

INFLIXIMAB y el interés público

Biosimilares en carrera



En los últimos años la producción y uso terapéutico de productos biotecnológicos se ha incrementado considerablemente. Ciertamente están contribuyendo a combatir enfermedades crónicas degenerativas, como la artritis reumatoide, el cáncer y otras. Sin embargo, su elevado costo limita su uso por lo que diversas estrategias a nivel mundial se vienen implementando para facilitar su acceso; una de las más importantes es la promoción de la competencia a través de los biosimilares¹.

El ingreso de biosimilares al mercado como estrategia global para promover el acceso a medicamentos biotecnológicos ha tenido resultados favorables. En 2010, una evaluación del impacto de los biosimilares en el mercado europeo concluyó entre otros aspectos, que hubo una reducción del 29% en el precio de estos medicamentos².

En el 2014, La Agencia Europea de Medicamentos (EMA por su sigla en inglés) tenía aprobado 20 biosimilares, entre ellos el biosimilar³ del infliximab bajo la marca Remsima[®] de la farmacéutica Celltrion Healthcare. Este medicamento se utiliza en el tratamiento de un tipo de artritis. Ese mismo año, circulaban en el mercado peruano productos biotecnológicos innovadores autorizados bajo la categoría de “biológico” por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). En el Perú no se contaba con una reglamentación específica para este tipo de tecnologías. Sin embargo, su uso no era cuestionado por los sistemas de farmacovigilancia.

La farmacéutica Olimed, representante en el Perú de Celltrion Healthcare registró en octubre de 2013 el producto Remsima[®] (biosi-

“Los productos biotecnológicos están ganando presencia en el mercado mundial de forma muy rápida, es así que en el periodo 2008-2012, la tasa de crecimiento de las ventas de los medicamentos biológicos osciló entre 8% y 12%, mientras que para las moléculas de síntesis química, la tasa de crecimiento de las ventas fue entre 1% y 8%, para el mismo periodo.”

(Resolución Ministerial N°079-2016/MINSA “Lineamientos de política de acceso a productos biotecnológicos”)

milar de infliximab), bajo la misma categoría de “biológico” puesto que no se contaba con regulación de biosimilares. Este hecho abriría las puertas para el ingreso de más productos biosimilares, llamando la atención de las empresas titulares de los productos biotecnológicos innovadores e iniciándose una serie de eventos legales para exigir una regulación específica para este tipo de tecnologías y que se ajustara a las directrices de la OMS sobre la materia. Dicha regulación debería garantizar la seguridad y eficacia de los biotecnológicos sean estos innovadores o biosimilares.

1. Producto biosimilar: medicamento biológico que es similar al medicamento biológico de referencia o innovador que inicialmente obtuvo autorización de comercialización.
2. “Joan Rovira, Jaime Espín, Leticia García and Antonio Olry de Labry; The impact of biosimilars’ entry in the EU market”, Andalusian School of Public Health December, 2010.
3. Remicade[®] es la marca del biotecnológico infliximab innovador de la farmacéutica Jhonson & Jhonson.

Producto Biotecnológico: Aquellos productos biológicos que son obtenidos por procedimientos biotecnológicos tales como:

- a) Técnica de ADN recombinante
- b) Técnica de anticuerpos monoclonales e hibridoma
- c) Otros métodos que la Autoridad Nacional de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios (ANM) determine de acuerdo al avance de la ciencia.

DS N°011-2016-SA⁴

Producto Biológico de Referencia (PBR):

Es un producto biológico registrado y comercializado en el Perú o en países de alta vigilancia sanitaria o en la EMA, con datos completos de calidad, seguridad y eficacia, que es utilizado como comparador en los estudios de comparabilidad en igualdad de condiciones con el producto biológico similar, a fin de demostrar la similaridad. El PBR no se refiere a patrones de medición tales como los patrones internacional, nacional o farmacopeicos o estándares de referencia.

DS N° 013-2016-SA⁵

Producto Biológico Similar (PBS): Es un producto biológico, que en términos de calidad, seguridad y eficacia es similar a un producto biológico de referencia.

DS N° 013-2016-SA

ALAFARPE demanda a DIGEMID

El 18.02.2014, la Asociación de Laboratorios Farmacéuticos del Perú (ALAFARPE), interpuso una demanda de acción de amparo contra la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el argumento de registrar productos biosimilares sin tener una regulación específica; dicha demanda fue admitida el 07 de marzo de 2014 por el Séptimo Juzgado Constitucional del Perú⁶.

Consentido el recurso de amparo, el 28 de mayo de 2014 se resuelve la medida cautelar⁷, ordenándose a “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 preclínicos, clínicos y de comparabilidad, tener alta similitud con el producto biológico de referencia”.

4. Decreto Supremo que modifica el artículo 103 del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y aprueba el Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos: Productos Biotecnológicos; 26.02.16
5. Aprueban Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos que opten por la vía de la Similaridad; 29.02.16
6. Expediente 8612-2014-0-1801-JR-CI-07, del 07 de marzo del 2014
7. Expediente 8612-2014-51-1801-JR-CI-07, del 28 de mayo de 2014

La resolución fue apelada por la Procuraduría del MINSA, pero el 7º Juzgado Constitucional declara fundada la medida cautelar mediantere solución del 16.09.15 a favor de ALAFARPE.

Jhonson&Jhonson contra DIGEMID y Olimed

El 15.10.2015 la farmacéutica Jhonson & Jhonson interpone un recurso judicial (concesorio a la medida cautelar de ALAFARPE) contra DIGEMID y Olimed (titular del biosimilar infliximab con la marca Remsima), emitiéndose la Resolución N° 01º por el Quinto Juzgado Contencioso Administrativo de Lima. El recurso fue admitido y el juzgado resuelve "(...): *conceder medida cautelar innovativa, solicitada por Jhonson & Johnson del Perú S.A.; en consecuencia suspéndase provisionalmente el Registro Sanitario Nro.BE-00930 del producto REMSIMA, otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) a favor de OLI MED Perú S.A., Oficiar a la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) con la presente resolución, para que cumpla con lo ordenado en la presente. (...)*".

Esta resolución fue cuestionada ya que anteriormente había sido declarado improcedente en una primera demanda que cuestionaba la seguridad del biosimilar sin pruebas suficientes. De otro lado, conceder una medida cautelar podría afectar el interés general, al impedir que circule en el mercado un producto, que se entiende (en virtud del princi-

El resultado de la demanda de ALAFARPE, fue la suspensión de la inscripción de los productos similares o biosimilares. Sin embargo, el producto Remsima® (Infliximab), ya se encontraba registrado y circulando en el mercado y no era afectado por esta sentencia.

pio de validez), es biosimilar y representa una opción para el Estado, además, de la opinión del Ministerio de Salud⁹ que concluye "que ha evaluado el producto fabricado por Johnson y Johnson y de la empresa OliMed, llegando a la conclusión que ambas gozan de seguridad sanitaria". Informe similar emitió EsSalud sobre este punto¹⁰; pero, por razones poco explicables el juzgado, en una segunda demanda, admite y resuelve a favor de la medida cautelar solicitada.

Consecuentemente, el 27.11.2015 la DIGEMID suspende provisionalmente el Registro Sanitario BE-00930, correspondiente al producto Remsima, hasta que se cuente con sentencia definitiva¹¹. Con esta decisión se deja en el mercado a un solo proveedor, la farmacéutica Jhonson&Jhonson con su producto Remicade® (infliximab).

Revocan medida cautelar de ALAFARPE

El 13.02.17, tres años después de admitida y re-

8. Expediente 04068-2015-70-1801-JR-CA-05, del 15 de octubre de 2015

9. Informe N° 176-2013-DIGEMID-DAS-ERPF-MINSA (27/12/2013)

10. Oficio N° 400-GG-ESSALUD-2015 (30/11/2015), y la Carta N° 1088-CEABE-ESSALUD-2015

11. RD 22218-2015/DIGEMDI/DAS/ERPF

suelta la medida cautelar mencionada arriba, la Cuarta Sala Civil de la Corte Superior de Lima, mediante resolución N°24¹² **declara infundada** la resolución que ordenaba a DIGEMID abstenerse de inscribir en los registros sanitarios, medicamentos similares o biosimilares tomando en cuenta las recientes directivas aprobadas por el Estado para regular estos productos. De esta manera nuevamente se abre la posibilidad de registrar productos biosimilares.

En agosto del 2017 la farmacéutica AC FARMA SA registró bajo el nuevo reglamento de biosimilares¹³ el primer biosimilar de infliximab con el nombre comercial de Flixceli® 100 mg del fabricante Celltrion INC, (EL mismo fabricante de Remsima® registrado anteriormente como biológico en ausencia de normativa específica). Flixceli® 100 mg sería el primer biosimilar autorizado en los países de la comunidad andina. El mercado peruano tendría en adelante dos competidores en el mercado.

En agosto del 2014, nuevamente se publican las directivas para regular la inscripción y reinscripción de productos biotecnológicos y para biológicos similares, las mismas que fueron aprobadas dos años después:

Decreto Supremo	Fecha	Nombre
DS 011-2016-SA	27/02/2016	“Reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de productos biológicos: productos biotecnológicos”
DS 013-2016-SA	01/03/2016	“Reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de productos biológicos que opten por la vía de la similaridad”

12. Expediente 8612-2014-0, del 13 de febrero de 2017

13. DS 013-2016-SA

Tortuoso camino para aprobar directivas sobre biotecnológicos

Las regulaciones sanitarias deben garantizar productos seguros y eficaces para los pacientes. Los biotecnológicos son productos con características especiales que requiere una regulación específica tomando en cuenta lo señalado en las directrices de la OMS.

En febrero del 2013, DIGEMID publicó en su portal web el “Anteproyecto de directiva para regular la presentación y contenido de los documentos requeridos para la Inscripción y reinscripción de productos biotecnológicos”, dando como plazo hasta el 22.03.2013 para remitir opiniones. Las directivas generaron muchas expectativas y discusiones, que llevaron a una serie de reuniones y debates entre gremios, Estado y organizaciones de la sociedad civil.

Asimismo, el 19.04.2016 se aprueba el documento técnico “Lineamientos de Política de Acceso a Productos Biotecnológicos” que tiene la finalidad de “contribuir al acceso de las personas a los productos biotecnológicos de calidad, seguros y eficaces con un enfoque de uso racional asegurando la sostenibilidad financiera de las instituciones del sector salud”. Subrayamos el hecho que la “sostenibilidad financiera” no debe atentar contra el derecho de las personas a acceder a tratamientos efectivos; dicha sostenibilidad debe contar con los recursos necesarios para satisfacer las necesidades de las personas.

INFLIXIMAB: dos competidores

Para la EMA, un producto es intercambiable cuando existe evidencia suficiente de que el medicamento reemplazante tiene el mismo resultado clínico que el producto que es reemplazado. Esto podría significar reemplazar un producto de referencia con un biosimilar (o viceversa) o reemplazando un biosimilar con otro.

Con el primer biosimilar en el mercado peruano, vendría el primer cuestionamiento ¿serán intercambiables?; ¿si un paciente está recibiendo su tratamiento con un producto, podrá en el proceso cambiarlo por otro?. Este asunto debe ser resuelto por la Autoridad nacional de Medicamentos. El 15.09.2017, el Estudio Muñiz solicitó a la autoridad se pronuncie sobre 09 preguntas¹⁴, entre ellas ¿De acuerdo

con la regulación peruana vigente, podría afirmar DIGEMID que un producto biológico de referencia es intercambiable con un producto similar?.

La autoridad reguladora responde con la nota informativa N° 003¹⁵, cuya conclusión señala: *“La intercambiabilidad entre un producto biológico de referencia innovador y biosimilar requiere de un marco legal específico y demostración científica apropiada por parte del laboratorio fabricante. Según se evidencia, es prerrogativa y facultad de cada país a través de sus agencias reguladoras de medicamentos regular este tema y a la fecha no se encuentra regulada en nuestro país”*.

En diciembre de 2017, en medio de un proceso de adquisición, Essalud solicitó a DIGEMID se pronuncie “respecto a la intercambiabilidad entre el biosimilar y el innovador del medicamento infliximab¹⁶ y la autoridad responde con la nota informativa N° 002¹⁷, cuya conclusión señala: *“El producto innovador y biosimilar de infliximab que se encuentran registrados a la fecha en el Perú, han sido autorizados por la ANM en el marco regulatorio nacional vigente. Asimismo se sugiere que la intercambiabilidad en la práctica clínica del producto biológico innovador al biosimilar o viceversa, debería llevarse a cabo bajo evaluación de todos los riesgos potenciales, prescripción y responsabilidad de un profesional médico altamente calificado”*.

Las respuestas de la autoridad reguladora (DIGEMID) a preguntas similares, son diferentes. Por un lado afirma que la intercam-

14. Expediente 17-079980-1 de fecha 15/09/2017. Estudio Muñiz

15. Nota Informativa N°003-2018-DIGEMID -DPF-AESC/MINSA, del 05/01/2018

16. OFICIO n° 460-IETSI-ESSALUD-2017, 31/01/2018

17. Nota Informativa N°002-2018-DIGEMID -DPF-AESC/MINSA

biabilidad es prerrogativa de la autoridad reguladora, y que no se encuentra regulado, entendiéndose que no habría intercambiabilidad de biotecnológicos en tanto no exista

regulación, y por otro lado afirma que si es posible la intercambiabilidad bajo evaluación de todos los riesgos por un médico altamente calificado.



Impacto en el gasto público en la compra de infliximab (2016-2017)

De la revisión de las compras públicas durante 2016 y 2017 en el portal web del Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado, se observa que las entidades públicas adquirieron 7,782 ampollas al precio unitario de S/.

2220.68 con un total de S/. 8,289,161.96. A finales del 2017 con el ingreso del biosimilar, el precio del infliximab se redujo de S/ 2,220.86 a S/.857.00, lo que equivale a una reducción del 57%.

Año	Institución	Proceso	Precio unitario	Cantidad	Total	Proveedor
2017	ESSALUD	LP-SM-29-2017-ESSALUD/CEABE-1	S/. 857.00	6,460	S/. 5,536,220.00	AC FARMA
2017	SALUPOL	LP-SM-26-2017-IN/SALUPOL-1	S/. 1,580.00	308	S/. 486,640.00	AC FARMA
2017	ESSALUD	AS-SM-25-2017-ESSALUD/RAAN-1	S/. 2,220.68	114	S/. 253,157.52	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU
2017	ESSALUD	AS-SM-24-2016-ESSALUDREDTACNA-1	S/. 2,220.68	32	S/. 71,061.76	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU
2016	ESSALUD	COMPRESM-71-2016-ESSALUD/GRACU-2	S/. 2,220.68	16	S/. 35,530.88	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU
2016	ESSALUD	DIRECTA-PROC-3-2016-ESSALUD/RAL-1	S/. 2,220.68	184	S/. 408,605.12	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU

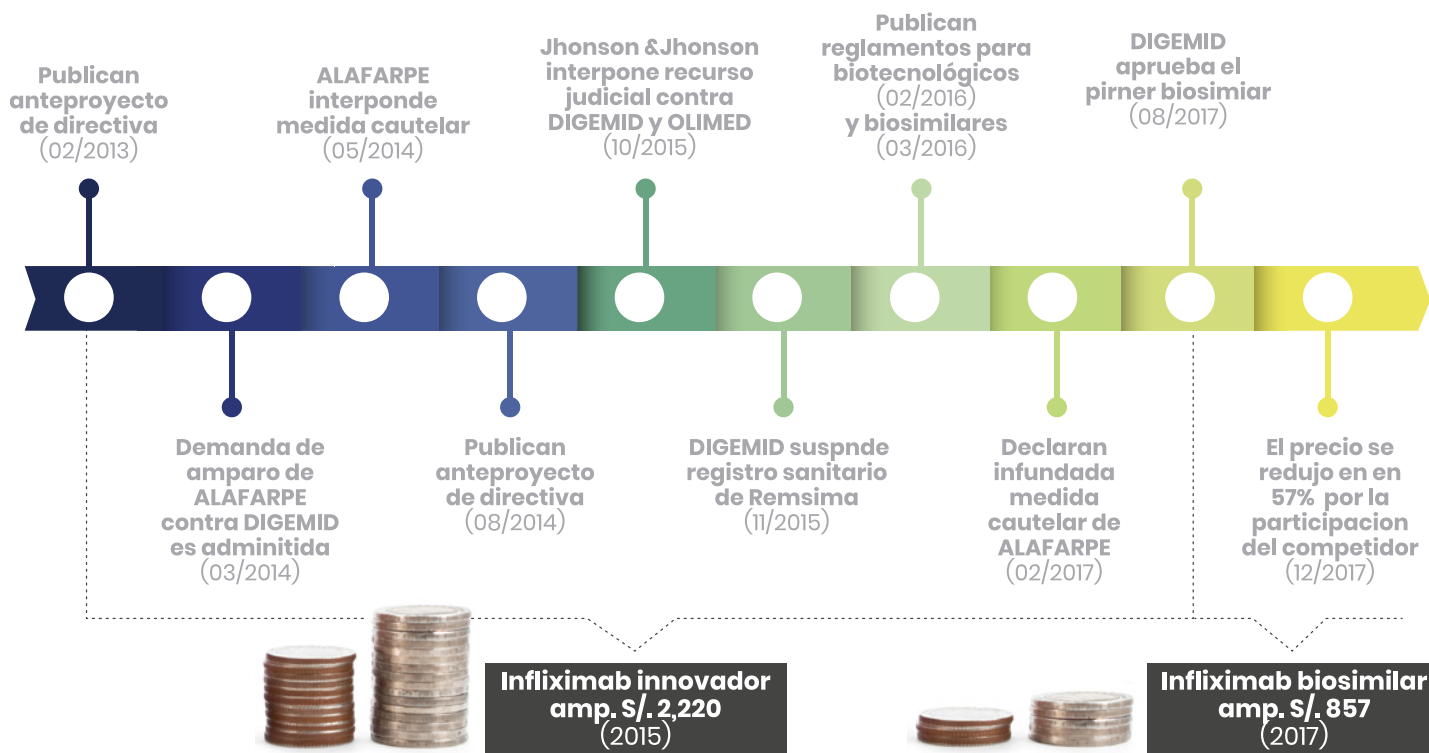
Año	Institución	Proceso	Precio unitario	Cantidad	Total	Proveedor
2016	ESSALUD	AS-SM-22-2016-ESSALUD-RALL-1	S/. 2,220.68	150	S/. 333,102.00	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU
2016	ESSALUD	AS-SM-16-2016-ESSALUDREDTACNA-1	S/. 2,220.68	96	S/. 213,185.28	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU
2016	ESSALUD	AS-SM-12-2016-ESSALUD-RAJUL-1	S/. 2,220.68	64	S/. 142,123.52	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU
2016	ESSALUD	AS-SM-15-2016-ESSALUD/RAAN-1	S/. 2,220.68	120	S/. 266,481.60	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU
2016	ESSALUD	COMPRESM-41-2016-ESSALUD/GRACU-1	S/. 2,220.68	16	S/. 35,530.88	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU
2016	ESSALUD	AS-SM-21-2016-ESSALUD/GRACU-2	S/. 2,220.68	32	S/. 71,061.76	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU
2016	ESSALUD	AS-SM-7-2016-ESSALUD-RAJUL-1	S/. 2,220.68	64	S/. 142,123.52	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU
2016	ESSALUD	COMPRESM-31-2016-ESSALUD/GRACU-1	S/. 2,220.68	16	S/. 35,530.88	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU
2016	SALUPOL	DIRECTA-PROC-39-2016-IN/SALUDPOL-1	S/. 2,500.15	52	S/. 130,007.80	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU
2016	ESSALUD	AS-SM-29-2016-ESSALUD-RAJUL-1	S/. 2,220.68	26	S/. 57,737.68	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU
2016	ESSALUD	COMPRESM-51-2016-ESSALUD/GRACU-1	S/. 2,220.68	16	S/. 35,530.88	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU
2016	ESSALUD	COMPRESM-21-2016-ESSALUD/GRACU-1	S/. 2,220.68	16	S/. 35,530.88	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU
Total				7,782	S/. 8,289,161.96	

Si el gobierno peruano hubiese implementado oportunamente la regulación necesaria para la inscripción y reinscripción de los

productos biotecnológicos las instituciones públicas podrían haber accedido a un mejor precio. En el escenario hipotético de ha-

berse mantenido el mercado con un solo proveedor, el gasto por las 7,782 ampollas hubiese sido S/.17,281,331.76, contra S/6,669.174

en un escenario de competencia y al menor precio. La diferencia estimada es de S/10,612,157.76.



Conclusiones

- El Gobierno Peruano aprobó las regulaciones correspondientes al registro de productos biológico con consecuencias significativas para el acceso. Tomando en cuenta los obstáculos que pusieron partes interesadas el gobierno podría haber sido más expeditivo a fin de facilitar la apertura del mercado a nuevos productos que pueden entrar en competencia en este mercado terapéutico en beneficio del interés público.
- La competencia en el mercado es una condición deseable que produce beneficios a los consumidores, sean personas o instituciones. El ingreso de competidores biosimilares es una estrategia global que permite mejorar el acceso. En el caso peruano, significó una reducción del precio en un 57%.
- Las empresas denominadas innovadoras se resisten a la competencia pues su posición monopólica en el mercado les permite imponer altos precios. En el caso de Perú judicializaron la competencia del biosimilar de infliximab impactando financieramente los sistemas de salud a pesar de las opiniones de la Autoridad Nacional de Medicamentos que consideraba seguros y efectivos tanto el producto innovador como el biosimilar.

Acción Internacional para la Salud – Perú

Av. General Garzón 938, Dpto. C – Jesús María
Teléfono: +51 7233310

Roberto López Linares

Director ejecutivo

Email: robertolopez@aislac.org

Javier Llamaza Jacinto

Investigador

Email: javierllamaza@aislac.org

www.aisperu.org.pe

Esta publicación ha sido posible gracias al apoyo financiero de Public Citizens, 1600 20th Street NW, Washington, D.C: (202) 588-1000