en el que el actor se ve afectado por las decisiones o éxito vinculados al tema.

Tabla 12. Influencia e Interés de los actores ante el ingreso de los biosimilares al mercado peruano

Actores	Influencia	Interés
DIGEMID	Media	Alto
ALAFARPE	Alta	Alto

Importadoras de biosimilares	Media	Alto
Sociedad Civil	Media	Medio
Pacientes	Baja	Alto
Estado peruano	Alta	Alto
Medios de comunicación	Media	Bajo

Tras ubicar a los principales actores en la matriz (**Anexo 3**), se pudo determinar el grupo (cuadrante) al que pertenecían.

- Los actores de mucho interés (El Estado Peruano, ALAFARPE- ADIFAN, DIGEMID y las empresas importadoras de biosimilares) demandarán la ejecución de un trabajo coordinado y cercano con estos actores.

- La sociedad civil peruana para el caso de biosimilares tiene mediana influencia y mediano interés. Algunas organizaciones como Meta Perú y la ONG Esperantra han tenido mayor intervención en el tema. Sin embargo, de ser fortalecida, puede, al igual que en otros países, tornarse en un actor clave para la toma de decisiones.

- Los medios de comunicación tienen un poder mediano en el tema, y un interés modesto. Son pocos los medios nacionales que cubren el tema con profundidad.

- Los pacientes, a pesar de ser actores importantes a nivel de interés por verse afectados positiva o negativamente por el ingreso de los biosimilares, tienen poca influencia en la toma de decisiones al no encontrarse debidamente organizados y representados.

4.3.3 Perspectiva de los expertos sobre las tendencias regulatorias a nivel internacional

Los entrevistados coincidieron en señalar que existe una fuerte tendencia de la industria farmacéutica en el desarrollo de medicamentos biotecnológicos, lo cual significa también un desafío para las entidades reguladoras al momento de desarrollar las normas para evaluar a los innovadores, y tras el vencimiento de las patentes, regular a las versiones similares. Si bien es cierto que las directrices elaboradas por la OMS y la EMA han servido como punto de partida para el desarrollo de normativas locales, de acuerdo con lo expresado por los entrevistados, existe un debate internacional sobre el nivel de exigencias que se debe solicitar a un producto biosimilar para obtener la autorización de la entidad reguladora nacional. Existe un cuestionamiento sobre el nivel de requisitos que deben ser considerados en la regulación de un biosimilar. Al respecto, se identificaron los siguientes comentarios:

“...la propia OMS recomendó estándares de regulación para biosimilares que después han sido muy cuestionados por los países porque eran estándares bastantes altos... que se convertían en barreras de ingreso al mercado de los biosimilares.”

“La OMS tenía un cuestionamiento porque habían establecido reglas hace algunos años atrás con exigencias aparentemente elevadas que si bien es cierto se cautela la efectividad y la eficacia de un nuevo producto, esto impactaba en el acceso.”

“...hay discusión y un debate entre seguridad y eficacia versus acceso que para mí no es un debate sino que debería haber una concordancia y poner candados básicos y promover el acceso y la competencia.”

Además, existió un amplio consenso por parte de los entrevistados en señalar que la reducción de requisitos para ciertas moléculas biotecnológicas más sencillas, especialmente a nivel de los ensayos pre clínicos y clínicos, es un punto crítico que podría contribuir en la reducción de costos de los biosimilares y facilitaría el acceso a este tipo de terapias, lo cual sería posible debido a la reducción de los costos derivados de los estudios pre clínicos y clínicos. Sin embargo, se recalcó que no se debe descuidar la evaluación de la eficacia y seguridad ni desplazar mecanismos de farmacovigilancia, especialmente en moléculas de mayor complejidad.

“Entonces cada vez se ve en el caso de insulina que no serían necesarios muchos estudios clínicos, sino a lo mejor en muchos casos solo comparabilidad en calidad (...) entonces eso va a reducir los costos de las insulinas mucho más. Así como la ciencia va avanzado, la regulación se da cuenta que no son necesarios tantos estudios para probar un biosimilar.”

“... en algunos casos para moléculas pequeñas o muy bien caracterizadas como la insulina ya se está viendo, y las últimas guías señalan, que en muchos de los casos no habría necesidad de estudios clínicos, solo comparabilidad en calidad.”

“... incluso la propia FDA para moléculas antiguas como la enoxaparina la trataban como un producto farmacéutico, por tanto había una vía más sencilla para poder seleccionar un producto de ese tipo en comparación a

productos más complejos y de mayor tamaño que requieren mucha más seguridad (sic) en temas regulatorios, yo estoy de acuerdo con esas exigencias, debería haber un nivel de graduación.”

En este punto, se señala que los estudios para la caracterización fisicoquímica de la molécula cobran una mayor relevancia. Los estudios de calidad de una molécula respecto a su contraparte innovadora resultan cruciales para determinar la complejidad y extensión de los estudios de eficacia y seguridad que serán requeridos posteriormente. La caracterización exhaustiva de la calidad del biosimilar resulta determinante para sustentar cualquier disminución en la cantidad de requisitos necesarios para obtener la aprobación del producto.

“...en un biosimilar la tu parte de calidad debe ser la parte que esté más completa. Si tú has visto que la parte de calidad está completa, entonces definitivamente ahí tienes un gran avance. En la parte de calidad se exige un poco más. Se dice, te voy a exigir comparabilidad. Por eso es que los ensayos clínicos y pre clínicos disminuyen.”

Por otro lado, se reconoce el planteamiento de Colombia en la regulación de biosimilares mediante una tercera vía abreviada. La propuesta colombiana consiste en disminuir el *dossier* de estudios pre clínicos y clínicos para moléculas ya aprobadas en sistemas de alta vigilancia sanitarias. Sin embargo, esta propuesta es aún tomada con cautela y se resalta que su desempeño debe ser observado acuciosamente.

“En Colombia a mi juicio y me puedo equivocar, la tercera vía es una vía muy osada en usar información del otro para yo luego autorizarme para el

mercado. Según mi criterio es una guía que debe ser seguida, pero se parte de la premisa que es una corriente mundial. Porque así como hay una corriente más conservadora, más cautelosa en regular estos productos, hay otra corriente más pro-acceso, un poco más agresiva, más abierta.”

4.3.4 Barreras en torno a los biosimilares en el Perú

4.3.4.1 Debilidades en el sistema regulatorio peruano

Como se desarrolló en la sección anterior, la regulación de biotecnológicos y biosimilares en el Perú ha seguido un curso irregular. Hasta la fecha no se han aprobado las directivas sanitarias que regulen la inscripción y reinscripción de estos productos, por lo que los productos biotecnológicos innovadores y aquellos de copia (biosimilares) acreedores de la licencia de comercialización en el Perú han seguido un proceso carente de los estándares recomendados por las autoridades de alta vigilancia sanitaria. La aprobación de un documento oficial que establezca los parámetros para la aprobación y aseguramiento de la calidad de biotecnológicos y biosimilares es reconocido como un asunto clave que debe ser inmediatamente solucionado. Al respecto, los entrevistados reconocen que la propuesta de Directivas Sanitarias para biotecnológicos y biosimilares pre publicadas por la DIGEMID han sido elaboradas acorde a los estándares planteados por las principales autoridades sanitarias internacionales.

Sin embargo, el retraso de la promulgación del reglamento para biotecnológicos y biosimilares se atribuye a diversos factores, que incluyen la falta de capacidad directiva y barreras a nivel político, problemas técnicos dentro de la entidad

reguladora, trabas administrativas en el sistema y falta de consenso y trabajo coordinado y acuerdo común entre las partes interesadas.

“El Perú empezó a hacer una regulación para biotecnológicos innovadores y biosimilares. Lo que pasa ahora es que hace casi dos años empezó a hacerse la reglamentación de los biotecnológicos innovadores. Ha sido publicado dos o tres veces y hasta el momento se sigue corrigiendo, pre publicado. Ahí hay mucha lentitud en la toma de decisiones. Porque en realidad es toma de decisión.”

“La directiva no puede ser promulgada hasta que verdaderamente las asociaciones, en este caso ALAFARPE que es la asociación de laboratorios transnacionales, ADIFAN que es la asociación de laboratorios nacionales, la cámara de comercio que es la agrupación de todas las empresas en general, tanto laboratorios, distribuidores e importadores... se pongan de acuerdo en el borrador que nos han enviado nuestras autoridades y hay muchas deficiencias.”

“El documento actual está bien, solo que ha tenido que esperar para recibir opiniones (...) la industria tiene dos posturas: los extranjeros que quieren que las exigencias que sean a full y más de la cuenta porque no quieren competencia y otro grupo nacional y latinoamericano que quieren que sea lo más laxo que se pueda. En ese sentido el regulador es quien tiene que poner el nivel, el equilibrio.”

4.3.4.2 Capacidades institucionales

Adicionalmente se mencionaron las deficiencias estructurales de la DIGEMID para ejecutar la regulación una vez aprobadas las directivas. Al respecto, se señala que existen anomalías en el procedimiento para la evaluación de los expedientes, porque tanto la DIGEMID como el Instituto Nacional de Salud (INS) tienen injerencia en la evaluación de expedientes. El INS está encargado de aprobar los ensayos de fase 1 y 2, y la otra parte de la evaluación es realizada por el DIGEMID. Al respecto, se recalcó:

“Cómo es que la entidad reguladora va a conocer los estudios, cómo se llevaron a cabo e hicieron, sino los está viendo de cerca, si no los está viendo. Y al final la DIGEMID muchas veces rechaza lo que hizo el INS, y ese know how que debería tener la DIGEMID, lo tiene parte la DIGEMID, parte el INS. Está dividido y fraccionado.”

Por otro lado, se resaltó la necesidad de trabajar para la aplicabilidad de las normas de Productos Biotecnológicos y Productos Biosimilares en el Perú, así como la necesidad de contar con recursos humanos capacitados en el diseño de normativas y evaluación de expedientes en el tema de biotecnológicos y biosimilares.

“Hay un tema que es básico la necesidad de prepararnos como país para ejecutar esa regulación porque no es el tema de que se tenga el papelito ya firmado por el presidente, sino cómo los técnicos hacen realidad esa regulación y ese es el gran tema.”

4.3.4.3 Aspectos éticos

A consecuencia del retraso en la aprobación de una normativa sólida que regule el cumplimiento de los requisitos sobre la calidad, eficacia y seguridad de los biosimilares, el gremio conformado por transnacionales extranjeras, ALAFARPE interpuso un recurso legal a fin de impedir la inscripción de nuevos productos biosimilares ante la DIGEMID¹⁵ (**Figura 23**). Al respecto, el entrevistado perteneciente a este gremio manifestó:

“ALAFARPE decidió anteponer ante DIGEMID una medida cautelar con dos fines, uno es frenar, evitar que en el mercado existan productos que no se hayan comprobado su eficacia, calidad y seguridad; y dos, que la autoridad decida de una vez sacar un reglamento que regule a todos esos productos que existen en el mercado”.

La medida cautelar solicitada por ALAFARPE y posteriormente aceptada por el Poder Judicial es catalogado como un proceso de judicialización de la salud que refleja una disputa por asegurar los intereses de esta parte, lo cual perjudica al sistema de salud nacional:

“En el tema de biosimilares ahorita hay toda una polémica porque las empresas innovadoras han puesto varias medidas judiciales contra los biosimilares (...) o sea han hecho que un juez prohíba la comercialización de biosimilares, so pretexto que al no haber una regulación todavía

¹⁵ ALAFARPE interpuso un recurso de amparo ante el Poder Judicial a fin de impedir el ingreso de biosimilares al mercado peruano, argumentando que ante la ausencia de estándares sanitarios adecuados, los biosimilares aprobados podrían representar un riesgo significativo para la salud de la población. El 19 de mayo del 2014, la jueza Malbina Saldaña del Séptimo Juzgado Constitucional de Lima aceptó el pedido del gremio farmacéutico. La Digemid fue impedida de responder a las solicitudes de biosimilares, que deben recibir el registro sanitario antes de ser importadas al Perú.

aprobada específica para biosimilares no se puede garantizar la calidad de los biosimilares. Este es un tema de mucha controversia.”

Por lo tanto, estas acciones son consideradas como acciones para bloquear a los competidores, declarando criterios asimétricos para la evaluación de biológicos innovadores y las versiones biosimilares.

“Las transnacionales sacaron una medida cautelar para que solamente no se registren los biosimilares, pero para que sí se registren los biotecnológicos innovadores. Entonces yo les decía abiertamente: “pero por favor, ustedes tampoco están presentando la información”. Si ustedes tampoco están presentando la información por qué bloquean a los otros... esto afecta fuertemente al sistema de salud.”

15 del Código Procesal Constitucional: **CONCEDASE la medida cautelar** solicitada, en consecuencia NOTIFIQUESE a Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (en adelante DIGEMID), Ministerio de Salud, procuraduría Pública del Ministerio de salud a fin de que DIGEMID se abstenga de inscribir en los Registros Sanitarios, medicamentos similares o biosimilares, que no acrediten calidad, seguridad y eficacia, de acuerdo con los criterios y recomendaciones de la Organización Mundial de La Salud, y el avance de la ciencia; y que no acrediten mediante estudios pre-clínicos, clínicos y de comparabilidad, tener alta similitud con el producto biológico de referencia. Para el cumplimiento del presente mandato deberá el especialista legal apersonarse a NOTIFICAR a la DIRECCION GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS DIGEMID, MINISTERIO DE SALUD y al señor PROCURADOR encargado de los Asuntos Judiciales del Ministerio de Salud,

Figura 23. Fallo a favor de la acción de amparo presentada por ALAFARPE

4.3.4.4 La deficiente capacidad científica y tecnológica del país

Un punto abordado por los participantes fue la limitada capacidad científica y tecnológica de la industria farmacéutica peruana para realizar actividades de Investigación y Desarrollo destinadas a la producción de biofármacos y biosimilares. Se mencionó la carencia de políticas o iniciativas específicas a nivel público que promuevan el desarrollo de este sector en el Perú. Solo se hizo referencia a la producción de algunos biológicos, como vacunas y sueros antiloxoscélicos y antiponzoñosos, elaborados por el INS¹⁶. Asimismo se reconoce

¹⁶ El Centro Nacional de Productos Biológicos (CNPB) es un órgano de línea del Instituto Nacional de Salud,

que parte de la problemática puede atribuirse al débil vínculo existente entre la academia, la industria y el estado, siendo esto un reflejo de la situación de la ciencia y tecnología en el Perú

“No existen en el Perú iniciativas para el desarrollo de biosimilares. Lamentablemente no existe una mirada para poder potenciar este factor y hacer frente. No existe la mirada ni el interés, diría yo. Entonces ese es un problema serio.”

“Ese es un problema del país y es una gran preocupación mía. El Perú ha abandonado totalmente a su industria, no solo en el campo de la farmacéutica. No hay investigación, no hay innovación en el Perú y ese es un problema serio como país.”

Se señaló la importancia de tener una visión a largo plazo para fomentar el desarrollo de los biosimilares en el país debido a los beneficios que estos podrían significar. Al respecto, se señaló que entre alguna de los mecanismos viables para alcanzar este objetivo se encuentran las alianzas público-privadas.

“Yo creo que se deberían promover alianzas público-privadas.... De hecho hay interés porque esto permitiría bajar costos, evitar monopolios que aumentan los costos, generar capacidades de personas para poder saber cómo caracterizar, como producir el principio activo, o el todo el tema de

Encargado de la investigación y producción de productos biológicos. Provee servicios para la prevención, tratamiento y diagnóstico de enfermedades de importancia en salud pública humana y veterinaria del país. sueros hiperinmunes, para el tratamiento de accidentes ocasionados por mordeduras de serpientes y arañas ponzoñosas. Para tal fin cuenta con un área de animales venenosos, caballeriza y un moderno laboratorio. Entre los productos desarrollados se encuentran: Sueros hiperinmunes, vacuna antirrábica, antígenos bacterianos para el diagnóstico de Brucelosis, salmonelosis, entre otros.

la producción, de la extracción y de todo lo que significa producir un producto biológico.

“Si nosotros quisiéramos producir biosimilares se necesita una inversión en tecnología y recursos humanos que es una inversión importante. Para una alianza público-privada se debería evaluar la factibilidad económica a fin de decidir a qué mercado vamos a atender”.

Sin embargo, se reconoce que existe un largo camino por recorrer, no solo a nivel de capacidades científicas y tecnológicas, sino que es necesario solucionar las trabas, principalmente a nivel político, regulatorio y administrativo para lograr el desarrollo de los biofármacos y biosimilares en el país.

“Los encargados de esto tienen que ser varios actores porque también hay muchas trabas legales al nivel del ministerio de economía y finanzas que impiden hacer algunas cosas, y la misma investigación en el sector público es complicada y no es ágil, es muy burocrática.”

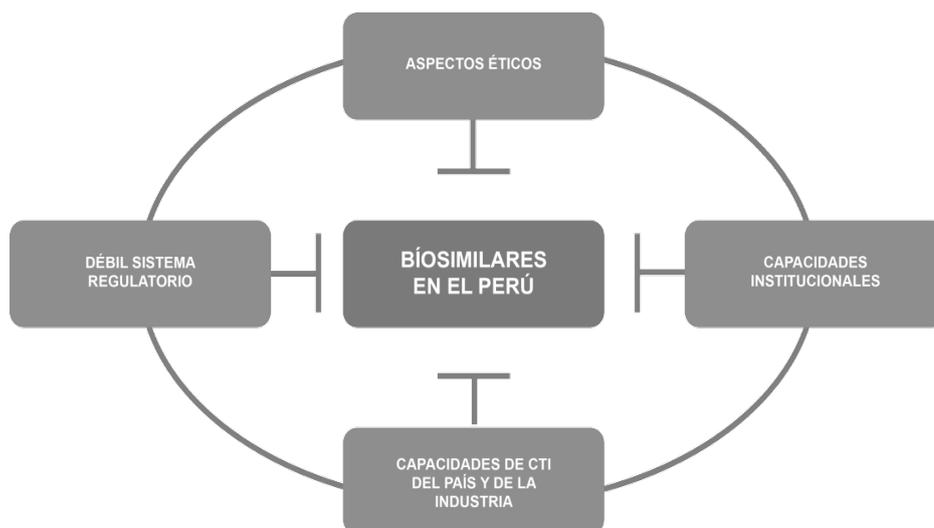


Figura 24. Barreras identificadas en torno al desarrollo de los biosimilares en el Perú

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo principal evaluar las principales características de la situación de los biosimilares en el Perú a partir de la descripción y sistematización de información existente en el tema, así como la generación de datos cualitativos provenientes de las perspectivas de expertos en el tema. Los resultados obtenidos permiten tener un panorama claro de la coyuntura actual de los biosimilares en el Perú, además se identificaron las barreras que deben ser evaluadas a fin de generar las estrategias pertinentes para procurar el desarrollo de este sector en nuestro país.

Los resultados sobre la situación económica del gasto en medicamentos en el Perú, centrándose en las terapias biotecnológicas, revelan la urgente necesidad de fomentar la apertura del mercado a medicamentos más accesibles, costo-efectivos y que atiendan a las prioridades de la salud pública. Los datos mostrados indican que en el Perú, al igual que en todo el mundo, el gasto en medicamento, que es uno de los principales componentes del gasto en salud, está incrementando cada año (91). Se evidenció que el gasto del Seguro Social de Salud (EsSalud) ha incrementado aceleradamente en los últimos años, pasando de 426 millones de soles a 778 millones de soles destinados al gasto en medicamentos en solo 8 años. Pese a que el número de aportantes ha incrementado en los últimos años, no así el nivel de aportes de los asegurados; es decir, pese a que la demanda aumenta aceleradamente, los fondos del seguro no crecen en la misma proporción. Esto deja entrever la frágil situación del sistema frente el desbalance entre los ingresos y

gastos, situación que podría agravarse de aumentar la demanda en terapias de alto costo como los biotecnológicos para enfermedades oncológicas.

Con relación a los medicamentos adquiridos por el Estado, las cifras reportadas indican que los medicamentos biotecnológicos son responsables de una gran parte del gasto en salud. Como se menciona en este estudio, en el año 2013, tres anticuerpos monoclonales representaron una suma mayor a 51 millones de soles al estado peruano, siendo el Estado el mayor comprador de estos medicamentos en el Perú. En EsSalud, responsable de la compra del 75% de medicamentos oncológicos en el Perú, la adquisición del trastuzumab en 2013 implicó más de 30 millones de soles, suponiendo un 35% de su presupuesto para adquirir medicamentos oncológicos(92). Según estimaciones, si el precio de costo de un vial de 440 mg de trastuzumab es de S/. 6,424.29 y el costo del tratamiento por paciente equivale a S/. 78,540.00, este sería el precio por pagar por una sobrevivida de entre 3.7 y 8 meses; es decir, entre S/. 9,350 y S/. 21,227 por cada mes de vida ganado(93).

El gasto en biotecnológicos del sistema de salud peruano es comparable al de otros países de la región. Por mencionar, en Colombia, que al igual que el Perú está implementando programas para incrementar la cobertura universal y servicios de salud, 3 de los 10 medicamentos más vendidos son biológicos y 8 de los medicamentos con mayor recobro pertenecen a este rubro (94). Por otro lado en Brasil, un país en el que las importaciones de biológicos incrementaron un 13000% durante el 2013, los biológicos representan el 51% del presupuesto del Ministerio de Salud, pese a que conforman el 12% de los medicamentos distribuidos por el Sistema de Salud (95). En el caso peruano, los elevados precios de los biotecnológicos, en un mercado desregulado y en donde la oferta está libre de

competencia, pone en riesgo el funcionamiento y la estabilidad financiera del sistema de salud. Esto es también mencionado por Salazar (2014), quien señala que considerando el crecimiento poblacional, el aumento de las enfermedades crónicas y degenerativas, el tratamiento de enfermedades de alto costo sanitario, el incremento de la oferta asistencial, la ampliación de la cobertura de enfermedades del seguro integral de salud, entre otros, el incremento del gasto en medicamentos podría superar el 10% anual. Y para el 2020, el gasto podría bordear los 4,000 millones de nuevos soles (96).

Existiendo una creciente presión en el abastecimiento de medicinas, encontrar opciones de mayor costo efectividad es uno de los temas más considerados en el diseño de políticas públicas de salud. Se han llevado a cabo estudios, como los descritos en el desarrollo teórico de este trabajo, que señalan que la introducción de biosimilares tiene un impacto importante en la reducción de precios de los medicamentos biotecnológicos, y por ende, un efecto sobre la disminución de costos (75,76). Como ejemplo, en el 2014 se publicó un estudio que analizaba el efecto de la introducción del biosimilar de Infliximab en seis países europeos bajo 2 escenarios diferentes. La investigación demostró que la introducción de este biosimilar atenuaría los gastos en medicamentos en los seis países. Se estimó que de emplearse el presupuesto ahorrado tras el ingreso del biosimilar, entre 1200 y 1800 pacientes adicionales podrían recibir terapia en los seis países dentro de tres años (97).

Se ha señalado que los biosimilares contribuyen a la regulación de precios al ingresar al mercado. Un estudio elaborado por la Fundación para la Educación Superior y el Desarrollo (Fedesarrollo) sobre los biotecnológicos y su impacto en

el sistema de salud colombiano, concluyó que los precios de los medicamentos biotecnológicos con un competidor tienden a disminuir o, cuando menos, igualar al promedio internacional, los precios de estos productos. A partir de este análisis el estudio concluye que es importante que el gobierno promueva la competencia de medicamentos biotecnológicos cuyos precios son considerablemente elevados (98), Se espera el impacto económico del ingreso de competidores (biosimilares) para los medicamentos biotecnológicos en el Perú tenga los mismos resultados que en los casos revisados. Un antecedente es el oncológico Mabthera del laboratorio Roche. La compañía farmacéutica redujo drásticamente su precio (de S/.5 mil a S/.2.500 por dosis) tras la llegada de su competidor Reditux en el 2008 (99). Bajo este panorama, es necesario facilitar el ingreso de nuevos oferentes de productos biotecnológicos al mercado nacional.

Por otro lado, de los medicamentos biotecnológicos presentes en el mercado peruano (entre estos: Mabthera, Herceptin, Avastin, Sunitib -para el cáncer- y Humira y Enbrel- para la artritis), solo Sunitib goza de patente en nuestro país. El resto de biológicos no ha inscrito su patente en el país, lo que permitiría la comercialización de biosimilares que demuestren su calidad, eficacia y seguridad (92). Para regular el ingreso de competidores que garanticen los criterios mencionados, el Perú debe contar con un marco legislativo e institucional bien constituidos.

La legislación de los medicamentos biotecnológicos no puede seguir el mismo camino que los medicamentos de síntesis química, sin embargo en el Perú, antes del 2009 existía la misma normatividad para ambos productos. Ciertamente, los aspectos específicos para la regulación de los biológicos y los medicamentos

tradicionales aparecen de manera más explícita en el D.S. 016-2011-SA. Sin embargo, las directivas específicas que deben delimitar los requisitos de calidad, seguridad y eficacia para estos productos aún no han sido aprobadas. Hasta la fecha el borrador desarrollado por DIGEMID continúa en espera de su aprobación oficial. Esto ha generado una serie de problema a la autoridad reguladora, la DIGEMID, que ha registrado productos biotecnológicos y versiones similares (no definidos como biosimilares *sensu stricto*), sin considerar el enfoque de comparabilidad sugerido por las agencias de alta vigilancia sanitaria. Según la DIGEMID, el 38% de los productos biotecnológicos existentes en el mercado peruano serían biosimilares, los cuales han recibido aprobación sin los criterios adecuados. Dado el eminente incremento de los productos competidores tras el vencimiento de las patentes de biotecnológicos, es urgente contar con una regulación propicia que estipule los requisitos de rigor para asegurar la salud de la población y monitorear los efectos de los fármacos, sin constituirse en una barrera para la competencia y retrasar la innovación. Por lo tanto, las directrices deben atender a dos demandas: (i) garantizar el ingreso de medicamentos de alta calidad, seguros y eficaces y (ii) emplear mecanismos abreviados de aprobación que contribuyan con la entrada de competidores al mercado y, por ende, con la disminución de precios.

Actualmente no existe un sistema mundial homogéneo para la regulación de biosimilares, ni tampoco un sistema de farmacovigilancia para establecer sus resultados y efectos cuando salen a la venta. Como se mencionó en la revisión teórica de este trabajo, el marco general empleado es el enfoque de comparabilidad paso a paso, caracterizando el producto biosimilar y de referencia a nivel de propiedades fisicoquímicas, en el cual la realización de ensayos clínicos para

determinar la comparabilidad del rendimiento y seguridad es importante en estos medicamentos.

Si bien es cierto que las nuevas directivas propuestas se acogen a estos parámetros, existen debates vigentes en la regulación de biotecnológicos y biosimilares que deben ser considerados en la implementación y futuras actualizaciones de las normativas. Uno de los debates más difundidos es sobre la intercambiabilidad y sustitución de los biosimilares¹⁷. El verdadero potencial de un biosimilar se haría posible sólo cuando este alcance el estado de intercambiabilidad; por lo que la sustitución automática del producto de referencia puede impactar positivamente en el proceso de absorción de los biosimilares, además de otros beneficios (100). Sin embargo es necesario tener consideraciones sobre la inmunogenicidad de estos productos caso a caso. Los criterios sobre la intercambiabilidad no son homogéneos, sino que varían según las distintas autoridades reguladoras nacionales; existiendo posturas como la sustitución bajo ciertas condiciones en Francia hasta la prohibición de sustitución para biológicos en varios países de Europa (52,101). Otros temas importantes corresponden a la extrapolación de indicaciones para biosimilares (el debate es mayor en torno a los anticuerpos monoclonales), así como aspectos relacionados a la nomenclatura y etiquetado de los mismos¹⁸(52,102).

¹⁷ Se deben diferenciar las siguientes definiciones: (i) Intercambiabilidad a nivel poblacional, en el que dos productos pueden ser usados en la misma población para el tratamiento de una misma condición; (ii) intercambiabilidad a nivel individual, lo cual significa que para un paciente, el producto puede ser alternado o cambiado. La intercambiabilidad a nivel individual es un requisito para la sustitución.

¹⁸ Recientemente la FDA emitió un borrador sobre la nomenclatura de biológicos (*Naming Nonproprietary Biologics*, en inglés). El documento se encuentra disponible en: <https://www.federalregister.gov/articles/2015/08/28/2015-21383/nonproprietary-naming-of-biological-products-draft-guidance-for-industry-availability>

Con respecto a la extensión de los estudios clínicos, se espera que los avances científicos permitan la demostración de la intercambiabilidad de biosimilares a través de análisis estructurales (denominados *fingerprinting* por la FDA), lo cual contribuirá a la reducción del empleo de datos tales como los estudios clínicos (103,104). La caracterización y obtención de un completo perfil de los biosimilares sirven como base para demostrar la similitud con el producto de referencia; incluso para los anticuerpos monoclonales, la caracterización a gran detalle es posible mediante el uso de un amplio conjunto de tecnologías (105,106).

El estudio arroja importantes resultados sobre la situación de los biosimilares bajo la mirada de expertos pertenecientes a los grupos de interés mapeados. El análisis de las opiniones recopiladas permitió identificar las problemáticas y barreras existentes en el sistema. En el estudio se determinaron cuatro barreras importantes en torno a los biosimilares en el Perú. El estudio no está diseñado para identificar barreras de entrada en el mercado, sino que es una aproximación a las barreras existentes en el sistema que han incidido y/o pueden incidir en el desarrollo de los biosimilares en el mercado peruano.

Como primera barrera identificada, y tal vez una de los más relevantes, aparece la debilidad del sistema regulatorio sanitario peruano. Este punto aborda las limitaciones del sistema regulatorio de medicamentos, existiendo demoras en la generación de las normativas para biosimilares. Conforme al artículo 107 del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (D.S. 016-2011-SA), aprobado en el 2011, la DIGEMID es la institución responsable de emitir las directivas específicas con los requisitos de calidad, estudios preclínicos y clínicos

de los productos biosimilares. Pasados cuatro años, estas normas aún no son publicadas oficialmente. Se identificaron otras falencias como la lentitud en la toma de decisiones y la existencia de trabas nivel administrativo que han impedido llevar adelante la aprobación e implementación las directivas sanitarias y documentos como el TUPA.

La segunda barrera identificada se relaciona a las limitaciones dentro de la DIGEMID. Se cuestionan las capacidades de la autoridad nacional a nivel de autonomía en la toma de decisiones, cuadros profesionales capacitados y tecnología pertinente para generar un sistema que asegure la calidad y farmacovigilancia en el sistema. Existe la urgencia de contar con recursos humanos capacitados en el diseño de normativas y evaluación de expedientes para la entrega de registros sanitarios a biotecnológicos y biosimilares.

En los últimos meses se ha levantado un nuevo tema sobre la protección de los datos de prueba de los productos biotecnológicos tras la firma del Acuerdo de Asociación Trans Pacífico (TPP por sus siglas en inglés). Este tratado de libre comercio para la región Asia Pacífico (con negociaciones entre Estados Unidos, Australia, Brunei Darussalam, Chile, México, Malasia, Nueva Zelanda, Perú, Singapur, Vietnam, Canadá y Japón), ha levantado un debate sobre si la protección de datos de prueba para productos biológicos (que a partir de la firma consistiría en un periodo de 5 años) perjudicaría el ingreso de los biosimilares al mercado nacional. Sin embargo y más allá de las implicancias del tratado, si el Estado quiere asegurar y promover el ingreso de medicamentos biosimilares y atraer nuevos productos para fomentar la competencia, es necesario que primero se trabaje en el fortalecimiento de la entidad reguladora.

Recientemente se han registrado enfrentamientos entre algunos grupos de interés o *stakeholders*, debido, en parte a las debilidades dentro del sistema regulatorio y la existencia de un sistema parcialmente desregulado. Estos problemas conforman una barrera relacionada a problemas éticos dentro del sistema. Se mencionó por ejemplo, el caso de la acción de amparo de ALAFARPE contra la DIGEMID, lo cual ha sido considerado como una medida que pretende judicializar la salud. Existen antecedentes en el mercado nacional que han enfrentado a los innovadores y los importadores de “biosimilares” en el Perú. En marzo de este año, un biosimilar del Bortezomib, indicado para la artritis reumatoide, ganó una licitación del Fospoli al ofrecer un precio menor que el laboratorio Johnson & Johnson, productor de su par biológico. El laboratorio estadounidense interpuso una medida cautelar (Expediente: 03226-2014) contra la inscripción de este biosimilar por parte de la empresa Roemmers (Argentina) con el mismo argumento que el de la presentada por la ALAFARPE. Al igual que en el recurso de amparo revisado en el estudio, el juez otorgó la medida cautelar y el mismo juzgado amplió esta medida contra las empresas *Seven Pharma SAC* y *MC Globe Incorporate* (India), que también habían inscrito en el registro de la DIGEMID biosimilares del producto de Johnson & Johnson (92). Los conflictos entre *stakeholders* pueden perjudicar la correcta adopción de los biosimilares. Por ello, un enfoque transparente que incluya la participación activa de los *stakeholders* en el proceso de creación de la regulación es un tema importante para asegurar la aceptación de esa regulación por el usuario final y fortalecer la confianza con la entidad reguladora. En ese sentido, es necesario mantener el diálogo entre las partes, y por ende se requiere que el regulador mantenga su rol de mediador entre el gobierno, la industria y el público (107).

Finalmente, el estudio identificó una barrera vinculada al desarrollo de la Ciencia y Tecnología en el país. En este caso, los participantes señalaron que no existe un interés serio a nivel de Estado que procure fortalecer la actividad de la industria para actividades de I+D en productos biotecnológicos y productos biosimilares. Países como Brasil y Argentina han implementado políticas para elevar la competitividad del sector y a la vez atender a las demandas de la población. En el caso de Brasil, las alianzas público privadas son una estrategia considerada exitosa para fomentar la transferencia tecnológica y desarrollo de biológicos (79).

Es necesario evaluar las políticas para el desarrollo de la industria farmacéutica nacional, incluyendo mejorar la articulación entre el estado, la academia y la industria. En el Perú la industria farmacéutica no recibe impuestos ni subsidios excepcionales que no estén considerados de manera similar en otras industrias. La Ley 27450 incluye la exoneración de algunos impuestos para medicamentos oncológicos y el SIDA (108). Se debe considerar la importancia de incluir incentivos para el desarrollo productivo de fármacos biotecnológicos y biosimilares debido a las tendencias del mercado y los beneficios que significarían para la industria.

Los hallazgos de la investigación sobre la situación de los biosimilares en el Perú han permitido plantear un enfoque para el aprovechamiento de los biosimilares, que tiene como base la existencia de una visión de país sobre lo que se quiere alcanzar y qué impacto se desea obtener. Como parte de esta aproximación, es necesario el análisis continuo de las barreras identificadas y de las tendencias sobre la evolución del mercado y la regulación de biológicos. Todo esto conlleva al diseño de

estrategias específicas que, de ser implementadas contribuirán con el óptimo desarrollo del sector y que lograrán atender a las necesidades del país (**Figura 25**).

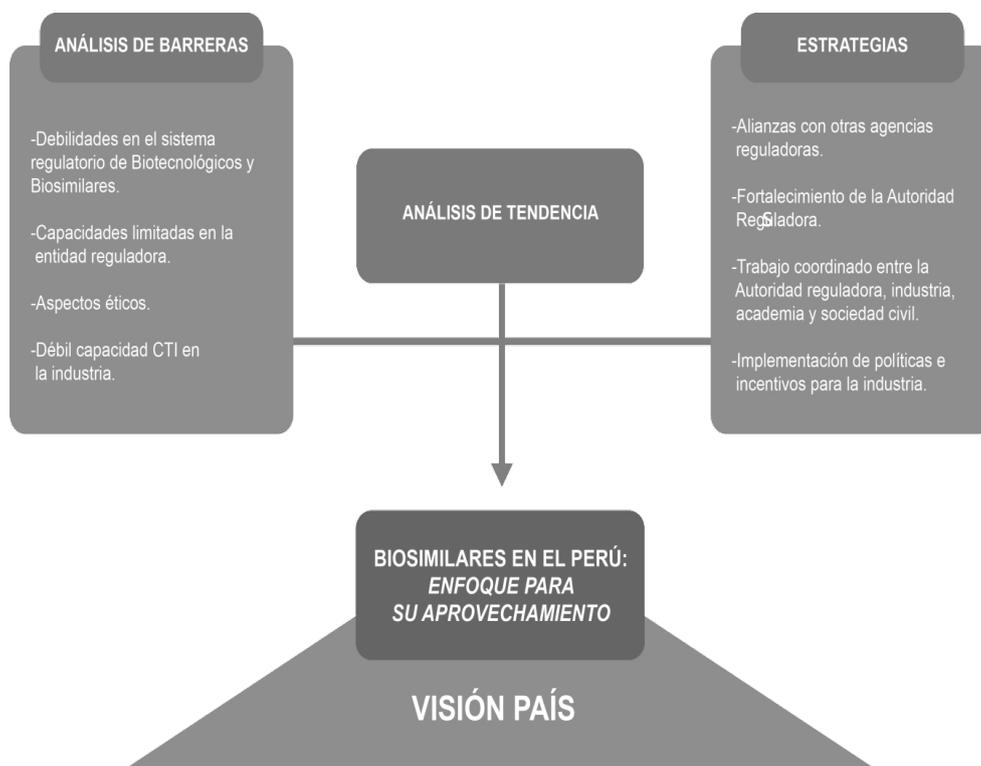


Figura 25. Enfoque propuesto para el desarrollo de los biosimilares en el Perú

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En base a los resultados obtenidos en el presente trabajo y a la literatura revisada,

se pueden enunciar las siguientes conclusiones:

- Existe evidencia sobre cómo el elevado valor de los medicamentos biotecnológicos significa una amenaza para las finanzas del sector salud. Puesto que el gobierno no puede intervenir en el control de los precios de los medicamentos, es pertinente que se trabaje en diversificar la oferta de productos biotecnológicos existentes en el mercado a fin de procurar la reducción de precios debido a la competencia. También es necesario trabajar en la actualización y sistematización rigurosa de la información concerniente a los precios y costos de medicamentos. Esto puede ser un buen respaldo para la generación de políticas de salud basadas en evidencia.
- La evolución de la regulación peruana ha sufrido adaptaciones a fin de incorporar los criterios adecuados la aprobación de biotecnológicos y biosimilares. Urge implementar las normativas y documentos pertinentes en el corto plazo.
- La DIGEMID, entidad reguladora de medicamentos en el Perú, tiene numerosas debilidades por atender. Por ello, es necesario que el Estado destine recursos para el fortalecimiento de esta institución. Se debe procurar la modernización de la DIGEMID y la capacitación de especialistas en asuntos regulatorios. La DIGEMID debe estar en la capacidad de trabajar en base a criterios y metodologías acordes al avance de la ciencia para la evaluación de los medicamentos biotecnológicos y biosimilares. Asimismo, es necesario corregir las fallas operativas y manejar un proceso articulado para la evaluación de expedientes de biotecnológicos y biosimilares.

- Es necesario elevar los niveles de transparencia y comunicación entre la entidad reguladora, la industria y la sociedad civil. Es necesario trabajar en una política explícita a todos los actores que se encuentren vinculados en el tema a fin de evitar problemas que podrían frustrar la aceptación de biosimilares.
- Siguiendo la experiencia de otros países y atendiendo a las tendencias del mercado, se debe trabajar en generar estrategias, financiamiento e incentivos para fortalecer la industria farmacéutica local. Se debe evaluar la factibilidad de formar alianzas público privadas para la transferencia de tecnología. Se sugiere seguir trabajando en la construcción de las capacidades científicas y tecnológicas del sector. Se recomienda implementar políticas que fomenten la I+D de medicamentos de mayor sofisticación, pero con mayor expectativa de demanda en el futuro, como los biosimilares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PhRMA. 2013 Biopharmaceutical Research Industry Profile [Internet]. Biopharmaceutical Research industry: Phrma. 2013. p. 1–78. Available from: [http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/PhRMA Profile 2013.pdf](http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/PhRMA_Profile_2013.pdf)
2. Cornes P. The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine. *Target Oncol.* 2012 Mar;7 Suppl 1:S57–67.
3. Grogan K. Biocon to launch world's first Herceptin biosimilar in India. *PharmaTimes digital.* 2014.
4. Sarria G. Proyecto RLA6072: Fortalecimiento de los Recursos Humanos para un enfoque integral de la Radioterapia. 2014.
5. Cordero M. Políticas que Promueven el acceso a los medicamentos en américa latina . Informe sobre Bolivia, Colombia, Chile, Ecuador y Perú. 2006.
6. Asher J. El Derecho a la Salud: Manual de Recursos para las ONG. p. 2004.
7. OMS. The global burden of disease, 2004. 2008.
8. OMS. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010. Geneva; 2011.
9. Beasley S. IMS Study: Targeted Treatments, Delivery Shifts Hike Cancer Drug Costs - ProQuest. *InsideHealthPolicyCom's FDA Week*, 20(19). 2014;
10. Nikolic IA, Stanciole AE, Zaydman M. Chronic Emergency: Why NCDs Matter. World Bank Health, Nutrition and Population Discussion Paper. Washington D.C.; 2011.
11. Credit Suisse. Biosimilars: The Good, the Bad and the Unknown - Barron's. 2014.
12. Blackstone EA, Fuhr JP. Biopharmaceuticals: the economic equation. *Biotechnol Healthc.* 2007 Dec;4(6):41–5.

13. OPS. Sistemas de seguros de salud y acceso a medicamentos - Estudios de casos de Argentina, Colombia, Costa Rica, Chile, Estados Unidos de América y Guatemala [Internet]. 2001. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2958s/>
14. Eichler H-G, Pignatti F, Flamion B, Leufkens H, Breckenridge A. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov*. Nature Publishing Group; 2008 Oct;7(10):818–26.
15. Sackman JE, Kuchenreuther MJ. The bullish outlook for biosimilars. *Biopharm Int*. 2015;28(2):38–41.
16. WHO. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Geneva, Switzerland; 2009.
17. European Medicines Agency. EMA/837805/2011.
18. Public Health Service (PHS) Act. U.S.C. Title 42 The public health and welfare. Chapter 6A. Subchapter II Part F. 262(i).
19. Cohen SN, Chang AC, Boyer HW, Helling RB. Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973 Nov;70(11):3240–4.
20. OMS. Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. 2013.
21. Sekhon B, Saluja V. Biosimilars: an overview. *Biosimilars*. 2011;1–11.
22. IMARC. Global Biopharmaceutical Market Report & Forecast (2012-2017) [Internet]. [cited 2015 Jul 17]. Available from: <http://www.imarcgroup.com/biotechnology-industry>
23. Carey K. Biosimilars encircle Rituxan, US debates innovator exclusivity. *Nat Biotechnol*. Nature Publishing Group; 2011 Mar 9;29(3):177–8.
24. Rader RA. (Re) defining biopharmaceutical. *Nat Biotechnol*. 2008;26(7):743–52.

25. Revers L, Furczon E. An introduction to biologics and biosimilars. Part II: Subsequent entry biologics: Biosame or biodifferent? *Can Pharm J*. 2010;143(4):184–91.
26. Revers L, Furczon E. An introduction to biologics and biosimilars. Part I: Biologics: What are they and where do they come from? *Can Pharm J*. 2010;143(3):134–9.
27. Morrow T, Felcone LH. Defining the difference: What Makes Biologics Unique. *Biotechnol Healthc*. 2004 Sep;1(4):24–9.
28. Iglesias-Osma MC, Correa JAG, Moreno U, Tejerina T. Desarrollo y Regulación de Medicamentos Biotecnológicos. *Actual en Farmacol y Ter*. 2013;11(4):223–8.
29. Bandyopadhyay A. Complexities of biosimilar product. *J Bioanal Biomed*. 2013;5(4):118–21.
30. Jenkins N, Murphy L, Tyther R. Post-translational modifications of recombinant proteins: Significance for biopharmaceuticals. *Mol Biotechnol*. 2008;39(2):113–8.
31. Higgins E. Carbohydrate analysis throughout the development of a protein therapeutic. *Glycoconj J*. 2010 Feb;27(2):211–25.
32. Walsh G. Post-translational modifications of protein biopharmaceuticals. *Drug Discov Today*. 2010 Sep;15(17-18):773–80.
33. Webster DE, Thomas MC. Post-translational modification of plant-made foreign proteins; glycosylation and beyond. *Biotechnol Adv*. Jan;30(2):410–8.
34. Goede V, Klein C, Stilgenbauer S. Obinutuzumab (GA101) for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Other B-Cell Non-Hodgkin's Lymphomas: A Glycoengineered Type II CD20 Antibody. *Oncol Res Treat*. 2015 Jan;38(4):185–92.
35. Schröder M, Schäfer R, Friedl P. Induction of protein aggregation in an early secretory compartment by elevation of expression level. *Biotechnol Bioeng*. 2002 Apr 20;78(2):131–40.

36. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: What clinicians should know. *Blood*. 2012;120(26):5111–7.
37. WHO. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). Geneva, Switzerland; 2009.
38. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products [Internet]. 2014 [cited 2015 Jun 5]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
39. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Scientific Considerations in demonstrating Biosimilarity to a Reference Product [Internet]. 2015 [cited 2015 Jun 5]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291134.pdf>
40. Wang J, Chow S-C. On the regulatory approval pathway of biosimilar products. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jun 3];5(4):353–68. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3763644&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
41. Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, et al. Biosimilars-why terminology matters. *Nat Biotechnol*. 2011 Aug;29(8):690–3.
42. Roger SD, Goldsmith D. Biosimilars: It’s not as simple as cost alone. *J Clin Pharm Ther*. 2008 Oct;33(5):459–64.
43. Ahmed I, Kaspar B, Sharma U. Biosimilars: Impact of Biologic Product Life Cycle and European Experience on the Regulatory Trajectory in the United States. *Clin Ther*. Elsevier Inc.; 2012;34(2):400–19.
44. Schneider CK, Kalinke U. Toward biosimilar monoclonal antibodies. *Nat Biotechnol*. 2008 Sep;26(9):985–90.
45. Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the “next generation”. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 May;20 Suppl 4:iv31–6.

46. Chow S-C, Wang J, Endrenyi L, Lachenbruch P a. Scientific considerations for assessing biosimilar products. *Stat Med*. 2013 Feb 10;32(3):370–81.
47. Elberdín Pazos L, Outeda Macías M, Salvador Garrido P, Martín Herranz M. I. La monitorización farmacocinética como nueva herramienta para individualizar la terapia anti-TNF. *Farm Hosp. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*; 38(2):83–5.
48. Van Aerts L, De Smet K, Reichmann G, van der Laan JW, Schneider CK. Biosimilars entering the clinic without animal studies. A paradigm shift in the European Union. *MAbs*. 2014 Jan;6(5):1155–62.
49. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, Bonilla G, Villalba A, Peiteado D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1955–60.
50. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian J-J, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 14;346(7):469–75.
51. Mellstedt H. Clinical considerations for biosimilar antibodies. *Eur J Cancer Suppl*. 2013 Dec;11(3):1–11.
52. Crommelin DJ, Shah VP, Klebovich I, McNeil SE, Weinstein V, Flühmann B, et al. The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs. *Eur J Pharm Sci. Elsevier B.V.*; 2015;76:10–7.
53. Boren J. Challenges in the global clinical development of biosimilar products. 2015;12(5):22–6.
54. Plitnick LM, Herzyk DJ. *Nonclinical Development of Novel Biologics, Biosimilars, Vaccines and Specialty Biologics*. 1ra edició. 2013. 416 p.
55. EMA. *Guideline on similar biological medicinal products*. London; 2005.
56. EMA. *Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance*. EMEA/CHMP/437/704. 2005.

57. EMA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins As Active Substance: Nonclinical and Clinical Issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005. 2006.
58. EMA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Quality Issues. EMEA/CHMP/BMWP/49348/2005. 2006.
59. Feijó-Azevedo V., Mysler E, Aceituno A, Hughes J, Flores FJ. Recomendaciones para la reglamentación de biosimilares y su implementación en Latinoamérica. *Generics Biosimilars Initiat J.* 2014;3(3):1–13.
60. Desanvicente-Celis Z. Productos Bioterapéuticos Similares (PBS). Panorama actual en América Latina en el contexto de la Artritis Reumatoide Revisión sistemática de la literatura. 2012.
61. ANMAT. Disposición 7729 [Internet]. 2011 [cited 2015 Jan 20]. Available from: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/noviembre_2011/Dispo_7729-11.pdf
62. Azevedo VF, Sandorff E, Siemak B, Halbert RJ. Potential Regulatory and Commercial Environment for Biosimilars in Latin America. *Value Heal Reg Issues.* 2012 Dec;1(2):228–34.
63. Spitzer E. Situación de los productos Biotecnológicos de Referencia y Biosimilares. Lima, Peru; 2015.
64. ANVISA. Resolução RDC nº 80 de 18 de março de 2002 Regulamento Técnico dos Procedimentos de Registro, de Alteração e Inclusão Pós-Registro e Revalidação, dos Produtos Biológicos. Brasil; 2002.
65. ANVISA. RDC Nº 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010. Dispões sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e da outras providências. 2010.

66. Castanheira LG, Barbano DBA, Rech N. Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil. *Biologicals*. Elsevier Ltd; 2011 Sep;39(5):308–11.
67. Secretaría de Gobernación. Decreto por el que se adiciona un Artículo 222 Bis a la Ley General de Salud. [Internet]. *Diario Oficial de la Federación*. 2009 [cited 2015 Jan 20]. Available from: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5094117&fecha=11/06/2009
68. Secretaría de Gobernación. Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas prácticas de fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. *Eti*. 2012.
69. Comité de productos biológicos ANAMED. PROPUESTA DE NORMA Y ASPECTOS TÉCNICOS PARA LA EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOTECNOLÓGICOS DERIVADOS DE TÉCNICAS ADN RECOMBINANTES [Internet]. Santiago de Chile; 2011. Available from: <http://es.slideshare.net/Clapbio/norma-pbs-8-2-chile>
70. Mysler E, Scheinberg M. Biosimilars in rheumatology: a view from Latin America. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2015 Jan 20];31(9):1279–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918492>
71. IMS Health. Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape [Internet]. 2011 [cited 2014 Jul 5]. Available from: http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Home Page Content/IMS News/Biosimilars_Whitepaper.pdf
72. Blackstone EA, Fuhr JP. The Economics of Biosimilars. *Am Heal Drugs Benefits*. 2013;(October):469–78.
73. Amgen. 2015 Trends in Biosimilars [Internet]. 2015. Available from: <http://www.amgenbiosimilars.com/~media/amgen/full/www->

amgenbiosimilars-
com/downloads/2015_trends_in_biosimilars_report.ashx?la=en

74. Sohn Ji-young. Samsung's 1st biosimilar drug approved. The Korean Herald [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 20]; Available from: <http://m.koreaherald.com/view.php?ud=20150908001003>
75. Hirsch BR, Lyman GH. Biosimilars: a cure to the U.S. health care cost conundrum? *Blood Rev.* 2014 Nov;28(6):263–8.
76. Express Scripts. The \$250 Billion Potential of Biosimilars [Internet]. 2013 [cited 2015 Nov 4]. Available from: [http://lab.express-scripts.com/insights/industry-updates/the-\\$250-billion-potential-of-biosimilars](http://lab.express-scripts.com/insights/industry-updates/the-$250-billion-potential-of-biosimilars)
77. How will biosimilars be affected by the TPP [Internet]. Gabi on line. 2015. Available from: <http://www.gabionline.net/Policies-Legislation/How-will-biosimilars-be-affected-by-the-TPP>
78. Ministerio de Salud de Chile. Impacto Económico y Sanitario de la Extensión de la Protección de Datos de Productos Farmacéuticos Biológicos, Contenida en el TPP. 2015. p. 1–18.
79. Basso A, Grossi de Sá MF, Pelegrini PB. Biopharmaceutical and Biosimilar Products in Brazil: From Political To Biotechnological Overview. *J Bioequiv Availab.* 2013;05(01):60–6.
80. Gutman GE, Lavarello PJ. Biopharmaceuticals and firm organisation in Argentina: opportunities and challenges. *J Technol Glob.* 2014;7(3):159–78.
81. Otto Banho Licks. Generics and biosimilars in Brazil: elements of the industrial policy of the Brazilian government. Leonardos & Licks Advogados. Practical Law Publishing Limited and Practical Law Company, Inc. J. 2011.
82. Berger H. Report from Brazil. *Biopharm Int.* 2013;26(9):8–9.
83. OIT. Estudio financiero actuarial del Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud) [Internet]. Lima, Peru; 2012. Available from:

http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---americas/---ro-lima/documents/publication/wcms_193632.pdf

84. Essalud. Informe de Gestión [Internet]. Lima, Peru; 2013. Available from: http://www.essalud.gob.pe/downloads/expos_comsionsalud_congreso.pdf
85. DIGEMID. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales. 2015.
86. Dongo V. Acceso a medicamentos biotecnológicos de referencia y biosimilares. Seminario internacional de productos biotecnológicos de referencia y biosimilares. Lima; 2015.
87. Castañeda O. Situación de los Productos Biotecnológicos en el Perú. Seminario internacional de productos biotecnológicos de referencia y biosimilares. Lima; 2015.
88. Ruiz Z. Regulación peruana, reglamentación de biotecnológicos y biosimilares. Seminario internacional de productos biotecnológicos de referencia y biosimilares. Lima; 2015.
89. MINSA/DIGEMID. Anteproyecto de Directiva Sanitaria que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de productos biológicos similares. [Internet]. Perú; 2015. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Publicaciones/DocumentosConsulta/P08_2014-08-20_Directiva_Biologicos.pdf
90. Banco Central de Reserva del Perú. Precios y Política de Medicamentos en el Perú. 2004.
91. Lu Y, Hernández P, Abegunde D, Edejer T. The World Medicines Situation Report, 2011. Geneva; 2011.
92. Jimenez B. El negocio de los medicamentos biológicos que alargan la vida en el cáncer: S/. 5,415 por ampolla. La República [Internet]. Lima; 2015 Mar 14; Available from: <http://larepublica.pe/14-03-2015/el-negocio-de-los-medicamentos-biologicos-que-alargan-la-vida-en-el-cancer-soles-5415-por-ampolla>

93. Solidoro A. ¿Y cuánto Cuesta la Vida? [Internet]. Instituto Oncológico de Lima. 2007 [cited 2015 Nov 4]. Available from: http://www.iol.com.pe/index.php?option=com_content&view=article&id=11:jy-cuanto-cuesta-la-vida-&catid=6:articulos&Itemid=6
94. Carlo Caballero. Triunfalismo del decreto de los Biosimilares. *Salud Uninorte Barranquilla*. 2014;30(3):5–8.
95. Golgher D, Rodrigues R, Massafera R. Gauging the Future of Biosimilars in Brazil. *Genetic Engineering & Biotechnology News*. 2015.
96. Araujo JFS. La Gestión de Abastecimiento de Medicamentos en el Sector Público Peruano: Nuevos Modelos de Gestión. *Sinerg e Innovación*. 2014;2(1):160–228.
97. Brodzsky V, Baji P, Balogh O, Péntek M. Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ*. 2014;15 Suppl 1:S65–71.
98. Zapata JG, Steiner R, Bernal S, Castillo J, Garzón K. Pertinencia de incentivar la competencia en el mercado de medicamentos biotecnológicos en Colombia y su impacto sobre las finanzas del sector de la salud [Internet]. 2012. Available from: <http://www.fedesarrollo.org.co/wp-content/uploads/2011/08/Pertinencia-de-incentivar-la-competencia-Informe-Final-Versi%C3%B3n-17-de-Febrero-2012.pdf>
99. Torres F. Las batallas legales del monopolio farmacéutico. *Ojo Público* [Internet]. Lima; 2015 Mar 11; Available from: <http://ojo-publico.com/36/las-batallas-legales-del-monopolio-farmacaceutico>
100. Kim YS, Choi BW, Yang SW, Shin SM, Nam SW, Roh YS, et al. Biosimilars: Challenges and path forward. *Biotechnol Bioprocess Eng*. 2014;19(5):755–65.
101. GaBi. Legislations on biosimilar interchangeability in the US and EU – developments far from visibility [Internet]. 2015 [cited 2015 Nov 4]. Available from: <http://www.gabionline.net/Sponsored->

Articles/Legislations-on-biosimilar-interchangeability-in-the-US-and-EU-developments-far-from-visibility

102. Gregory C, Gretchen M. Labeling Standards for Biosimilar Products. 2014;(May).
103. Grabowski HG, Guha R, Salgado M. Regulatory and cost barriers are likely to limit biosimilar development and expected savings in the near future. *Health Aff.* 2014;33(6):1048–57.
104. Kozlowski S, Woodcock J, Midthun K, Sherman RB. Developing the Nation’s Biosimilars Program. *N Engl J Med.* 2010;363(1):1–3.
105. Visser J, Feuerstein I, Stangler T, Schmiederer T, Fritsch C, Schiestl M. Physicochemical and Functional Comparability Between the Proposed Biosimilar Rituximab GP2013 and Originator Rituximab. *BioDrugs.* 2013;27(5):495–507.
106. López-Morales C a, Miranda-Hernández MP, Juárez-Bayardo LC, Ramírez-Ibáñez ND, Romero-Díaz AJ, Piña-Lara N, et al. Physicochemical and Biological Characterization of a Biosimilar Trastuzumab. *Biomed Res Int.* 2015;2015:427235.
107. Ebbers HC. *Biopharmaceuticals as Challenges to the Regulatory System.* Universiteit Utrecht; 2012.
108. Perú. Ley 27450. Ley que exonera el pago del impuesto general a la venta y los derechos arancelarios a los medicamentos para tratamiento oncológico y VIH/SIDA [Internet]. Peru; 2011. Available from: <http://www.sunat.gob.pe/legislacion/procedim/normasadua/gja-03/ctrlCambios/anexos/Ley27450.pdf>

ANEXOS

Anexo 1: Guía de entrevista a los participantes en la Investigación: “Ingreso de los Biosimilares al Mercado Nacional: Situación Actual”

DATOS GENERALES

Entrevistado (Código)	
Cargo que desempeña	
Título abreviado(Entrevista SEMI ABIERTA)	

Pregunta 1. <i>¿Cuál es su opinión sobre el debate regulatorio a nivel internacional de los biosimilares en relación a asegurar la seguridad, eficacia y calidad?</i>
Pregunta 2. <i>Puede indicarme ¿cuál es su conocimiento y opinión sobre la actual legislación peruana en materia de regulación de los medicamentos biosimilares?</i>
Pregunta 3. <i>¿Considera Ud. que existe un entorno favorable para el desarrollo del sector en el país?</i>
Pregunta 4. <i>¿Considera Ud. que las universidades/empresas/laboratorios en el Perú cuentan con profesional técnico y el know how necesario para realizar I+D en Biosimilares?</i>
Pregunta 5. <i>¿Qué acciones o mecanismos deberían ser implementados para procurar el desarrollo del sector en el país?</i>

Anexo 3: Matriz de influencia-poder de los actores identificados.

