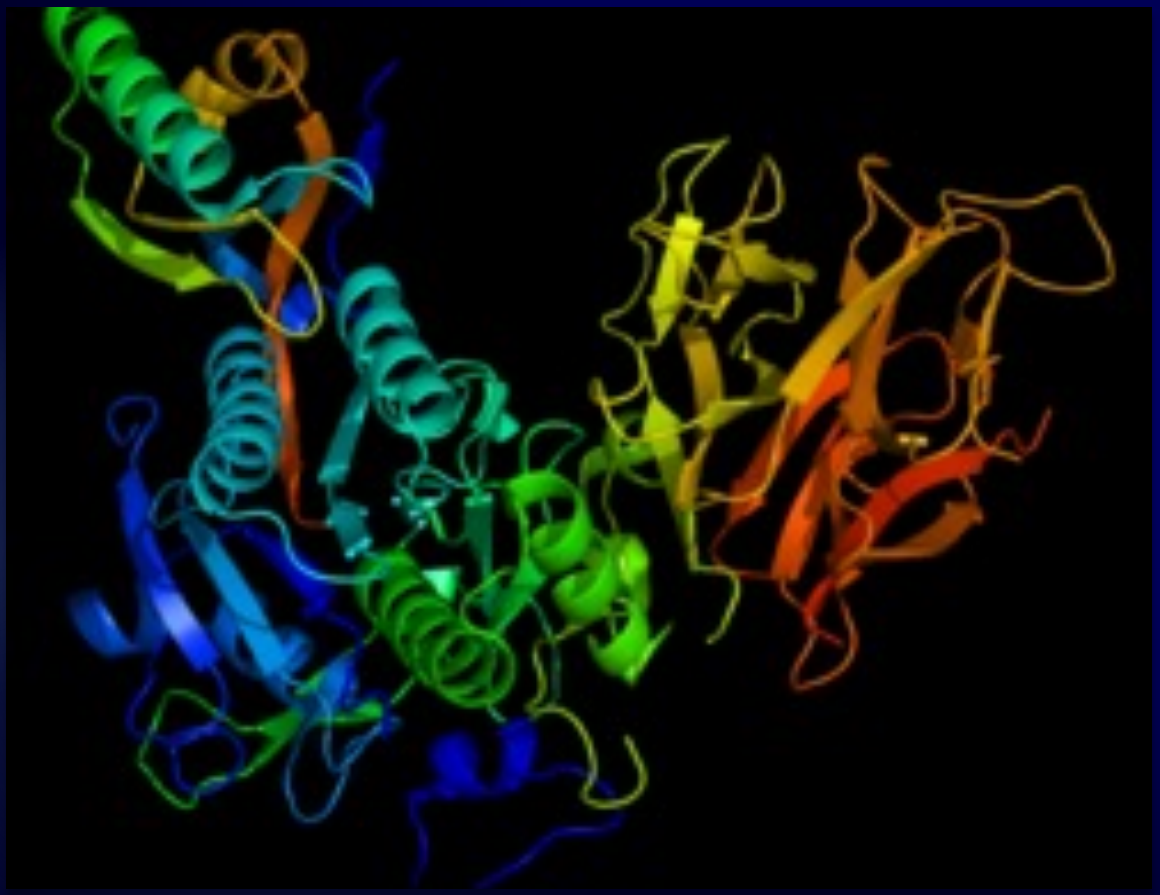
Regulación aplicable a Medicamentos Biológicos y Biosimilares



Carlos Torrado Delgado, PharmD, JD

Farmacéutico/Abogado

Práctica Privada

Parte II - Objetivos

- Define generic, bioequivalent, biosimilars, bio interchangeable, non-branded product and others.
- Explain current Federal Biosimilar law's provisions and the Biosimilar local regulation.
- Describe how to handle biosimilar prescriptions depending on different scenarios.

¿Qué es un producto biológico?

- 42 USC § 262(i)(1)
  - (1) The term "biological product" means a virus, therapeutic serum, toxin, antitoxin, vaccine, blood, blood component or derivative, allergenic product, protein, or analogous product, or arsphenamine or derivative of arsphenamine (or any other trivalent organic arsenic compound), applicable to the prevention, treatment, or cure of a disease or condition of human beings.

Ley 247 de 2004 según enmendada

- (xx) Producto biológico. — Es todo producto biológico según definido en la subsección(i)(1) de la Sección 351 de la "Ley de Servicios de Salud Pública de los Estados Unidos", 42 U.S.C. Sec. 262(i)(1). Para los efectos de esta definición, cualquier disposición relacionada con los productos biológicos que conflija o trate sobre un asunto regulado por alguna ley, reglamento federal o alguna directriz administrativa emitida por la Administración de Drogas y Alimentos Federal (U.S. Food and Drug Administration) que sea aplicable a Puerto Rico para con los productos biológicos, se entenderá enmendada para que armonice con tal ley o reglamento federal.
- Reglamento 156 del Secretario de Salud
  - (ccc) Productos biológicos – Se refiere a medicamentos derivados de organismos vivos y sus productos, tales como, pero sin limitarse a sueros, vacunas, antígenos, antitoxinas e insulina y otros. Incluye productos que contengan células, tejidos, u organismos vivos o sus constituyentes; productos con actividad biológica y productos que provoquen una respuesta inmunológica.

¿Qué es un producto biosimilar?

- 42 USC § 262(i)(2)
  - (2)The term “biosimilar” or “biosimilarity”, in reference to a biological product that is the subject of an application under subsection (k), means—
    - (A)that the biological product is highly similar to the reference product notwithstanding minor differences in clinically inactive components; and
    - (B)there are no clinically meaningful differences between the biological product and the reference product in terms of the safety, purity, and potency of the product.

Ley 247 de 2004 según enmendada

- (xx) "Producto biosimilar" - es todo producto biológico según definido en la subsección (i)(2) de la Sección 351 de la "Ley de Servicios de Salud Pública de los Estados Unidos", 42 U.S.C. Sec. 262(i)(2). Para los efectos de esta definición, cualquier disposición relacionada con los productos biológicos que conflija o trate sobre un asunto regulado por alguna ley, reglamento federal o alguna directriz administrativa emitida por la Administración de Drogas y Alimentos Federal (U.S. Food and Drug Administration) que sea aplicable a Puerto Rico para con los productos biológicos, se entenderá enmendada para que armonice con tal ley o reglamento federal.
- Reglamento 156A de la Secretaria de Salud
  - (uuu) Producto biosimilar – es todo producto según definido en la subsección (i)(3) de la Sección 351 de la :Ley de Servicios de Salud Pública de los Estados Unidos", 42 U.S.C. Sec. 262(i)(3).

¿Qué es un producto biológico intercambiable?

- 42 USC § 262(i)(3)
  - (3)The term “interchangeable” or “interchangeability”, in reference to a biological product that is shown to meet the standards described in subsection (k)(4), means that the biological product may be substituted for the reference product without the intervention of the health care provider who prescribed the reference product.

Ley 247 de 2004 según enmendada

- (ww) "Producto biológico intercambiable" - es todo producto biológico según definido en la subsección (i)(3) de la Sección 351 de la "Ley de Servicios de Salud Pública de los Estados Unidos", 42 U.S.C. Sec. 262(i)(3). Para los efectos de esta definición, cualquier disposición relacionada con los productos biológicos que conflija o trate sobre un asunto regulado por alguna ley, reglamento federal o alguna directriz administrativa emitida por la Administración de Drogas y Alimentos Federal (U.S. Food and Drug Administration) que sea aplicable a Puerto Rico para con los productos biológicos, se entenderá enmendada para que armonice con tal ley o reglamento federal.
- Reglamento 156A de la Secretaria de Salud
  - (ttt) Producto biológico intercambiable – es todo producto según definido en la subsección (i)(3) de la Sección 351 de la :Ley de Servicios de Salud Pública de los Estados Unidos", 42 U.S.C. Sec. 262(i)(3).

Ley 247 de 2004 según enmendada

- Artículo 5.04 - Medicamentos con requisitos especiales para su dispensación
  - (d) Productos biológicos
  - Para los efectos de este inciso, cualquier disposición relacionada con los productos biológicos que entre en conflicto o trate sobre un asunto regulado por alguna ley, reglamento federal o alguna directriz administrativa emitida por la Administración de Drogas y Alimentos Federal (U.S. Food and Drug Administration) que sea aplicable a Puerto Rico para con los productos biológicos, se entenderá enmendada para que armonice con tal ley o reglamento federal.
  - Para los efectos de los productos biológicos, no le serán de aplicación lo establecido en el Artículo 5.03 de esta Ley y se prohíbe la sustitución automática de un producto biológico. Por tanto, para los efectos de la sustitución de un producto biológico, se seguirán los siguientes parámetros:

Ley 247 de 2004 y Reglamento 126

- 1. Un farmacéutico podrá sustituir un producto biológico de referencia sólo si:
  - a. El producto biológico ha sido: (i) aprobado como intercambiable con el producto biológico recetado según estipulado en 42 USC 262(k)(4) e incluido en el "List of Licensed Biological Products with (1) Reference Product Exclusivity and (2) Biosimilarity or Interchangeability Evaluations to Date", mejor conocido como "Purple Book", o (ii) el FDA lo ha designado como terapéuticamente intercambiable al producto recetado según la edición más reciente del "Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations" mejor conocido como "Orange Book", o cualesquiera ediciones posteriores que sustituyan los mismos;[2]
  - b. El prescribiente no indique en la receta de su puño y letra la utilización de la frase "No Intercambie" o así lo indique dicha receta mediante el envío de la misma por medios electrónicos autorizados mediante ley o reglamentación; y c. En aquellas recetas donde haya un producto biológico que pueda ser sustituido según el subinciso (1) del inciso (d) de este Artículo, el farmacéutico deberá informarle al paciente que el mismo puede ser sustituido por un producto intercambiable, y que el paciente tiene el derecho de rehusar la sustitución del producto biológico seleccionado por el farmacéutico.

[2]Biológicos fueron sacados del OB en 2020

Biológicos en Orange Book

- Transition From Orange Book To Purple Book
  - The Purple Book originated as two lists: one for drugs approved by the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and one for biologic products approved by the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).8 On February 24, 2020, the FDA released the searchable online Purple Book database replacing both lists. Prior to that date, some biologic products were approved through the NDA process, and information related to those approved products was listed in the Orange Book. On March 23, 2020, the FDA removed products it "deemed" biological products approved through the NDA process from the Orange Book database and transitioned those products to the Purple Book database.[1]

[1]Isaacson, A; Mao, Y. Drug to Biologic Transition: Is Purple The New Orange? Feb 19, 2021. Available at: https://kilpatricktownsend.com/en/Blog/MEMO/2021/2/Drug-to-Biologic-Transition---Is-Purple-The-New-Orange#:~:text=Two%20separate%20searchable%20online%20databases,Reference%20Product%20Exclusivity%20and%20Biosimilarity Accessed 8/18/2023

Ley 247 de 2004 según enmendada

- Dentro de un periodo que no excederá los dos (2) días luego de despachar un producto biológico, el farmacéutico que efectúe la transacción, o una persona designada por el farmacéutico, deberá comunicar al médico el producto específico que se le despachó al paciente, incluyendo el nombre del producto y el manufacturero del mismo. Esta comunicación deberá ser efectuada mediante una entrada en el sistema de expediente electrónico o el expediente de farmacia que esté accesible electrónicamente por el médico. De lo contrario, el farmacéutico deberá comunicarle al médico cuál fue el producto biológico despachado. Esta comunicación podrá hacerse mediante llamada telefónica, fax, transmisión electrónica, u otro método prevaleciente, pero no será requerida cuando:
  - 1) No exista un medicamento para el producto recetado, que cumpla con los criterios de substitución para el producto recetado establecidos en el subinciso (1) del inciso (d) de este Artículo, o
  - 2) En una repetición de receta (refill) no se cambie el producto despachado originalmente.

Ley 247 de 2004 según enmendada

- ¿Cuándo notificar?
  - Médico receta el biológico con nombre propietario
    - Se despacha el recetado
    - Se despacha alternativa
  - Médico receta el biosimilar o biológico intercambiable con nombre propietario
    - Se despacha el recetado
    - Se despacha alternativa

Ley 247 de 2004 según enmendada

- Será deber del farmacéutico mantener evidencia de la notificación al prescribiente de la receta de dicho intercambio por un periodo de tres (3) años contados a partir desde la dispensación del producto biosimilar.

Reglamento 156A

- Artículo 9.03 Productos Biológicos
  - (i) Sustitución de un Producto Biológico recetado por un Producto biológico intercambiable
    - 1. La sustitución de un producto bilógico de referencia solo podrá ser realizada por un farmacéutico debidamente licenciado en cumplimiento con la Junta Examinadora de Farmacéuticos de Puerto Rico (sic)*.

*Ley de Farmacia Artículo 3.01 Crea la "Junta de Farmacia de Puerto Rico"

Reglamento 156A

- Artículo 9.03 Productos Biológicos
  - (i) Sustitución de un Producto Biológico recetado por un Producto biológico intercambiable
    - 2. Un producto biológico de referencia solo podrá ser sustituido por un producto biosimilar que ha sido aprobado como intercambiable con el producto biológico recetado, según estipulado en 42 USC 262(k)(4), ha sido incluido en la edición más reciente del "List of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilary (sic)* or Interchangeability [Evaluations], mejor conocido como "Purple Book", o si la FDA los ha designado como terapéuticamente equivalente al producto recetado, según la edición más reciente del "Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations" mejor conocido como "Orange Book", o en cualesquiera ediciones posteriores que sustituyan los mismos.

*Biosimilarity

Reglamento 156A

- Artículo 9.03 Productos Biológicos
  - (i) Sustitución de un Producto Biológico recetado por un Producto biológico intercambiable
    - 3. Un producto biológico de referencia solo podrá ser sustituido si el prescribiente no indica en la receta, de su puño y letra, la frase "No Intercambie" o tampoco lo indica en el envío de la misma por medios electrónicos autorizados mediante ley o reglamentación.
    - 4. En aquellas recetas en que el producto biológico recetado pueda ser sustituido, el farmacéutico debe informar al paciente que el producto biológico recetado puede ser sustituido por un producto intercambiable y su derecho de aceptar o rechazar la sustitución del producto biológico seleccionado por el farmacéutico.

Reglamento 156A

- Artículo 9.03 Productos Biológicos
  - (i) Sustitución de un Producto Biológico recetado por un Producto biológico intercambiable
    - 5. Al intercambiar el producto biológico recetado por un producto intercambiable, el farmacéutico rotulará el producto dispensado con el nombre del manufacturero y del Producto Biológico Intercambiable o lenguaje similar.
    - 6. Será responsabilidad del farmacéutico que despachó el Producto Biológico Intercambiable o de la persona designada por este, en un periodo que no excederá (2) dos días después del día de despacho, comunicarle al prescribiente la información relacionada al producto biológico despachado al paciente. Esta incluirá el nombre del Producto Biológico Intercambiable y la casa manufacturera.

Reglamento 156A

- Artículo 9.03 Productos Biológicos
  - (i) Sustitución de un Producto Biológico recetado por un Producto biológico intercambiable
    - 7. La comunicación sobre el despacho del producto biológico se realizará mediante entrada en un sistema de expediente electrónico accesible al prescribiente.
    - 8. Si la entrada no puede hacerse a través de un sistema de expediente electrónico accesible al prescribiente, el farmacéutico o la persona designada por este, deberá comunicarle al prescribiente el producto biosimilar específico que se despachó mediante llamada telefónica, fax, transmisión electrónica, u otro método prevaleciente.

Reglamento 156A

- Artículo 9.03 Productos Biológicos
  - (i) Sustitución de un Producto Biológico recetado por un Producto biológico intercambiable
    - 9. La notificación al prescribiente no será requerida cuando no exista un medicamento para el producto recetado, que cumpla con los criterios de substitución para el producto según dispuesto en este Reglamento o en una repetición de receta (refill) del producto biológico en la cual no hay cambio al producto despachado anteriormente o cuando se despachó el producto según recetado por el prescribiente, sin substitución o intercambio.

Reglamento 156A

- Artículo 9.03 Productos Biológicos
  - (i) Sustitución de un Producto Biológico recetado por un Producto biológico intercambiable
    - 10. Será responsabilidad del farmacéutico mantener evidencia de la notificación al prescribiente de la receta de dicho intercambio por un periodo de tres (3) años, contados a partir desde la dispensación del producto biosimilar.
    - 11. Las disposiciones sobre los productos bioequivalentes no son aplicables a los productos biológicos.
    - 12. Se prohíbe la sustitución o el intercambio automático de productos biológicos.

Reglamento 156A

- Artículo 9.03 Productos Biológicos
  - (i) Sustitución de un Producto Biológico recetado por un Producto biológico intercambiable
    - 13. La sustitución de un producto biológico deberá cumplir con todas las disposiciones según establecidas en este Reglamento.
    - 14. Cualquier disposición federal o cualquier directriz emitida por la FDA que sea aplicable a Puerto Rico, que esté relacionada con los productos biológicos, biológicos intercambiables o productos biosimilares, y conflija o trate algún asunto regulado por este Reglamento, se entenderá enmienda las disposiciones del mismo para armonizarlo con la regulación federal.

Reglamento 156A

- Artículo 9.03 Productos Biológicos
  - (i) Sustitución de un Producto Biológico recetado por un Producto biológico intercambiable
    - 15. Para el intercambio del medicamento biológico, el farmacéutico requerirá al paciente o a su representante que firme al dorso de la prescripción para hacer constar su consentimiento al intercambio, o hará constar tal consentimiento en el expediente farmacéutico electrónico del paciente cuando la receta sea generada y transmitida electrónicamente.
    - 16. Será responsabilidad de la farmacia mantener actualizado un registro de medicamentos biosimilares aprobados por la FDA, el cual podrá ser obtenido a través del Portal del Departamento de Salud, la página web del US Food and Drug Administration o cualquier otra fuente aceptable por el Departamento de Salud del Estado Libre Asociado de Puerto Rico.

Reglamento 156A Art 9.03(i)

- 17. La farmacia establecerá un protocolo para la sustitución de un producto biológico intercambiable por un producto biológico recetado que deberá incluir como mínimo:
  - Personal designado y autorizado por la farmacia para la sustitución del producto biológico por uno biosimilar.
  - Procedimiento de verificación y validación de la aprobación del producto por la FDA como intercambiable con el producto biológico recetado
  - Requisitos de autorización del prescribiente para la sustitución del producto.
  - Procedimiento para informar al paciente que el medicamento puede ser sustituido por un producto biológico intercambiable.
  - Descripción del derecho al paciente para aceptar o rechazar la sustitución del producto biológico seleccionado por el farmacéutico.
  - Procedimiento de notificación al prescribiente sobre la sustitución del Producto Biológico.
  - Documentación de la sustitución del producto biológico y tiempo de archivo.

Reglamento 156A

- Artículo 9.03 Productos Biológicos
  - (i) Sustitución de un Producto Biológico recetado por un Producto biológico intercambiable
    - 18. Al intercambiar un producto biosimilar en conformidad con las disposiciones establecidas en este Reglamento, el farmacéutico no incurrirá en mayor responsabilidad que aquella en la que pudiera incurrir si dispensara el producto biológico recetado.

Unbranded Biologics

- Q11: How are "unbranded biologics" displayed in the Purple Book?
  - A11: The term "unbranded biologic" or "unbranded biological product" generally describes an approved brand name biological product that is marketed under its approved BLA without its brand name (proprietary name) on its label. Because an unbranded biologic is marketed under the brand name biological product's BLA and is not different in strength, dosage form, route of administration, or presentation, it is not separately identified in the Purple Book. An "unbranded biologic" is not an "interchangeable biosimilar." However, an unbranded biologic is considered by FDA to be equivalent to its brand name biological product because it is the same product as the brand name biological product under the same BLA.[3]

[3]https://purplebooksearch.fda.gov/faqs#11
BLA – Biologic License Application

Biosimilar(s)

No biosimilar data at this time.

Interchangeable(s)

Proprietary Name
Rezvoglar

Proper Name
insulin glargine-aglr

PRODUCT LABEL

Proprietary Name
Semglee

Proper Name
insulin glargine-yfgn

PRODUCT LABEL

Reference Product(s)

Proprietary Name
Basaglar

Proper Name
insulin glargine

PRODUCT LABEL

Proprietary Name
Lantus

Proper Name
insulin glargine

PRODUCT LABEL

Proprietary Name
Semglee

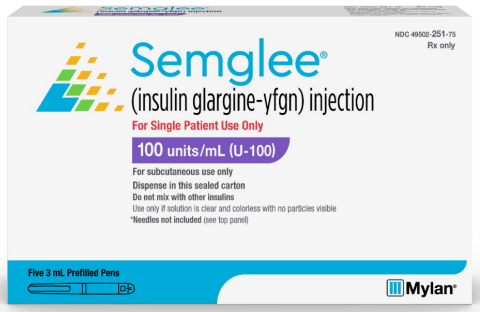
Proper Name
insulin glargine

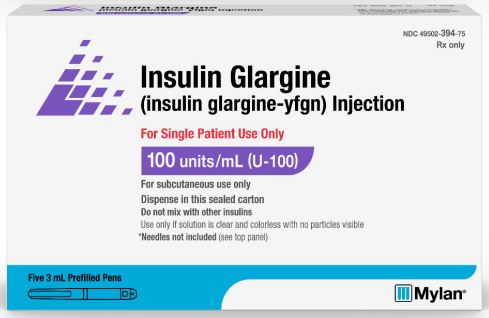
PRODUCT LABEL

Proprietary Name
Toujeo

Proper Name
insulin glargine

PRODUCT LABEL





La misma BLA (Biologic License Application)

¿Unbranded Biologics = Authorized Generics?

- "Aquellos que no conocen su historia están condenados a repetirla" - Santayana

Authorized Generics

- Is an Authorized Generic Drug the Same Thing as a Generic Drug?
  - No. The term "authorized generic" drug is most commonly used to describe an approved brand name drug that is marketed without the brand name on its label. Other than the fact that it does not have the brand name on its label, it is the exact same drug product as the branded product. An authorized generic may be marketed by the brand name drug company, or another company with the brand company's permission. In some cases, even though it is the same as the brand name product, a company may choose to sell the authorized generic at a lower cost than the brand name drug. [4]

[4] https://www.fda.gov/drugs/abbreviated-new-drug-application-anda/fda-list-authorized-generic-drugs Accesado 8/14/23

Authorized Generics

- An authorized generic drug is the same as the brand-name drug but does not use the brand name on the label. In addition, an authorized generic version of a tablet or capsule may have a different color or marking. Because an authorized generic drug is marketed under the brand name drug's New Drug Application (NDA), it is not listed in FDA's Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations (the Orange Book). An authorized generic is considered to be therapeutically equivalent to its brand-name drug because it is the same drug. This is true even if the brand-name drug is "single source," meaning there are no ANDAs approved for that product, or coded as non-equivalent (e.g., BN) by FDA in the Orange Book. While a separate NDA is not required for marketing an authorized generic, FDA requires that the NDA holder notify the FDA if it markets an authorized generic. The NDA holder may market both the authorized generic and the brand-name product at the same time.[5]

[5] https://www.fda.gov/drugs/abbreviated-new-drug-application-anda/fda-list-authorized-generic-drugs Accesado 8/14/23

Authorized Generics

FDA Listing of Authorized Generics
as of July 7, 2023

Note:
This list of authorized generic drugs (AGs) was created from a manual review of FDA's database of annual reports submitted to the FDA since January 1, 1999 by sponsors of new drug applications (NDAs). Because the annual reports seldom indicate the date an AG initially entered the market, the column headed "Date Authorized Generic Entered Market" reflects the period covered by the annual report in which the AG was first reported. Subsequent marketing dates by the same firm or other firms are not included in this listing. As noted, in many cases FDA does not have information on whether the AG is still marketed and, if not still marketed, the date marketing ceased. Although attempts have been made to ensure that this list is as accurate as possible, given the volume of data reviewed and the possibility of database limitations or errors, users of this list are cautioned to independently verify the information on the list. We welcome comments on and suggested changes (e.g., additions and deletions) to the list, but the list may include only information that is included in an annual report. Please send suggested changes to the list, along with any supporting documentation to: ***AuthorizedGenerics@FDA.HHS.GOV***

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V X Y Z

	Proprietary Name	Dosage Form	Strength	NDA Applicant Name	Date Authorized Generic Entered the Market
1	ABRAXANE	Injection	100 mg per vial	Abraxis Bioscience LLC	04/2022
2	ABRAXANE	Injection	100 mg per vial	Abraxis Bioscience LLC	04/2022
3	ABSORICA	Capsules	40 mg	Sun Pharmaceutical Industries, Inc.	12/2020
4	ABSORICA	Capsules	10 mg	Sun Pharmaceutical Industries, Inc.	12/2020
5	ABSORICA	Capsules	20 mg	Sun Pharmaceutical Industries, Inc.	12/2020

https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/fda-listing-authorized-generics Accesado 8/14/23

Ley 247 de 2004 según enmendada

- Artículo 5.03. - Intercambio de Medicamentos Bioequivalentes
  - (a) Medicamentos que podrán ser intercambiados
    - Se permitirá en Puerto Rico el intercambio de un medicamento prescrito por un medicamento bioequivalente cuya equivalencia terapéutica haya sido reconocida por la Administración Federal de Alimentos y Drogas (FDA), y que aparezca codificado como tal en el "Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations" mejor conocido como "Orange Book".
- Reglamento 156 – Artículo 8.12
  - (e) El farmacéutico se asegurará que el medicamento bioequivalente que dispensará cumple con los siguientes requisitos:
    - 1. Está codificado en el “Orange Book” como equivalente terapéutico al medicamento de marca recetado, tiene idéntico código de equivalencia terapéutica (iguales letras y número) al del medicamento de marca recetado, comenzando con la letra A[.]..

Ley 247 de 2004 según enmendada

- (b) Autoridad del farmacéutico para intercambiar medicamentos bioequivalentes
  - El farmacéutico podrá intercambiar medicamentos bioequivalentes en la forma que a continuación se detalla:
    - 1. Al prescribirse un medicamento bajo un nombre comercial o marca de fábrica, se interpretará que se ha prescrito cualquier medicamento bioequivalente a éste, a menos que el prescribiente indique, de su puño y letra, la frase "No intercambie" o haga constar en la receta generada y transmitida electrónicamente que no autoriza el intercambio. El farmacéutico indicará al paciente o su representante la posibilidad de intercambiar el medicamento prescrito. Disponiéndose que en todos los casos, el paciente o su representante debe ser mayor de dieciocho (18) años de edad. Si el paciente o su representante está de acuerdo con el intercambio, el farmacéutico seleccionará aquel bioequivalente que cumpla con todas y cada una de las siguientes condiciones:
      - a. Que esté incluido en el "Orange Book" bajo una codificación que comience con la letra "A";
      - b. Que sea de menor precio que el medicamento prescrito. En caso de que no haya disponible el medicamento prescrito o uno de menor precio, se podrá dispensar uno de igual precio, de así aceptarlo el paciente o su representante;
      - c. Que el que el paciente o su representante haya consentido al intercambio. El consentimiento del paciente se documentará con su firma al dorso de la receta, salvo cuando la receta ha sido generada y transmitida electrónicamente, que se documentará en el expediente farmacéutico del paciente.

¿Preguntas?

Post Test

- 1. An interchangeable biosimilar has less requirements than the reference product and may be substituted at the pharmacy, which can help increase patient access to these medications.
- 2. The increase of biosimilars availability may present challenges to pharmacists and pharmacy technicians education and training on how and when to effectively and safely interchange biosimilars.
- 3. There are no reference products with biosimilars in the pipeline.
- 4. The Puerto Rico pharmacy law addresses the interchangeability of biosimilars.
- 5. One of the requirements for interchangeability is that the biosimilar must be listed in the Purple Book as interchangeable biologic.

¡Gracias!