



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

“SITUACION DE LA NOMENCLATURA  
DE BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES EN  
PAISES DE REFERENCIA, PAISES DE LA  
REGION Y DEL PERU  
PROPUESTAS DE IMPLEMENTACIÓN”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRA  
EN PROPIEDAD INTELECTUAL CON  
MENCION EN DERECHO FARMACEUTICO

MARITZA IGLESIAS GALIANO

LIMA - PERÚ

2021



**ASESOR**

**MG. JOSÉ ALEJANDRO JOSAN AGUILAR**

**JURADO DE TESIS**

MG. MARITZA ELIZABETH REATEGUI VALDIVIEZO

**PRESIDENTE**

MG. HANS DEMETRIO VASQUEZ SOPLOPUCO

**VOCAL**

MG. DIEGO FRANCOISE ORTEGA SANABRIA

**SECRETARIO**

## **DEDICATORIA.**

A Oscar, mi compañero de vida que me alienta siempre a conseguir mis metas.

A mis preciosos hijos Pamela y Rodrigo por ser mi motor y sentido de vida.

A mis adorados padres Román y Eugenia por ser el mejor ejemplo que tengo.

A mis queridas hermanas Helenize y Edith porque son mi soporte en todo momento.

## **AGRADECIMIENTOS.**

A Dios todopoderoso que guía mi camino.

Al Mg. José Josan por todos los conocimientos compartidos y el invalorable apoyo  
recibido.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

Tesis Autofinanciada.

## TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCION .....	1
II.	PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION .....	6
	2.1.JUSTIFICACIÓN .....	6
III.	OBJETIVOS.....	8
	3.1  OBJETIVO GENERAL .....	8
	3.2  OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	8
IV.	MARCO TEORICO .....	9
	4.1.  MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES .....	9
	4.1.1. ESTRUCTURA Y COMPLEJIDAD .....	11
	4.1.2 MICROHETEROGENEIDAD .....	15
	4.1.3. MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES .....	17
	4.2.  ASPECTOS DE SEGURIDAD .....	19
	4.2.1. INMUNOGENICIDAD .....	19
	4.2.2 INTERCAMBIABILIDAD.....	21
	4.2.3 FARMACOVIGILANCIA.....	26
	4.3.  NOMENCLATURA DE MEDICAMENTOS.....	29
	4.3.1. CONCEPTO E IMPORTANCIA.....	29
	4.3.2. NOMENCLATURA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.....	30

4.3.3. NOMENCLATURA, SEGURIDAD Y FARMACOVIGILANCIA..	31
4.3.3.1. NOMENCLATURA Y TRAZABILIDAD .....	32
4.3.3.2. NOMENCLATURA Y SUSTITUCION	
AUTOMATICA.....	37
V. METODOLOGIA .....	40
VI. RESULTADOS .....	44
VII. DISCUSION.....	69
VIII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	86
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	89
ANEXOS	

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura No. 1</b>	Aplicaciones de la Tecnología del ADN Recombinante.....	9
<b>Figura No. 2</b>	Fechas de expira de las patentes de medicamentos biológicos....	11
<b>Figura No. 3</b>	Complejidad de los medicamentos biológicos respecto a los medicamentos de síntesis química.....	12
<b>Figura No. 4</b>	Estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria de los medicamentos biológicos.....	13
<b>Figura No. 5</b>	Estructura Esquemática de un Anticuerpo Monoclonal.....	14
<b>Figura No. 6</b>	Ejemplo de variabilidad entre diferentes lotes de un mismo medicamento biológico.....	15
<b>Figura No. 7</b>	Ejemplo de variabilidad entre el medicamento biológico de referencia y el biosimilar.....	16
<b>Figura No. 8</b>	Estructura de un Anticuerpo Monoclonal con modificaciones postraduccionales.....	18
<b>Figura No. 9</b>	Diseño de Estudio para evaluar intercambiabilidad de la guía FDA.....	23
<b>Figura No. 10</b>	Cambio de biosimilares.....	24
<b>Figura No. 11</b>	Niveles de Identificación en función del perfil de seguridad de medicamentos biológicos .....	35
<b>Figura No. 12</b>	Diagrama de Flujo de Búsqueda y Selección de Información....	44
<b>Figura No. 13</b>	Cambios en el Tratamiento con Medicamentos Biológicos en Pacientes con Artritis Reumatoidea en Reino Unido 2011	66



## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla No. 1</b>	Esquema de Asignación de Calificador Biológico BQ.....	46
<b>Tabla No. 2</b>	Nomenclatura de Biológicos y Biosimilares en FDA – Caso Infliximab.....	47
<b>Tabla No. 3</b>	Nomenclatura de Biológicos y Biosimilares en PMDA – Caso Filgrastim.....	50
<b>Tabla No. 4</b>	Situación actual de la regulación y criterios de nomenclatura en medicamentos biológicos y biosimilares en los países de referencia y propuesta OMS.....	54
<b>Tabla No. 5</b>	Situación actual de la regulación sanitaria y criterios de nomenclatura en medicamentos biológicos y biosimilares en los países de la región.....	59
<b>Tabla No. 6</b>	Identificadores establecidos en la regulación de medicamentos biológicos provenientes de la Biotecnología en el Perú.....	60
<b>Tabla No. 7</b>	Datos requeridos para la trazabilidad en los Reportes RAM en los formatos de DIGEMID.....	62

## LISTADO DE ABREVIATURAS

ADAS	Anticuerpos antidrogas
ADN	Acido desoxirribonucleico
ANAMED	Agencia Nacional de Medicamentos de Chile
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria del Brasil
AS	Active surveillance (vigilancia activa)
ATC	Clasificación Anatómico Terapéutica
AUST-R	No. Registro asignado en Australia
BQ	Biological Qualifier (Calificador Biológico)
COFEPRIS	Comisión Federal de Prevención de Riesgos Sanitarios de México
DCI	Denominación Común Internacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
DIN	Número de Identificación del Medicamento de Australia
EMA	Agencia de Medicamentos de Europa
EPAR	European public assessment report (reporte público de evaluación)
ESAVI	Eventos atribuibles a vacunaciones
FAERS	Sistema de Reportes de Reacciones Adversas FDA
FDA	Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos
GS1	Global estándar (códigos únicos certificados)
GLN	Global Location Number (códigos de localización electrónico)
GTIN	Global Trade Ítem Number (número global de artículo comercial)
HLA	Antígeno leucocitario humano

INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia
INN	International Non Proprietary Name (Nombre Común Internacional)
JAN	Nombre Japonés Aceptado
NDA	New Drug Application (Aplicación de Nuevas Drogas)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PANLAR	Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología
PMDA	Agencia de Dispositivos Médicos y Farmacéuticos del Japón
PRAC	Comité de Asesoría en Riesgos de Farmacovigilancia
PRCA	Aplasia Eritrocítica Pura
RAM	Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos.
SBOC	Sociedad Brasileña de Oncología Clínica
SmPC	Resumen de Características del Producto EMA
SRSs	Spontaneous reporting system (Sistema espontáneo de reportes)
TGA	Administración de Bienes Terapéuticos de Australia
WHO	World Health Organization (Organización Mundial de la Salud)

## **RESUMEN**

Los medicamentos biológicos derivados de la biotecnología representan un gran avance en el tratamiento de las terapias más complejas como el cáncer, enfermedades autoinmunes y otras. Debido a su complejidad en estructura y proceso, no existen réplicas idénticas del innovador en el desarrollo de los biosimilares, por lo que la nomenclatura es un aspecto relevante para la diferenciación y seguimiento de seguridad en el mercado. En este estudio se ha revisado la regulación sanitaria de los medicamentos biológicos y biosimilares en los países de referencia, países de la región y en el Perú respecto a los criterios adoptados para la nomenclatura de estos medicamentos. Los resultados encontrados evidencian que no hay consenso mundial para el manejo de la nomenclatura. En los países de referencia se adoptan criterios en función de los sistemas de farmacovigilancia a diferencia de los países de la región y el Perú, que no tienen implementados criterios de nomenclatura en la regulación sanitaria. Las propuestas de incorporación en la regulación sanitaria de Perú consideran los lineamientos de la Comunidad Europea como la inclusión de textos en los rotulados, ficha técnica e inserto, uso de códigos bidimensionales, capacitación y difusión de guías para profesionales de la salud y pacientes y; cambios en el modo de prescripción y procesos de adquisición pública.

### **Palabras claves:**

Biológicos, biosimilares, microheterogeneidad, inmunogenicidad, nomenclatura, farmacovigilancia, trazabilidad, intercambiabilidad, sustitución automática.

## **ABSTRACT**

Biological medicines derived from biotechnology represent a great advance in the treatment of the most complex therapies such as cancer, autoimmune diseases and others. Due to its complexity in structure and process, there are no identical replicas of the innovator in the development of biosimilars, so the nomenclature is a relevant aspect for differentiation and safety monitoring in the market. In this study, the sanitary regulation of biological and biosimilar medicines in the reference countries, countries of the region and in Peru has been reviewed with respect to the criteria adopted for the nomenclature of these medicines. The results found show that there is no global consensus for the management of the nomenclature. In the reference countries, criteria are adopted based on the pharmacovigilance systems, unlike the countries of the region and Peru, which do not have nomenclature criteria implemented in health regulations. The proposals for incorporation into the health regulation of Peru consider the guidelines of the European Community such as the inclusion of texts in the labels, technical sheet and insert, use of two-dimensional codes, training and dissemination of guides for health professionals and patients and; changes in the prescription mode and public procurement processes.

### **Key words:**

Biologics, biosimilars, microheterogeneity, immunogenicity, nomenclature, pharmacovigilance, traceability, interchangeability, automatic substitution

## **I. INTRODUCCION**

Los medicamentos biológicos no son recientes y están presentes en el mercado hace muchos años, sin embargo; desde el ingreso de la insulina humana recombinante en 1982, el uso de las proteínas terapéuticas ha crecido notablemente. Algunos de ellos como las epoetinas, pegfilgrastrim, infliximab, rituximab, bevacizumab y trastuzumab se han colocado dentro de los quince tratamientos más usados en el ámbito hospitalario a nivel global. (1)

Al vencimiento de las patentes y otros períodos de exclusividad para una serie de medicamentos biológicos innovadores se dio paso al desarrollo de los denominados –biosimilares-. Un biosimilar es un medicamento biológico que se aprueba con base en la totalidad de la evidencia que demuestra que es altamente similar al medicamento biológico innovador aprobado en términos de estructura, función, calidad, eficacia clínica y seguridad. (2)

La Comunidad Europea a través de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, siglas en inglés), es la pionera en la regulación y autorización de biosimilares emitiendo la primera guía general en Octubre del 2005 y en año 2006 aprueban el primer biosimilar Omnitrope (somatropina). (3) A la fecha cuentan con 58 biosimilares autorizados de 16 sustancias activas y sólo en el año 2017 autorizaron 17 nuevos biosimilares. (4)

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, siglas en inglés), desde el año 2010 estableció el marco legal para la autorización de biosimilares a través del Acta de Innovación y Competencia de Precios de Biológicos (BPCIA). (3) A la fecha, se encuentran aún en revisión y aprobación

varias guías complementarias. El primer biosimilar aprobado por FDA fue Zarxio (filgrastim-sndz) en el año 2015, luego se aprobaron tres en el 2016, cinco en el 2017, siete en el 2018 y diez en el año 2019 con un total de 26 biosimilares correspondientes a 9 sustancias activas. (5)

La Agencia de Administración de Bienes Terapéuticos de Australia (TGA, siglas en inglés), en Agosto del año 2008 adoptó las guías de calidad, comparabilidad, estudios clínicos y no clínicos de la Agencia Europea de Medicamentos EMA. (6) Aczicrit y Grandicrit (epoetina lambda) fueron los primeros biosimilares aprobados en el año 2010. A la fecha tiene aprobados veinte biosimilares de distintos grupos terapéuticos. (7)

En marzo del 2009, la Agencia de Medicamentos y Dispositivos Médicos PMDA del Japón, aprueba la guía para biosimilares en base a la regulación de EMA. (6) El primer biosimilar aprobado en el 2010 fue Somatropina BS de Sandoz y a la fecha tienen 23 biosimilares autorizados. (8)

En marzo del 2010, HEALTH CANADÁ la Autoridad Sanitaria de Canadá; aprueba su guía de biosimilares denominándolos de inicio - Subsequent Entry Biologics (Biológicos de Entrada Siguierte)-. (9) En el 2011 aprueba el primer biosimilar Omnitrope (somatoprim) de Sandoz y a la fecha cuenta con 23 biosimilares autorizados de 13 sustancias activas. (10)

En la región, los países que han emitido un marco regulatorio para la autorización de medicamentos biológicos y biosimilares, en base a guías internacionales y recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud son Brasil en el 2010, Argentina y México en el 2011, Colombia y Chile en el

2014. (11)-(12) En el Perú se emitieron los reglamentos para el registro de medicamentos biotecnológicos y biosimilares en el año 2016. (13), (14)

Argentina, Brasil y México son los países que tienen el mayor número de biosimilares autorizados así como la existencia de biológicos que no han demostrado biosimilitud y son denominados biomimics o biológicos no comparables. (15) De estos casos encontramos 11 biosimilares y 20 biomimics autorizados en Argentina, 2 biosimilares y 2 biomimics autorizados en Brasil y 7 biosimilares y 2 biomimics en México. (16)

Con relación a las características de los medicamentos biológicos; la alta complejidad y capacidad de generar inmunogenicidad y el desarrollo de los biosimilares; hizo evidente la necesidad de reforzar la farmacovigilancia para monitorear la eficacia y seguridad a partir de la autorización de la comercialización. (17)-(18)

Para una efectiva farmacovigilancia, lograr la trazabilidad mediante los datos proporcionados del medicamento requiere la identificación precisa y completa del producto involucrado para la investigación. Con este objetivo, la Organización Mundial de la Salud propuso en el 2015 el uso de una nomenclatura diferenciada para los biosimilares en la guía denominada Biological Qualifier. En ella se propone la asignación de un identificador que acompañe al nombre común de la sustancia activa (DCI siglas de la Denominación Común Internacional) que permita distinguir los medicamentos biosimilares de los innovadores y entre los biosimilares autorizados. (19)

Con relación a la nomenclatura de los biosimilares, la Federación Europea de Industrias Farmacéuticas EFPIA, en la declaración emitida en el año 2017



indica que el biosimilar debe especificar claramente su condición de biosimilar y debe distinguirse fácilmente del medicamento innovador y de los otros biosimilares. (20)

El ingreso cada vez mayor de biosimilares autorizados al mercado, requiere una armonización global de la nomenclatura para la identificabilidad respecto al medicamento innovador y los demás biosimilares y que garanticen la seguridad pública. (21)

El Perú desde el año 2016 tiene implementado la regulación sanitaria para la autorización de medicamentos biológicos provenientes de la biotecnología a través de dos vías de registro. La primera con estudios completos de calidad, seguridad y eficacia que corresponden a los medicamentos biológicos innovadores y la vía de similaridad que otorga la condición de medicamento biosimilar. (13)-(14)

En el año 2017 se aprobaron cuatro biosimilares empezando con infliximab de nombre comercial Flixceli fabricado por Celltrion.(22) Actualmente, se encuentran autorizados cuatro biosimilares de rituximab, tres biosimilares de trastuzumab y están en evaluación seis biosimilares para bevacizumab y otros cuatro para trastuzumab. (23)

Ante el aumento de los biosimilares autorizados en el país, la Sociedad Peruana de Inmunología manifiesta la importancia de la trazabilidad a través de un sistema de identificación confiable que relacione la fabricación y la distribución del medicamento biológico innovador y los biosimilares de manera que la frecuencia y gravedad de los potenciales eventos adversos puedan ser identificados a cada producto. Por lo mismo indicada que, se debe discutir la

intercambiabilidad y la sustitución automática en estos medicamentos en base a criterios internacionales. (24)

## **II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION**

### **2.1. JUSTIFICACIÓN**

A diferencia de los medicamentos de síntesis química, los medicamentos biológicos son proteínas de estructuras complejas desarrolladas a partir de células y organismos vivos; tienen pesos moleculares altos (más de 150 kDa) y son moléculas microheterogéneas. Por su complejidad y origen, cualquier modificación en los procesos de manufactura, manipulación, condiciones de almacenamiento y transporte impactan en su conformación estructural, funcionalidad y perfil de seguridad. (1)

Debido a su gran tamaño molecular, son fácilmente identificados por el sistema inmune y generan inmunogenicidad, que es la capacidad de producir anticuerpos antidroga ADAs, que se manifiesta a través de reacciones adversas que pueden llegar a ser graves para el paciente. (18)-(25)-(26)

La inmunogenicidad varía ampliamente en los medicamentos biológicos, por tanto es necesario conocer el perfil inmunológico durante el desarrollo y realizar un posterior seguimiento a través de la farmacovigilancia para que el uso de estos medicamentos sea seguro y eficaz. (26)-(27)

Es por ello que los medicamentos biosimilares no pueden asegurar que presentan el mismo perfil de seguridad respecto al innovador aún con estudios de comparabilidad debido a que éstos demuestran solo alta similitud más no igualdad. (28)

Como consecuencia, los medicamentos biológicos y biosimilares requieran ser monitoreados en forma individualizada una vez que son autorizados para la

comercialización con el fin de detectar riesgos en la seguridad a través de reacciones adversas o pérdida de la eficacia. (26)

Es por ello que la intercambiabilidad no aplica en los medicamentos biológicos hasta la demostración con estudios clínicos para evaluar el impacto del cambio en la seguridad y eficacia y posterior autorización por parte de las autoridades sanitarias. (29)

Al momento, la Agencia Europea de Medicamentos EMA y la Organización Mundial de la Salud OMS, se abstienen de recomendar la intercambiabilidad mientras que la Agencia de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos FDA ha emitido una guía con las consideraciones para llevar a cabo estudios de intercambiabilidad sin embargo hasta la fecha no tiene autorizado ningún medicamento biológico intercambiable. (30)

Bajo este contexto, el monitoreo durante la comercialización a través de la farmacovigilancia debe permitir identificar y caracterizar los riesgos de seguridad asociados a cada fabricante y prevenir la intercambiabilidad que no esté demostrada ni autorizada. (31)

Es por ello que la trazabilidad durante la farmacovigilancia debe garantizar la identificación completa del medicamento y por tanto la nomenclatura en un tema relevante en el caso de los medicamentos biológicos y biosimilares. (32)

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

- Establecer propuestas aplicables a la regulación de medicamentos biológicos y biosimilares en el Perú que incorporen criterios de nomenclatura en el proceso de registro sanitario para la trazabilidad en el mercado.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analizar la regulación referida a la nomenclatura emitida por las Autoridades Sanitarias de países de referencia como son FDA de Estados Unidos, EMA de la Comunidad Europea, TGA de Australia, HEALTH CANADA, PMDA de Japón y las propuestas de la Organización Mundial de Salud.
- Analizar y discutir las realidades y experiencias de países de la región con Autoridades Sanitarias de nivel IV según clasificación de la OPS y que tienen implementadas guías para la autorización de medicamentos biotecnológicos y biosimilares como son Brasil, México, Colombia, Chile y Argentina; con relación al manejo de la nomenclatura.
- Analizar y discutir la regulación de Perú en base a las guías implementadas para la autorización de medicamentos biotecnológicos y biosimilares y los alcances sobre la nomenclatura.
- Desarrollar propuestas aplicables a la realidad peruana que permita la trazabilidad desde la prescripción, dispensación, administración y el seguimiento de las reacciones adversas a través de la farmacovigilancia individualizada y que puedan ser incorporadas en la regulación nacional.

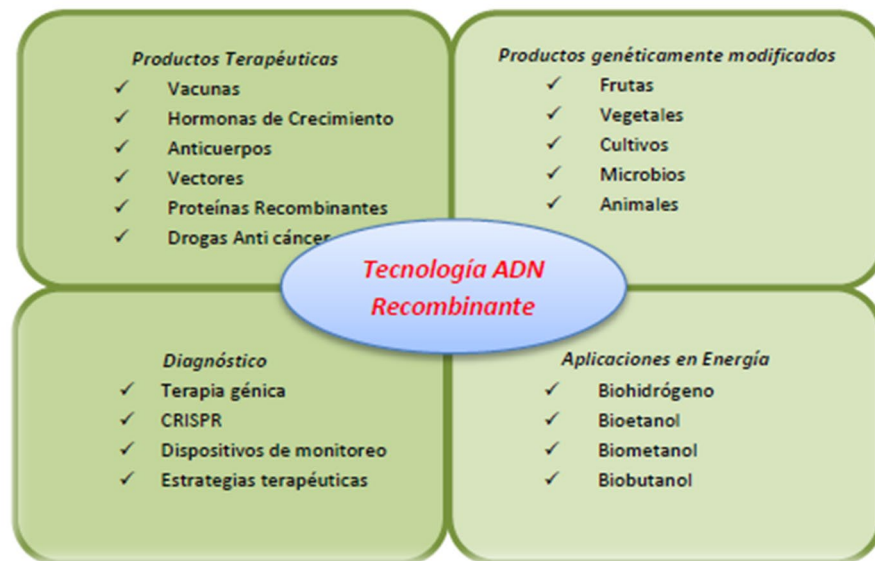
#### IV. MARCO TEORICO

##### 4.1. **MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES**

El avance de la biotecnología a través del ADN recombinante en los años 80 ha revolucionado y permitido el desarrollo de los medicamentos biotecnológicos que simulan a las proteínas complejas del organismo. (33)

En la Figura No. 1 se detallan las múltiples aplicaciones de la tecnología del ADN recombinante en el campo de la salud a través de los productos terapéuticos y de diagnóstico.

**Figura No. 1** Aplicaciones de la Tecnología del ADN Recombinante



Fuente: Khan S, Ullah MW, Siddique R, Nabi G, Manan S, Yousaf M, et al.

Role of recombinant DNA technology to improve life. Int J Genomics.

2016;2016. (33)

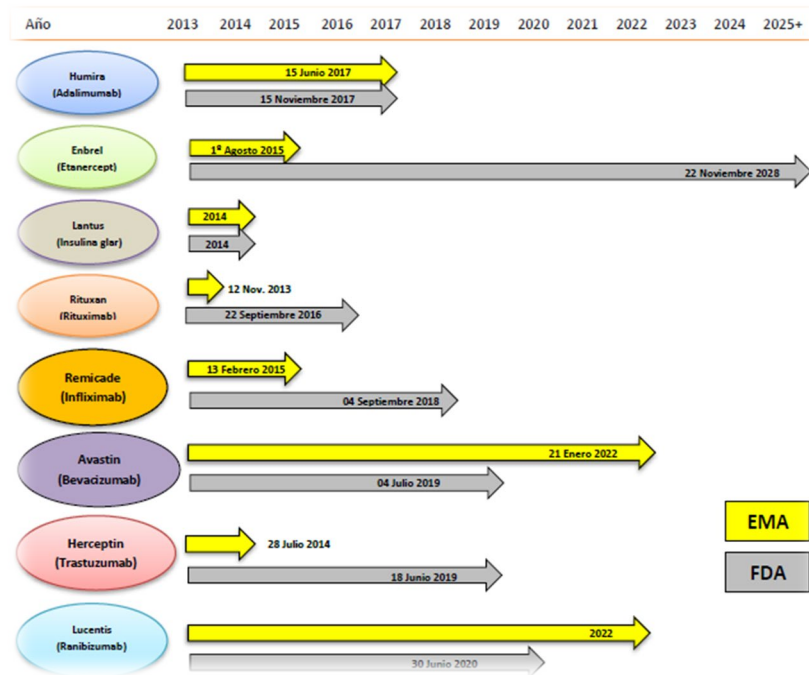
Los medicamentos biológicos han permitido el tratamiento de enfermedades de alta complejidad con terapias de mayor efectividad a través del entendimiento de los mecanismos y generando mejoras significativas en procesos como el cáncer, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, degeneración macular, psoriasis, enfermedad de Gaucher, entre otras. (34)

El éxito de los medicamentos biotecnológicos y el vencimiento de la protección de patente incrementaron el interés por el desarrollo de los biosimilares, un ejemplo de ello es el caso de Herceptin (trastuzumab) un anticuerpo monoclonal cuya patente expiró en Julio 2014 en la Comunidad Europea y en Junio del 2019 en los Estados Unidos. Esto permitió el ingreso de los biosimilares para mayor accesibilidad en precios y mayores opciones de tratamientos. (35)

En la Figura No. 2 se presenta las fechas de expira de las patentes de los medicamentos biológicos autorizados por EMA y FDA.

En la Comunidad Europea este desarrollo permitirá un ahorro significativo a los Sistemas de Salud de hasta 33.4 billones de euros entre el 2007 y 2020. (36)

**Figura No. 2** Fechas de expira de las patentes de medicamentos biológicos.



Fuente: Rathore AS, Bhargava A. Biosimilars in Developed Economies: Overview, Status, and Regulatory Considerations. Regul Toxicol Pharmacol [Internet]. 2020;110(June 2019):104525. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104525>. (35)

#### 4.1.1. ESTRUCTURA Y COMPLEJIDAD

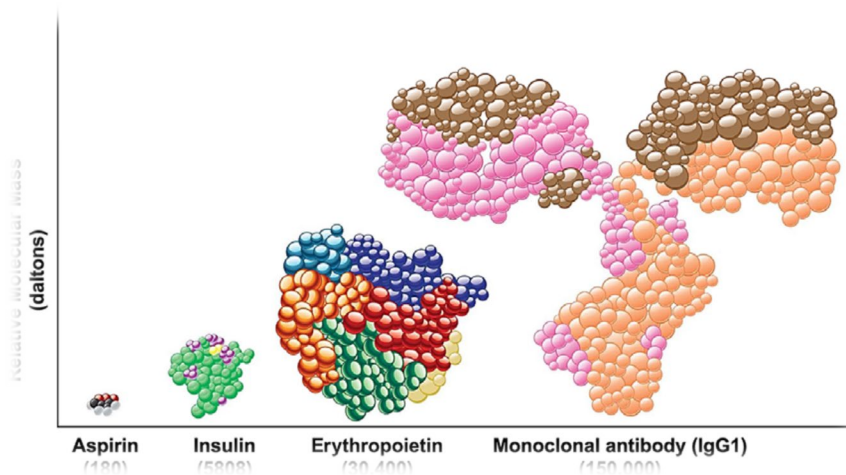
A diferencia de los medicamentos de síntesis química que contienen moléculas pequeñas con estructura simple, de alta pureza, estables y de fácil caracterización; los medicamentos biológicos son en general proteínas de estructuras largas y complejas, de alto peso molecular y variabilidad debido al proceso de obtención que incluye sistemas vivos como bacterias, virus, células de animales, plantas o humanas. Pequeñas diferencias en los procesos de



manufactura pueden afectar la estructura y función así como factores ambientales como la luz, temperatura, humedad entre otros. (37)

Las diferencias estructurales y en peso molecular de los medicamentos de síntesis química y los medicamentos biológicos se observan en la Figura No. 3, siendo los anticuerpos monoclonales (mAbs) los que presentan la mayor complejidad. Los Anticuerpos monoclonales son proteínas de alto peso molecular (~150 kDa) con estructura primaria, secundaria y terciaria y que está sujetos a modificaciones post traduccionales. (38)

**Figura No. 3** Complejidad molecular de los medicamentos biológicos respecto a los medicamentos de síntesis química.

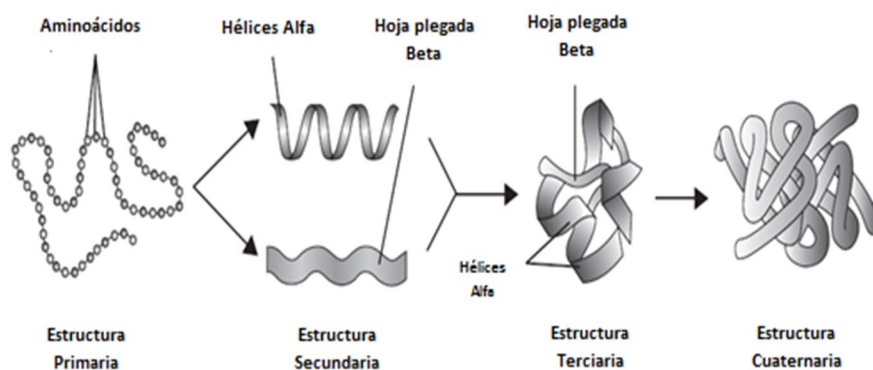


Fuente: Mellstedt H. Clinical considerations for biosimilar antibodies. Eur J Cancer, Suppl. 2013;11(3):1–1. (38)

La estructura de los medicamentos biológicos considera hasta cuatro niveles de conformación como se detalla en la Figura No. 4.

La estructura primaria contiene la cadena de aminoácidos existiendo hasta 20 tipos de amino ácidos que pueden conformar esta primera estructura. La estructura secundaria está condicionada a los enlaces de hidrógeno siendo del tipo  $\alpha$  hélice o  $\beta$  láminas. Los múltiples plegamientos de la estructura terciaria son debidos a los puentes disulfuro, puentes de hidrógenos, sales u otros entre las cadenas laterales y le proporcionan estabilidad a la estructura. La estructura cuaternaria se presenta por la interacción entre las cadenas de polipéptidos formando agregados complejos. (39)

**Figura No. 4** Estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria de los medicamentos biológicos.



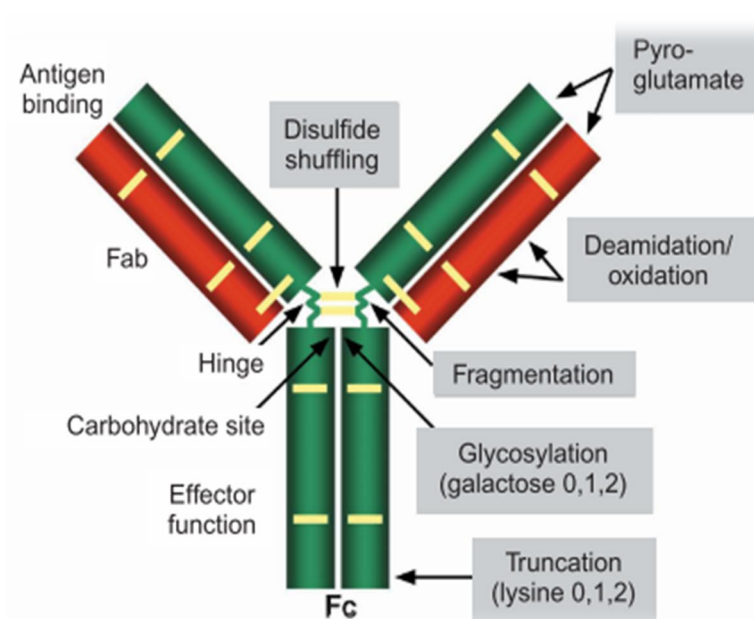
Fuente: EBSCO Publishing: eBook Collection (EBSCOhost) - printed on 4/22/2020 6:43 PM via CONCYTEC AN: 1825168; Lucio, Steven. Biosimilars and Biologics: Implementation and Monitoring in a Health Care Setting Account: s9226804

La estructura compleja de las proteínas y su tendencia a la agregación y cambios postraduccionales - reacciones enzimáticas de adición de grupos

funcionales en la proteína de un biológico como la glicosilación, oxidación, fosforilación - pueden afectar el perfil de eficacia y seguridad del medicamento además de generar reacciones inmunes. Por tanto, presentan un mayor riesgo de generar consecuencias clínicas incluyendo la pérdida de la eficacia y/o reacciones anafilácticas. (40)

La Figura No. 5 esquematiza la complejidad de la estructura de un Anticuerpo Monoclonal (mAb) con las uniones y sitios comunes de cambios postraduccionales.

**Figura No. 5** Estructura Esquemática de un Anticuerpo Monoclonal.



Fuente: Chirino AJ, Mire-Sluis A. Characteristics biological products and assessing comparability following manufacturing changes. Nat Biotechnol.

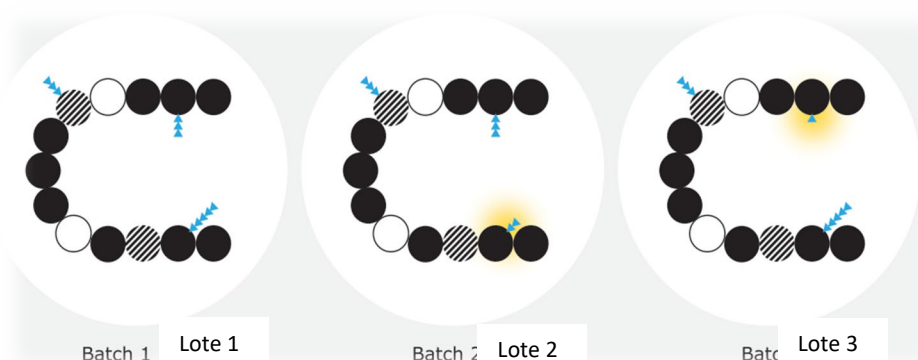
2004;22(11):1383–91.(41)

#### 4.1.2 MICROHETEROGENEIDAD

La microheterogeneidad es otra característica que presentan los medicamentos biológicos. Está definida por EMA como el inherente grado de variabilidad en la estructura de los productos biológicos debido al origen y múltiples factores asociados con el proceso de obtención y procesamiento. Esta variabilidad debe encontrarse en un rango aceptable para no afectar la seguridad y eficacia del medicamento y esto se logra controlando el proceso de fabricación. (42)

La inherente variabilidad entre lotes consecutivos de un mismo fabricante de medicamento biológico se esquematiza en la Figura No. 6. Se observa el pequeño grado de variabilidad (sombreado en amarillo) dentro de los rangos aceptados, por ejemplo en la glucosilación (moléculas de azúcar unidas a la proteína, representadas por pequeños triángulos azules) mientras que la secuencia de aminoácidos y la actividad biológica de la proteína permanecen constantes en todos los lotes. (42)

**Figura No. 6** Ejemplo de variabilidad entre lotes de un mismo fabricante de medicamento biológico.

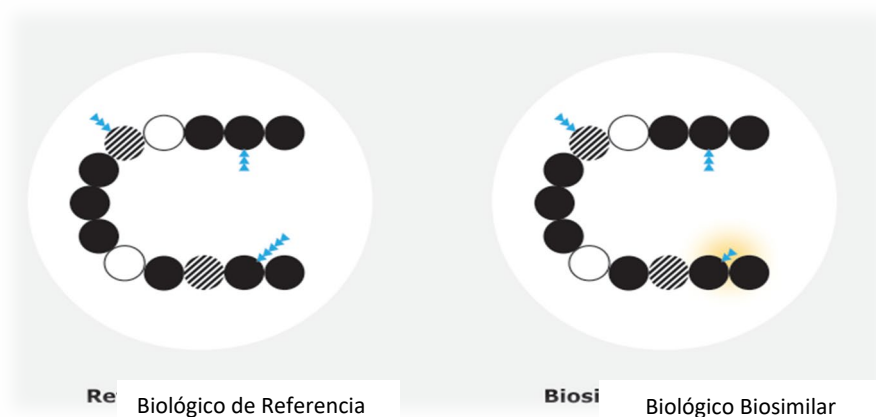


Fuente: EMA (Agencia Europea de Medicamentos). Biosimilars in the EU Information guide for healthcare professionals. EMA (Agencia Eur Medicam [Internet]. 2017;34. Available from:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf). (42)

Este mismo comportamiento e inherente variabilidad se presenta entre el medicamento biológico innovador y el medicamento biosimilar. Figura No. 7. Debiendo existir una diferencia que debe ser controlada para no afectar la actividad biológica esperada. La variabilidad (sombra amarilla) entre un biosimilar y el medicamento innovador es comparable a lo que ocurre entre diferentes lotes del mismo fabricante de medicamento biológico. (42)

**Figura No. 7** Ejemplo de variabilidad entre el medicamento biológico innovador y el biosimilar.



Fuente: Fuente: EMA (Agencia Europea de Medicamentos). Biosimilars in the EU Information guide for healthcare professionals. EMA (Agencia Eur Medicam [Internet]. 2017;34. Available from:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf). (42)

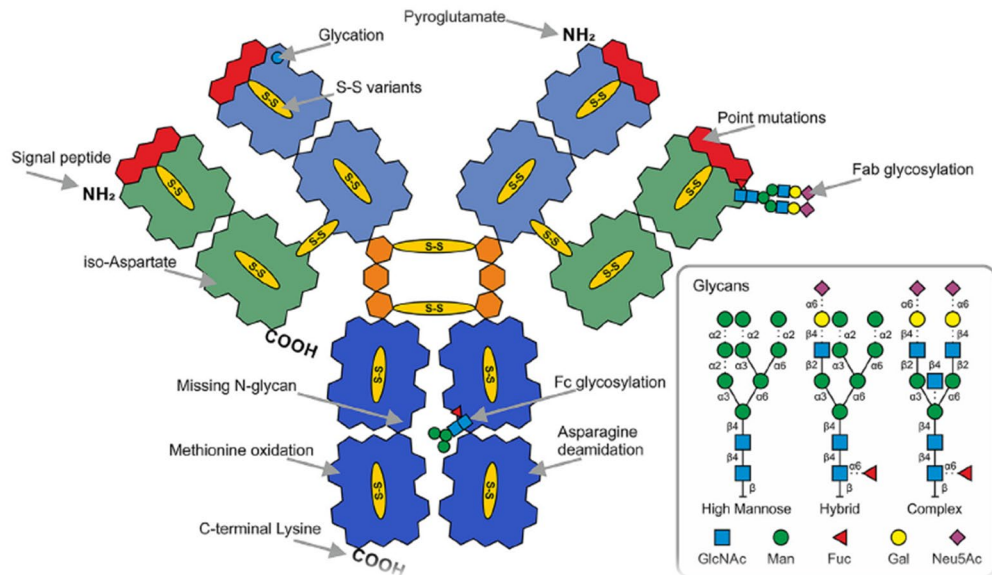
La microheterogeneidad entre lotes del mismo fabricante y entre fabricantes diferentes condiciona que las estructuras biológicas no puedan ser idénticas y que se deba garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos a pesar de esta variabilidad. De allí la necesidad de monitorear y comparar el perfil de microheterogeneidad de lote a lote durante el desarrollo del producto y el proceso de fabricación antes de su liberación para la comercialización en el mercado. (43)

#### **4.1.3. MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES**

Las modificaciones postraduccionales se refieren a cambios que ocurren después de la síntesis de las proteínas en el ribosoma y que le dan las características finales y aumentan la funcionalidad de la estructura. Estas modificaciones incluyen glicosilación, acetilación, acilación, ADP ribosilación, amidación,  $\gamma$ -carboxilación,  $\beta$ -hidroxilación, formación de enlaces disulfuro, fosforilación, procesamiento proteolítico y sulfatación e influyen en casi todos los aspectos de la biología celular normal y patogénesis. (18)

Las múltiples modificaciones postraduccionales que pueden suceder en la estructura de una proteína se observan en la Figura No. 8 que toma como referencia la estructura de un Anticuerpo Monoclonal. (43)

**Figura No. 8** Estructura de un Anticuerpo Monoclonal con posibles modificaciones postraduccionales.



Fuente: Beyer B, Schuster M, Jungbauer A, Lingg N. Microheterogeneity of Recombinant Antibodies: Analytics and Functional Impact. *Biotechnol J.*

2018;13(1). (43)

Entre las modificaciones que pueden ocurrir en la estructura del Anticuerpo Monoclonal se incluyen reacciones de aglicosilación y glicosilación con diferentes glicanos (manosa, fructosa, galactosa) en la región Fc constante y Fab variable. (43)

El perfil de las modificaciones postraduccionales depende de varios factores incluidos el tipo y estado de diferenciación de la célula huésped, fabricación en ascenso y descenso, condiciones del proceso, formulación, almacenamiento, entre otros. (18)

Se han asociado las modificaciones postraduccionales de origen natural con la inmunogenicidad no deseada y enfermedades autoinmunes. Estas pueden generar reacciones adversas como anafilaxia, disminuir la vida media del medicamento o neutralizar a la proteína terapéutica, así como a su homólogo humano endógeno. (18)

## **4.2. ASPECTOS DE SEGURIDAD**

### **4.2.1. INMUNOGENICIDAD**

La inmunogenicidad es la capacidad de una sustancia extraña al organismo de generar una respuesta o reacción inmune promoviendo el desarrollo de anticuerpos específicos anti drogas llamados ADAS (anticuerpos anti-droga). Estos pueden representar un riesgo grave para la salud debido a que pueden estar asociados con varias consecuencias clínicas importantes como alteraciones en la farmacocinética y biodisponibilidad del medicamento, reducciones en la eficacia del fármaco, reacción cruzada con proteínas endógenas e inhibición de la función fisiológica de estas últimas, reacciones alérgicas entre otros. Sin embargo, no todos los biológicos provocan el mismo grado de inmunogenicidad y éste puede incluso ser diferente entre pacientes individuales que reciben el mismo biológico.(18)

El desarrollo de inmunogenicidad depende de una serie de factores que incluyen entre otros:

- Factores dependientes del tratamiento como la dosis, vía de administración, duración del tratamiento y el patrón temporal.
- Factores dependientes del producto, incluidas las modificaciones introducidas en el biológico. Se ha demostrado que ciertos tipos de glicosilación son más



inmunogénicos, mientras que otros patrones de glicosilación, así como otras modificaciones como la PEGilación pueden reducir la inmunogenicidad al interferir con la unión del anticuerpo.

- Factores relacionados con el proceso, incluida la fabricación, el envasado, el almacenamiento, los procedimientos de manipulación y la presencia de impurezas / contaminantes.
- Factores relacionados con el paciente, incluida la edad, medicamentos concomitantes (como inmunomoduladores), estado de la enfermedad (por ejemplo, si el paciente está inmunodeprimido o no), predisposición genética, incluida la presencia de alelos susceptibles del antígeno leucocitario humano (HLA) y variación alélica general de la proteína diana. Es probable que dichos factores expliquen algunas de las diferencias en la formación de ADAs observadas entre pacientes con la misma enfermedad que participan en el mismo estudio clínico. (18)

La inmunogenicidad de los medicamentos biológicos impacta en el uso clínico debido a que puede afectar la eficacia y/o la seguridad. En la eficacia, puede afectarse la aceleración o eliminación o impedir la unión con el receptor. En seguridad puede estar relacionado con el desarrollo de anafilaxia o de tipo anafilácticas. (26)

En general, el perfil de seguridad de un medicamento biológico que incluye las reacciones adversas relacionadas con su actividad farmacológica y las reacciones inmunológicas como la inmunogenicidad y reacciones en el sitio de administración; requieren de un monitoreo de seguridad durante la comercialización.(27)

#### 4.2.2 INTERCAMBIABILIDAD

El enfoque de la intercambiabilidad en los medicamentos biológicos difiere ampliamente de los medicamentos de síntesis química. La autorización como biosimilar no le da la categoría de intercambiable a un medicamento biológico (44).

La intercambiabilidad es una condición regulatoria que debe estar definida claramente y autorizada por la Autoridad Sanitaria. (45)

La Agencia Europea de Medicamentos EMA, define intercambiabilidad de medicamentos biológicos como la posibilidad del cambio del medicamento por otro que se espera tenga el mismo efecto terapéutico. Esto puede significar el cambio del medicamento innovador con el biosimilar y viceversa o reemplazar un biosimilar por otro. (45)

El proceso puede ser realizado de dos formas:

- Cambio (switching en inglés), cuando el prescriptor decide el cambio del medicamento por otro con la misma acción terapéutica y;
- Sustitución automática, que es el remplazo del medicamento a nivel de la dispensación por otro equivalente o intercambiable sin consultar con el prescriptor.(42)

Las evaluaciones y aprobaciones de los biosimilares de EMA no incluyen un pronunciamiento respecto a la intercambiabilidad dejando abierta la decisión del cambio al médico prescriptor. (46)

La interpretación de FDA difiere de EMA en los conceptos de intercambiabilidad y de sustitución automática; siendo considerados equivalentes y aplicados a partir de la demostración de la biosimilaridad y la autorización por

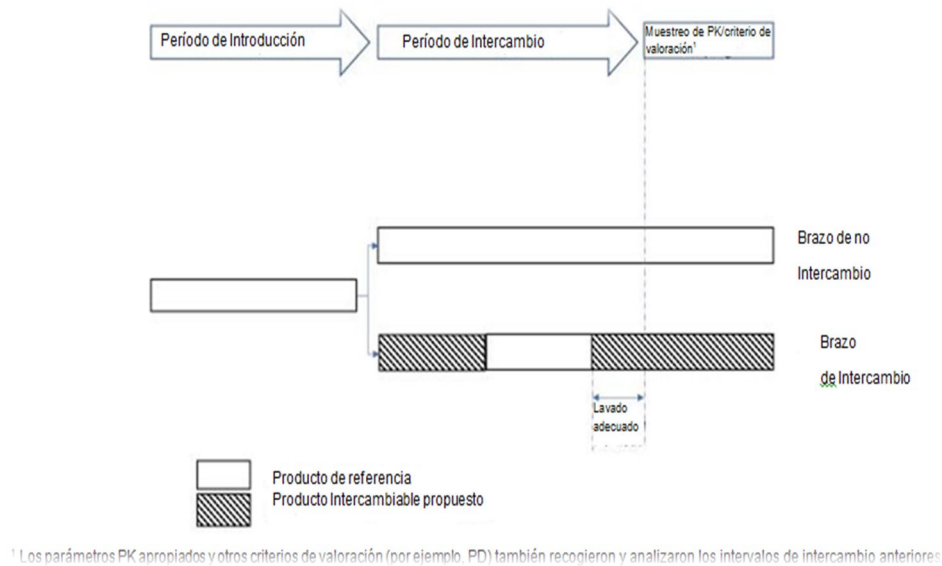
parte de la Autoridad Sanitaria sin participación del prescriptor. La intercambiabilidad y sustitución quedan así englobadas en el mismo concepto y requieren un proceso previo en el que se demuestre que el riesgo de administración no será mayor al sustituir el medicamento innovador por un biosimilar. (6)

En la guía de intercambiabilidad de la FDA aprobada en mayo del 2019; se establecen los requisitos que deben cumplir los medicamentos biosimilares para demostrar la intercambiabilidad y se introduce el concepto de estudios clínicos alternados o estudios de cambio (switching studies, en inglés) entre el innovador y el biosimilar para evaluar el impacto sobre la seguridad y eficacia del tratamiento alternado. Con esta guía, FDA establece su posición respecto a la intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares. (29)

Sin embargo hasta la fecha, FDA no tiene autorizado ningún biosimilar con la categoría de intercambiable según el listado del Libro Púrpura (Purple book, en inglés) disponible en la página web de la autoridad sanitaria. (47)

En la Figura No. 9 se esquematiza el diseño de los estudios para demostrar la intercambiabilidad de la guía emitida por FDA.

**Figura No. 9** Diseño de Estudio para evaluar intercambiabilidad de la guía FDA.

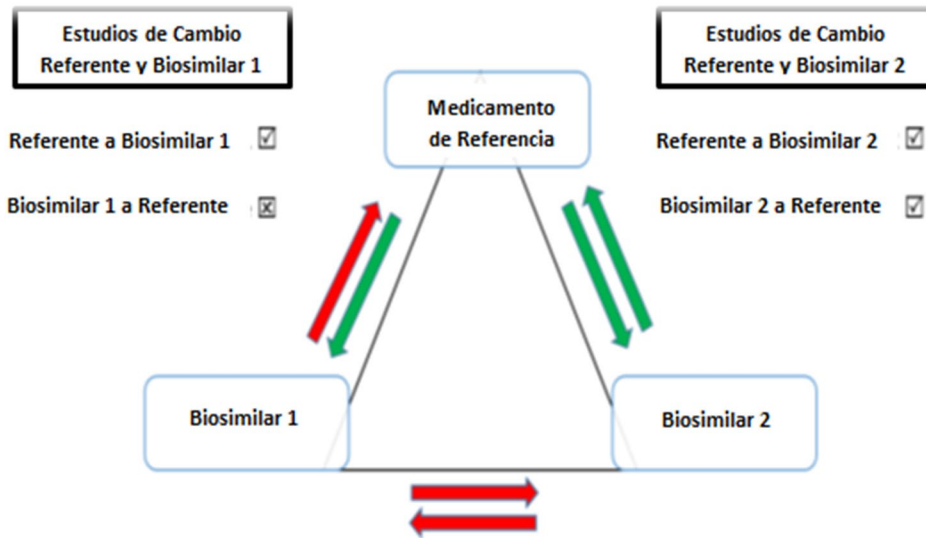


Fuente: FDA. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product. Cder Cber. 2019;42(May 2019).

Para la Agencia Sanitaria de Canadá HEALTH CANADA, el término intercambiabilidad se refiere a la capacidad que tiene el paciente de cambiar el medicamento por otro equivalente sin la intervención del prescriptor. La autorización de un biosimilar no es declaración de equivalencia. La aplicación le corresponde a cada provincia y territorio según la regulación establecida. (48)

En el diseño de los estudios de intercambiabilidad según se observa en la Figura No. 10; la evaluación está referida al cambio del medicamento innovador con el biosimilar y viceversa pero no autoriza el cambio entre biosimilares.(30)

**Figura No. 10** Cambio de biosimilares.



Fuente: Callaghan JO, Barry SP, Bermingham M, Morris JM, Griffin BT.

Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. 2018 (30)

Para la comunidad médica, la sustitución automática presenta el riesgo de inmunogenicidad generada por el cambio. El caso más citado de inmunogenicidad relacionada con el uso de productos biológicos fue la aparición de Aplasia Eritrocítica Pura (PRCA, en inglés) inducida por anticuerpos anti-epoetina en pacientes con enfermedad renal crónica con el cambio de la eritropoyetina del innovador por otro desarrollado como biosimilar (30).

De allí que, al no haber medicamentos biológicos intercambiables a la fecha; la comunidad médica y de pacientes han emitido pronunciamientos respecto al manejo en la práctica. Así tenemos que la Sociedad Europea de Oncología Médica ESMO manifiesta que debe evitarse la sustitución automática y que la intercambiabilidad o cambio solo deben permitirse si: (1) el médico está

bien informado sobre los productos; (2) el médico informa completamente al paciente y (3) una enfermera está monitoreando de cerca los cambios y rastreando cualquier evento adverso. (49)

La Sociedad Brasileña de Oncología Clínica (SBOC) establece que no hay suficiente soporte de estudios clínicos para sustentar la intercambiabilidad con los biosimilares aprobados en Brasil por ANVISA en relación con los biológicos innovadores. Asimismo, recomienda mantener el medicamento durante el tratamiento. En caso de ser necesario el cambio debe ser bajo estrictas condiciones autorizadas por el médico sin la intervención del farmacéutico, asimismo, el cambio debe ser discutido con el paciente. (50)

La autorización de un número creciente de biosimilares puede generar escenarios de tratamiento con múltiples cambios entre biosimilares. Esto puede tener implicancias para la farmacovigilancia con respecto a la trazabilidad y el seguimiento de las señales de seguridad para biosimilares específicos. (51)

Si bien el cambio del medicamento innovador hacia el biosimilar puede ser válido como estrategia de reducción de costos, requiere previamente que la intercambiabilidad sea demostrada para que la sustitución automática sea autorizada. (52)

Faccin et al (2016) en la evaluación del diseño de los estudios clínicos de cambios concluye que éstos no proporcionan suficiente información que sustente el cambio o alternancia entre los medicamentos innovadores y sus biosimilares y no reflejan la práctica clínica del mundo real, en la que los pacientes pueden cambiar repetidamente entre el innovador y uno o más biosimilares, así como entre biosimilares que hacen referencia al mismo producto innovador. Asimismo,

la evaluación de la inmunogenicidad en estos estudios no es lo suficientemente sensible como para excluir los posibles riesgos asociados con la práctica clínica de alternar entre medicamentos biológicos que son muy similares, pero no idénticos entre sí. (53)

#### **4.2.3 FARMACOVIGILANCIA**

La farmacovigilancia es la ciencia de la recolección, monitoreo y evaluación de la información proveniente de los sistemas de salud y de pacientes respecto a reacciones adversas o cualquier problema relacionado con los medicamentos durante la comercialización. Esto debido a que durante el desarrollo, los estudios clínicos son realizados en un número limitado y homogéneo de población y en un tiempo corto. (54)

En el caso de los medicamentos biológicos y biosimilares, el seguimiento sistemático y monitoreo de seguridad es necesario para detectar y evaluar signos de riesgo posterior a la autorización de comercialización. Estos signos pueden incluir el impacto de las diferencias en inmunogenicidad entre productos y la detección de eventos raros que pueden ser asociados únicamente a un medicamento en particular. (54)

En la revisión de la literatura realizado por Vesa Halimi y colaboradores (2020), encontraron que; al analizar el conocimiento, las actitudes y las percepciones actuales de los profesionales de la salud con respecto a los biosimilares, las preocupaciones clínicas y regulatorias sobre los biosimilares se pueden clasificar en tres ramas principales: 1) la intercambiabilidad, 2) la extrapolación y 3) la farmacovigilancia. (55)

Con respecto a la farmacovigilancia, Vesa Halimi, resalta que los informes de seguridad son cruciales para la identificación de eventos adversos y que el nombre comercial, la denominación común internacional (DCI) y el número de lote son críticos, considerando que no hay dos medicamentos biológicos, incluso con la misma sustancia activa y del mismo fabricante que sean idénticos. (55)

Reconociendo la importancia de la trazabilidad y seguimiento específico, EMA introdujo una nueva legislación en el año 2010 respecto a la farmacovigilancia de los medicamentos biológicos. En ella se enfatiza el requerimiento de una identificación clara en la prescripción y venta en todos los países miembros y; en caso de una sospecha de reacción adversa el reporte sea realizado en base al nombre y el número de lote del producto. En otro esfuerzo para mejorar la farmacovigilancia en la Comunidad Europea, las etiquetas de todos los medicamentos biológicos y biosimilares deben llevar estandarizada la indicación de monitoreo adicional y un triángulo de color negro. (56)

Por su parte la FDA, en el 2015 a partir de ingreso de los biosimilares; implementa el monitoreo de seguridad post autorización a través de dos sistemas de detección. El sistema espontáneo de reportes (SRS) y la vigilancia activa (AS). Ambos sistemas dependen de una identificación exacta del medicamento dispensado o administrado, el cual puede ser comprometido si múltiples fabricantes comparten la misma nomenclatura o código del producto. Una denominación común distinguible y códigos de barras para mejorar la trazabilidad deben ser considerados para garantizar la seguridad y confianza en estos medicamentos. (57)



La Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR) (58) publicó su posición con respecto a los biosimilares, basada en un proceso de consenso en el cuál se discutieron recomendaciones relacionadas a la Farmacovigilancia que se detallan a continuación:

- Los biosimilares deben considerarse como una opción terapéutica para las enfermedades reumáticas y musculo esqueléticas.
- Se debe implementar una convención de nomenclatura para identificar y distinguir claramente un biológico específico (biológico biosimilar o biológico innovador).
- Los planes de gestión de riesgos PGR deben ser exigidos por las autoridades sanitarias. El PGR de un medicamento biosimilar debe ser el mismo que para el medicamento innovador.
- Se deben implementar estrategias para asegurar la trazabilidad a través de toda la cadena de suministro, permitiendo la asociación de los efectos adversos con el medicamento específico.
- Se debe implementar un programa de farmacovigilancia efectivo aplicando actividades para monitorear de cerca, identificar y evaluar cualquier problema de seguridad relacionado con los biosimilares.
- Se alienta la implementación de registros para facilitar la vigilancia posterior a la aprobación de biosimilares para monitorear la seguridad.

Menciona que en la mayoría de los países de Latinoamérica hay varias agencias u organizaciones diferentes que reciben informes de eventos adversos, y no siempre se comunican entre sí. Es necesario implementar un sistema

centralizado para recopilar datos de farmacovigilancia, optimizando así el análisis y la interpretación de estos datos. (58)

En el Perú, la Autoridad Sanitaria DIGEMID establece la presentación del Plan de Gestión de Riesgo para la autorización de comercialización de los medicamentos biológicos y biotecnológicos; además de la presentación periódica de los Informes de Seguridad con la evaluación del balance beneficio-riesgo establecido para cada medicamento autorizado. (59)-(13)-(14)

### **4.3. NOMENCLATURA DE MEDICAMENTOS**

#### **4.3.1. CONCEPTO E IMPORTANCIA**

La nomenclatura de los medicamentos es la asignación de un nombre único y universalmente aceptado para la sustancia activa del medicamento sea ésta de síntesis química como de origen biológico. (60)

El responsable de este proceso es la Organización Mundial de la Salud a través del sistema de Denominación Común Internacional (DCI; INN en inglés) siguiendo la Resolución WHA3.11 de la Asamblea Mundial de la Salud aprobada en 1953 y la conformación del Grupo de Expertos del Programa INN para sustancias farmacéuticas. (61)

El objetivo principal de la nomenclatura bajo el sistema DCI para las sustancias activas es el reconocimiento global y distinguible para ser empleado en la prescripción, dispensación, regulación, etiquetado, farmacovigilancia y demás procesos dentro de la cadena de suministro de los medicamentos por los profesionales de salud y comunidad científica para los efectos del uso e investigación y está orientado a lograr la seguridad de los pacientes. (60)

Para el caso de medicamentos de síntesis química, tanto el innovador como los medicamentos genéricos tienen la misma denominación común internacional DCI, debido a que la estructura química es idéntica y se comprueba el mismo efecto terapéutico a través de los estudios de intercambiabilidad. (62)

#### **4.3.2. NOMENCLATURA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

Para el caso de la sustancia activa de un medicamento biológico, la Organización Mundial de la Salud es la entidad autorizada y reconocida para asignar la denominación común internacional a los medicamentos biológicos que son desarrollados a solicitud de los fabricantes innovadores. (60)

La nomenclatura de las sustancias biológicas tiene políticas generales según el grupo al que pertenecen. Sin embargo, hay un grupo de sustancias biológicas que no aplican estos criterios como son los productos derivados de sangre, inmunoglobulinas fraccionadas de plasma, sustitutos de la piel y vacunas. (63)

La ciencia de la nomenclatura de medicamentos es un campo en continua evolución por el desarrollo constante de nuevas terapias tanto en términos de estructura y/o modo de acción. Por lo tanto, las políticas existentes deben adaptarse constantemente en particular para las sustancias biológicas que representan más del 50% de las nuevas solicitudes. Entre ellos, los anticuerpos monoclonales, las terapias avanzadas y las proteínas de fusión están en constante crecimiento. (60)

Se plantean dos grandes desafíos para la nomenclatura de medicamentos biológicos:

- (i) la necesidad de desarrollar esquemas de denominación capaces de transmitir la información sobre la estructura y modo de acción de sustancias biológicas muy complejas y;
- (ii) los límites proporcionados por consideraciones lingüísticas, como la longitud de un nombre, el número máximo de sílabas que puede contener para que sean claramente pronunciables (60).

#### **4.3.3 NOMENCLATURA, SEGURIDAD Y FARMACOVIGILANCIA**

Para los sistemas de farmacovigilancia que monitorean y evalúan la seguridad de los medicamentos durante la comercialización, la trazabilidad es una herramienta indispensable que permite reconstruir la historia del producto desde la fabricación y el paso por todo el proceso de suministro hasta llegar al paciente, lo que facilita la investigación y la correcta asignación de las reacciones adversas que se presenten al medicamento involucrado. (64)

En el caso de los medicamentos biológicos y biosimilares; EMA establece la farmacovigilancia como esencial para monitorear el perfil de seguridad debido a las características e inmunogenicidad que presentan. El reto con la farmacovigilancia de biológicos es asegurar que los datos recolectados correspondan a la marca y lote del producto reportado. Así, un ejemplo de la importancia de la exactitud de la información del producto está demostrado con el reporte de Aplasia de Células Rojas mediadas por anticuerpos que fue vinculada a un lote específico del medicamento biológico Eprex<sup>R</sup> debido a cambios en la formulación y envase inmediato. (65)

Por su parte, la FDA, en el monitoreo de seguridad posterior a la autorización utiliza dos señales de detección, los reportes espontáneos y la vigilancia activa. Ambos dependen de la identificación exacta del producto dispensado o administrado al paciente que puede estar comprometido cuando múltiples fabricantes comparten nomenclatura o códigos comunes, es por ello que la asignación de nombres y códigos específicos para mejorar la trazabilidad deben ser considerados en estos medicamentos. (57)

#### **4.3.3.1 NOMENCLATURA Y TRAZABILIDAD**

El concepto de trazabilidad considera el seguimiento de los medicamentos durante el uso clínico y en todos los niveles de la cadena de suministro. Esto abarca el tiempo desde la liberación por parte del fabricante y el paso a lo largo de toda la cadena de distribución hasta la administración del medicamento al paciente. (26)

La trazabilidad de los medicamentos biológicos y biosimilares a través de un nombre único permite el rastreo en toda la cadena de suministro desde la prescripción, la dispensación, el tratamiento y el seguimiento a través de la farmacovigilancia para la detección de posibles reacciones adversas, asimismo, sirve para alertar a los profesionales de salud y pacientes respecto a la sustitución automática que se pueda dar a lo largo de esta cadena de suministro. (54)

Vermeer et al (2013) en un estudio transversal de trazabilidad de reportes de reacciones adversas en el período 2004-2010 reportó que de un total de 2 028 600 informes de reacciones adversas únicas reportadas en el FAERS, 591 380 (29.15%) correspondieron a biológicos de los cuales 487 065 (24.00%) fueron

reportes sospechosos. Mientras que en el Eudra Vigilance identificó 2 108 742 informes de RAM únicos, que reportaron un total de 439 971 (20.86%) biológicos de los cuales 356 293 (16.90%) resultaron sospechosos. (66)

En el análisis de dicha información, se disponía del número de lote en el 24% de los biológicos sospechosos en el FAERS y sólo del 7.4% en los medicamentos de síntesis química sospechosos. Se observó un patrón similar en el Eudra Vigilance con el 21,1% de los productos biológicos en comparación con solo el 3,6% de los medicamentos de síntesis química. En ambos sistemas FAERS (FDA) y Eudra Vigilance (EMA) se encontró más probable el reporte del número del lote en los medicamentos biológicos siendo del 90,4% y el 96,2% identificables. (66)

Las iniciativas de trazabilidad no solo son impulsadas por un mayor interés en la seguridad de los medicamentos, sino también por la necesidad de mejorar la eficacia de la cadena de suministro y de tomar medidas contra los medicamentos falsificados. Los códigos de barras bidimensionales que podrían incluir información detallada del producto, como el número de lote, es una de las soluciones para promover la trazabilidad de los productos biológicos. Cuando dicha información se registra automáticamente en la práctica clínica, es esencial que los pacientes y los profesionales de la salud sean conscientes de que esta información es necesaria para vincular adecuadamente el evento adverso con el medicamento específico. (66)

Debido a los beneficios de tener un sistema de rastreo preciso y completo, los esfuerzos se han dirigido a hacer de la trazabilidad un requisito reglamentario

y desarrollar enfoques para permitir y facilitar la implementación de la misma. (67)

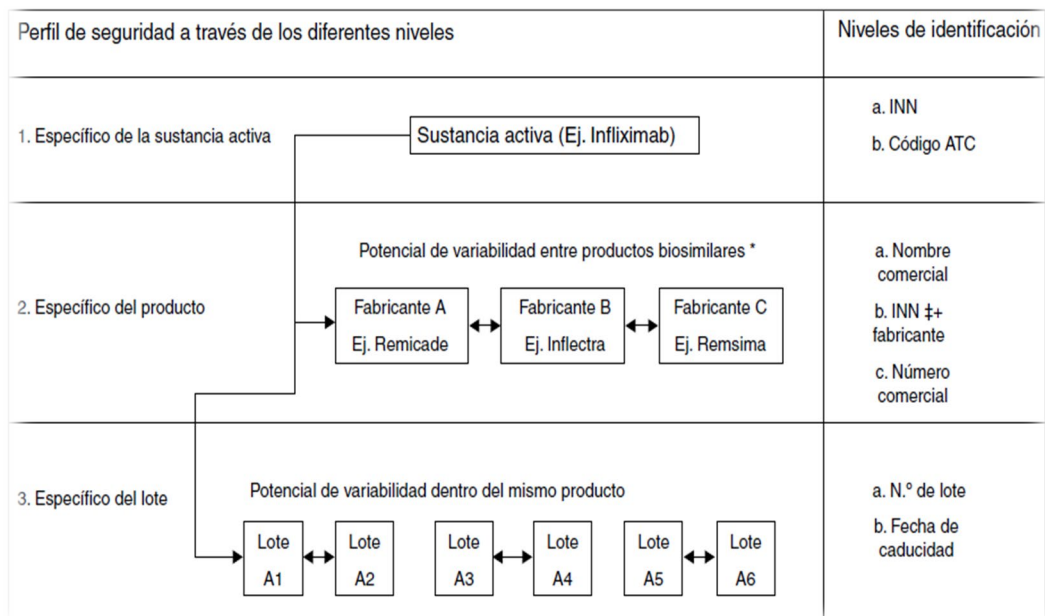
De otro lado, Chao et al. (2015) en el debate de nomenclatura y trazabilidad en base a un estudio de trazabilidad de los reportes de reacciones adversas del sistema FAERS de los Estados Unidos, determinó que el uso del mismo DCI para productos genéricos y de marca puede contribuir a una mala trazabilidad debido a una atribución errónea de las reacciones adversas a los productos de marca por tanto y para garantizar una vigilancia y trazabilidad de seguridad precisas y sólidas para los productos biosimilares a ingresar en los Estados Unidos, se deberían mejorar los mecanismos de identificación de los productos, como el uso de nombres distinguibles para los biológicos innovadores y los biosimilares. (68)

Por lo tanto, el uso de nombres comunes distinguibles para productos biológicos está destinado a facilitar la farmacovigilancia mediante el seguimiento de eventos adversos a un fabricante específico, lo que permite que los sistemas de vigilancia detecten señales de seguridad a lo largo del ciclo de vida de un producto y también está destinado a minimizar la sustitución automática de cualquiera de estos productos que no se haya determinado que sean intercambiables al permitir la identificación precisa del producto por parte de los profesionales de la salud en términos de prescripción, dispensación, mantenimiento de registros y farmacovigilancia. (69)

En la Figura No. 11 se evidencia la potencial variabilidad en el perfil de seguridad de un medicamento vinculados con el principio activo, el producto y los lotes fabricados y los identificadores únicos que son requeridos para lograr la

trazabilidad. Entre los identificadores únicos requeridos, además de la denominación común internacional DCI y el código ATC (Clasificación Anatómico Terapéutica) de la sustancia activa, a nivel del producto se requiere la identificación del nombre comercial, el fabricante, el número de lote y la fecha de expira. (70)

**Figura No. 11** Niveles de Identificación en función del perfil de seguridad de medicamentos biológicos.



Fuente: Serra López-Matencio JM, Morell Baladrón A, Castañeda S. Fármacos biosimilares: un nuevo escenario en las terapias biológicas. *Reumatol Clínica*. 2017;13(5):287–93. (64)

El requisito de trazabilidad de lotes aplica para todos los productos biológicos, debido a la variabilidad inherente de un lote a otro y a los cambios durante la fabricación que experimentan los medicamentos a lo largo de su ciclo



de vida. La falta de disponibilidad del número de lote en los informes de RAM, representa un problema de seguridad ante un cambio dado que será difícil vincularlo con el proceso de fabricación específico. (71)

Las fallas en la trazabilidad pueden generar falta de claridad respecto al medicamento asociado a la reacción adversa, en particular tratándose de medicamentos biológicos y biosimilares. Más aún cuando existen en el mercado varios biosimilares con la misma denominación común internacional como lo ocurrido con la alfaepoetina en los Unidos donde fueron aprobados más de 3 biosimilares con el mismo nombre. De allí que la identificación única a través del nombre y un efectivo programa de farmacovigilancia durante la comercialización debería permitir distinguir a los medicamentos biológicos y biosimilares y lograr la trazabilidad individual hasta el lote del medicamento asociado a la reacción adversa así como evitar inadvertidos y repetidos cambios entre medicamentos que no estén sustentados en información clínica. (3)

Un sistema completo de trazabilidad para el seguimiento y localización de medicamentos que incluya la toma electrónica de información cambiante como el número de lote y la fecha de vencimiento, permitirá mejorar la seguridad en toda la cadena de suministro y mejorar los sistemas de farmacovigilancia. Este proceso implica tiempo, recursos y esfuerzos regulatorios de todos los involucrados y el impacto en la perspectiva de la salud pública es significativo en particular para los medicamentos biológicos. (31)

En el Perú, la Autoridad Sanitaria emitió en el 2018 la Guía de Orientación para el registro de datos en los formatos de Reacciones Adversas para Titulares de Registro Sanitario y Certificado de Registro Sanitario y para Profesionales de

Salud. Para los productos biológicos se debe registrar el nombre comercial, laboratorio fabricante, número de registro sanitario y número de lote. (72)

De otro lado, implementó el eReporting, un sistema online con un vínculo directo al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia para facilitar el reporte de reacciones adversas a medicamentos por los profesionales de la salud o los Titulares de Registros Sanitarios. Esto permite que la información sea recibida en tiempo real en la base de datos de la Autoridad Sanitaria. (73)

La información del medicamento para los reportes de reacciones adversas establecidas mediante los formatos de notificación aprobados en la RD No. 144-2016 DIGEMID-DG-MINSA se indican en el Anexo 1 y Anexo 2. (74)- (75)

#### **4.3.3.2 NOMENCLATURA Y SUSTITUCIÓN AUTOMÁTICA**

La sustitución, reemplazo o cambio del medicamento biológico innovador por el biosimilar requiere estar comprobado mediante estudios clínicos y debe ser autorizado únicamente por el profesional médico tratante del paciente. Al respecto se han llevado a cabo muchos estudios evidenciando el cambio, sin embargo, en algunos países ya existe regulación sanitaria para autorizar la categoría de biológicos intercambiables como es el caso de la agencia sanitaria FDA de los Estados Unidos .(29)- (76)

En una revisión sistemática realizado por Cohen et al (2018) para evaluar el impacto de la sustitución automática de medicamentos biológicos de referencia a biosimilares, se empleó toda la información disponible de las bases de datos de Medline y Embase desde el año 1993 hasta el 30 de Junio del 2017 donde 90 estudios de sustitución fueron publicados para 17 indicaciones con un total de 14,225 pacientes. La gran mayoría no reportó diferencias en seguridad, eficacia o

inmunogenicidad después de la sustitución automática respecto a pacientes que no tuvieron sustitución. Concluye que, si bien el uso de cada biológico debe evaluarse individualmente, los resultados brindan tranquilidad a los profesionales de la salud y al público de que el riesgo de problemas de seguridad relacionados con la inmunogenicidad o disminución de la eficacia no cambia después del cambio de un biológico de referencia a un medicamento biosimilar. (77)

Por su parte, Mckinnon et al (2018) en una revisión sistemática de la literatura realizada hasta junio 2017, identificó 63 publicaciones primarias que cubren 57 estudios de cambios encontrando que existen importantes vacíos de evidencias en relación a la seguridad de estos cambios. Concluye en la necesidad de realizar ensayos clínicos y estudios de farmacovigilancia con seguimientos a largo plazo para respaldar la toma de decisiones sobre el cambio de biosimilares. (25)

La Agencia Sanitaria de la Comunidad Europea EMA ha establecido una guía de orientación respecto al uso de los medicamentos biosimilares para apoyar a los profesionales de salud respecto a los conceptos de biosimilaridad, extrapolación e intercambiabilidad para prevenir la sustitución no autorizada, toda vez que los conceptos de intercambiabilidad y sustitución son de reciente implementación. Es así que EMA advierte que la autorización de biosimilares no indica que sean intercambiables ni se pueda aplicar el cambio o la sustitución quedando bajo la responsabilidad de cada país miembro pronunciarse al respecto. (78)

Por su parte la Agencia Sanitaria de los Estados Unidos FDA, publica en su página web; videos y presentaciones de los temas referidos a los productos biosimilares para conocimiento de los profesionales de salud y personas interesadas, asimismo publica el listado denominado Libro Púrpura (Purple Book en inglés) con los medicamentos biosimilares autorizados, el medicamento innovador y la evaluación de biosimilaridad e intercambiabilidad efectuados. (47)

Considerando que ambas autoridades sanitarias tienen un manejo diferenciado respecto a la nomenclatura de los biológicos y biosimilares; no hay información directa del impacto que tiene la aplicación de ésta nomenclatura en la prevención de la sustitución automática.

## **V. METODOLOGIA**

### **5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

El diseño del estudio es cualitativo hermenéutico basado en la búsqueda y revisión de artículos publicados en revistas indizadas con una antigüedad de hasta 10 años en español e inglés.

La búsqueda se realiza en bases de datos de acceso libre como son:

- PMC – NCBI (Pub Med - National Center for Biotechnology Information),
- ScienceDirect,
- Scielo (Scientific electronic library online),
- DOAJ (Directory of Open Access Journals),
- BMC (Bio med central Ltd),
- PLOS (Public library of science),
- BVS (Biblioteca Virtual en Salud Perú),
- EBSCO,
- Google Académico y
- Microsoft Academic.

Se completa con la búsqueda de literatura gris a partir de Tesis de Investigación de Universidades relacionados con el tema disponible en el:

- Registro Nacional de Trabajos de Investigación RENATI -SUNEDU
- Repositorio de Tesis Universidad Cayetano Heredia UPCH
- Repositorio de Tesis Universidad Mayor de San Marcos UNMSM

Asimismo, la revisión de la información y regulación emitida por Autoridades Sanitarias de referencia como:

- Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos, FDA;
- Agencia Europea del Medicamento, EMA;
- Administración de Bienes Terapéuticos de Australia, TGA;
- Agencia de Salud de Canada, HEALTH CANADA;
- Agencia de Dispositivos Médicos y Farmacéuticos del Japón, PMDA;
- Organización Mundial de la Salud, OMS.

A nivel de la región, se considera la regulación emitida por las Autoridades Sanitarias clasificadas como nivel IV por la OPS y que cuentan con regulación para Medicamentos Biológicos y Biosimilares como son:

- COFEPRIS de México,
- ANVISA de Brasil,
- INVIMA de Colombia,
- ANAMED de Chile y
- ANMAT de Argentina

A nivel país, se considera la regulación de Medicamentos Biológicos y Biosimilares emitida por la Autoridad Sanitaria de Perú DIGEMID.

## **5.2. ESTRATEGIAS Y TÉRMINOS DE BÚSQUEDA**

Para la búsqueda de la información disponible en las bases de datos; se definieron las palabras claves en idioma español e inglés:

En español: biológicos, biosimilares, microheterogeneidad, inmunogenicidad, nomenclatura, farmacovigilancia, trazabilidad, intercambiabilidad, sustitución automática.

En inglés: biologics, biosimilars, microheterogeneity, immunogenicity, nomenclature, pharmacovigilance, traceability, interchangeability, automatic substitution.

Se procedió con la búsqueda avanzada en los buscadores seleccionados utilizando los operadores booleanos (and, or, not) además de los filtros por antigüedad, tipo de documento e idioma.

Por cada buscador empleado, se reportó el total de documentos identificados y se aplicó la saturación teórica, esto es que, una vez obtenida una serie de documentos del tema de estudio, se detuvo la búsqueda de documentos en el momento que se obtenían los mismos temas.

### **5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

De los artículos identificados como potencialmente relevantes para el estudio; se seleccionaron aquellos que cumplieron con corresponder al cuartil Q1, Q2, Q3 y Q4 según relevancia; en base a la clasificación de SCImago Journal Rank (SJR).

El proceso de selección de documentos se presenta en el Diagrama de Flujo de Búsqueda y Selección de Información en el capítulo de Resultados donde se indican la totalidad de documentos encontrados, los criterios de selección y la cantidad de documentos elegidos.

Respecto a la literatura gris compuesta por Tesis de Investigación y documentos como reglamentos, guías, leyes y otros publicados en las páginas oficiales de las autoridades sanitarias; se seleccionaron aquellos relacionados con el tema de investigación.

#### **5.4. PROCESO DE ANÁLISIS E INTEGRACIÓN**

Con los documentos seleccionados, se preparó el Cuadro Resumen con la información relevante de cada uno, poniéndose énfasis en el tema de interés.

Esta información resumida permitió la discusión respecto al problema de investigación, estableciéndose el punto de vista en base del autor basado en la interpretación de los documentos seleccionados.

Esta discusión permitió establecer conclusiones claras y deducibles así como recomendaciones respecto al problema de investigación.

#### **5.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Debido a la naturaleza abierta o pública de la información a utilizar en el estudio, así como la falta de participación de sujetos de investigación o su información privada, el presente estudio ha sido autorizado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

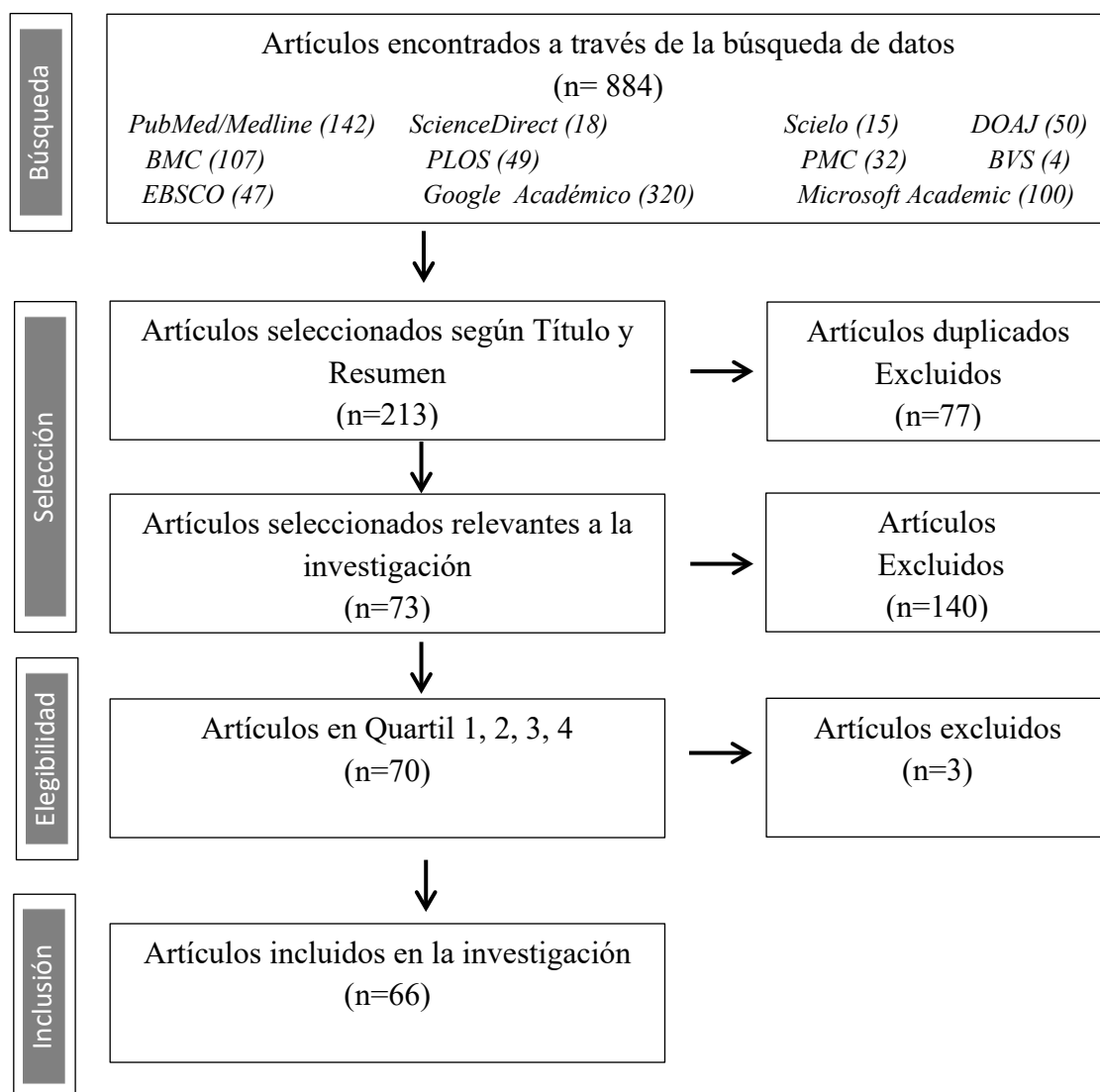


## VI. RESULTADOS

### 6.1. BÚSQUEDA, SELECCIÓN, ELEGIBILIDAD E INCLUSIÓN DE ARTÍCULOS EN REVISTAS INDIZADAS.

En base a la aplicación de la metodología según diseño del estudio, los artículos que sustentan la revisión bibliográfica del tema de investigación se detallan en la Figura No. 12.

**Figura No. 12** Diagrama de Flujo de Búsqueda y Selección de Información



Fuente: Elaboración Propia.

De los 884 artículos encontrados en la búsqueda avanzada en las bases de datos de acceso libre a través de la aplicación de las palabras claves y con los

filtros por antigüedad no mayor a 10 años, tipo de documento e idioma; fueron seleccionados 213 artículos en base al título y el resumen del contenido.

De estos, 77 artículos fueron excluidos por duplicidad en la búsqueda aplicando la saturación teórica.

De la primera selección, 73 artículos fueron considerados relevantes al tema de investigación excluyéndose 140 artículos que no contenían información directamente vinculada al tema de investigación.

Para la elegibilidad de los artículos que sustentan la investigación, se procedió con la evaluación de la fuente e indexación de la revista proporcionado por SCImago Journal Rank (SJR), considerando los artículos del cuartil Q1, Q2, Q3 y Q4 según relevancia.

De los 70 artículos elegidos, 3 artículos fueron excluidos quedando finalmente 66 artículos incluidos en la investigación.

El Listado de Artículos de Revistas indizadas seleccionadas incluidas en la investigación se presenta en el Anexo 7.

## **6.2. SITUACIÓN DE LA NOMENCLATURA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES EN LOS PAÍSES DE REFERENCIA Y OMS**

### **6.2.1. OMS**

En el año 2014, la Organización Mundial de la Salud es la primera en proponer la identificación única de los medicamentos biosimilares mediante la asignación de un Código Único de Identificación denominado Calificador

Biológico (BQ, siglas en inglés) que acompañe a la denominación común internacional (DCI) de la Sustancia Activa. (19)

El código BQ no forma parte de la denominación común internacional, cuya selección por el procedimiento habitual se mantendrá inalterada. El objetivo de la propuesta de un único esquema global es evitar la generación de sistemas de clasificación nacionales separados y distintos. El esquema quedaría bajo la supervisión del Grupo de Expertos de la OMS y administrado por la Secretaría de la OMS a cargo de la designación de la nomenclatura. (60)

El Calificador Biológico está formado por consonantes aleatorias que pueden combinarse en bloques de letras y números como se indica en el esquema de la Tabla 1.

**Tabla No. 1** Esquema de Asignación de Calificador Biológico BQ.

Opción	Calificador Biológico (BQ)	Expresión DCI+BQ
1. 4 consonantes	Ej. bxst	Ej. Anonutropin alfa bxst ó
2. 4 consonantes + 2 números	Ej. bxst28	Ej. Anonutropin alfa bxst28
3. 2 consonantes + 2 números + 2 consonantes	Ej. bx28st	Ej. Anonutropin alfa bx28st

Fuente: Elaboración propia.

Las consonantes del BQ serían asignados en forma aleatoria usando un sistema automatizado en línea y sin considerar las vocales permitiendo manejar una opción de 160,000 códigos distintos (20<sup>4</sup>). Los números corresponden a una suma de comprobación asignada que está en función de las consonantes aleatorias y la posición que permite evitar errores de transcripción. (19)

A la fecha, la guía de la OMS donde se propone el uso del Calificador Biológico se mantiene como propuesta y no hay evidencia de su implementación por alguna Autoridad Sanitaria en el mundo.

### 6.2.2 FDA – Estados Unidos

La Agencia de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA) emitió en enero del 2017 la guía “Nonproprietary naming of biologics products” para el manejo de la nomenclatura por la cual se adiciona un sufijo a la denominación común internacional de la Sustancia Activa. Este sufijo está conformado por 4 letras minúsculas aleatorias para distinguir inequívocamente los medicamentos biosimilares de cada fabricante con el objetivo de lograr una trazabilidad directa en las actividades de Farmacovigilancia. (79)

La Tabla No. 2 muestra un ejemplo ilustrativo, la aplicación de la nomenclatura en los medicamentos biosimilares autorizados para el medicamento biológico innovador Infiximab.

**Tabla No. 2** Nomenclatura de Biológicos y Biosimilares en FDA – Caso Infiximab.

Nombre de Marca	Categoría	Nomenclatura
Remicade	Innovador	infiximab
Renflexis	Biosimilar	infiximab-abda
Avsola	Biosimilar	infiximab-axxq
Inflectra	Biosimilar	infiximab-dyyb
Ixifi	Biosimilar	infiximab-qbtx

Fuente: Elaboración propia.

FDA establece que los nuevos solicitantes pueden enviar diez propuestas de sufijo durante la etapa de investigación de la nueva aplicación NDA (New

Drug Applications, siglas en inglés) con el soporte de análisis de los sufijos propuestos en base a la guía. En retrospectivo, la FDA indica que para los biológicos registrados a la fecha de la emisión de la guía, los fabricantes pueden enviar hasta diez propuestas de sufijo antes de la aprobación del etiquetado. (79)

En la guía “Labeling for Biosimilar Products” emitido en julio del 2018, la FDA establece el uso del nombre de marca y el nombre común con la aplicación de la nomenclatura específica para los medicamentos biológicos en la información que se coloca en el inserto para el uso del personal de salud y de los pacientes. Las indicaciones de la FDA son de incluir la condición del biosimilar respecto al medicamento biológico innovador en base a la autorización recibida. (80)

En base a lo establecido para la asignación de la nomenclatura y el etiquetado de medicamentos biosimilares en la FDA, en el Anexo 3 se presenta el caso del primer biosimilar de infliximab autorizado con el nombre de marca Inflectra del fabricante Pfizer en el año 2016.

En marzo del 2019; FDA emite un borrador actualizando la guía denominado “Non Proprietary Naming of Biological Products: Updated debido a cuestionamientos recibidos en la implementación de los sufijos. En base a ello, establece que no se aplicará el sufijo a los biológicos aprobados previamente y en transición como la hormona de crecimiento y las insulinas. Asimismo, no se aplicará modificación de los sufijos asignados en el caso de autorizar intercambiabilidad. Por lo tanto, se mantiene la trazabilidad durante la farmacovigilancia sin afectar el manejo de los proveedores de atención médica y pacientes dado que los nombres comunes no cambiarán después de la autorización. (81)

### **6.2.3 EMA – Comunidad Europea**

La Agencia Europea de Medicamentos EMA, no tiene establecido un manejo diferenciado respecto a la nomenclatura de la sustancia activa y se emplea la denominación común internacional en el medicamento innovador y los biosimilares autorizados. Sin embargo, la regulación establece que cada medicamento debe tener un nombre de marca único junto al nombre de la sustancia activa. (42)

Para la identificación y trazabilidad de medicamentos biológicos se utiliza el nombre de marca y el lote que es particularmente importante cuando más de un medicamento con la misma denominación común internacional existe en el mercado. De esta forma la trazabilidad durante el uso clínico y en todos los niveles de la cadena de suministro hasta llegar al paciente se hace específica durante el monitoreo de seguridad. (42)

El proceso está soportado en un estricto Sistema de Farmacovigilancia que incluye el registro del nombre de marca, la denominación común internacional, el nombre del fabricante y el número de lote en los reportes de reacciones adversas según lo establecido en la regulación de farmacovigilancia implementado. (56)

Esto permite asociar el producto con el fabricante poniendo énfasis en la trazabilidad respecto al nombre de marca, fabricante y lote del producto así como la asignación de un código de identificación único y un código de barras 2D (bidimensional) por producto para el monitoreo durante la comercialización. (31)

#### 6.2.4 PMDA – Japón

En Japón, la Agencia de Medicamentos y Dispositivos Médicos PMDA, en paralelo a la emisión de la Guía de Biológicos Subsecuentes (follow on biologics en inglés) emite una Notificación respecto a la nomenclatura específica para los medicamentos biosimilares.

En ella se indica el uso de la Denominación Común Internacional del medicamento biológico innovador, el tipo de biológico, el texto –biosimilar- y un número que indique el orden en que le fue otorgado la autorización (8).

En la Tabla No. 3 se presenta un ejemplo ilustrativo de la aplicación de la nomenclatura en los medicamentos biosimilares según lo establecido en la regulación del Japón.

**Tabla No. 3** Nomenclatura de Biológicos y Biosimilares en PMDA – Caso Filgrastim

<b>Nombre de Marca</b>	<b>Categoría</b>	<b>Nomenclatura</b>
GRAN Kyowa Hakko Kirin	Innovador	filgrastim
Filgrastim BS Mochida	Biosimilar	filgrastim (recombinación genética) [filgrastim biosimilar 1]
Filgrastim BS Nippon Kayaku	Biosimilar	filgrastim (recombinación genética) [filgrastim biosimilar 2]
Filgrastim BS Sandoz	Biosimilar	filgrastim (recombinación genética) [filgrastim biosimilar 3]

Fuente: Elaboración propia.

### 6.2.5. TGA - Australia y HEALTH CANADA

En Australia, la Administración de Bienes Terapéuticos TGA realizó consulta pública en el periodo de julio a septiembre del 2017 para definir la nomenclatura de los medicamentos biológicos en el país. (82)

Para la consulta, se propusieron cuatro opciones:

- La primera, sin cambios en el sistema actual manteniendo la misma denominación común internacional en los medicamentos biológicos y biosimilares. La identificación única dependería del número de registro asignado AUST R y el nombre comercial.
- La segunda manteniendo el sistema pero con actividades que aumenten la notificación pública de eventos adversos con la inclusión del nombre comercial del producto, el número de registro asignado AUST R y el número de lote;
- La tercera, avanzar hacia la adopción de un sistema de código de barras 2D similar a la Unión Europea que incluye el código del producto, el número de identificación nacional, el número de lote y fecha de caducidad. El sistema de código de barras permite la trazabilidad de lotes de medicamentos desde el fabricante hasta pacientes individuales, además de prevenir que los medicamentos falsificados entren en la cadena de suministro legal y mejorar la farmacovigilancia.
- El cuarto, introducir el uso de sufijos para identificar de forma única todos los medicamentos biológicos alineado con el enfoque adoptado por la FDA. Esta opción haría que las marcas biológicas de referencia y biosimilares aparecieran como medicamentos diferentes para los fines de



prescripción porque se presentarían como entradas distintas en las listas de prescripción y, por lo tanto, se mostrarían por separado para que el prescriptor elija.

En enero del 2018, TGA anunció que no utilizará sufijos de 4 letras para nombrar medicamentos biológicos y biosimilares como exige la FDA actualmente. La posición de TGA incluye un posible movimiento futuro hacia la adopción del sistema de códigos de barras de la Comunidad Europea que incorpore el código del producto, el número de identificación nacional, el número de lote y la fecha de caducidad. (83)

Por otro lado, se anunció la decisión de fortalecer los reportes de Farmacovigilancia haciendo que el nombre de marca de los productos y la denominación común internacional, sean un campo obligatorio al reportar una Reacción Adversa al Medicamento (RAM). (84)

En la regulación de medicamentos biosimilares actualizado a la versión 2.2 de abril 2018, TGA establece el manejo de la Nomenclatura indicando que deben tener un nombre comercial claramente distinguible de todos los demás productos, especialmente el medicamento de referencia y otros medicamentos biosimilares. Así, que el uso de la denominación común internacional del ingrediente activo como nombre comercial de un biosimilar no es aceptable. (83)

En Canadá, la Agencia de Salud HEALTH CANADA, organizó consulta pública de enero 2018 hasta febrero 2019 para la opinión de las partes interesadas respecto a la nomenclatura de los medicamentos biosimilares. (85)

Se establecieron tres propuestas para recibir la opinión pública:

1. La primera, mantener el estado actual de compartir la misma denominación común internacional y distinguir por el nombre de marca o por el Número de Identificación del Medicamento DIN, sin embargo; en algunos casos se emplea solo la denominación común internacional.
2. La segunda, emplear el nombre de marca en conjunto con la denominación común internacional para distinguir entre biológicos y;
3. La tercera, implementar un sufijo de 4 letras adjunto a la denominación común internacional. Las pautas se desarrollarían para alinearse con la convención de nomenclatura basada en el sufijo de la FDA.

Concluida la fecha de consulta y con las respuestas recibidas, HEALTH CANADA decidió que los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares, se identificarán por el nombre de marca único y la denominación común internacional, sin la adición de sufijo específico. Ambos nombres deberán usarse durante todo el proceso de uso de medicamentos para la identificación precisa. (48)

Además de ello, los medicamentos continúan teniendo un único Número de Identificación DIN. El DIN distingue las características clave de un producto farmacéutico, que incluyen el nombre de Marca, el nombre del Fabricante, el (los) Ingrediente (s) activo (s), la (s) concentración (es), la forma de dosificación y la vía de administración. (86)

De esta manera, la convención de nomenclatura que adopta HEALTH CANADA le permite lograr el objetivo de distinguir los medicamentos biológicos en la prescripción, dispensación y farmacovigilancia y no representa una

sobrecarga reglamentaria debido al proceso de implementación que se requiere ante un cambio en el sistema de nomenclatura. (87)

Finalmente, en la Tabla No. 4, se resume la situación actual de la regulación y los criterios de Nomenclatura para los medicamentos biológicos y biosimilares en las Autoridades Sanitarias de los países de referencia y la propuesta de la OMS.

**Tabla No. 4** Situación actual de la regulación y criterios de nomenclatura en medicamentos biológicos y biosimilares en los países de referencia y propuesta OMS.

<b>País(es) de Referencia</b>	<b>Agencia Regulatoria/ Organización</b>	<b>Regulación</b>	<b>Criterios de Nomenclatura</b>
<b>Comunidad Europea</b>	EMA	No emite guía	La autorización se otorga con Nombre de Marca, el mismo DCI y se asigna un código de barras 2D en el rotulado.
<b>Estados Unidos</b>	FDA	Guía “Nonproprietary Naming of Biological Products” Enero 2017 “Update guidance” Marzo 2019	La autorización se otorga con Nombre de Marca y al nombre DCI del Innovador se acompaña un sufijo aleatorio para cada fabricante de Biosimilar autorizado.
<b>Australia</b>	TGA	Realizó consulta pública en el 2017. No emite guía	Se considera el Nombre de Marca, el mismo DCI y se le asigna un número único de registro AUST R.
<b>Canadá</b>	HEALTH CANADA	Realizó consulta pública en el 2018. No emite guía	Se establece el Número Único de Identificación DIN en base al Nombre Comercial, Fabricante, DCI, Forma Farmacéutica, Concentración y Vía de Administración.
<b>Japón</b>	PMDA	Emite Notificación	Aplica el Nombre de Marca y nombre japonés JAN formado por

			el nombre DCI, el tipo de molécula y el orden de aprobación en el caso de biosimilares.
-	OMS	Emite Propuesta “Biological qualifier” BQ An INN proposal 2015	Adicionar al DCI un bloque de consonantes y números aleatorios (Calificador Biológico) para distinguir cada uno de los biosimilares

Fuente: Elaboración propia

### **6.3. SITUACIÓN DE LA NOMENCLATURA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES EN LOS PAÍSES DE LA REGIÓN.**

#### **6.3.1 BRASIL**

La agencia sanitaria de Brasil, ANVISA utiliza los siguientes términos:

- nuevo producto biológico, para una nueva entidad biológica aún no registrada y;
- producto biológico, referido a la copia o productos de continuación que contienen una sustancia activa ya registrada.

La intención con esta nomenclatura es indicar que la biosimilitud no es necesariamente una condición previa para la aprobación de las copias de los productos biológicos. No obstante, el uso de la denominación de -productos biológicos- para las copias, sean similares o no, es confuso y, por lo tanto, se considera inadecuado. (88)

Según la regulación brasileña, el solicitante puede presentar un producto biológico a través de dos vías posibles: (a) por comparabilidad con el producto de referencia, dando como resultado un biosimilar; o (b) vía aplicación independiente

(vía de desenvolvimiento individual), con un expediente reducido y dando como resultado una copia no biosimilar. (89)

La vía de desarrollo individual introduce un enfoque más permisivo en el que el producto de copia no requiere una comparación completa con el producto biológico original. Por lo tanto, esta vía alternativa podría aprobar productos con un grado desconocido de similitud respecto al producto original. (88)

Sobre la nomenclatura, ANVISA no ha adoptado las recomendaciones de la OMS ni el modelo de la FDA y; considera la misma denominación común internacional (DCI) de la sustancia activa del medicamento innovador en los biosimilares autorizados. Esta diferenciación es necesaria para brindar al médico que prescribe la opción de designar el producto que se va a dispensar y, quizás lo más importante, para garantizar la trazabilidad necesaria para las evaluaciones de seguridad. (88)

### **6.3.2 ARGENTINA**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en base a la regulación sanitaria de biológicos y biosimilares (leyes 7075/2011; 7729/2011 y 3397/2012); no tiene establecido criterios respecto a la nomenclatura y considera la misma denominación común internacional DCI de la Sustancia Activa para los medicamentos biológicos y los biosimilares. (90)-(91).

ANMAT tiene implementado un Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos a través de la página web y permite rastrear cada producto a través de un código único denominado GTIN. Este código es asignado para cada

presentación del producto y contiene la información del Fabricante, del medicamento y la presentación. (92)

Este sistema de trazabilidad se apoya en el uso de estándares globales GS1 tanto para la codificación de productos, a través de la utilización de GTIN (Global Trade ítem number), como para la identificación de los agentes mediante el uso del GLN (Global Location Number). Con esto se busca monitorear en forma precisa y única los medicamentos autorizados en toda la cadena de suministro. (92)

### **6.3.3 MÉXICO**

Por su parte, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de México (COFEPRIS), que implementó la regulación sanitaria para la autorización de Medicamentos Biotecnológicos a partir del año 2012; utiliza la terminología de medicamentos biocomparables para aquellos que han optado por la vía de la comparabilidad. (93)- (94)-(95)

A la fecha, tanto los medicamentos biológicos innovadores como los medicamentos biocomparables autorizados se comercializan y distribuyen con la misma denominación común internacional DCI de la sustancia activa, estando ésta denominación en los listados de las entidades públicas de salud lo que puede generar intercambiabilidad en los tratamientos aún ésta no esté autorizada. Esta problemática aún no ha sido solucionada con propuestas oficiales en beneficio de la seguridad de los pacientes. (96)

#### **6.3.4 COLOMBIA**

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia INVIMA, según el Decreto 1782-2014 Artículo 19 sólo establece las siglas a considerar para los registros sanitarios otorgados a biológicos y no hace referencia a la nomenclatura o denominación común del producto. El decreto indica que las letras MB seguido del número de registro sanitario serán asignadas a medicamentos biológicos mientras que MBT serán asignados a los medicamento biotecnológicos. La normativa contiene tres rutas de autorización de los medicamentos biotecnológicos: ruta de Expediente Completo, ruta de Comparabilidad y ruta de Comparabilidad Abreviada. (97)

En el Artículo 24 de Farmacovigilancia, indica que el titular debe establecer una tecnología de señalización que permita la identificación en cualquier etapa de la distribución. (97)

#### **6.3.5 CHILE**

La Agencia Nacional de Medicamentos de Chile ANAMED a través de la Norma Técnica No. 170 del 2014, regula el registro sanitario de los productos biotecnológicos derivados de técnicas de ADN recombinante y los biosimilares; pero no tiene indicación respecto a la nomenclatura, considerándose la misma denominación común internacional DCI de la sustancia activa para ambas categorías. (98)

La Tabla No. 5 contiene el resumen de la situación actual de la regulación y los criterios de Nomenclatura en los medicamentos biológicos y biosimilares de las Autoridades Sanitarias de la región.

**Tabla No. 5** Situación actual de la regulación sanitaria y criterios de nomenclatura en medicamentos biológicos y biosimilares en los países de la región.

<b>Autoridad Sanitaria/País</b>	<b>Regulación Sanitaria de Biológicos</b>	<b>Criterios de Nomenclatura</b>
<b>ANVISA Brasil</b>	RDC 055/2010	No emite guía Mantiene el mismo DCI del medicamento biológico innovador en los medicamentos biológicos autorizados <b>No utiliza el término “biosimilar”</b>
<b>ANMAT Argentina</b>	Ley 7075/2011; Ley 7729/2011 y Ley 3397/2012	No emite guía Mantiene el mismo DCI del medicamento biológico innovador en los medicamentos biológicos autorizados <b>Utiliza el término “biosimilar”</b>
<b>COFEPRIS México</b>	NOM-EM-001-SSA1-2012 NOM-177-SSA1-2013 NOM-257-SSA1-2014	No emite guía Mantiene el mismo DCI del medicamento biológico innovador en los medicamentos biológicos autorizados <b>Utiliza el término “biocomparables”</b>
<b>INVIMA Colombia</b>	Decreto 1782-2014	No emite guía Mantiene el mismo DCI del medicamento biológico innovador en los medicamentos biológicos autorizados <b>No utiliza el término “biosimilar”</b>
<b>ANAMED Chile</b>	Norma Técnica N° 170 2014	No emite guía Mantiene el mismo DCI del medicamento biológico innovador en los medicamentos biosimilares autorizados <b>Utiliza el término “biosimilar”</b>

*Fuente: Elaboración Propia*



#### 6.4. SITUACIÓN DE LA NOMENCLATURA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES EN EL PERÚ.

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – DIGEMID a través de los Decretos Supremos No. 011-2016 y 013-2016 regula los requisitos para el registro de medicamentos biológicos provenientes de la biotecnología y los biosimilares (13)-(14).

Los requisitos se basan en los criterios establecidos por las Autoridades Sanitarias de referencia EMA, FDA y las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud respecto a la Calidad, Seguridad y Eficacia de los medicamentos biológicos (13)-(14).

En base a la nueva regulación, se establecen dos vías de autorización:

- Con estudios completos de Calidad, Seguridad y Eficacia que corresponden a los medicamentos biológicos innovadores y
- Con estudios de comparabilidad- que incluye estudios de calidad completos, y estudios reducidos de seguridad y eficacia- por la vía de la similitud que corresponden a los medicamentos biosimilares.

Para la identificación de los biológicos autorizados según vía de autorización se incluyen las indicaciones detalladas en la Tabla No. 6

**Tabla No. 6** Identificadores establecidos en la regulación de medicamentos biológicos provenientes de la Biotecnología en el Perú.

Vía de Autorización	Ficha Técnica Información para los Profesionales	Inserto Información para los Pacientes	Rotulados Inmediato y Mediatos
Estudios	▪ Nombre del producto	▪ Nombre del producto	▪ Nombre del producto

Completos de Calidad, Seguridad y Eficacia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Texto: Producto biotecnológico</b></li> <li>▪ Concentración</li> <li>▪ Forma Farmacéutica</li> <li>▪ <b>DCI</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Concentración</li> <li>▪ Forma Farmacéutica</li> <li>▪ <b>DCI</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Concentración</li> <li>▪ Forma Farmacéutica</li> <li>▪ <b>DCI</b></li> </ul>
Estudios de Comparabilidad (biosimilares)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nombre del producto</li> <li>▪ <b>Texto: Producto biológico similar</b></li> <li>▪ Concentración</li> <li>▪ Forma Farmacéutica</li> <li>▪ <b>DCI</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nombre del producto</li> <li>▪ Concentración</li> <li>▪ Forma Farmacéutica</li> <li>▪ <b>DCI</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nombre del producto</li> <li>▪ Concentración</li> <li>▪ Forma Farmacéutica</li> <li>▪ <b>DCI</b></li> </ul>

Fuente: Elaboración Propia

De acuerdo con la Tabla N°6, la denominación común internacional (DCI) de los medicamentos biotecnológicos con estudios completos es el mismo para los medicamentos biosimilares autorizados; y el único identificador de la categoría según vía de autorización se indica únicamente en la Ficha Técnica través del texto -Producto Biotecnológico- o -Producto biológico similar- según corresponda. (13)-(14)

Las Fichas Técnicas, no están disponibles junto con el medicamento y se mantienen en la base de datos de la Autoridad Sanitaria. (99)

Los Insertos y rotulados de los medicamentos, no contienen ningún identificador de la categoría según vía de autorización y consideran las mismas características e información para el medicamento innovador y los biosimilares autorizados. (13)-(14)

Para el monitoreo de seguridad una vez autorizada la comercialización, DIGEMID establece como requisito obligatorio la presentación del Plan de Gestión de Riesgos, que incluye el Plan de Farmacovigilancia y las medidas de

minimización de riesgos, que deben ser implementados en los productos biológicos una vez sean autorizados para su comercialización. (13)-(14)

Sobre los reportes de Reacciones Adversas; los formatos establecidos por la Autoridad Sanitaria DIGEMID están dirigidos a los Titulares de Registro Sanitario y a los Profesionales de la Salud siendo los mismos que aplican tanto a medicamentos de síntesis química como a los medicamentos Biológicos en general. (72)

Para la trazabilidad en los reportes RAM, los datos que deben ser consignados para medicamentos de síntesis química incluyen el Nombre Comercial y Genérico, Fabricante y País y el Número de Lote del medicamento mientras que para los medicamentos biológicos se indica que es necesario registrar además de lo anterior, el Número de Registro Sanitario según se indica en la Tabla No. 7. (74)-(75)

**Tabla No. 7** Datos requeridos para la trazabilidad en los Reportes RAM en los formatos de DIGEMID.

Datos solicitados	Medicamentos de Síntesis Química	Medicamentos Biológicos
Nombre Comercial	✓	✓
Nombre Genérico*	✓	✓
Fabricante - País	✓	✓
Número de Lote	✓	✓
Número de Registro Sanitario		✓

\*Referido a la denominación común internacional.

Fuente: Elaboración Propia

El Sistema Peruano de Farmacovigilancia, implementado desde el año 2002, forma parte del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS y recibe los reportes de Reacciones Adversas a través de los formatos establecidos para el reporte por los Titulares de Registro Sanitario y los Profesionales de la Salud. Anexo 1 y Anexo 2.

En el año 2018 se implementó el e-reporting mediante el sistema online para facilitar la comunicación de seguridad en tiempo real, manteniéndose los mismos formatos para el reporte por los Titulares de Registro Sanitario y los Profesionales de la Salud. (73)

La Dirección de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la Autoridad Sanitaria DIGEMID, publica semestralmente boletines con información e indicadores de desempeño del sistema. Los indicadores corresponden a las actividades desarrolladas pero no referidas a la calidad de los reportes que mida el nivel de trazabilidad logrado respecto al medicamento involucrado en los reportes de reacciones adversas. (100)

Así tenemos que, en el Boletín No. 15 del mes de Junio 2018; se informó respecto a la acciones de seguridad implementados a partir de las alertas internacionales recibidas por reacciones adversas detectados en el uso de los biológicos rituximab, ustekinumab y omalizumab. Las acciones de seguridad correspondieron principalmente en la incorporación de advertencias, precauciones y reacciones adversas en las Fichas Técnicas e Insertos de estos medicamentos. (101)

En el artículo “Farmacovigilancia en Biosimilares” del Boletín No. 15, se indica que la importancia de efectuar el seguimiento riguroso a los biosimilares

está basado en la identificación precisa en los informes de seguridad y registros de salud a fin de detectar los eventos adversos y asociar correctamente al biológico innovador o biosimilares siendo más complejo cuando existen más de un fabricante de biosimilares. (101)

En el Boletín No. 17 del mes de junio 2019; se informa que el total de notificaciones recibidas en el periodo de enero a diciembre del 2017 por parte de los profesionales de la salud fue de 6,082 que representa una tasa de 20 notificaciones/100 000 habitantes. Asimismo, se reporta el incremento significativo de notificaciones desde el año 2014 (3,848 notificaciones recibidas) como resultado del fortalecimiento de la regulación y otras actividades implementadas. (102)

Cueva Marcos (2017) en la Tesis de Investigación de Reacciones Adversas en pacientes tratados con Infliximab a través del uso de la farmacovigilancia intensiva en el Hospital Regabliati en el periodo de enero a marzo del 2017 encontró 26 RAM en 14 pacientes (19.18%) pertenecientes a los servicios de reumatología y gastroenterología y recomienda fomentar estudios de farmacovigilancia intensiva en los hospitales para conocer el perfil de seguridad en la población peruana. (103)

Por su parte, Condori y Hernández (2018) en el estudio retrospectivo, descriptivo y transversal realizado para evaluar la calidad de las notificaciones de sospechas RAM recibidas por el Sistema Peruano Nacional de Farmacovigilancia en el periodo abril 2016 a marzo 2017 que comprendió un total de 4938 notificaciones, encontró que 2074 notificaciones cumplieron con los criterios de inclusión y fueron analizadas. El puntaje de calidad promedio durante el periodo

de estudio fue de 0,43 que se encuentra por debajo del estándar establecido (> 0,80) en la escala vigiGrade. Esto representa deficiencias en el registro de la información y en consecuencia fallas en la trazabilidad que no permiten la correcta investigación según lo presentado en el estudio. (104)

## **1.5 SITUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD EN LOS PAÍSES DE REFERENCIA**

Las consideraciones respecto a la intercambiabilidad de medicamentos biológicos en las Agencias Sanitarias de los países de referencia son diversas. EMA tiene definida la intercambiabilidad como la propiedad de un medicamento para ser cambiado por otro que se espera tenga la misma eficacia clínica; EMA no regula sobre intercambiabilidad, y es cada estado miembro el que decide las políticas relacionadas con el cambio y la sustitución automática. (27)

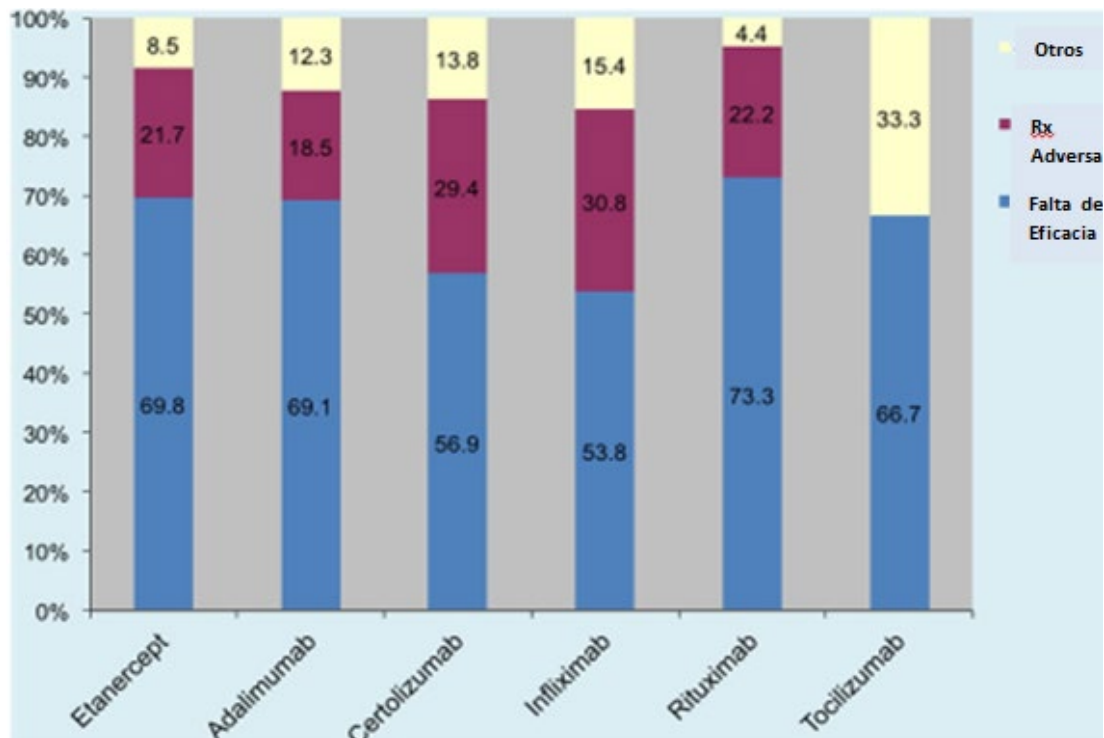
FDA ha emitido su guía de intercambiabilidad en Mayo del 2019 y establece los estudios clínicos necesarios para demostrar intercambiabilidad entre el innovador y los biosimilares y no permite el cambio entre biosimilares, sin embargo hasta la fecha no está autorizado ningún biosimilar con esta condición en el listado del Libro Púrpura (Purple Book en inglés). (29)

Blake et al. (2014) en un estudio realizado en pacientes con artritis reumatoidea en el Reino Unido, recopiló información a través de una herramienta basada en la web de pacientes que habían sufrido al menos un cambio de un medicamento biológico durante el año 2011. Detectó 335 cambios de medicamentos biológicos en 317 pacientes. La razón más común dada para cambiar el medicamento fueron en base a las guías de tratamiento (242, 72.2%),

seguido de la elección por del médico (122, 33.4%). La falta de efecto fue la razón más común para suspender un medicamento (224, 67%). (105)

En la Figura No. 13 se observa las frecuencias de cambio de los medicamentos biológicos Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Infliximab, Rituximab y Tocilizumab siendo los motivos más frecuentes la ineficacia seguido de las reacciones adversas.

**Figura No. 13** Cambios en el Tratamiento con Medicamentos Biológicos en Pacientes con Artritis Reumatoidea en Reino Unido 2011.



Fuente: Blake T, Rao V, Hashmi T, Erb N, O'Reilly SC, Shaffu S, et al. The perplexity of prescribing and switching of biologic drugs in rheumatoid arthritis: A UK regional audit of practice. BMC Musculoskelet Disord. 2014;15(1):1-8.

(105)

Con relación a los estudios de intercambiabilidad, Feagan et al (2018) en la revisión sistemática sobre la seguridad y eficacia de los cambios de tratamiento en pacientes con desórdenes inflamatorios incluyendo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artritis psoriática y placa psoriática que recibieron infliximab innovador y los biosimilares efectuado en Mayo 2018, encontró que sólo 70 de los 113 artículos y 149 resúmenes publicados fueron relevantes para el análisis de intercambiabilidad. (106)

Además de ello, el estudio muestra que la mayoría de las publicaciones correspondían a estudios observacionales sin control. De estos, la evidencia reveló que no hubo signos clínicos de seguridad y eficacia de importancia con el cambio. Sin embargo sólo fueron estudios observacionales de un solo cambio sin brazo de control. La investigación concluye que se requieren datos adicionales para explorar el riesgo potencial de cambios en varias poblaciones y escenarios. (106)

En otra revisión de literatura más reciente, Feagan et al (2020), respecto a estudios de cambios múltiples comprendidos desde el 1o de enero del 2012 hasta el 17 de febrero de 2020 concluye que, con la creciente disponibilidad de biosimilares, los cambios múltiples entre el innovador y los biosimilares, entre biosimilares y de retorno a tratamientos, se están volviendo prácticas ampliamente utilizadas; sin embargo, la evidencia actual sobre los riesgos potenciales de estas prácticas sigue siendo limitada y no es lo suficientemente sólida como para disipar todas las preocupaciones relacionadas con la pérdida de eficacia, inmunogenicidad y seguridad. (107)



Por ello, indica que es importante que los reguladores, los formuladores de políticas y los proveedores de atención médica consideren las preocupaciones potenciales de seguridad y eficacia antes de tomar decisiones cruciales de tratamiento, reglamentarias o políticas que involucren o puedan llevar a cambios por razones no médicas. Cualquier decisión de cambio, ya sea una o varias veces, debe ser tomada por el médico tratante basándose en el juicio clínico y con el consentimiento informado del paciente. Hasta que no se obtenga una mayor comprensión científica a través de estudios clínicos robustos y bien diseñados, los riesgos potenciales a corto y largo plazo del cambio o cambios múltiples, siguen siendo en gran parte desconocidos. (107)

## **VII. DISCUSION**

El objetivo principal del presente estudio fue establecer propuestas aplicables a la regulación de medicamentos biológicos y biosimilares en el Perú que incorporen criterios de nomenclatura en el proceso de registro sanitario para la trazabilidad en el mercado.

Para ello, se cumplieron los objetivos específicos de análisis de la regulación referida a la nomenclatura emitidas por las Autoridades Sanitarias de los países de referencia como son FDA de Estados Unidos, EMA de la Comunidad Europea, TGA de Australia, HEALTH CANADA, PMDA de Japón y las propuestas de la Organización Mundial de Salud; el análisis de las realidades y experiencias de países de la región elegidos como Brasil, México, Colombia, Chile y Argentina con relación al manejo de la nomenclatura y el análisis de la regulación de Perú en base a las guías implementadas para la autorización de medicamentos biotecnológicos y biosimilares y los alcances sobre la nomenclatura.

De los resultados obtenidos, se procede con la discusión para cada uno de los aspectos evaluados.

### **7.1. DISCUSIÓN DE LA NOMENCLATURA EN LOS PAÍSES DE REFERENCIA Y PROPUESTAS DE LA OMS**

Los criterios de nomenclatura de medicamentos biológicos y biosimilares en los países de referencia analizados son diversos y no hay consenso. Asimismo, la propuesta del Calificador Biológico de la Organización Mundial de la Salud no ha sido implementada por ninguna autoridad sanitaria en el mundo.

FDA de los Estados Unidos; es la única Autoridad Sanitaria que ha establecido criterios de nomenclatura diferenciada para los medicamentos biosimilares que sean autorizados a partir de la guía denominada "Nonproprietary naming of biologics products". Esto le permite tener una identificación única por cada fabricante y lograr la trazabilidad individualizada durante las actividades de farmacovigilancia.(79)

Otro aspecto importante a resaltar es la disponibilidad de información en la página web de la FDA a través del Libro Púrpura (Purple Book en inglés) que contiene el listado actualizado de los medicamentos biológicos autorizados, distinguiendo la categoría de innovadores o biosimilares para el acceso y conocimiento de los profesionales de la salud, pacientes y demás involucrados en el manejo de estos medicamentos. (47)

Además, FDA tiene implementado un robusto Sistema de Farmacovigilancia con la base de datos denominada MedWatch para el seguimiento individualizado de los medicamentos biológicos y biosimilares autorizados. (108)

Fernandez-López et al (2015) en la encuesta realizada a los farmacéuticos respecto a la convención de nomenclatura por implementarse, resaltó que diferentes DCI pueden impactar en la aplicación de la intercambiabilidad una vez sea autorizada debido a que la mayoría de los farmacéuticos indicaron sentirse confiados o muy confiados con sustitución sólo cuando el biológico intercambiable y el producto innovador comparten un mismo nombre común. La encuesta también resaltó la necesidad de educación sobre biosimilares y biosimilares intercambiables antes del

lanzamiento de la primera autorización en Estados Unidos. Esta educación debería centrarse en tres áreas: los casos en los que se permitiría la sustitución según la aprobación de la FDA, el registro apropiado de un biológico dispensado para llevar a cabo la farmacovigilancia y los requisitos de notificación que deben ser impulsados por disposiciones legales. (109)

Jordan y Christl (2020) menciona que el uso de sufijos de la guía de la FDA promueve la identificación precisa de los medicamentos biológicos y una farmacovigilancia eficaz que a su vez aumenta la confianza del paciente y el médico promoviendo el ingreso de los biosimilares. Sin embargo esto debe ir acompañado de herramientas y material educativo apropiado para los profesionales de la salud, los pacientes y otros participantes que implica un esfuerzo permanente por parte de la autoridad. (110)

Por lo tanto, considerando la situación actual de la nomenclatura en la FDA y las publicaciones de los autores Fernandez-López y Jordan y Christl, se observa el esfuerzo significativo que tuvo la implementación de la nomenclatura diferenciada en los Estados Unidos que incluyó la capacitación de todos los que intervienen en la cadena de suministro (profesionales de la salud, compradores, pacientes) así como adecuación en los sistemas electrónicos por el ingreso de nombres únicos diferenciados.

EMA por su parte, no ha establecido cambios en la nomenclatura de los biosimilares y se usa la misma denominación común internacional DCI de la sustancia activa en el medicamento innovador y los biosimilares lo que podría ser un inconveniente para la trazabilidad durante las actividades de farmacovigilancia. (111)

Sin embargo y, para reforzar la trazabilidad en los reportes de reacciones adversas, EMA estableció que el nombre comercial, la denominación común internacional (DCI), el fabricante y el número de lote deben ser registrados para una identificación precisa del medicamento asociado a la reacción adversa reportada. (112)

A través de la Guía para Profesionales de la Salud publicada y disponible en la página web EMA establece que los medicamentos biológicos que ingresen al mercado estarán sujetos a un monitoreo adicional y serán identificados con un - triángulo negro- en la etiqueta e inserto a fin de identificarlos y; exhorta a los profesionales de salud y pacientes a reportar cualquier reacción adversa que sea detectada. (78)

Para reforzar el Sistema de Farmacovigilancia denominado EudraVigilance, EMA emitió la guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia con todas las pautas a considerar para el monitoreo de seguridad de los medicamentos en los países miembros .(112)

Si bien EMA no ha adoptado criterios de nomenclatura diferenciados en los medicamentos biosimilares que han sido autorizados, ha tomado medidas complementarias como el reforzar el Sistema de Farmacovigilancia para lograr una efectiva trazabilidad y la aplicación de un monitoreo de seguridad adicional en los medicamentos biológicos durante el primer año de comercialización con el uso del Triángulo Negro en los rotulados e información de los medicamentos biológicos y biosimilares que le permita detectar posibles riesgos de seguridad durante el uso.

En el caso de Australia y Canadá que sometieron a consulta pública las propuestas de nomenclatura, decidieron no incorporar cambios en la denominación común internacional de la Sustancia Activa de los biosimilares respecto a los medicamentos innovadores en función de las implicancias de orden regulatorio, costos y tiempo. (82)- (85)

La posición de TGA de Australia es de mantener el nombre comercial y la denominación común internacional DCI, incluyendo un posible movimiento futuro hacia la adopción del sistema de códigos de barras de la Unión Europea, que incorpora el código del producto, el número de identificación nacional, el número de lote y la fecha de caducidad. (82)

Li et al (2020) en un estudio sobre el efecto del triángulo negro implementado en Australia en enero del 2018 respecto a la cantidad y calidad de la notificación de eventos adversos, realizó un análisis de series de tiempo interrumpido con regresión segmentada para comparar la cantidad de informes de eventos adversos antes y después de la intervención del triángulo negro para el período comprendido entre enero de 2017 y diciembre de 2018.

Como resultado, se obtuvo un total de 384 informes de eventos adversos para los 33 medicamentos aprobados en los 2017 y 135 informes de eventos adversos para los 36 medicamentos autorizados con triángulo negro en el 2018. El análisis de series de tiempo mostró que hubo un aumento mensual de 0.41 informes por medicamento después de la intervención del Triángulo Negro. Además, es importante mencionar que como hallazgo, se tuvo una mayor proporción de informes de alta calidad para medicamentos del Triángulo Negro en comparación con los medicamentos del 2017. El estudio concluye que el uso del

Triángulo Negro tuvo un éxito marginal en la mejora de los informes de eventos adversos; sin embargo, se requieren estrategias adicionales para mejorar el Sistema de Farmacovigilancia en Australia. (113)

Para el caso de Canadá, HEALTH CANADA mantiene el uso del nombre de marca y la denominación común internacional y ambos nombres deben usarse durante todo el proceso de uso del medicamento para la identificación precisa. Además, los medicamentos continúan teniendo un Número de Identificación de Drogas (DIN) único. El DIN distingue las características clave de un producto farmacéutico, que incluyen el nombre comercial, el nombre del fabricante, el (los) Ingrediente (s) activo (s), la (s) concentración (es), la forma de dosificación y la vía de administración. (85)

En ambas Agencias Sanitarias, TGA y HEALTH CANADA; se ha decidido mantener la denominación común internacional en los medicamentos biológicos y los biosimilares en función de potenciar la trazabilidad en toda la cadena de suministro. Esto se logra a través de identificadores que faciliten el registro y monitoreo como la codificación única por producto y el uso de código de barras siguiendo lineamientos y experiencias de EMA. Además, de mantener robustos Sistemas de Farmacovigilancia (Canada Vigilance Program desde 1,965 y Australian Pharmacovigilance System desde 1963) que les permite garantizar el monitoreo del perfil de seguridad de éstos medicamentos durante el uso.

En el caso de Japón, la Autoridad Sanitaria PMDA no tiene implementado una guía respecto a la nomenclatura, pero ha establecido en su regulación el uso del nombre japonés JAN para los medicamentos biosimilares que sean autorizados. Mediante esto, el nombre de marca debe estar acompañado de la

denominación común internacional DCI al que se añade el tipo de biológico según la forma de obtención y un número que representa el orden de autorización para el caso de los biosimilares, además del texto – biosimilar- en los rotulados. Esto les permite una distinción única a cada biosimilar y entre biosimilares autorizados. La exigencia de una farmacovigilancia estricta, permite la detección de riesgos de seguridad durante la comercialización. (114)

En conclusión, al analizar los resultados de la revisión de la regulación sanitaria respecto al manejo de la nomenclatura en los países de referencia encontramos que cada Autoridad Regulatoria adopta criterios en función de asegurar la trazabilidad para el monitoreo de la seguridad en los medicamentos biosimilares en su territorio.

Esto abarca desde el uso del nombre comercial, la adición de sufijos o textos adicionales (caso FDA y PMDA), la asignación de códigos de barras y signos en los rotulados (EMA, triángulo negro), la publicación de listados de biosimilares autorizados (FDA, Purple book), guías (EMA, Guía para Profesionales de la Salud y Pacientes) y la información de las características de los medicamentos biosimilares (FDA, EMA). Los sistemas de farmacovigilancia implementados mantienen un estricto reporte de las reacciones adversas para controlar la seguridad en los pacientes.

Por lo cual, el no contar con criterios de nomenclatura diferenciados para productos biológicos y biosimilares en alguna de las Agencias Sanitarias de los países de referencia, no tendrá un impacto en el monitoreo de la seguridad en base a los sistemas de farmacovigilancia bien implementados, educación, capacitación



continua y acceso abierto a la información para los profesionales de la salud, pacientes y otros interesados.

## **7.2. NOMENCLATURA EN LOS PAÍSES DE LA REGIÓN**

En Brasil, México, Colombia, Chile y Argentina, las Autoridades Sanitarias en general, no han adoptados criterios de nomenclatura diferenciada en la regulación para la autorización de los medicamentos biosimilares.

De Assis et al (2018), en el artículo Fortalezas y Debilidades de la regulación de biosimilares de Brasil indica que si bien los principios incluidos en la regulación están alineados a las normas OMS, se han incluido cambios controversiales como la vía alternativa de aprobación que no está basado en el ejercicio de comparabilidad y el uso del término – producto biológico – en lugar de biosimilar. Esto, sumado a la falta de reglas para el uso del nombre en el producto innovador y los demás biológicos autorizados incluyendo la falta de regulación respecto a la intercambiabilidad hace necesario retomar esfuerzos para una regulación que permita el uso seguro de los medicamentos biológicos que sean autorizados en su territorio. (88)

Por su parte, Morton et al (2018) en el artículo Perspectivas de Acceso a Productos Biológicos en el Mercado Brasileño expone que siendo la nomenclatura de los medicamentos biosimilares la misma para las dos rutas de autorización (desarrollo individual y por comparabilidad) y la adopción de términos que difieren del consenso internacional (productos biológicos y nuevos biológicos) pueden generar confusión en el manejo de estos medicamentos que no contribuye

al monitoreo de la seguridad durante el uso una vez se encuentren autorizados.  
(115)

En la revisión de Marques et al (2018) respecto a la evolución del Sistema de Farmacovigilancia implementado en Brasil encontró que el nivel de reportes de reacciones adversas fue considerablemente más bajo que el estándar mundial (300 reportes por millón de habitantes) en el año 2013 (36 por millón de habitantes) e identificó aspectos estructurales y funcionales que comprometen el desempeño del sistema. Esto impacta en la capacidad del sistema para el monitoreo de la farmacovigilancia siendo un mercado importante en tamaño y crecimiento continuo. (116)

Por tanto la necesidad de implementar criterios de nomenclatura y mejorar el Sistema de Farmacovigilancia se hace necesario para garantizar la seguridad de los medicamentos biológicos y biosimilares autorizados en el territorio de Brasil.

Sobre las experiencias en Colombia, Bernal et all (2018) en el análisis de los medicamentos biosimilares respecto al consumo informado refiere que al mantener la misma denominación común internacional en todas las rutas de autorización (completa, de comparabilidad y abreviada), la falta de información e identificación disponible respecto a los medicamentos biológicos de referencia y biosimilares en las bases públicas y la autorización por vía judicial crean una barrera para el consumo informado que garantice la calidad y seguridad de los medicamentos que circulan en el territorio colombiano. (117)

En cuanto al Sistema de Farmacovigilancia implementado en Colombia; en el último reporte publicado en Farmaseguridad – periodo de enero a diciembre 2018- encontró que entre los 10 Top por fallos terapéuticos se encuentra el

Adalimumab (226 de 1,136 reportes recibidos) y el Secukinumab (67 de 1,136 reportes recibidos); sin embargo, no han sido emitidos reportes posteriores a este periodo. (118)

Adicionalmente, la escasa información sobre medicamentos biológicos y biosimilares en el Sistema de Salud y; la guía proporcionada por el Ministerio de Salud Pública y Protección Social MSPS contiene información limitada sobre la clasificación de los medicamentos autorizados por INVIMA. (16)

Esto evidencia la necesidad de mantener el seguimiento y el acceso a la información de los reportes RAM para evaluar el desempeño del sistema respecto a la seguridad de los medicamentos en general y los biológicos en particular.

Con relación a México, Xibille et al. (2016) menciona que los productos innovadores y los biocomparables se comercializan y distribuyen bajo la misma denominación común internacional de la sustancia activa. Por lo tanto, ambos productos comparten la misma clave asignada por el sector salud y propicia el intercambio en razón de la oferta y demanda en el abastecimiento de los medicamentos en este sector. Esto afecta la trazabilidad durante la farmacovigilancia siendo un aspecto que debe ser mejorado en toda la cadena de distribución. (96)

Castañeda-Hernández et al (2019) menciona que en Colombia y México los médicos prescriben los medicamentos usando la denominación común internacional y los códigos establecidos en los sistemas de la seguridad social. Para Castañeda, esto dificulta la trazabilidad y el adecuado registro de las reacciones adversas asociados con el uso creando una barrera para la farmacovigilancia global. Como ejemplo indica que en México en un estudio de

farmacovigilancia de filgastrim se dispensaron simultáneamente cuatro productos (innovador y tres bioterapéuticos no comparables) usando el mismo código numérico según lo cual no se logró la identificación de la marca de filgastrim en cada medicamento dispensado. (119)

En el mismo documento, Castañeda-Hernández et al (2019) realizó una encuesta a los médicos reumatólogos asistentes al II PANLAR de Latinoamérica respecto al uso de los medicamentos biosimilares, destacando varios problemas, incluida la falta de conciencia sobre la disponibilidad de biosimilares y la sustitución automática. En su estudio concluye que la nomenclatura de los biosimilares sigue sin estar clara para muchos reumatólogos, lo que afecta la trazabilidad de los biosimilares y no permite la notificación precisa en los reportes de farmacovigilancia. El autor resalta que la definición respecto a la nomenclatura y la regulación respecto a la intercambiabilidad es vital para garantizar la seguridad de los pacientes y una eficaz farmacovigilancia post comercialización. (119)

Del análisis y experiencias de los países de la región respecto al manejo de la nomenclatura de los medicamentos biológicos encontramos que; una primera diferencia es el uso de los términos que le otorgan a los medicamentos biosimilares. Así, en la regulación de Brasil sólo se emplea el término- biológicos- y en México -biocomparables-. Otra diferencia lo constituyen las vías de autorización, en Brasil se consideran la vía completa y la de similaridad y en Colombia se reconocen hasta tres vías (completa, similaridad y simplificada). Con relación a la nomenclatura, se mantiene la misma denominación común

internacional DCI para el medicamento innovador y los biosimilares autorizados.  
(28)

Otro aspecto que afecta la trazabilidad, es el empleo de la denominación común internacional en los listados de las entidades de salud para las adquisiciones y la prescripción por parte de los médicos. Además de dificultar la trazabilidad durante la farmacovigilancia, promueve las posibilidades de la sustitución automática en los tratamientos.

Los sistemas de farmacovigilancia en proceso de mejora, el acceso limitado a la información desde la base de datos de las Autoridades Sanitarias y la falta de indicadores de la calidad de los reportes recibidos; limita la investigación de la seguridad de estos medicamentos.

### **7.3. NOMENCLATURA EN LA REGULACIÓN NACIONAL**

Los reglamentos emitidos por la Autoridad Sanitaria de Perú DIGEMID en el año 2016, no tienen incorporados criterios respecto al manejo de la nomenclatura en los medicamentos biológicos y biosimilares empleando la misma denominación común internacional DCI de la Sustancia Activa en el medicamento innovador y los biosimilares. (13)-(14)

El único identificador de la categoría de autorización se encuentra en la Ficha Técnica destinada a los profesionales de la Salud donde se incorpora el texto – producto biotecnológico o producto biológico similar – según corresponda. Sin embargo, la Ficha Técnica no acompaña al producto y sólo está disponible en la página web de la Autoridad Sanitaria y a la fecha únicamente disponible para los medicamentos de reciente inscripción o re-inscripción- (99)

Esto hace que la información respecto a la categoría de registro y otras referidas al uso por parte de los profesionales de salud como médicos, químico farmacéuticos, enfermeras, no esté fácilmente accesible para la consulta, más aun cuando el ingreso de biosimilares está en aumento y existen otros biológicos que se encuentran autorizados pero en proceso de actualización a las nuevas exigencias según el criterio de gradualidad establecido por la Autoridad Sanitaria. (13)-(14)

Con relación a la prescripción de medicamentos por los profesionales de la salud, el Manual de Buenas Prácticas de Prescripción emitido el 2005; indica que deben ser realizados utilizando la denominación común internacional DCI para fomentar el uso de medicamentos genéricos. Esta indicación no aplicaría a los medicamentos biológicos al no corresponder la categoría de genéricos por lo tanto, el uso de la denominación común internacional en la prescripción promueve la sustitución automática y el reemplazo o cambio no comprobado ni autorizado representando un riesgo de seguridad para los pacientes. (120)

Esto mismo se aplica en la logística de adquisición de medicamentos biológicos para los Sistemas de Salud Pública debido a que se emplea la denominación común internacional de los medicamentos según el Petitorio Nacional. Por tanto, esta práctica promueve la sustitución automática toda vez el suministro de alternativas disponibles en base a precios y la falta de políticas respecto a la intercambiabilidad no permite la aplicación de criterios científicos respecto al manejo de los tratamientos con medicamentos biológicos innovadores y el cambio a los biosimilares que sean autorizados. (121)

En el escenario actual de la regulación de medicamentos biológicos y biosimilares en el Perú, se hace necesario la implementación de criterios de nomenclatura para la identificación de la condición de autorización y el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria respecto a la aplicación de la intercambiabilidad y sustitución automática que permita el uso seguro de los medicamentos biológicos que comprende a los innovadores, biosimilares y aquellos en proceso de adecuación.

#### **7.4. PROPUESTAS APLICABLES A LA REGULACIÓN NACIONAL**

Las siguientes propuestas aplicables que pueden ser incorporadas en la regulación sanitaria están en función de diferenciar los medicamentos biológicos innovadores respecto a los biosimilares, lograr trazabilidad durante el monitoreo en la farmacovigilancia y prevenir la sustitución automática durante los tratamientos:

- Incorporar la categoría de autorización mediante el uso del texto y abreviatura – Biológico Biotecnológico BBT - para los medicamentos biológicos innovadores y - Biológico Similar BS - para los medicamentos biosimilares en los rotulados inmediato, mediato, Ficha Técnica e Inserto según se indica en el Anexo 5.

Esto permitirá identificar la condición de autorización del producto biológico y aplicar las consideraciones en la prescripción, dispensación y manejo en toda la cadena de distribución.

- Implementar el uso del código bidimensional 2D en los rotulados inmediato y mediato que considere información detallada del producto incluyendo el nombre comercial, la denominación común internacional DCI, fabricante, No. de Registro Sanitario y Número de Lote y Vencimiento.

Esto permitirá la captura de información a través de lectores electrónicos en las diferentes etapas de la cadena de distribución y facilitar el registro durante la administración clínica. Esta tecnología ha sido incorporada en los dispositivos médicos y medicamentos de la Comunidad Europea para mejorar la farmacovigilancia y facilitar el seguimiento en toda la cadena de distribución mediante el Reglamento Delegado UE 2016/61 que completa la Directiva 2001/83/CE. (56)-(122)

- Implementar el Triángulo Negro en la Ficha Técnica e Inserto de los medicamentos biológicos y biosimilares autorizados para la aplicación de la farmacovigilancia adicional durante el primer año de comercialización que permita alertar a los profesionales de la salud y pacientes sobre el reporte de cualquier evento o reacción adversa que se presente durante el uso. Anexo 6. El Triángulo Negro como alerta de la farmacovigilancia adicional se aplica a los medicamentos biológicos, biosimilares y otros de riesgo que son autorizados en la Comunidad Europea y en Australia. (113)
- Incorporar el nombre comercial en la prescripción – receta médica - de los medicamentos biológicos que acompañe a la denominación común internacional con el fin de evitar la sustitución automática en la dispensación hasta que no se dispongan de productos biológicos intercambiables.



Con este fin, el Manual de Buenas Prácticas de Prescripción emitido en el año 2005 debe incorporar los criterios para el manejo diferenciado respecto a los medicamentos de síntesis química. (120)

- Incorporar en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales las notas para el manejo de los medicamentos biológicos y biosimilares que contribuya a la prevención de la sustitución automática durante los tratamientos.

Esto puede incluir nuevas políticas de adquisición, manteniendo el medicamento biológico innovador para los tratamientos iniciados y los biosimilares para nuevos tratamientos hasta que se disponga de información que sustente el cambio.

Como ejemplo tenemos que el anticuerpo monoclonal trastuzumab se encuentra incorporado en el actual Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el cual se encuentran autorizados tres biosimilares y cuatro en proceso de evaluación por lo cual la adquisición pública pueden considerar varios proveedores. (121)

- La Autoridad Sanitaria DIGEMID debe emitir pronunciamiento respecto a la intercambiabilidad y la sustitución automática en los medicamentos biológicos y biosimilares autorizados en base a lineamientos internacionales hasta no sea demostrada dicha condición en base a estudios clínicos que garanticen el cambio y la seguridad para los pacientes.

Las Autoridades Sanitarias de Referencia y la OMS tienen establecidos lineamientos para la demostración y aplicación de la intercambiabilidad en los medicamentos biológicos y biosimilares aun cuando a la fecha no se

dispone de ningún medicamento biosimilar autorizado como intercambiable.

(30)

- Promover la capacitación y el acceso a la información sobre los medicamentos biológicos y biosimilares autorizados a través de la página web de la Autoridad Sanitaria mediante Guías de Orientación, Fichas Técnicas de los medicamentos autorizados y Listados con las categorías otorgadas a los medicamentos para el conocimiento de los profesionales de la salud, pacientes y partes involucradas en el manejo.

Las Autoridades Sanitarias de Referencia disponen y facilitan el acceso a información didáctica y actualizada respecto a los medicamentos que son autorizados en su territorio. En el caso de EMA en base a su política de transparencia publica el Resumen de Características del Producto (SmPC, siglas en inglés), y el Reporte de Evaluación (EPAR, siglas en inglés) que sustenta el otorgamiento de la autorización de comercialización para los medicamentos biológicos y biosimilares en su territorio. En el Anexo 4 se presenta detalles de la información de autorización de un biosimilar en la página web de la Autoridad Sanitaria. (123)

## VIII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

De acuerdo con los resultados y discusión en la investigación realizada, enunciamos las siguientes;

- FDA es la única Autoridad Sanitaria de Referencia que tiene implementada una Guía propia para el manejo de la nomenclatura en los medicamentos biosimilares que le permite lograr la trazabilidad y la identificación única de los medicamentos biosimilares.
- Otro caso de nomenclatura diferenciada está establecido por la Autoridad Sanitaria PMDA del Japón, con el uso del nombre japonés JAN que incluye datos del tipo y orden de autorización del medicamento biosimilar respecto a la innovadora.
- La propuesta de nomenclatura diferenciada de la OMS mediante el Calificador Biológico para los medicamentos biosimilares no se encuentra implementada por ninguna Autoridad Sanitaria en el mundo dado la complejidad de su manejo y asignación.
- EMA no ha implementado criterios de nomenclatura diferenciada en los medicamentos y para lograr la trazabilidad ha implementado una robusta farmacovigilancia mediante el registro del Nombre de Marca, Denominación Común Internacional, Fabricante y Número de Lote. Además tiene implementado la farmacovigilancia adicional en el inicio de la comercialización para el monitoreo de la seguridad.

- HEALTH CANADA y TGA de Australia no han incorporado cambios en la nomenclatura de los biológicos a partir de las consultas públicas realizadas.  
La trazabilidad y monitoreo de seguridad se realiza mediante el uso del Nombre de Marca y otros identificadores como el Número de Autorización, Fabricante y Número de Lote además de contar con robustos Sistemas de Farmacovigilancia para el monitoreo de seguridad.
- En la región, ningún país seleccionado ha implementado criterios de nomenclatura diferenciada en los medicamentos biosimilares autorizados manteniéndose la misma denominación común internacional del innovador en los biosimilares autorizados. Asimismo, se evidencian fallas de trazabilidad y falta de información en los Sistemas de Farmacovigilancia implementados.
- En el caso de Perú, la regulación sanitaria para el registro de medicamentos biotecnológicos y biosimilares no ha considerado criterios respecto a la nomenclatura de los medicamentos biosimilares ni el uso de identificadores que permitan diferenciarlos respecto al medicamento innovador. Por otro lado, el Sistema de Farmacovigilancia requiere ser reforzado para aumentar el nivel y la calidad de los reportes de reacciones adversas que permitan el monitoreo de seguridad en los medicamentos biosimilares que ingresen al mercado.
- Para mejorar la identificación de los medicamentos biológicos y biosimilares según categoría de autorización, se recomienda incorporar textos y abreviaturas de la condición en los Rotulados, Ficha Técnica e Inserto para lo cual se requiere emitir modificatoria de los Anexos 1, 2 y Artículo 8.11 de los Reglamentos DS 011-2016-SA y DS 013-2016-SA de autorización de medicamentos biotecnológicos y biosimilares indicados en el Anexo 8.

- Para el acceso a información, se recomienda la implementación de Listados de Medicamentos Autorizados con las categorías otorgadas, en la página web de la Autoridad Sanitaria DIGEMID.
- Para el monitoreo de seguridad, se recomienda implementar la farmacovigilancia adicional con el uso del Triángulo Negro en la Ficha Técnica e Inserto que alerte del reporte de Reacciones Adversas que se presenten durante la comercialización, para lo cual se requiere emitir modificatoria del numeral 5.2.4 Plan de Farmacovigilancia de la NTS 156-MINSA/2019/DIGEMID indicados en el Anexo 9.
- Para fomentar el uso adecuado de los medicamentos biológicos y biosimilares, se recomienda implementar Guías de Orientación para los profesionales de la salud y pacientes y acceso a las Fichas Técnicas de los medicamentos en la página web de la Autoridad Sanitaria DIGEMID.
- Para prevenir el intercambio no autorizado durante los tratamientos, se recomienda que la Autoridad Sanitaria DIGEMID implemente la Política de Intercambiabilidad, que incorpore el manejo de la prescripción y adquisición de los medicamentos biológicos y biosimilares en los Sistemas Públicos de Salud empleando el nombre de marca único acompañado de la denominación común internacional DCI.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lucio SD, Pharm D. Biosimilars : Primer for the Health-System Pharmacist. *Am J Heal Syst Pharm*. 2013;70(22):2004–17.
2. Declerck P, Danesi R, Petersel D, Jacobs I. The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects. *Drugs*. 2017;77(6):671–7.
3. Daller J. Biosimilars: A consideration of the regulations in the United States and European union. *Regul Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2016;76:199–208. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.12.013>
4. GaBI Journal Editor. Biosimilars-approved-in-Europe [Internet]. 2020. Available from: <https://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>
5. GaBI Journal Editor. The US biosimilars market in 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://gabionline.net/Reports/The-US-biosimilars-market-in-2020>
6. Esteban E, Bustos R-H, García J-C, Jáuregui E. Biosimilars: An Approach to some Current Worldwide Regulation Frameworks. *Curr Clin Pharmacol*. 2018;14(1):16–40.
7. GaBI Journal Editor. Biosimilars approved-in-Australia [Internet]. 2019. Available from: <https://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Australia>

8. Yamaguchi T, Arato T. Quality, safety and efficacy of follow-on biologics in Japan. *Biologicals* [Internet]. 2011;39(5):328–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biologicals.2011.06.015>
9. Kay J, Feagan BG, Guirguis MS, Keystone EC, Klein A V., Lubiniecki AS, et al. Health Canada/BIOTECanada Summit on regulatory and clinical topics related to subsequent entry biologics (biosimilars), Ottawa, Canada, 14 May 2012. *Biologicals* [Internet]. 2012;40(6):517–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biologicals.2012.09.010>
10. Biosimilars-approved-in-Canada [Internet]. Available from: <https://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Canada>
11. Azevedo VF, de Souza Meirelles E, Kochen J de AL, Medeiros AC, Miszputen SJ, Teixeira FV, et al. Recommendations on the use of biosimilars by the Brazilian Society of Rheumatology, Brazilian Society of Dermatology, Brazilian Federation of Gastroenterology and Brazilian Study Group on Inflammatory Bowel Disease-Focus on clinical evaluation of monoclon. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2015;14(9):769–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.04.014>
12. Garcia R, Araujo DV. The regulation of biosimilars in Latin America. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(3):1–8.
13. Perú D-. DS 011-2016 Reglamento para Registro de Biotecnológicos. 2016;579138–45. Available from: <http://busquedas.elperuano.com.pe/normaslegales/decreto-supremo-que-modifica-el-articulo-103-del-reglamento-decreto-supremo-n-011-2016-sa>

1350195-2/

14. Perú D. DS 013-2016 Reglamento para Registro de Biosimilares. 2016.
15. Lizarraga A, Mysler E. Similar and mimics: Latin America biosimilar regulations. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(1):6–8.
16. Ortiz-Prado E, Ponce-Zea J, Vasconez JE, Castillo D, Checa-Jaramilloz DC, Rodríguez-Burneo N, et al. Current trends for biosimilars in the Latin American market. *Generics Biosimilars Initiat J*. 2020;9(2):64–74.
17. Ben-Horin S, Heap GA, Ahmad T, Kim HU, Kwon TS, Chowers Y. The immunogenicity of biosimilar infliximab: Can we extrapolate the data across indications? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:27–34.
18. Kuriakose A, Chirmule N, Nair P. Immunogenicity of Biotherapeutics: Causes and Association with Posttranslational Modifications. *J Immunol Res*. 2016;2016.
19. WHO. WHO BQ 2015 proposal. 2014;(July):1–6. Available from: BQ; biological qualifier
20. EFPIA. Statement on Biosimilars by EFPIA Japan. 2017;(May):1–3. Available from: [http://efpia.jp/link/Final\\_EFPIA\\_J\\_Biosimilar\\_Statement-revised\\_v6\\_ENG.pdf](http://efpia.jp/link/Final_EFPIA_J_Biosimilar_Statement-revised_v6_ENG.pdf)
21. Stergiopoulos S, Getz K. Evaluating AE Reporting of Two Off-Patent Biologics to Inform Future Biosimilar Naming and Reporting Practices. *Drug Saf*. 2015;38(8):687–92.
22. Kang HN, Thorpe R, Knezevic I, Blades CDRZ, Casas Levano M, Chew JY, et al. The regulatory landscape of biosimilars: WHO efforts and progress made from 2009 to 2019. *Biologicals* [Internet].



2020;65(February):1–9. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2020.02.005>

23. DIGEMID. Consulta Registros Sanitarios de Productos Farmacéuticos [Internet]. Available from:  
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>
24. SPI SP de I. Posición de la Sociedad Peruana de Inmunología ( SPI ) en relación a Biológicos de Referencia y Biosimilares : Aspectos de Intercambiabilidad , Sustitución Automática e Inmunogenicidad. 2019;
25. Mckinnon RA, Cook M, Liauw W, Marabani M, Marschner IC, Packer NH, et al. Biosimilarity and Interchangeability : Principles and Evidence : A Systematic Review. *BioDrugs* [Internet]. 2018;32(1):27–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0256-z>
26. Gámez-Belmonte R, Hernández-Chirlaque C, Arredondo-Amador M, Aranda CJ, González R, Martínez-Augustin O, et al. Biosimilars: Concepts and controversies. *Pharmacol Res* [Internet]. 2018;133:251–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.024>
27. Ingrassiotta Y, Cutroneo PM, Marcianò I, Giezen T, Atzeni F, Trifirò G. Safety of Biologics, Including Biosimilars: Perspectives on Current Status and Future Direction. *Drug Saf* [Internet]. 2018 Nov 23 [cited 2018 Nov 8];41(11):1013–22. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s40264-018-0684-9>
28. CDER/CBER, FDA. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of

- 2009 Guidance for Industry. *J Biotechnol* [Internet]. 2015;213(10):9169–85. Available from:  
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm444661.pdf>  
<http://doi.wiley.com/10.1002/bit.25695>  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM444661.pdf>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633385>
29. FDA. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product. *Cder Cber*. 2019;42(May 2019).
  30. O’Callaghan J, Barry SP, Bermingham M, Morris JM, Griffin BT. Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(1).
  31. Klein K, Stolk P. Challenges and Opportunities for the Traceability of (Biological) Medicinal Products. *Drug Saf* [Internet]. 2018;41(10):911–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0678-7>
  32. Casadevall N, Felix T, Strober BE, Warnock DG. Similar names for similar biologics. *BioDrugs*. 2014.
  33. Khan S, Ullah MW, Siddique R, Nabi G, Manan S, Yousaf M, et al. Role of recombinant DNA technology to improve life. *Int J Genomics*. 2016;2016.
  34. Blandizzi C, Galeazzi M, Valesini G. Transitioning from first- to second-generation biosimilars: An appraisal of regulatory and post-marketing challenges [Internet]. Vol. 128, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2018 [cited 2018 Nov 6]. p. 306–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104366181731143X>

35. Rathore AS, Bhargava A. Biosimilars in Developed Economies: Overview, Status, and Regulatory Considerations. *Regul Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2020;110(June 2019):104525. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104525>
36. Kang HN, Knezevic I. Regulatory evaluation of biosimilars throughout their product life-cycle. *Bull World Health Organ*. 2018;96(4):281–5.
37. Blandizzi C, Meroni PL, Lapadula G. Comparing Originator Biologics and Biosimilars: A Review of the Relevant Issues. *Clin Ther* [Internet]. 2017 May;39(5):1026–39. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291817301960>
38. Mellstedt H. Clinical considerations for biosimilar antibodies. *Eur J Cancer, Suppl*. 2013;11(3):1–11.
39. Division HC. Protein structure. Health CDMO Division. 2019.
40. M. Tinsley, PhD, ARNP, AOCN S, Grande, CRNP, AOCNP C, Olson, PhD, PA-C K, Plato, PA-C, MPH, CCRP L, Jacobs, MD, JD, MBA, FACS  
I. Potential of Biosimilars to Increase Access to Biologics: Considerations for Advanced Practice Providers in Oncology. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9(7):699–716.
41. Chirino AJ, Mire-Sluis A. Characteristics biological products and assessing comparability following manufacturing changes. *Nat Biotechnol*. 2004;22(11):1383–91.
42. EMA (Agencia Europea de Medicamentos). Biosimilars in the EU Information guide for healthcare professionals. EMA (Agencia Eur Medicam [Internet]. 2017;34. Available from:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf)

43. Beyer B, Schuster M, Jungbauer A, Lingg N. Microheterogeneity of Recombinant Antibodies: Analytics and Functional Impact. *Biotechnol J*. 2018;13(1).
44. Tóthfalusi L, Endrényi L, Chow SC. Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products. *Eur J Heal Econ*. 2014;15(SUPPL. 1):5–11.
45. Garcia R. Intercambiabilidade entre medicamentos biológicos. *J Bras Econ da Saúde*. 2016;8(1):61–4.
46. European Medicines Agency. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). 2012;44(September).
47. FDA. Purple Book: Database of Licensed Biological Products. [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/purple-book-lists-licensed-biological-products-reference-product-exclusivity-and-biosimilarity-or>
48. Health Canada. Fact Sheet Biosimilars in Canada. 2019;1–10. Available from: [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/Fact-Sheet-EN-2019-08-23.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/Fact-Sheet-EN-2019-08-23.pdf)
49. Taberero J, Vyas M, Giuliani R, Arnold D, Cardoso F, Casali PG, et al. Biosimilars: A position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open* [Internet]. 2016;1(6):e000142. Available from:

<https://doi.org/10.1136/esmooopen-2016-000142>

50. Fernandes GS, Sternberg C, Lopes G, Chammas R, Gifoni MAC, Gil RA, et al. The use of biosimilar medicines in oncology - position statement of the brazilian society of clinical oncology (SBOC). *Brazilian J Med Biol Res.* 2018;51(3):1–7.
51. Edwards CJ, Hercogová J, Albrand H, Amiot A. Switching to biosimilars: current perspectives in immune-mediated inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2019;19(10):1001–14. Available from: <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1610381>
52. Trifirò G, Marcianò I, Ingrasciotta Y. Expert Opinion on Biological Therapy Interchangeability of biosimilar and biological reference product : updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2018;18(3):309–15. Available from: <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1410134>
53. Faccin F, Tebbey P, Alexander E, Wang X, Cui L, Albuquerque T. The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilars. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2016;16(12):1445–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2017.1238454>
54. Casadevall N, Edwards IR, Felix T, Graze PR, Litten JB, Strober BE, et al. Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;
55. Halimi V, Daci A, Netkovska KA, Suturkova L, Babar ZUD, Grozdanova A. Clinical and regulatory concerns of biosimilars: A review of literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):1–17.

56. Felix T, Jordan JB, Akers C, Patel B, Drago D. Current state of biologic pharmacovigilance in the European Union: improvements are needed. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2019;18(3):231–40. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1577818>
57. Grampp G, Felix T. Pharmacovigilance Considerations for Biosimilars in the USA. *BioDrugs*. 2015;29(5):309–21.
58. Kowalski SC, Benavides JA, Roa PAB, Galarza-Maldonado C, Caballero-Uribe C V., Soriano ER, et al. PANLAR consensus statement on biosimilars. *Clin Rheumatol*. 2019;1485–96.
59. Perú D-. DS016-2011-MINSA Reglamento de Registro de PF DM PS. 2011.
60. Robertson JS, Chui WK, Genazzani AA, Malan SF, López de la Rica Manjavacas A, Mignot G, et al. The INN global nomenclature of biological medicines: A continuous challenge. *Biologicals*. 2019;60(February):15–23.
61. World Health Organization (WHO). Guidance on the INNs for Ph. Substance. 2017;55.
62. Declerck P, Mellstedt H, Danese S. Biosimilars – terms of use. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2015;31(12):2325–30. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2015.1098601>
63. World Health Organization (WHO). GUIDANCE ON THE USE OF INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMES (INNs) FOR PHARMACEUTICAL SUBSTANCES [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 25]. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
64. Serra López-Matencio JM, Morell Baladrón A, Castañeda S. Fármacos

- biosimilares: un nuevo escenario en las terapias biológicas. *Reumatol Clínica*. 2017;13(5):287–93.
65. Felix T, Jordan JB, Akers C, Patel B, Drago D, Felix T, et al. Expert Opinion on Drug Safety Current state of biologic pharmacovigilance in the European Union : improvements are needed Current state of biologic pharmacovigilance in the European Union : improvements are needed. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2019;18(3):231–40. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1577818>
66. Vermeer NS, Straus SMJM, Bruin ML De. Traceability of Biopharmaceuticals in Spontaneous Reporting Systems : A Cross-Sectional Study in the FDA Adverse Event Reporting System ( FAERS ) and EudraVigilance Databases. 2013;617–25.
67. Pineda C, Caballero-Urbe C V., de Oliveira MG, Lipszyc PS, Lopez JJ, Mataos Moreira MM, et al. Recommendations on how to ensure the safety and effectiveness of biosimilars in Latin America: a point of view. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):635–40.
68. Chao J, Skup M, Alexander E, Tundia N, Macaulay D, Wu E, et al. Nomenclature and Traceability Debate for Biosimilars: Small-Molecule Surrogates Lend Support for Distinguishable Nonproprietary Names. *Adv Ther*. 2015;32(3):270–83.
69. Epstein M. Food and Drug Administration guidances on biosimilars: an update for the gastroenterologist. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1–16.
70. Vermeer NS, Spierings I, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Giezen TJ, Leufkens HG, et al. Traceability of biologicals: Present challenges in

- pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(1):63–72.
71. Vermeer NS, Giezen TJ, Zastavnik S, Wolff-Holz E, Hidalgo-Simon A. Identifiability of Biologicals in Adverse Drug Reaction Reports Received From European Clinical Practice. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(4).
  72. Dirección General de Medicamentos insumos y Drogas - MINSA. Resolución Directoral N°144-2016-Digemid-Dg-Minsa - Aprobación de Formato de notificación de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos por titulares de registro y profesionales de la salud [Internet]. 2016. p. 11. Available from:  
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/RD354-99-DG.pdf>
  73. Farmacovigilancia SP de. e-reporting DIGEMID [Internet]. 2018. Available from:  
[http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Farmacovigilancia/ReporteElectronico/2B\\_eReporting\\_profesionales\\_salud.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Farmacovigilancia/ReporteElectronico/2B_eReporting_profesionales_salud.pdf)
  74. Dirección General de Medicamentos insumos y Drogas - MINSA. Formato RAM Prof. Salud DIGEMID.
  75. DIGEMID. Formato RAM Titulares RS DIGEMID [Internet]. Available from:  
[http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Farmacovigilancia/Formatos/Formato\\_TitularesRSCerRS.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Farmacovigilancia/Formatos/Formato_TitularesRSCerRS.pdf)
  76. Mahagna H, Ben-Horin S. Biologics' switching: new insights toward establishing practice norms. *United Eur Gastroenterol J.* 2019;7(6):733–4.
  77. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G.



Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. Vol. 78, *Drugs*. 2018.

78. European Commission EMA. Biosimilars in the EU. 2019;1–40.
79. Fda. Nonproprietary Naming of Biological Products Guidance for Industry [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services 2017 p. 1–15. Available from:  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm><http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm><http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInforma>
80. U.S. Food and Drug Administration. Labeling for Biosimilar Products: Draft Guidance for Industry. 2018;(July). Available from:  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
81. Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry Nonproprietary Naming of Biological Products Update. 2019;(August).
82. Administration TG. Consultation: Nomenclature of Biological Medicines V1.0 July 2017. 2017;(July). Available from:  
<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/consultation-nomenclature-biological-medicines.pdf>
83. Administration TG. Biosimilar Medicines Regulation [Internet]. Australia; 2018 p. 9–10. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/document\\_listing/document\\_listing\\_000318.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp)

84. TGA. Pharmacovigilance responsibilities of medicine sponsors - Australian recommendations and requirements. 2018;(June):1–44. Available from: <https://www.tga.gov.au/book-page/your-regulatory-reporting-requirements>
85. Health Canada. What We Heard Report – Stakeholder Consultation on the Naming of Biologic Drugs. 2018.
86. Health Canada. Draft Guidance Regulatory Req for DIN. 2019;(January):26.
87. Canada H. Notice to Stakeholders - Policy Statement on the Naming of Biologic Drugs - Canada.ca [Internet]. 2019. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/biosimilar-biologic-notice-to-stakeholders-drugs-naming-of-biologics.html>
88. de Assis MR, Pinto V. Strengths and weaknesses of the Brazilian regulation on biosimilars: A critical view of the regulatory requirements for biosimilars in Brazil. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(12):253–9.
89. Kos IA, Azevedo VF, Scheinberg MA, Andrade MDA, Felix PAO. Partnership for productive development of biosimilar products: perspectives of access to biological products in the Brazilian market. *Einstein (São Paulo)*. 2018;16(3):1–6.
90. ANMAT Argentina. Disposicion No. 7075-2011 Requisitos para el Registro de Biológicos. 2011 p. 1–45.
91. ANMAT Argentina. Disposición No. 7729-2011 Requisitos para el Registro de Biológicos Comparables. 2011;1:15.
92. ANMAT Argentina. Buenas Prácticas de Trazabilidad de Medicamentos.

- 2015;39.
93. Norma Oficial Mexicana COFEPRIS. NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. 2012;41.
  94. COFEPRIS NOM. NOM 177 SSA1 2013 Pruebas y Procedimientos para demostrar Intercambiabilidad. Biocomparabilidad. 2013;1:1–58.
  95. Norma Oficial Mexicana COFEPRIS. NOM 257 SSA1 2014 Med. Biotecnológicos. 2014;1–5.
  96. Xibille, Carrillo, Huerta, Hernández L, G. O-S, L.J. J-Q, A. E, M. P-R. Current state of biosimilars in Mexico: The position of the Mexican College of Rheumatology, 2016. Reumatol Clin [Internet]. 2018;14(3):127–36. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L618003565%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.002>
  97. INVIMA Colombia. Decreto 1782 2014 Requisitos Sanitarios para Eval. Farmacológicas y Farmacéuticas de Medicamentos Biológicos. 2014;1(49):1–12. Available from: [http://servicios.minminas.gov.co/compilacionnormativa/docs/pdf/ley\\_1819\\_2016.pdf](http://servicios.minminas.gov.co/compilacionnormativa/docs/pdf/ley_1819_2016.pdf)
  98. Ministerio Salud I. Norma Técnica De Registro Sanitario De Productos Biotecnológicos Derivados De Técnicas Adn Recombinantes. 2014;1–27. Available from: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Norma Biotecnologicos.pdf>
  99. Buscador de Fichas Técnicas DIGEMID [Internet]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTe>

cnica.aspx

100. Ministerio de Salud Peru. Norma Técnica de Salud N° 123-  
MINSA/DIGEMID-V.01: Norma técnica de Salud que Regula las  
Actividades de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de Productos  
Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. 2016;17.  
Available from:  
[http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/  
2016/RM\\_539-2016-MINSA.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2016/RM_539-2016-MINSA.pdf)
101. CENAyT CN de F y T-. Boletín de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia  
No. 15. Bol Farmacovigil [Internet]. 2015;15:18. Available from:  
[http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Farm  
acovigilancia/B10\\_2018\\_15.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10_2018_15.pdf)
102. DIGEMID. Boletín de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia No. 17.  
Boletín Farmacovigil y tecnovigilancia. 2019;17(1):1–6.
103. Marcos C. Reacciones adversas en pacientes tratados con infliximab  
mediante el uso de la farmacovigilancia intensiva en el hospital nacional  
edgardo rebagliati martins. 2017.
104. Hernandez MA CY. Calidad de Reportes de FV Perú [Internet]. Vol. 447,  
Medicina. Universidad Mayo de San Marcos; 2018. Available from:  
<http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/8102>
105. Blake T, Rao V, Hashmi T, Erb N, O'Reilly SC, Shaffu S, et al. The  
perplexity of prescribing and switching of biologic drugs in rheumatoid  
arthritis: A UK regional audit of practice. BMC Musculoskelet Disord.  
2014;15(1):1–8.

106. Feagan BG, Lam G, Ma C, Lichtenstein GR. Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;49(1):31–40.
107. Feagan BG, Marabani M, Wu JJ, Faccin F, Spronk C, Castañeda-Hernández G. The Challenges of Switching Therapies in an Evolving Multiple Biosimilars Landscape: A Narrative Review of Current Evidence. *Adv Ther.* 2020;37(11):4491–518.
108. Singh A, Kalaivani M, Srivastava S, Goyal RK, Gupta SK. Postmarketing Safety of Biosimilars : Current Status , Challenges , and Opportunities in the Spontaneous Reporting System. *Ther Innov Regul Sci [Internet].* 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s43441-019-00101-6>
109. Fernandez-Lopez S, Kazzaz D, Bashir M, McLaughlin T. Assessment of Pharmacists' Views on Biosimilar Naming Conventions. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;
110. Jordan JB, Christl L. FDA Biosimilar Action Plan: could improving pharmacovigilance of biologics improve patient and physician confidence in biosimilars? *Expert Opin Drug Saf [Internet].* 2020;19(3):229–32. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1733966>
111. Francescon S, Fornasier G, Baldo P. EU pharmacovigilance regulatory requirements of anticancer biosimilar monoclonal antibodies. *Int J Clin Pharm [Internet].* 2018;40(4):778–82. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0709-6>
112. EMA. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). 2018;EMA/722239(November):1–7.

113. Li R, Curtis K, Tabish S, Zaidi R, Van C, Li R, et al. Expert Opinion on Drug Safety Effect of the black triangle scheme and its online educational campaign on the quantity and quality of adverse drug event reporting in Australia : a time series analysis analysis. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2020;00(00):1–7. Available from:  
<https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1746762>
114. Chen B, Nagai S, Armitage JO, Witherspoon B, Nabhan C, Godwin AC, et al. Regulatory and Clinical Experiences with Biosimilar Filgrastim in the U.S., the European Union, Japan, and Canada. *Oncologist*. 2019;24(4):537–48.
115. Scheinberg M, Pineda C, Castañeda-Hernández G, Zarbá JJ, Damião A, Arantes LH, et al. Biosimilars in oncology and inflammatory diseases: current and future considerations for clinicians in Latin America. *MAbs* [Internet]. 2018;10(6):827–42. Available from:  
<https://doi.org/10.1080/19420862.2018.1484977>
116. Mota DM, Vigo Á, Kuchenbecker R de S. Evolução e elementos-chave do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Cad Saude Publica*. 2018;34(10):1–19.
117. Bernal-camargo DR, Gaitán-bohórquez JC, León-robayo ÉI. Medicamentos biosimilares en Colombia : una revisión desde el consumo informado *Biosimilar Medicines in Colombia : An Approach from the Informed*. 2018;16(2):311–39.
118. INVIMA Colombia. Farmaseguridad INVIMA. *Invima web*. 2018;13(0)

:1–13.

119. Castañeda-Hernández G, Sandoval H, Coindreau J, Rodriguez-Davison LF, Pineda C. Barriers towards effective pharmacovigilance systems of biosimilars in rheumatology: A Latin American survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2019;(March):pds.4785. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pds.4785>
120. MINSA. Manual de Buenas Prácticas de Prescripción. 2005 p. 94.
121. MINSA. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA. 2018. p. 78.
122. European Commission EMA. Reglamento Delegado UE 2016/61. 2016;27.
123. Ruiz S. Biosimilars in the EU. *Biosimilar Drug Prod Dev*. 2017;395–411.

## **ANEXOS**



## ANEXO 1

# FORMATO DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS POR LOS TITULARES DEL REGISTRO SANITARIO Y CERTIFICADO DE REGISTRO SANITARIO.

SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

**FORMATO  
NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS U OTROS PRODUCTOS  
FARMACÉUTICOS POR LOS TITULARES DE REGISTRO SANITARIO Y DEL CERTIFICADO DE REGISTRO SANITARIO**

**CONFIDENCIAL**

<b>Nº Notificación de la empresa</b>		<b>Nº Notificación del CENAFyT</b>		
<b>A. DATOS DEL PACIENTE</b>				
<b>Código de Identificación del paciente (*)</b>	<b>Edad (*)</b>	<b>Sexo(*)</b>	<b>Peso(Kg)</b>	<b>Diagnóstico Principal o CIE 10</b>
		<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M		
<b>B. REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS</b>				
Marcar con "X" si la notificación corresponde a : <input type="checkbox"/> Reacción adversa <input type="checkbox"/> Error de medicación <input type="checkbox"/> Problema de calidad <input type="checkbox"/> Otro(Especifique).....				
<b>Describir la reacción adversa (*)</b>		<b>Fecha de inicio de RAM (*)</b> : ____/____/____ <b>Fecha final de RAM</b> : ____/____/____ <b>Gravedad de la RAM(Marcar con X)</b> <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave <b>Solo para RAM grave(Marcar con X)</b> <input type="checkbox"/> Muerte Fecha ____/____/____ <input type="checkbox"/> Puso en grave riesgo la vida del paciente <input type="checkbox"/> Produjo o prolongó hospitalización <input type="checkbox"/> Produjo discapacidad/incapacidad <input type="checkbox"/> Produjo anomalía congénita <b>Desenlace (Marcar con X)</b> <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Recuperado con secuela <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Mortal <input type="checkbox"/> Desconocido		
<b>Resultados relevantes de exámenes de laboratorio (incluir fechas):</b>				
<b>Otros datos importantes de la historia clínica, incluyendo condiciones médicas pre-existentes, patologías concomitantes( ejemplo: Alergias, embarazo, consumo de alcohol, tabaco, disfunción renal/hepática, etc)</b>				

<b>C. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACEUTICO(S) SOSPECHOSO(S)</b> (En el caso de productos biológicos es necesario registrar el nombre comercial, laboratorio fabricante, número de registro sanitario y número de lote)							
<b>Nombre comercial y genérico (*)</b>	<b>Fabricante y país(*)</b>	<b>Lote</b>	<b>Dosis/ Frecuencia (*)</b>	<b>Vía de Adm.(*)</b>	<b>Fecha inicio (*)</b>	<b>Fecha final (*)</b>	<b>Motivo de prescripción o CIE 10</b>
<b>Suspensión (Marcar con X)</b>		<b>SI</b>	<b>No</b>	<b>No aplica</b>	<b>Reexposición (Marcar con X)</b>		<b>SI</b> <b>No</b> <b>No aplica</b>
(1)¿Desapareció la reacción adversa al suspender el medicamento u otro producto farmacéutico?					1)¿Reapareció la reacción adversa al administrar nuevamente el medicamento u otro producto farmacéutico?		
(2)¿Desapareció la reacción adversa al disminuir la dosis?					2)¿El paciente ha presentado anteriormente la reacción adversa al medicamento u otro producto farmacéutico?		
El paciente recibió tratamiento para la reacción adversa <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <b>Especifique:</b>							
<b>En caso de sospecha de problemas de calidad indicar: N° Registro Sanitario:</b>				<b>Fecha de vencimiento</b> ____/____/____			
<b>D. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACEUTICO(S) CONCOMITANTE(S) UTILIZADO(S) EN LOS 3 ULTIMOS MESES</b> (excluir medicamento(s) u otro(s) producto(s) farmacéutico(s) para tratar la reacción adversa)							
<b>Nombre comercial y genérico</b>	<b>Dosis/ frecuencia</b>	<b>Vía de Adm.</b>	<b>Fecha inicio</b>	<b>Fecha final</b>	<b>Motivo de prescripción de</b>		
<b>E. DATOS DEL NOTIFICADOR</b>							
<b>Fecha de recepción por el titular de R.S.</b> ____/____/____	<b>Fuente de información de la reacción adversa:</b> <input type="checkbox"/> Espontáneo <input type="checkbox"/> Estudio <input type="checkbox"/> Literatura <input type="checkbox"/> Otro (Especificar).....			<b>Nombre , correo electrónico y teléfono del Responsable de FCVG</b>			
<b>Fecha de notificación al CENAFyT</b> ____/____/____	Persona que notifica la reacción adversa(*) <input type="checkbox"/> Profesional de salud(Especifique): <input type="checkbox"/> Usuario <input type="checkbox"/> Otro(Especifique):			<b>Evaluación de causalidad por parte del Responsable de FCVG</b>			
Tipo de notificación: <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento N°..... <input type="checkbox"/> Final	Procedencia de la reacción adversa: <input type="checkbox"/> Hospitalario <input type="checkbox"/> Extrahospitalario Provincia/Departamento:.....			<b>La persona que notifica también comunicó al CENAFyT</b> <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido			

Los campos (\*) son obligatorios

Correo electrónico: [farmacovigilancia@diqemid.minsa.gob.pe](mailto:farmacovigilancia@diqemid.minsa.gob.pe)

## ANEXO 2

# FORMATO DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS POR LOS PROFESIONALES DE LA SALUD.

SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

### FORMATO NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS U OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS POR LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

#### CONFIDENCIAL

A. DATOS DEL PACIENTE			
<b>Nombres o iniciales(*):</b>			
Edad (*):	Sexo (*) <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Peso(Kg):	Historia Clínica y/o DNI:
Establecimiento(*):			
Diagnóstico Principal o CIE10:			
B. REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS:			
Marcar con "X" si la notificación corresponde a : <input type="checkbox"/> Reacción adversa <input type="checkbox"/> Error de medicación <input type="checkbox"/> Problema de calidad <input type="checkbox"/> Otro(Especifique).....			
<b>Describir la reacción adversa (*)</b>  		<b>Fecha de inicio de RAM (*):</b> ___/___/___ <b>Fecha final de RAM:</b> ___/___/___ <b>Gravedad de la RAM(Marcar con X)</b> <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave <b>Solo para RAM grave (Marcar con X)</b> <input type="checkbox"/> Muerte. Fecha ___/___/___ <input type="checkbox"/> Puso en grave riesgo la vida del paciente <input type="checkbox"/> Produjo o prolongó su hospitalización <input type="checkbox"/> Produjo discapacidad/incapacidad <input type="checkbox"/> Produjo anomalía congénita <b>Desenlace(Marcar con X)</b> <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Recuperado con secuela <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Mortal <input type="checkbox"/> Desconocido	
Resultados relevantes de exámenes de laboratorio (incluir fechas):			

Otros datos importantes de la historia clínica, incluyendo condiciones médicas preexistentes, patologías concomitantes (ejemplo: Alergias, embarazo, consumo de alcohol, tabaco, disfunción renal/hepática, etc.)

#### C. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) SOSPECHOSO(S) (En el caso de productos biológicos es necesario registrar el nombre comercial, laboratorio fabricante, número de registro sanitario y número de lote)

Nombre comercial y genérico(*)	Laboratorio	Lote	Dosis/ Frecuencia(*)	Vía de Adm. (*)	Fecha inicio(*)	Fecha final(*)	Motivo de prescripción o CIE 10

Suspensión(Marcar con X)	SI	No	No aplica	Reexposición(Marcar con X)	SI	No	No aplica
(1)¿Desapareció la reacción adversa al suspender el medicamento u otro producto farmacéutico?				(1)¿Reapareció la reacción adversa al administrar nuevamente el medicamento u otro producto farmacéutico?			
(2)¿Desapareció la reacción adversa al disminuir la dosis?				(2)¿El paciente ha presentado anteriormente la reacción adversa al medicamento u otro producto farmacéutico?			

El paciente recibió tratamiento para la reacción adversa  Si  No      Especifique:

En caso de sospecha de problemas de calidad indicar: N° Registro Sanitario:      Fecha de vencimiento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

#### D. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) CONCOMITANTE(S) UTILIZADO(S) EN LOS 3 ÚLTIMOS MESES (excluir medicamento(s) u otro(s) producto(s) farmacéutico(s) para tratar la reacción adversa)

Nombre comercial y genérico	Dosis/ frecuencia	Vía de Adm.	Fecha inicio	Fecha final	Motivo de prescripción

#### E. DATOS DEL NOTIFICADOR

<b>Nombres y apellidos(*):</b>	
Teléfono o Correo electrónico(*):	Fecha de notificación ___/___/___.
Profesión(*):	N° Notificación:

Los campos (\*) son obligatorios

## ANEXO 3

# APLICACIÓN DE LA GUÍA DE NOMBRES COMUNES DE LA FDA EN LOS ROTULADOS E INFORMACIÓN APROBADA PARA INFLECTRA<sup>R</sup> BIOSIMILAR

## INFLECTRA<sup>R</sup> (PFIZER)



**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**  
These highlights do not include all the information needed to use INFLECTRA safely and effectively. See full prescribing information for INFLECTRA.

**INFLECTRA (infliximab-dyyb) Lyophilized Concentrate for Injection, for Intravenous Use**  
Initial U.S. Approval: 2016  
INFLECTRA (infliximab-dyyb) is biosimilar\* to REMICADE (infliximab) for the indications listed. (1)

**WARNING: SERIOUS INFECTIONS and MALIGNANCY**  
See full prescribing information for complete boxed warning

- Increased risk of serious infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis (TB), bacterial sepsis, invasive fungal infections (such as histoplasmosis) and infections due to other opportunistic pathogens.
- Discontinue INFLECTRA if a patient develops a serious infection.
- Perform test for latent TB; if positive, start treatment for TB prior to starting INFLECTRA. Monitor all patients for active TB during treatment, even if initial latent TB test is negative. (5.1)
- Lymphoma and other malignancies, some fatal, have been reported in children and adolescent patients treated with tumor necrosis factor (TNF) blockers, including infliximab products.
- Postmarketing cases of fatal hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL) have been reported in patients treated with TNF blockers, including infliximab products. Almost all had received azathioprine or 6-mercaptopurine concomitantly with a TNF-blocker at or prior to diagnosis. The majority of cases were reported in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis, most of whom were adolescent or young adult males. (5.2)

**RECENT MAJOR CHANGES**

Warnings and Precautions: Malignancies (5.2)	11/2017
Warnings and Precautions: Cardiovascular and Cerebrovascular Reactions During and After Infusion (5.8)	11/2017

**INDICATIONS AND USAGE**  
INFLECTRA is a tumor necrosis factor (TNF) blocker indicated for:

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**  
INFLECTRA is administered by intravenous infusion over a period of not less than 2 hours.

**Crohn's Disease (2.1)**

- 5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks, then every 8 weeks. Some adult patients who initially respond to treatment may benefit from increasing the dose to 10 mg/kg if they later lose their response.

**Pediatric Crohn's Disease (2.2)**

- 5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks, then every 8 weeks.

**Ulcerative Colitis (2.3)**

- 5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks, then every 8 weeks.

**Rheumatoid Arthritis (2.4)**

- In conjunction with methotrexate, 3 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks, then every 8 weeks. Some patients may benefit from increasing the dose up to 10 mg/kg or treating as often as every 4 weeks.

**Ankylosing Spondylitis (2.5)**

- 5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks, then every 6 weeks.

**Psoriatic Arthritis (2.6) and Plaque Psoriasis (2.7)**

- 5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks, then every 8 weeks.

**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**  
For injection: 100 mg of lyophilized infliximab-dyyb in a 20 mL vial for intravenous infusion. (3)

**CONTRAINDICATION**

- INFLECTRA doses >5 mg/kg in moderate to severe heart failure. (4)
- Previous severe hypersensitivity reaction to infliximab products, or known hypersensitivity to inactive components of INFLECTRA or to any murine proteins. (4)


**WARNING AND PRECAUTIONS**

- Serious infections – do not give INFLECTRA during an active infection. If an infection develops, monitor carefully and stop INFLECTRA if infection becomes serious. (5.1)
- Invasive fungal infections – for patients who develop a systemic illness on INFLECTRA, consider empiric antifungal therapy for those who reside or travel to regions where mycoses are endemic. (5.1)
- Malignancies – the incidence of malignancies, including invasive cervical cancer and lymphoma, was greater in TNF blocker treated patients than in

## ANEXO 4

### INFORMACIÓN DISPONIBLE DE PRODUCTO BIOSIMILAR AUTORIZADO POR EMA PARA TRASTUZUMAB BIOSIMILAR TRAZIMERA<sup>R</sup> (PFIZER)

Authorisation details	
<b>Product details</b>	
Name	Trazimera
Agency product number	EMA/H/C/004463
Active substance	Trastuzumab
International non-proprietary name (INN) or common name	Trastuzumab
Therapeutic area (MeSH)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Stomach Neoplasms</li><li>• Breast Neoplasms</li></ul>
Anatomical therapeutic chemical (ATC) code	L01XC03
Additional monitoring ▼	This medicine is under additional monitoring, meaning that it is monitored even more intensively than other medicines. For more information, see Medicines under <a href="#">additional monitoring</a> .

Biosimilar 

This is a [biosimilar medicine](#), which is a [biological medicine](#) highly similar to another already approved [biological medicine](#) called the 'reference medicine'. For more information, see [Biosimilar medicines](#).

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trazimera>

## ANEXO 5

### PROPUESTAS DE IDENTIFICADORES EN LOS ROTULADOS, FICHA TÉCNICA E INSERTO DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES EN LA REGULACIÓN SANITARIA DE PERÚ



#### Código bidimensional 2D conteniendo:

- Nombre comercial
- Denominación común internacional DCI
- Fabricante
- No. Registro Sanitario
- Lote
- Vencimiento

## ANEXO 6

# PROPUESTAS DE FARMACOVIGILANCIA ADICIONAL CON USO DEL TRIÁNGULO NEGRO EN LA FICHA TÉCNICA E INSERTO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES EN LA REGULACIÓN SANITARIA DE PERÚ

CONTENIDO DE LA FICHA TÉCNICA	Inclusión de Texto	Inclusión de Triángulo Negro
<b>1. Nombre de Marca</b>	<b>Producto Biotecnológico (BBT)</b> DCI, Concentración, Forma Farmacéutica	"Este medicamento esta sujeto a monitoreo adicional de Farmacovigilancia" ▼
	<b>Producto Biológico similar (BS)</b> DCI, Concentración, Forma Farmacéutica	"Este medicamento esta sujeto a monitoreo adicional de Farmacovigilancia" ▼
<b>b) Composición cuantitativa IFA y cualitativa Excipientes</b>		
<b>c) Información clínica</b>	c.1) Indicaciones terapéuticas c.2) Dosis y via de administración c.3) Contraindicaciones c.4) Advertencias y precauciones c.5) Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción c.6) Administración durante el embarazo y lactancia; c.7) Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria c.8) Reacciones adversas c.9) Sobredosis y tratamiento	

CONTENIDO DE INSERTO	Inclusión de Texto	Inclusión de Triángulo Negro
<b>1. Nombre de Marca</b>	<b>a) Cantidad de IFA(s), Forma Farmacéutica. Debe incluir DCI o nombre en Farmacopea, Formulario o Suplemento de Referencia</b>	<b>Producto Biotecnológico (BBT)</b> DCI, Concentración, Forma Farmacéutica
	<b>Producto Biológico similar (BS)</b> DCI, Concentración, Forma Farmacéutica	"Este medicamento esta sujeto a monitoreo adicional de Farmacovigilancia" ▼  "Este medicamento esta sujeto a monitoreo adicional de Farmacovigilancia" ▼
	<b>b) Acción Farmacológica</b>	
<b>2. Indicaciones Terapéuticas</b>		
<b>3. Información necesaria previa a la toma o administración del producto biotecnológico:</b>	a) Contraindicaciones  b) Precauciones de empleo adecuadas c) Interacciones medicamentosas y otras interacciones d) Advertencias especiales	

## ANEXO 7

### LISTADO DE ARTICULOS DE REVISTAS INDIZADAS SELECCIONADAS INCLUIDAS EN LA INVESTIGACIÓN

No.	Nombre del Artículo	Revista Fuente	Ranking SJR Indexación	Resumen
1	Azevedo Valderlio Feijo, et al. <b>Recommendations on the Use of Biosimilars by the Brazilian Society of Rheumatology, Brazilian Society of Dermatology Brazilian Federation of Gastroenterology and Brazilian Study Group on Inflammatory Bowel Disease – Focus on Clinical Evaluation of Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins Used in the Treatment of Autoimmune Diseases.</b> Autoimmunity Reviews. Volume 14, Issue 9, September 2015, Pages 769-773	Autoimmunity Reviews	Cuartil: Q1 SJR 2020: 2.62 H.INDEX: 122 ISSN: 15689972, 18730183	Las Sociedades Brasileñas de Reumatología (SBR) y Dermatología (SBD), la Federación Brasileña de Gastroenterología (FBG) y el Grupo Brasileño de Estudio sobre Enfermedad Inflamatoria Intestinal (GEDIIB) reunieron a un grupo de especialistas para discutir los temas más relevantes sobre el uso clínico de medicamentos biosimilares en Brasil. El objetivo principal de esa reunión fue preparar un documento con recomendaciones para orientar a los especialistas médicos y ayudar a las agencias reguladoras y normativas nacionales en lo que respecta a la autorización para la comercialización de biosimilares utilizados en enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, artritis idiopática juvenil y colitis ulcerosa.
2	Ben-Horin S, Heap GA, Ahmad T, Kim HU, Kwon TS, Chowders Y. <b>The immunogenicity of biosimilar infliximab: Can we extrapolate the data across indications?</b> Expert Rev Gastroenterology Hepatology. 2015;9:27–34.	Expert Review of Gastroenterology and Hepatology	Cuartil: Q2 SJR 2020: 1.04 H.INDEX: 48 ISSN: 17474124, 17474132	Infliximab (Remicade®) es un anticuerpo monoclonal que se usa para tratar varios trastornos inflamatorios inmunomediados. Un biosimilar de infliximab, CT-P13 (Remsima®, Inflectra®), ha sido aprobado recientemente en Europa para todas las indicaciones en las que el infliximab está aprobado. La aprobación de CT-P13 se basó en parte en la extrapolación de datos de ensayos clínicos de dos indicaciones (artritis reumatoide y espondilitis anquilosante) a todas las demás indicaciones, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal. Esta revisión analiza la validez de extrapolar los datos de inmunogenicidad a través de indicaciones, un proceso adoptado por la EMA como parte de su proceso de aprobación de biosimilares.
3	Beyer B, Schuster M, Jungbauer A, Lingg N. <b>Microheterogeneity of Recombinant Antibodies: Analytics and Functional Impact.</b> Biotechnology J. 2018;13(1).	Biotechnology Journal	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.14 H.INDEX: 84 ISSN: 18606768, 18607314	Los anticuerpos monoclonales son ejemplos de biológicos que se componen de numerosas, casi infinitas cantidades de entidades moleculares potenciales llamadas variantes o isoformas, que constituyen la microheterogeneidad de estas moléculas. En este artículo, se revisan las modificaciones más importantes (glicosilación, modificaciones terminales, modificaciones de la cadena lateral de aminoácidos, glicación, variantes de enlaces disulfuro y agregación) y se intenta dar una visión general de las propiedades biológicas, por lo que los informes suelen ser contradictorios. En consecuencia, parece demasiado pronto para saber si se puede ignorar con seguridad alguna modificación.
4	Blake T, Rao V, Hashmi T, Erb N, O'Reilly SC, Shaffu S, et al. <b>The perplexity of prescribing and switching of biologic drugs in rheumatoid arthritis: A UK regional audit of practice.</b> BMC Musculoskelet Disord. 2014;15(1):1–8.	BMC Musculoskeletal Disorders	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0.84 H.INDEX: 96 ISSN: 14712474	En este estudio se llama la atención sobre el enigma y la disparidad de la puesta en marcha y prescripción de fármacos biológicos en la Agencias Regulatorias. Actualmente, la evidencia no respaldaría el cambio de un fármaco biológico con fines no clínicos, como presiones económicas. Debe fomentarse la flexibilidad en la prescripción: la terapia biológica debe individualizarse según el modo de acción y la probable tolerabilidad de estos fármacos. El trabajo adicional debe centrarse en la evidencia del uso de secuencias particulares de fármacos biológicos.
5	Blandizzi C, Meroni PL, Lapadula G. <b>Comparing Originator Biologics and Biosimilars: A Review of the Relevant Issues.</b> Clin Ther [Internet]. 2017 May; 39(5):1026–39.	Clinical Therapeutics	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0.93 H.INDEX: 134 ISSN: 01492918, 1879114X	De acuerdo con la literatura actual, los siguientes puntos sobre biosimilares merecen consideración: desarrollo de biosimilares, extrapolación de indicaciones, cambio o intercambiabilidad y tolerabilidad; varias asociaciones médicas y de pacientes han publicado documentos de posición sobre biosimilares solicitando que se consideren cuidadosamente la seguridad, la eficacia y la trazabilidad. Se puede concluir que, aunque el ahorro de costos es altamente deseable, el proceso de aprobación de biosimilares debe colocar tolerabilidad y eficacia, respaldado por evidencia científicamente sólida como la máxima prioridad. Además, los médicos deben tener plena autoridad con respecto a la decisión sobre qué medicamento utilizar para tratar a los pacientes.

6	Blandizzi, C., Galeazzi, M., & Valesini, G. (2018, February 1). <b>Transitioning from first- to second-generation biosimilars: An appraisal of regulatory and post-marketing challenges.</b> <i>Pharmacological Research</i> 128 (2018) 306–314.	Pharmacological Research	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.85 H.INDEX: 132 ISSN: 10436618, 10961186	Se revisan las diferencias entre los biosimilares de primera y segunda generación para el tratamiento de enfermedades inflamatorias inmunomediadas, así como su impacto en la inmunogenicidad, el diseño de ensayos clínicos y la extrapolación de indicaciones terapéuticas. También se revisan las posiciones tomadas por las asociaciones médicas relevantes y el papel crucial de la farmacovigilancia. La seguridad clínica debe garantizarse mediante un estricto control de los procesos de fabricación y un sólido programa de farmacovigilancia. Por tanto, sigue siendo responsabilidad del médico impulsar el uso adecuado de los biosimilares.
7	Casadevall N, Edwards IR, Felix T, Graze PR, Litten JB, Strober BE, et al. <b>Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges.</b> <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2013; 13(7): 1039-47.	Expert Opinion on Biological Therapy	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.09 H.INDEX: 86 ISSN: 14712598, 17447685	El ingreso de biosimilares como productos biológicos de bajo costo debe considerar cuidadosamente las cuestiones de seguridad, eficacia y trazabilidad. Se requieren estrictos procedimientos de farmacovigilancia para detectar posibles diferencias en las señales de seguridad entre los biosimilares y sus productos de referencia. La farmacovigilancia de los productos biológicos debe incluir procesos que sean fácilmente utilizados por los médicos que prescriben para garantizar que los datos sean consistentes y que las nuevas señales de seguridad se notifiquen y asignen correctamente al producto correcto.
8	Casadevall, N., Felix, T., Strober, B. E., & Warnock, D. G. <b>Similar names for similar biologics.</b> <i>BioDrugs</i> (2014) 28:439–444	BioDrugs	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.92 H.INDEX: 67 ISSN: 11738804, 1179190X	Los biosimilares son altamente similares a su producto biológico de referencia, pero no son idénticos, por ello, existe la necesidad de un enfoque de nomenclatura que pueda distinguir un biosimilar de su producto de referencia y otros biosimilares y garantizar un seguimiento preciso de los eventos adversos del producto administrado. La necesidad de una identificación biológica precisa se ve aún más por la posibilidad de la intercambiabilidad lo que permitirá la sustitución sin la intervención del prescriptor.
9	Castañeda-Hernández, G., Sandoval, H., Coindreau, J., Rodríguez-Davison, L. F., & Pineda, C. <b>Barriers towards effective pharmacovigilance systems of biosimilars in rheumatology: A Latin American survey.</b> <i>Pharmacoepidemiol Drug Safety</i> (2019);1–10.	Pharmacoepidemiology Drug Safety	Cuartil: Q2 SJR 2020: 1.02 H.INDEX: 96 ISSN: 10538569, 10991557	Se resume el estado actual de las regulaciones sanitarias para la aprobación de biosimilares en América Latina y destaca las principales barreras para la efectiva farmacovigilancia en la región. También se informa los resultados de una encuesta a reumatólogos para evaluar la comprensión de la prescripción de biosimilares y la farmacovigilancia de estos medicamentos. Las principales barreras para la farmacovigilancia efectiva en América Latina son la falta de consenso sobre la intercambiabilidad de los productos biológicos y biosimilares de referencia y la necesidad de personal más capacitado para llevar a cabo farmacovigilancia postcomercialización de biosimilares. Inconsistencias en la nomenclatura de los biosimilares dificulta el rastreo adecuado de medicamentos para registrar reacciones adversas a medicamentos asociados con su uso, creando una barrera para la farmacovigilancia global de biológicos.
10	Chao, J., Skup, M., Alexander, E., Tundia, N., Macaulay, D., Wu, E., & Mulani, P. (2015). <b>Nomenclature and Traceability Debate for Biosimilars: Small-Molecule Surrogates Lend Support for Distinguishable Nonproprietary Names.</b> <i>Advances in Therapy</i> , 32(3), 270–283.	Advances in Therapy	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.1 H.INDEX: 62 ISSN: 0741238X, 18658652	El uso del mismo nombre común DCI en los biosimilares y el producto de referencia pueden contribuir a la mala trazabilidad de los eventos adversos informados en las bases de datos debido a la atribución errónea de los eventos adversos. Para garantizar la vigilancia precisa y robusta de los biosimilares en los Estados Unidos, se deben considerar mecanismos mejorados de identificación de productos como nombres comunes relacionados pero distinguibles para biosimilares respecto a los productos biológicos de referencia.
11	Chen B, Nagai S, Armitage JO, Witherspoon B, Nabhan C, Godwin AC, et al. <b>Regulatory and Clinical Experiences with Biosimilar Filgrastim in the U.S., the European Union, Japan, and Canada.</b> <i>Oncologist.</i> 2019;24(4):537–48.	Oncologist	Cuartil: Q1 SJR 2020: 2.18 H.INDEX: 164 ISSN: 10837159, 1549490X	Los filgrastim biosimilares están indicados principalmente para la prevención de la neutropenia inducida por quimioterapia. Son formulaciones menos costosas de filgrastim de marca, y el filgrastim biosimilar fue el primer fármaco oncológico biosimilar administrado en países de la Unión Europea, Japón y EEUU. Se revisó experiencias y políticas para filgrastim biosimilares y no se ha producido una armonización posterior a la comercialización de las políticas regulatorias para filgrastim biosimilares. Algunos factores, aceptados en Europa o Japón, podrían mejorar la aceptación de biosimilares como seguros y efectivos y permitir que los farmacéuticos sustituyan rutinariamente el filgrastim de marca por biosimilares.
12	Chirino AJ, Mire-Sluis A. <b>Characteristics biological products and assessing comparability following manufacturing changes.</b> <i>Nat Biotechnol.</i> 2004;22(11):1383–91.	Nature Biotechnology	Cuartil: Q1 SJR 2020: 15.36 H.INDEX: 445 ISSN: 10870156, 15461696	Los cambios en el proceso de producción de un producto biológico pueden requerir una evaluación de comparabilidad para garantizar que estos cambios de fabricación no hayan afectado la seguridad, identidad, pureza o eficacia del producto. Las diferencias en los resultados de las pruebas analíticas entre los productos anteriores y posteriores al cambio pueden requerir pruebas funcionales para establecer la importancia biológica o clínica de la diferencia observada. Sin embargo, la capacidad de comparar biológicos depende únicamente de las pruebas utilizadas, porque ningún método analítico es capaz de comparar todos los aspectos de la estructura o función de las proteínas. Las ventajas y desventajas de cualquier método dado dependen de la propiedad de la proteína que se caracterice.



13	Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. <b>Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes.</b> Vol. 78, Drugs (2018) 78:463–478	Drugs	Cuartil: Q1 SJR 2020: 2.02 H.INDEX: 164 ISSN: 00126667, 11791950	Para evaluar la posibilidad de que el cambio de medicamentos biológicos de referencia a biosimilares podría conducir a resultados clínicos alterados, incluyendo inmunogenicidad, seguridad comprometida o eficacia disminuida para los pacientes, se realizó una revisión sistemática de la literatura de todos los estudios de cambio entre productos biológicos relacionados (incluidos los biosimilares). Se concluye que, si bien el uso de cada biológico debe evaluarse individualmente, estos resultados brindan tranquilidad a los profesionales de la salud y al público de que el riesgo de problemas de seguridad relacionados con la inmunogenicidad o disminución de la eficacia no cambia después de cambiar de un biológico de referencia a un medicamento biosimilar.
14	Daller, J. (2016). <b>Biosimilars: A consideration of the regulations in the United States and European Union.</b> Regulatory Toxicology and Pharmacology, 76 (2016) 199-208.	Regulatory Toxicology and Pharmacology	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0.89 H.INDEX: 107 ISSN: 02732300, 10960295	La farmacovigilancia implementada por EMA tiene en cuenta la supervisión de la seguridad de los productos innovadores y biosimilares autorizados, mientras que la FDA no ha finalizado la guía de monitoreo de farmacovigilancia. La falta de estándares internacionales de DCI puede obstaculizar la farmacovigilancia y complica la determinación de la causa raíz de las RAM. La falta de una estrategia global de nomenclatura armonizada puede afectar aún más la capacidad del prescriptor para evitar intercambios entre fármacos.
15	De Assis, M. R., & Pinto, V. (2018). <b>Strengths and weaknesses of the Brazilian regulation on biosimilars: A critical view of the regulatory requirements for biosimilars in Brazil.</b> Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease, 10(12), 253–259.	Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.39 H.INDEX: 35 ISSN: 1759720X, 17597218	La regulación brasileña de los biosimilares, si bien sigue los principios clave establecidos por la OMS, no adopta el nombre "biosimilar". Asimismo, la agencia considera una aplicación de vía independiente que no requiere el ejercicio habitual de comparabilidad con el producto de referencia como copias originales no biosimilares. La intercambiabilidad y el uso de nombres no propietarios no están regulados, lo que genera presiones sobre los médicos y conflictos de intereses en la decisión de uso.
16	Declerck P, Mellstedt H, Danese S. <b>Biosimilars – terms of use.</b> Curr Med Res Opin [Internet]. 2015;31(12):2325–30.	Current Medical Research and Opinion	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0.71 H.INDEX: 107 ISSN: 03007995, 14734877	A diferencia de los medicamentos de molécula pequeña, los biosimilares no son idénticos a sus productos de referencia. Las diferencias y complejidades que rodean tanto a la estructura molecular como al proceso de fabricación de productos biológicos y biosimilares han resultado en una falta de claridad con respecto a los términos utilizados en diferentes partes del mundo para definir varios aspectos del desarrollo y la utilización, tales como aprobación regulatoria, farmacovigilancia e intercambiabilidad. Esto hace que la evaluación cuantitativa de biosimilares sea un gran desafío tanto para la comunidad científica como para las agencias reguladoras.
17	Declerck, P., Danesi, R., Petersel, D., & Jacobs, I. (2017). <b>The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects.</b> Drugs, 77(6), 671–677.	Drugs	Cuartil: Q1 SJR 2020: 2.02 H.INDEX: 164 ISSN: 00126667, 11791950	Se refuerza la comprensión del lenguaje de los biosimilares, se revisan los procesos regulatorios y de fabricación empleados en el desarrollo de un biosimilar y se proporciona información para decisiones clínicas sobre el uso de biosimilares. Dado que los productos biológicos son proteínas grandes y estructuralmente complejas, los biosimilares no pueden considerarse equivalentes genéricos al originador.
18	Edwards CJ, Hercogová J, Albrand H, Amiot A. <b>Switching to biosimilars: current perspectives in immune-mediated inflammatory diseases.</b> Expert Opin Biol Ther [Internet]. 2019;19(10):1001–14.	Expert Opinion on Biological Therapy	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.09 H.INDEX: 86 ISSN: 14712598, 17447682	La introducción de biosimilares brinda la oportunidad de ampliar el acceso al tratamiento para pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas IMID en toda Europa y respaldar la sostenibilidad financiera de los sistemas de atención médica. A medida que crece la base de evidencia del mundo real, confirmando los resultados de los ensayos clínicos, habrá un aumento correspondiente en la aceptación del médico y el paciente, no solo para iniciar el tratamiento con un biosimilar, sino también para cambiar la medicación de un producto de referencia a otro biosimilar.
19	Esteban, E., Bustos, R.-H., García, J.-C., & Jáuregui, E. (2018). <b>Biosimilars: An Approach to some Current Worldwide Regulation Frameworks.</b> Current Clinical Pharmacology, 14(1), 16–40.	Current Clinical Pharmacology	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0.57 H.INDEX: 41 ISSN: 15748847	Las regulaciones de la FDA y la EMA para biosimilares tienen más similitudes que diferencias; comparten la armonización de la naturaleza de los productos biológicos, mientras que las diferencias se centran en los mecanismos de autorización de medicamentos / biológicos / biosimilares. Existen diferencias en todo el mundo con respecto a los requisitos que deben cumplir para obtener la autorización de acuerdo con la entidad reguladora particular que los evalúa.
20	Faccin F, Tebbey P, Alexander E, Wang X, Cui L, Albuquerque T. <b>The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilars.</b> Expert Opin Biol Ther [Internet]. 2016;16(12):1445–53.	Expert Opinion on Biological Therapy	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.09 H.INDEX: 86 ISSN: 14712598, 17447684	Los ensayos clínicos de biosimilares tal como se diseñan actualmente, proporcionan información insuficiente para respaldar el cambio o la alternancia entre los productos originales y sus biosimilares. La falta de orientación regulatoria contribuye a este vacío. Se requieren datos más sólidos para informar la seguridad y eficacia de cambiar o alternar terapias, particularmente con respecto a los riesgos de inmunogenicidad. Se necesitan estudios que también incluyan alternancias de terapia para abordar estos vacíos de conocimiento.

21	Feagan BG, Lam G, Ma C, Lichtenstein GR. <b>Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab.</b> <i>Alimentary Pharmacol Ther.</i> 2018;49(1):31–40.	Alimentary Pharmacology and Therapeutics	Cuartil: Q1 SJR 2020: 3.31 H.INDEX: 177 ISSN: 02692813, 13652036	Se investigó evidencia que evalúa la seguridad y eficacia del cambio entre infliximab de referencia y biosimilar en pacientes con trastornos inflamatorios, incluida la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis en placas. Se concluye que, si bien los datos disponibles no han identificado riesgos significativos asociados con un solo cambio entre infliximab de referencia y biosimilar, los estudios disponibles actualmente informan solo cambios únicos y fueron en su mayoría estudios observacionales que carecían de brazos de control. Se necesitan datos adicionales para explorar los posibles riesgos de cambio en diversas poblaciones y escenarios.
22	Feagan BG, Marabani M, Wu JJ, Faccin F, Spronk C, Castañeda-Hernández G. <b>The Challenges of Switching Therapies in an Evolving Multiple Biosimilars Landscape: A Narrative Review of Current Evidence.</b> <i>Adv Ther.</i> 2020;37(11):4491–518.	Advances in Therapy	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.1 H.INDEX: 62 ISSN: 0741238X, 18658652	A medida que ingresan al mercado más biosimilares, múltiples eventos de cambio se están convirtiendo en una realidad, a pesar de la evidencia limitada que respalda la eficacia y seguridad de dicha práctica. Algunos países han establecido pautas, políticas o leyes relacionadas con la intercambiabilidad y / o sustitución automática, mientras que otros han dejado estas prácticas sin regular o controladas por otros componentes del sistema de salud. En esta revisión se discuten las perspectivas regulatorias actuales sobre el cambio no médico y los desafíos asociados con el cambio de terapias, particularmente con la disponibilidad de múltiples biosimilares.
23	Felix T, Jordan JB, Akers C, Patel B, Drago D, Felix T, et al. <b>Current state of biologic pharmacovigilance in the European Union : improvements are needed</b> <i>Expert Opin Drug Saf</i> [Internet]. 2019;18(3):231–40.	Expert Opinion on Drug Safety	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.09 H.INDEX: 73 ISSN: 14740338, 1744764X	La farmacovigilancia es fundamental para el seguimiento de los perfiles de seguridad de los medicamentos autorizados. Los medicamentos biológicos son más complejos, más susceptibles a la variabilidad estructural debido a los procesos de fabricación y tienen el potencial de inducir reacciones relacionadas con el sistema inmunológico. En este artículo se examina el estado actual de la farmacovigilancia de productos biológicos en la Unión Europea (UE) y analiza información relevante sobre la farmacovigilancia de los biosimilares, el actual sistema de farmacovigilancia de la UE y las áreas que podrían mejorarse.
24	Felix, T., Jordan, J. B., Akers, C., Patel, B., Drago, D., Felix, T., Drago, D. (2019). <b>Expert Opinion on Drug Safety Current state of biologic pharmacovigilance in the European Union : improvements are needed</b> <i>Current state of biologic pharmacovigilance in the European Union : improvements are needed.</i> <i>Expert Opinion on Drug Safety</i> , 18(3), 231–240.	Expert Opinion on Drug Safety	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.09 H.INDEX: 73 ISSN: 14740338, 1744764X	La farmacovigilancia es esencial para monitorear los perfiles de seguridad de los medicamentos autorizados. Para el caso de los biológicos más aún es necesario reportar las posibles reacciones adversas a medicamentos (RAM) utilizando nombres distinguibles y números de lote para el rastreo preciso de los medicamentos biológicos. Por ello se examina el estado actual de la farmacovigilancia para productos biológicos en la Unión Europea (UE) y sobre farmacovigilancia de biosimilares. Aunque se han tomado medidas para mejorar la farmacovigilancia de productos biológicos en la UE, aún se pueden realizar varias mejoras, incluida la capacitación adicional para los profesionales de la salud sobre la presentación de informes de RAM, el uso de códigos de barras 2D que mejoran la trazabilidad y una discusión abierta sobre posibles fallos y oportunidades en la farmacovigilancia de biosimilares.
25	Fernandes GS, Sternberg C, Lopes G, Chammass R, Gifoni MAC, Gil RA, et al. <b>The use of biosimilar medicines in oncology - position statement of the brazilian society of clinical oncology (SBOC).</b> <i>Brazilian J Med Biol Res.</i> 2018;51(3):1–7.	Brazilian Journal of Medical and Biological Research	Cuartil: Q1 SJR 2020: 0.61 H.INDEX: 88 ISSN: 0100879X, 1414431X	Un biosimilar es un producto biológico altamente similar al producto biológico de referencia, cuyo proceso de fabricación dificulta la capacidad de replicar de manera idéntica la estructura del producto original y, por lo tanto, no puede describirse como un equivalente absoluto del medicamento original. Este es un documento de posición, donde la Sociedad Brasileña de Oncología Clínica (SBOC) tiene como objetivo describir cuestiones pertinentes con respecto a la aprobación y uso de biosimilares en oncología. Se discute aspectos relacionados con la definición, etiquetado, nomenclatura, extrapolación, intercambiabilidad, cambio, sustitución automática, estándares clínicos sobre seguridad y eficacia; y el impacto potencial sobre la carga financiera en la atención médica.
26	Fernandez-Lopez S. <b>FDA Draft Guidance on the Naming of Biosimilars.</b> <i>BioDrugs.</i> 2015 Oct;29(5):323-5.	BioDrugs	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.92 H.INDEX: 67 ISSN: 11738804, 1179190X	La guía de nomenclatura de la FDA propone para los biosimilares el nombre común de la sustancia activa seguido de una combinación aleatoria de cuatro letras que identifique de forma única a cada uno de los productos para que los médicos distingan los biológicos innovadores de los biosimilares y entre biosimilares, lo cual es apropiado dada la complejidad intrínseca de los biológicos y la sofisticación y sensibilidad de los métodos de producción.
27	Fernandez-Lopez, S., Kazzaz, D., Bashir, M., & McLaughlin, T. <b>Assessment of Pharmacists' Views on Biosimilar Naming Conventions.</b> <i>Journal of Managed Care &amp; Specialty Pharmacy</i> (2015) Vol. 21, No. 3.	Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.13 H.INDEX: 63 ISSN: 23760540, 23761032	Los resultados de la encuesta realizada a farmacéuticos, destaca la importancia de la próxima decisión de la FDA sobre cómo se nombrarán los biosimilares. Esta encuesta también indica que los farmacéuticos, que estarán en la primera línea cuando se trata de dispensar biosimilares, requerirán una educación sustancial en intercambiabilidad que debe centrarse en 3 áreas: (1) casos en los que se permite la sustitución de acuerdo con la aprobación de la FDA (como biológico biosimilar o intercambiable); (2) registro apropiado de un biológico dispensado para esfuerzos de farmacovigilancia; y (3) requisitos de notificación impulsados por leyes estatales específicas.

28	Francescon S, Fornasier G, Baldo P. EU <b>pharmacovigilance regulatory requirements of anticancer biosimilar monoclonal antibodies.</b> Int J Clin Pharm [Internet]. 2018;40(4):778–82.	International Journal of Clinical Pharmacy	Cuartil: Q1 SJR 2020: 0.54 H.INDEX: 59 ISSN: 22107703, 22107711	Se ha introducido un número cada vez mayor de anticuerpos monoclonales oncológicos (mAb) innovadores en el mundo, y ahora también se han aprobado versiones biosimilares en Europa. Al ser complejo de desarrollar y difícil de fabricar, el biosimilar es un fármaco similar pero no idéntico en características fisicoquímicas, eficacia y seguridad a un fármaco biológico original ya aprobado en la Unión Europea, para el cual han expirado los derechos de exclusividad de comercialización. En este artículo, se discuten los elementos que juegan un papel central en la legislación de farmacovigilancia de mAbs biosimilares.
29	Gómez-Belmonte, R., Hernández-Chirlaque, C., Arredondo-Amador, M., Aranda, C. J., González, R., Martínez-Augustin, O., & Sánchez de Medina, F. (2018). <b>Biosimilars: Concepts and controversies.</b> Pharmacological Research, 133, 251–264.	Pharmacological Research	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.85 H.INDEX: 132 ISSN: 10436618, 10961186	Los biosimilares son copias de medicamentos biológicos de referencia, desarrollados a medida que expiran las patentes de los productos biológicos originales. No se puede suponer que sus propiedades farmacológicas sean las mismas. Esto se debe a la complejidad de la producción de biológicos ya la presencia de variaciones naturales menores en la estructura molecular, conocidas como microheterogeneidad. Además, la producción biológica produce versiones ligeramente diferentes del fármaco a lo largo del tiempo, particularmente cuando se introducen cambios en el proceso de producción. Aunque el conocimiento actual sobre los biosimilares ha aumentado significativamente, todavía surgen una serie de controversias y conceptos erróneos, en particular con respecto a cuestiones como la extrapolación de indicaciones, la inmunogenicidad y la sustitución.
30	García R, Araujo DV. <b>The Regulation of Biosimilars in Latin America.</b> Curr Rheumatol Rep. 2016 Mar;18(3):16.	Current rheumatology reports	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.39 H.INDEX: 68 ISSN: 15233774, 15346307	Resume el escenario regulatorio sobre medicamentos biológicos en América Latina enfocándose en estudios de comparabilidad, extrapolación de indicaciones, intercambiabilidad y aspectos de farmacovigilancia. Sobre intercambiabilidad existe una clara confusión sobre los conceptos. El debate sobre la farmacovigilancia, según lo que ocurre globalmente, está relacionado con la necesidad de identificar y diferenciar el medicamento biológico de referencia y sus biosimilares a efectos de trazabilidad.
31	Gary H. Lyman, Edward Balaban, Michael Diaz, Andrea Ferris, Anne Tsao, Emile Voest, Robin Zon, Michael Francisco, Sybil Green, Shimere Sherwood, R. Donald Harvey, and Richard L. Schilsky. <b>American Society of Clinical Oncology Statement: Biosimilars in Oncology.</b> Journal of Clinical Oncology 2018 36:12, 1260-1265.	Journal of Clinical Oncology	Cuartil: Q1 SJR 2020: 10.48 H.INDEX: 548 ISSN: 0732183X, 15277755	Debido a que muchos biosimilares saldrán al mercado en los próximos años, el uso en oncología tendrá un papel importante en la atención futura de los pacientes con cáncer. ASCO se compromete en brindar educación y orientación a la comunidad oncológica sobre el uso de biosimilares en el entorno del cáncer y ha desarrollado una declaración para ofrecer orientación en las siguientes áreas: (1) denominación, etiquetado y otras consideraciones reglamentarias, (2) seguridad y eficacia de los biosimilares, (3) intercambiabilidad, cambio y sustitución, (4) valor de biosimilares, y (5) educación del prescriptor y del paciente.
32	Grampp, G., & Felix, T. (2015). <b>Pharmacovigilance Considerations for Biosimilars in the USA.</b> BioDrugs, 29(5), 309–321. <a href="https://doi.org/10.1007/s40259-015-0137-2">https://doi.org/10.1007/s40259-015-0137-2</a> .	BioDrugs	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.92 H.INDEX: 67 ISSN: 11738804, 1179190X	El monitoreo de seguridad posterior a la aprobación en los EE. UU. Utiliza dos sistemas de detección de señales: sistemas de notificación espontánea (SRS) y sistemas de vigilancia activa (AS). Ambos dependen de la identificación precisa de los productos específicos dispensados o administrados a los pacientes, que pueden verse comprometidos cuando los productos de múltiples fabricantes comparten una nomenclatura o codificación de medicamentos comunes. La identificación del producto puede presentar desafíos en diferentes entornos de atención médica, incluida la atención ambulatoria y hospitalaria. Como los biosimilares se integran en los sistemas de farmacovigilancia existentes, deben considerarse los nombres y códigos no patentados de todos los productos biológicos, así como otras oportunidades para mejorar la trazabilidad; por ejemplo el uso de códigos de barras; para garantizar la seguridad y la confianza del paciente en esta nueva clase de medicamentos.
33	Halimi V, Daci A, Netkovska KA, Suturkova L, Babar ZUD, Grozdanova A. <b>Clinical and regulatory concerns of biosimilars: A review of literature.</b> Int J Environ Res Public Health. 2020;17(16):1–17.	International Journal of Environmental Research and Public Health	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0.75 H.INDEX: 113 ISSN: 16604601, 16617827	Aunque los biosimilares han sido parte de la práctica clínica durante más de una década, los profesionales de la salud no los aceptan por completo. Esto se debe a la percepción de que los biosimilares pueden no ser iguales en términos de calidad, seguridad y eficacia. En este estudio, se revisó la literatura utilizando las bases de datos electrónicas PubMed, Cochrane Library y Science Direct en el periodo de 2018 a 2020. El conocimiento y la confianza de los profesionales de la salud varían entre países, entre perfiles clínicos y entre estudios. En general, están en contra de múltiples cambios y sustitución de biosimilares a nivel de farmacia. La principal preocupación es la intercambiabilidad, con eventuales consecuencias en el resultado clínico de los pacientes.

34	Ingrasciotta, Y., Cutroneo, P. M., Marcianò, I., Giezen, T., Atzeni, F., & Trifirò, G. (2018). <b>Safety of Biologics, Including Biosimilars: Perspectives on Current Status and Future Direction.</b> Drug Safety, 41(11), 1013–1022.	Drug Safety	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.38 H.INDEX: 124 ISSN: 01145916, 11791942	El número creciente de productos biológicos y biosimilares disponibles en el mercado, resalta la necesidad de programas específicos de seguimiento a corto y largo plazo posteriores a la comercialización. Es fundamental comprender cómo se gestiona y regula el concepto de intercambiabilidad. Esfuerzos adicionales deben dirigirse a implementar estrategias para mejorar la trazabilidad y evaluar los beneficios y riesgos de múltiples cambios entre innovadores y biosimilares.
35	Jonathan Kay, Brian G. Feagan, Micheal S. Guirguis, Edward C. Keystone, Agnes V. Klein, Anthony S. Lubiniecki, Diane R. Mould, Kwasi A. Nyarko, Anthony A.G. Ridgway, Maureen E. Trudeau, Jian Wang, <b>Health Canada/BIOTECANADA Summit on regulatory and clinical topics related to subsequent entry biologics (biosimilars)</b> , Ottawa, Canada, 14 May 2012, Biologicals, Volume 40, Issue 6, 2012, Pages 517-527.	Biologicals	Cuartil: Q2 SJR 2018: 0.563 H.INDEX: 56 ISSN: 10451056, 10958320	La Cumbre Nacional sobre Biológicos de Entrada Posterior (SEB) Canadá 2012; brindó la oportunidad para la educación y el diálogo entre los médicos que prescriben productos biológicos, los contribuyentes y la industria sobre los temas de estudios de comparabilidad clínica y preclínica; fabricación y otras diferencias de productos; extrapolación de indicaciones; sustitución e intercambiabilidad, farmacovigilancia y denominación. El consenso alcanzado en esta reunión permitió educar sobre el uso apropiado de los SEB y puede ser de interés general para otros a nivel internacional.
36	Jordan JB, Christl L. FDA <b>Biosimilar Action Plan: could improving pharmacovigilance of biologics improve patient and physician confidence in biosimilars?</b> Expert Opin Drug Saf [Internet]. 2020;19(3):229–32.	Expert Opinion on Drug Safety	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.09 H.INDEX: 73 ISSN: 14740338, 1744764X	El rastreo robusto de AE mediante la identificación precisa del producto es importante en un mercado biológico de fuentes múltiples. La FDA recomienda el uso de nombres comunes distinguibles para todos los productos biológicos recientemente aprobados para permitir una clara diferenciación del producto, minimizar los errores de prescripción, aumentar la seguridad y reducir la atribución errónea de los informes RAM. La guía final de la FDA sobre nomenclatura facilita la farmacovigilancia y, por lo tanto, refuerza la confianza del paciente y del médico al aumentar la certeza con respecto a la trazabilidad precisa.
37	Kang HN, Knezevic I. <b>Regulatory evaluation of biosimilars throughout their product life-cycle.</b> Bull World Health Organ. 2018;96(4):281–5.	Bulletin of the World Health Organization	Cuartil: Q1 SJR 2020: 2.46 H.INDEX: 168 ISSN: 00429686, 15640604	La Asamblea de la Organización Mundial de la Salud en 2014 adoptó una resolución que reconoce la importancia de aumentar el acceso a productos bioterapéuticos, de mejorar su asequibilidad y asegurar su calidad, seguridad y eficacia. Este artículo trata de los factores que dan lugar a esas barreras y explica la importancia de una supervisión reguladora durante el ciclo de vida de los biosimilares. Se describe el papel de los reguladores para aumentar la confianza en los biosimilares de la siguiente forma: (i) estableciendo supervisiones reguladoras de biosimilares durante su ciclo de vida; (ii) asegurando que las autoridades reguladoras tengan la capacidad adecuada para evaluar y controlando la calidad, la seguridad y la eficacia de los biosimilares durante su ciclo de vida; y (iii) controlando el uso de biosimilares en los sistemas de salud públicos en colaboración con otras partes interesadas.
38	Kang HN, Thorpe R, Knezevic I, Blades CDRZ, Casas Levano M, Chew JY, et al. <b>The regulatory landscape of biosimilars: WHO efforts and progress made from 2009 to 2019.</b> Biologicals [Internet]. 2020;65(February):1–9.	Biologicals	Cuartil: Q2 SJR 2018: 0.563 H.INDEX: 56 ISSN: 10451056, 10958320	La OMS adoptó en 2014 una resolución para facilitar el acceso a los productos bioterapéuticos de una manera que garantice su calidad, seguridad y eficacia. Este artículo describe el progreso realizado y los cambios en el panorama regulatorio para biosimilares en 21 países durante los últimos diez años. Se han identificado los siguientes: 1) Las directrices de la OMS han contribuido a establecer el marco regulatorio para los biosimilares en los países y aumentar la convergencia regulatoria a nivel mundial; 2) la terminología utilizada para los biosimilares es más consistente que en el pasado; 3) los biosimilares ahora están aprobados en todos los países participantes; y 4) la clase de producto dominante para los biosimilares candidatos en desarrollo son los anticuerpos monoclonales.
39	Khan S, Ullah MW, Siddique R, Nabi G, Manan S, Yousaf M, et al. <b>Role of recombinant DNA technology to improve life.</b> Int J Genomics Volume 2016, Article ID 2405954, 14 pages	International Journal of Genomics	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0.71 H.INDEX: 24 ISSN: 2314436X, 23144378	En virtud de la biotecnología, las proteínas cruciales necesarias para problemas de salud y propósitos dietéticos se pueden producir de manera segura, asequible y suficiente. Esta tecnología tiene aplicaciones multidisciplinarias y potencial para abordar aspectos importantes de la vida, por ejemplo, mejorar la salud, aumentar los recursos alimentarios y la resistencia a los efectos ambientales adversos divergentes.

40	Klein K, Scholl JH, Vermeer NS, Broekmans AW, Van Puijenbroek EP, De Bruin ML, Stolk P. <b>Traceability of Biologics in The Netherlands: An Analysis of Information-Recording Systems in Clinical Practice and Spontaneous ADR Reports.</b> <i>Drug Saf.</i> 2016 Feb;39(2):185-92.	Drug Safety	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.38 H.INDEX: 124 ISSN: 01145916, 11791942	Los requisitos de farmacovigilancia para los productos biológicos exigen que los Estados miembros de la UE se aseguren de que cualquier producto biológico que sea objeto de una sospecha de reacción adversa al medicamento (RAM) sea identificable por el nombre de marca y el número de lote. Estudios recientes demostraron que la identificación del nombre de marca está bien establecida, mientras que los números de lote todavía es deficiente. Se recomienda esfuerzos para mejorar los sistemas de registro de información como primer paso para mejorar la trazabilidad de los productos biológicos en los informes RAM.
41	Klein, K., & Stolk, P. (2018). <b>Challenges and Opportunities for the Traceability of (Biological) Medicinal Products.</b> <i>Drug Safety</i> , 41(10), 911–918.	Drug Safety	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.38 H.INDEX: 124 ISSN: 01145916, 11791942	Se proporciona descripción de la situación actual respecto a la trazabilidad de los medicamentos, con un enfoque en la seguridad de los productos biológicos. La trazabilidad limitada de los productos biológicos, en particular con respecto al número de lote, se asocia con el registro incompleto de la información de exposición en la práctica clínica. Los nuevos requisitos de códigos de barras, como la matriz de datos 2D con números de lote codificados y fechas de caducidad, tanto en el paquete primario como en el secundario, pueden facilitar el escaneo de códigos de barras en todos los puntos de la cadena de suministro en diferentes configuraciones de atención médica.
42	Kowalski SC, Benavides JA, Roa PAB, Galarza-Maldonado C, Caballero-Urbe C V., Soriano ER, et al. <b>PANLAR consensus statement on biosimilars.</b> <i>Clin Rheumatol.</i> 2019;1485–96.	Clinical Rheumatology	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0.84 H.INDEX: 82 ISSN: 07703198, 14349949	Las recomendaciones destacaron que, después de recibir la aprobación regulatoria, la farmacovigilancia es una estrategia fundamental para garantizar la seguridad de todos los medicamentos biosimilares. Se deben emplear registros para monitorear el uso de biosimilares e identificar posibles efectos adversos. Asimismo, se destaca que los biomimics no son biosimilares y, si se van a comercializar, primero deben evaluarse y aprobarse de acuerdo con las vías reguladoras establecidas para los nuevos biológicos.
43	Kuriakose A, Chirmule N, Nair P. <b>Immunogenicity of Biotherapeutics: Causes and Association with Posttranslational Modifications.</b> Hindawi Publishing Corporation Journal of Immunology Research Volume 2016(10):1-18	Journal of Immunology Research	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.32 H.INDEX: 83 ISSN: 23147156, 23148861	La inmunogenicidad potencial se puede evaluar mejor durante el proceso de desarrollo de fármacos y se tiene enfoques racionales para manejar las consecuencias clínicas de la inmunogenicidad. Se discute las causas de la inmunogenicidad que podrían estar relacionadas con el producto (propiedad inherente del producto o podrían ser detectadas durante el proceso de fabricación), relacionadas con el paciente (perfil genético o hábitos alimenticios) o relacionadas con la vía de administración. Se describe también varias modificaciones postraduccionales (PTM) y cómo influyen en la inmunogenicidad.
44	Li R, Curtis K, Tabish S, Zaidi R, Van C, Li R, et al. <b>Expert Opinion on Drug Safety Effect of the black triangle scheme and its online educational campaign on the quantity and quality of adverse drug event reporting in Australia : a time series analysis analysis.</b> <i>Expert Opin Drug Saf [Internet].</i> 2020;00(00):1–7.	Expert Opinion on Drug Safety	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.09 H.INDEX: 73 ISSN: 14740338, 1744764X	El esquema del triángulo negro se introdujo en Australia en enero de 2018 para mejorar el subregistro significativo de eventos adversos por medicamentos. Los autores investigaron el impacto del esquema del triángulo negro en la cantidad y calidad de los informes RAM presentados a la Administración de Productos Terapéuticos. El esquema del triángulo negro tuvo éxito en la mejora de los informes RAM pero se requieren estrategias adicionales para mejorar el sistema de farmacovigilancia general en Australia.
45	Lucio, S. D., & Pharm, D. (2013). <b>Biosimilars : Primer for the Health-System Pharmacist.</b> <i>Am J Health Syst Pharm</i> , 70(22), 2004–2017.	American Journal Health System Pharmacy	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0.49 H.INDEX: 96 ISSN: 10792082, 15352900	Se resume la información básica que los farmacéuticos y otros clínicos deben saber para administrar con éxito la introducción de biosimilares en los sistemas de salud, incluidos los conceptos de políticas de fabricación, reglamentación y uso de medicamentos. Los biosimilares plantearán cuestiones en relación con el intercambio terapéutico y la farmacovigilancia.
46	Mahagna, H., & Ben-Horin, S. (2019). <b>Biologics' switching: new insights toward establishing practice norms.</b> <i>United European Gastroenterology Journal</i> , 7(6), 733–734.	United European Gastroenterology Journal	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.67 H.INDEX: 35 ISSN: 20506406, 20506414	Se han evaluado los perfiles de seguridad y la eficacia de varios productos biológicos incluidos infliximab y vedolizumab. Se ha demostrado que la falla de un producto biológico puede crear la necesidad de cambiar el tratamiento o incluso para agregar otro biológico en una combinación de terapia biológica. En contraste con el estudio, hay escasez de datos con respecto a la estrategia óptima para cambiar o combinar biológicos durante el manejo de pacientes.

47	Mckinnon RA, Cook M, Liauw W, Marabani M, Marschner IC, Packer NH, et al. <b>Biosimilarity and Interchangeability : Principles and Evidence : A Systematic Review.</b> BioDrugs [Internet]. 2018;32(1):27–52.	BioDrugs	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.92 H.INDEX: 67 ISSN: 11738804, 1179190X	De la revisión sistemática de literatura se muestran importantes vacíos de seguridad en los estudios realizados respecto al cambio entre biológicos originadores y biosimilares o entre biosimilares. Si bien la evidencia emergente de los estudios EGALITY y NOR-SWITCH sugiere que el cambio entre los biológicos de TNF-a y sus biosimilares correspondientes puede ser seguro y la eficacia no se ve comprometida; ensayos clínicos y los estudios de farmacovigilancia con el poder estadístico suficiente y debidamente analizados estadísticamente, con seguimientos a largo plazo y múltiples secuencias de cambio, son necesarios para apoyar la toma de decisiones en torno a la intercambiabilidad de biosimilares. La armonización global del enfoque regulatorio de estos agentes facilitaría una mejor comprensión de la seguridad y eficacia de los biosimilares.
48	Mellstedt, <b>Clinical considerations for biosimilar antibodies</b> , European Journal of Cancer Supplements, Volume 11, Issue 3, 2013, Pages 1-11.	European Journal of Cancer	Cuartil: Q1 SJR 2020: 3.35 H.INDEX: 214 ISSN: 09598049, 18790852	Los mAb biosimilares representan una clase distinta debido a su gran tamaño molecular, estructura proteica compleja y modificaciones postraduccionales. Si bien se han establecido pautas para el desarrollo, aprobación y uso de biosimilares, es necesario un mayor escrutinio y discusión para comprender completamente su impacto potencial en los resultados clínicos. Esta revisión analiza de manera crítica la complejidad estructural de los mAb biosimilares, la viabilidad de la extrapolación de la indicación, el impacto de la variabilidad del producto en la inmunogenicidad, la importancia de la farmacovigilancia integral y el potencial de impacto fármaco-económico continuo.
49	Moorkens E, Vulto AG, Huys I, Dylst P, Godman B, Keuerleber S, et al. (2017) <b>Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview.</b> PLoS ONE 12(12).	PLoS ONE	Cuartil: Q1 SJR 2020: 0.99 H.INDEX: 332 ISSN: 19326203	La mayoría de los países han puesto en marcha políticas específicas para promover el acceso a los biosimilares. Para complementar estas medidas, se propone que se realicen inversiones para comunicar claramente sobre los biosimilares y educar a las partes interesadas. Especialmente los médicos deben estar informados sobre la entrada y el uso de biosimilares para generar confianza.
50	Mota, D. M., Vigo, Á., & Kuchenbecker, R. de S. (2018). <b>Evolución y elementos clave del sistema de farmacovigilancia de Brasil: una revisión del alcance a partir de la creación de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria.</b> Cadernos de Saúde Pública, 34(10), 1–19.	Cadernos de Saude Publica CSP	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0.63 H.INDEX: 77 ISSN: 0102311X, 16784464	Describe el sistema brasileño de farmacovigilancia Brasil (SINAF) y verifica en qué medida cumplen los requisitos mínimos propuestos por la OMS para el desempeño funcional de este tipo de sistema nacional. La revisión incluyó 47 publicaciones (4.4%), de un total de 1,068 identificadas. La tasa de notificación de eventos farmacológicos adversos en Brasil en 2013 fue de 36 informes por millón de habitantes, considerablemente inferior al objetivo propuesto en la literatura internacional, que sugiere 300 informes por millón de habitantes. Este estudio identificó aspectos estructurales y funcionales que pueden comprometer el desempeño del SINAF, como la falta de legislación que establezca oficialmente el sistema en sí y sus objetivos.
51	Mysler E, Pineda C, Horiuchi T, Singh E, Mahgoub E, Coindreau J, Jacobs I. <b>Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology.</b> Rheumatol Int. 2016 May;36(5):613-25.	Rheumatology International	Cuartil: Q2 SJR 2018: 0.83 H.INDEX: 74 ISSN: 01728172, 1437160X	Se ha demostrado que los biosimilares son altamente similares al biológico de referencia o innovador en términos de seguridad y eficacia y no tienen diferencias clínicamente significativas. Por otro lado, existen copias de los productos biológicos originales que no se han sometido a evaluaciones comparativas rigurosas de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, pero que se comercializan en algunos países. En esta revisión, se exploró las diferencias entre los biosimilares y las copias y se describen los conceptos clave relacionados con los biosimilares.
52	O'Callaghan J, Barry SP, Bermingham M, Morris JM, Griffin BT. <b>Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy.</b> Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(1).	European Journal of Clinical Pharmacology	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0.84 H.INDEX: 108 ISSN: 00316970, 14321041	El debate sobre los biosimilares ha pasado de la idoneidad del marco regulatorio que rige su aprobación a la práctica de la intercambiabilidad. La intercambiabilidad es un tema importante para los profesionales de la salud, pero existen diferentes definiciones y marcos regulatorios. En este documento se proporciona una descripción general de la regulación de los medicamentos biosimilares. También se discuten los desafíos asociados con la demostración de la intercambiabilidad y las consideraciones prácticas relacionadas con el cambio.
53	Ortiz-Prado E, Ponce-Zea J, Vasconez JE, Castillo D, Checa-Jaramilloz DC, Rodríguez-Burneo N, et al. <b>Current trends for biosimilars in the Latin American market.</b> Generics Biosimilars Initiat J. 2020;9(2):64–74.	GaBI Journal	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0.22 H.INDEX: 11 ISSN: 20336403, 20336772	Se revisa el desarrollo y situación del mercado de biosimilares y biomimics en América Latina. Los biosimilares son medicamentos aprobados de origen biológico que no presentan diferencias estadísticamente significativas en términos de calidad, seguridad y eficacia terapéutica con respecto al biológico de referencia. Sin embargo, los biomimics; son copias de anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión que no han demostrado bioequivalencia con sus productos biológicos de referencia.

54	Pineda, C., Caballero-Uribe, C. V., de Oliveira, M. G., Lipszyc, P. S., Lopez, J. J., Mataos Moreira, M. M., & Azevedo, V. F. (2015). <b>Recommendations on how to ensure the safety and effectiveness of biosimilars in Latin America: a point of view.</b> <i>Clinical Rheumatology</i> , 34(4), 635–640.	Clinical Rheumatology	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0.84 H.INDEX: 82 ISSN: 07703198, 14349949	En América Latina, las autoridades reguladoras han comenzado a establecer vías bien descritas y estandarizadas que permiten que un biosimilar obtenga una licencia comercial. Para estar seguros que un biosimilar alcanza su potencial en el uso clínico habitual, debe establecerse un sistema de monitoreo intensivo posterior a la licencia, ya que es el único medio para determinar la verdadera similitud entre el biológico original y su biosimilar. En reunión de expertos se establecieron recomendaciones en la implementación exitosa de la farmacovigilancia de biosimilares en toda la región.
55	Rathore, A. S., & Bhargava, A. (2020). <b>Biosimilars in Developed Economies: Overview, Status, and Regulatory Considerations.</b> <i>Regulatory Toxicology and Pharmacology</i> 110 (2020) 104525.	Regulatory Toxicology and Pharmacology	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0.89 H.INDEX: 107 ISSN: 02732300, 10960295	Este artículo resume los principales requisitos reglamentarios para la aprobación de biosimilares en Europa, Estados Unidos, Japón, Canadá y Corea del Sur. También se ha incluido una descripción general sobre el estado actual de los biosimilares y el mercado en los países mencionados.
56	Robertson JS, Chui WK, Genazzani AA, Malan SF, López de la Rica Manjavacas A, Mignot G, et al. <b>The INN global nomenclature of biological medicines: A continuous challenge.</b> <i>Biologicals</i> . 2019;60(February):15–23.	Biologicals	Cuartil: Q2 SJR 2018: 0.563 H.INDEX: 56 ISSN: 10451056, 10958320	La Organización Mundial de la Salud (OMS) asigna a los medicamentos denominaciones comunes internacionales (DCI), con el objetivo de aumentar la seguridad del paciente. Tras los avances científicos en el descubrimiento de fármacos y la biotecnología, el número de medicamentos biológicos crece constantemente y se ha observado un aumento de las solicitudes de DCI. Las sustancias biológicas farmacológicamente activas tienen una estructura y un mecanismo de acción complejos que plantean nuevos desafíos a la hora de seleccionar nombres que reflejen adecuadamente dichas propiedades.
57	Scheinberg M, Pineda C, Castañeda-Hernández G, Zarbá JJ, Damião A, Arantes LH, et al. <b>Biosimilars in oncology and inflammatory diseases: current and future considerations for clinicians in Latin America.</b> <i>MAbs</i> [Internet]. 2018;10(6):827–42.	mAbs	Cuartil: Q1 SJR 2020: 2.08 H.INDEX: 78 ISSN: 19420862, 19420870	La expiración de las patentes que protegen varios productos biológicos ha brindado la oportunidad de comercializar versiones muy similares, conocidas como biosimilares. En los países latinoamericanos, se han introducido marcos regulatorios para la aprobación de biosimilares en los últimos años, y ahora están surgiendo biosimilares de terapias con anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión. Sin embargo, la situación en esta región se complica por la presencia de “productos bioterapéuticos no comparables” que no se han comparado rigurosamente con el producto original. Se revisó las consideraciones para los médicos en los países de América Latina, centrado en los biosimilares de anticuerpos monoclonales relevantes para la oncología, la reumatología, la gastroenterología y la dermatología.
58	Singh A, Kalaivani M, Srivastava S, Goyal RK, Gupta SK. <b>Postmarketing Safety of Biosimilars : Current Status , Challenges , and Opportunities in the Spontaneous Reporting System.</b> <i>Therapeutic Innovation &amp; Regulatory Science</i> (2020) 1-14.	Therapeutic Innovation & Regulatory Science	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0.57 H.INDEX: 44 ISSN: 21684790, 21684804	El artículo analiza el plan de farmacovigilancia de biosimilares implementados por autoridades como FDA y EMA así como los desafíos y oportunidades de los sistemas de notificación espontánea y plantea modificaciones en los formatos de notificación de sospechas de eventos adversos existentes.
59	Stergiopoulos, S., & Getz, K. (2015). <b>Evaluating AE Reporting of Two Off-Patent Biologics to Inform Future Biosimilar Naming and Reporting Practices.</b> <i>Drug Safety</i> , 38(8), 687–692.	Drug Safety	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.38 H.INDEX: 124 ISSN: 01145916, 11791942	Los reportes espontáneos muestran escasa atribución de eventos adversos a versiones genéricas de medicamentos comúnmente recetados. A medida que los biosimilares ingresan al mercado, puede ser igualmente difícil atribuir con exactitud los eventos adversos a sus respectivos productos de referencia. La falta de consenso global con respecto a las convenciones de nomenclatura de biosimilares puede dar lugar a confusiones en el informe de los medicamentos, atribución errónea de eventos adversos y monitoreo activo insuficiente de las señales de seguridad.
60	Taberner J, Vyas M, Giuliani R, Arnold D, Cardoso F, Casali PG, et al. <b>Biosimilars: A position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers.</b> <i>ESMO Open</i> [Internet]. 2016;1(6).	ESMO Open	Cuartil: Q1 SJR 2020: 2.41 H.INDEX: 31 ISSN: 20597029	Los biosimilares representan una oportunidad para médicos, pacientes y sistemas de salud si se desarrollan de forma adecuada y se fabrican con los estándares correctos. Este documento de posición tiene como objetivo describir los problemas que giran en torno a los biosimilares que son relevantes para el campo de la oncología, especialmente para los prescriptores. Se discuten aspectos relacionados con la definición, formas de biosimilares, etiquetado, extrapolación, intercambiabilidad, cambio, sustitución automática, estándares clínicos sobre seguridad y eficacia, responsabilidades entre prescriptores y farmacéuticos, impacto potencial en la carga financiera en salud y el escenario actual y perspectivas futuras de los biosimilares en Europa y el resto del mundo.

61	Teruhide Yamaguchi, Teruyo Arato, <b>Quality, safety and efficacy of follow-on biologics in Japan.</b> <i>Biologicals</i> , Volume 39, Issue 5, 2011, Pages 328-332	Biologicals	Cuartil: Q2 SJR 2018: 0.563 H.INDEX: 56 ISSN: 10451056, 10958320	La OMS, UE, Japón y Canadá han publicado directrices sobre biológicos y biosimilares. Si bien no parece haber una diferencia significativa en el concepto general de estas directrices, los datos que deben presentarse para la aprobación del producto son parcialmente diferentes. Se han observado diferencias en los requisitos para los estudios de comparabilidad sobre estabilidad, los requisitos previos para el producto de referencia o la necesidad de un ejercicio de comparabilidad para la determinación de impurezas relacionadas con el proceso.
62	Tóthfalusi L, Endrényi L, Chow SC. <b>Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products.</b> <i>Eur J Health Econ.</i> 2014 May;15 Suppl 1(Suppl 1):S5-11.	European Journal of Health Economics	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.12 H.INDEX: 53 ISSN: 14396637, 16187598	Los medicamentos biológicos son proteínas complejas, debido a su gran tamaño, estructura, sensibilidad a las condiciones ambientales, procedimientos de fabricación difíciles y la posibilidad de inmunogenicidad. En consecuencia, la determinación de la biosimilitud también es un proceso complicado que implica la evaluación de la totalidad de las pruebas de la estrecha similitud de los dos productos. En este artículo se discute los conceptos de intercambiabilidad aplicado a biosimilares que difiere en su aplicación respecto a medicamentos de moléculas pequeñas.
63	Trifirò G, Marciànò I, Ingrassiotta Y. <b>Expert Opinion on Biological Therapy Interchangeability of biosimilar and biological reference product : updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence.</b> <i>Expert Opin Biol Therapy</i> 2018;18(3):309–15.	Expert Opinion on Biological Therapy	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.09 H.INDEX: 86 ISSN: 14712598, 17447683	Los diferentes enfoques para definir la intercambiabilidad y la sustitución automática requieren la armonización para aumentar la confianza de los profesionales de la salud y los pacientes sobre el impacto clínico del cambio. Las redes de registros médicos electrónicos y bases de datos administrativas, potencialmente vinculables a historias clínicas y registros, pueden evaluar rápidamente la frecuencia y el perfil beneficio-riesgo de diferentes patrones de cambio en la atención de rutina a diferentes niveles, integrando y fortaleciendo la evidencia previa a la comercialización.
64	Vermeer NS, Straus SMJM, Bruin ML De. <b>Traceability of Biopharmaceuticals in Spontaneous Reporting Systems : A Cross-Sectional Study in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and EudraVigilance Databases.</b> <i>Drug Saf</i> (2013) 36:617–625.	Drug Safety	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.38 H.INDEX: 124 ISSN: 01145916, 11791942	Primer estudio en explorar el estado de la trazabilidad de los biológicos en los EE.UU. y UE. El sistema actual garantiza de forma insuficiente la trazabilidad de lotes individuales, aunque la identificabilidad de los biosimilares está razonablemente bien garantizada. Las partes interesadas en farmacovigilancia deben realizar esfuerzos para mejorar la trazabilidad en estos medicamentos.
65	Vermeer, N. S., Giezen, T. J., Zastavnik, S., Wolff-Holz, E., & Hidalgo-Simon, A. (2019). <b>Identifiability of Biologicals in Adverse Drug Reaction Reports Received From European Clinical Practice.</b> <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> , 105(4).	Clinical Pharmacology and Therapeutics	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.94 H.INDEX: 188 ISSN: 00099236, 15326535	Se exploró la identificabilidad de 10 clases de productos biológicos similares y relacionados hasta el nivel de fabricante en informes RAM recibidos de la práctica clínica europea entre 2011 y junio de 2016. La identificabilidad resultó consistentemente alta con el tiempo para las clases de productos biológicos. Sin embargo, la trazabilidad general del lote fue baja y evidencia necesidad de mejora. Se muestra que el sistema europeo para la identificación de las RAM al nivel del fabricante es robusto, lo que permite la detección oportuna de las señales de seguridad para estos productos.
66	Vermeer, N. S., Spierings, I., Mantel-Teeuwisse, A. K., Straus, S. M., Giezen, T. J., Leufkens, H. G., ... De Bruin, M. L. (2015). <b>Traceability of biologicals: Present challenges in pharmacovigilance.</b> <i>Expert Opinon on Drug Safety</i> , 14(1), 63–72.	Drug Safety	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1.38 H.INDEX: 124 ISSN: 01145916, 11791942	La trazabilidad es importante en la vigilancia posterior a la comercialización de productos biológicos ya que los cambios en el proceso de fabricación pueden dar lugar a riesgos específicos de productos o lotes. Con la expansión esperada del mercado de biosimilares, ha habido preocupaciones sobre la capacidad de rastrear productos individuales dentro de las bases de datos de farmacovigilancia. En opinión de los expertos, los sistemas existentes aseguran la trazabilidad de los productos biológicos hasta el fabricante dentro de los registros de la farmacia, pero no son compatibles con el registro de rutina de la información del lote. Los sistemas de informes espontáneos son el vínculo más vulnerable para garantizar la trazabilidad, debido a la naturaleza manual de la transferencia de datos. Los esfuerzos para mejorar la trazabilidad deben, a corto plazo, centrarse en alentar a los profesionales de la salud y los pacientes a registrar e informar sistemáticamente información detallada sobre la exposición. Las soluciones a largo plazo se basan en ampliar la accesibilidad y aumentar el intercambio electrónico de datos.



## ANEXO 8

### PROPUESTA DE MODIFICATORIAS PARA INCORPORAR TEXTOS Y ABREVIATURAS EN FICHA TECNICA, INSERTO Y ROTULADOS

#### FICHA TECNICA

##### DS 011-2016-SA REGLAMENTO BIOTECNOLOGICOS

**ANEXO 1  
CONTENIDO DE LA FICHA TÉCNICA**

a) Nombre del producto biológico: producto biotecnológico, seguido de la cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. Se debe incluir la DCI (incluyendo la cantidad de IFA) de cada uno, debajo del nombre.

##### MODIFICATORIA PROPUESTA

**ANEXO 1  
CONTENIDO DE LA FICHA TÉCNICA**

En el contenido de la ficha técnica se debe consignar el **texto PRODUCTO BIOTECNOLOGICO** y siglas **BBT**.

a) **Nombre de marca del producto biotecnológico**, seguido de la cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. Se debe incluir la DCI (incluyendo la cantidad de IFA) de cada uno, debajo del nombre.

##### DS 013-2016-SA REGLAMENTO BIOSIMILARES

**ANEXO 1  
CONTENIDO DE LA FICHA TÉCNICA**

En el contenido de la ficha técnica debe consignarse la frase "producto biológico similar".

a) Nombre del producto biológico similar, seguido de la cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. Se debe incluir la DCI (incluyendo la cantidad de IFA) de cada uno, debajo del nombre.

##### MODIFICATORIA PROPUESTA

**ANEXO 1  
CONTENIDO DE LA FICHA TÉCNICA**

En el contenido de la ficha técnica se debe consignar el **texto PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR** y siglas **BS**.

a) **Nombre de marca del producto biológico similar**, seguido de la cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. Se debe incluir la DCI (incluyendo la cantidad de IFA) de cada uno, debajo del nombre.

## INSERTO

### DS 011-2016-SA REGLAMENTO BIOTECNOLOGICOS

#### ANEXO 2 CONTENIDO DEL INSERTO

1. Identificación de los productos biotecnológicos.
  - a) Nombre del producto biotecnológico, seguido de la cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. Se debe incluir la DCI on en su defecto, se debe consignar el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario o suplemento de referencia, incluyendo la cantidad de IFA (expresado en unidad de dosis o concentración) de cada uno, debajo del nombre.

### MODIFICATORIA PROPUESTA

#### ANEXO 2 CONTENIDO DEL INSERTO

En el contenido del inserto se debe consignar el texto **PRODUCTO BIOTECNOLOGICO** y siglas **BBT**.

1. Identificación de los productos biotecnológicos.
  - a) **Nombre de marca del producto biotecnológico** seguido de la cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. Se debe incluir la DCI on en su defecto, se debe consignar el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario o suplemento de referencia, incluyendo la cantidad de IFA (expresado en unidad de dosis o concentración) de cada uno, debajo del nombre.

### DS 013-2016-SA REGLAMENTO BIOSIMILARES

#### ANEXO 2 CONTENIDO DEL INSERTO

1. Identificación de los productos biológicos similares.
  - a) Nombre del producto biológico similar, seguido de la cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. Se debe incluir la DCI on en su defecto, se debe consignar el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario o suplemento de referencia, incluyendo la cantidad de IFA (expresado en unidad de dosis o concentración) de cada uno, debajo del nombre.

### MODIFICATORIA PROPUESTA

#### ANEXO 2 CONTENIDO DEL INSERTO

En el contenido del inserto se debe consignar el texto **PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR** y siglas **BS**.

1. Identificación de los productos biológicos similares.
  - a) **Nombre de marca del producto biológico similar**, seguido de las siglas BS, cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. Se debe incluir la DCI on en su defecto, se debe consignar el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario o suplemento de referencia, incluyendo la cantidad de IFA (expresado en unidad de dosis o concentración) de cada uno, debajo del nombre.

## ROTULADOS

### DS 011-2016-SA REGLAMENTO BIOTECNOLOGICOS

8.11.1 El rotulado de los envases mediatos e inmediatos de los productos biotecnológicos cuya condición de venta es con receta médica debe contener la siguiente información:

a) Nombre del producto, seguido de la cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. (.....)

8.11.2 Los envases inmediatos de los productos biológicos similares que, por su tamaño no pueden contener toda la información a que se refiere el numeral 8.11.1 precedente, deben consignar, cuando menos:

1. En los folios, blíster u otros:

a) Nombre del producto; (...)

2. En frascos, tubos colapsibles, latas, ampollas, viales y otros:

a) Nombre del producto y su DCI, si es un monofármaco; (...)

### MODIFICATORIA PROPUESTA

8.11.1 El rotulado de los envases mediatos e inmediatos de los productos biotecnológicos cuya condición de venta es con receta médica debe incluir el **texto PRODUCTO BIOTECNOLOGICO y siglas BBT**. Además de la siguiente información:

**a) Nombre de marca del producto**, seguido de la cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. (.....)

8.11.2 Los envases inmediatos de los productos biológicos similares que, por su tamaño no pueden contener toda la información a que se refiere el numeral 8.11.1 precedente, debe consignar **las siglas BBT** y cuando menos:

1. En los folios, blíster u otros:

**a) Nombre de marca del producto; (...)**

2. En frascos, tubos colapsibles, latas, ampollas, viales y otros:

**a) Nombre de marca del producto y su DCI**, si es un monofármaco; (...)

### DS 013-2016-SA REGLAMENTO BIOSIMILARES

8.11.1 El rotulado de los envases mediatos e inmediatos de los productos biológicos similares cuya condición de venta es con receta médica debe contener la siguiente información:

a) Nombre del producto, seguido de la cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. (.....)

8.11.2 Los envases inmediatos de los productos biológicos similares que, por su tamaño no pueden contener toda la información a que se refiere el numeral 8.11.1 precedente, deben consignar, cuando menos:

1. En los folios, blíster u otros:

a) Nombre del producto; (...)

2. En frascos, tubos colapsibles, latas, ampollas, viales y otros:

a) Nombre del producto y su DCI, si es un monofármaco; (...)

### MODIFICATORIA PROPUESTA

8.11.1 El rotulado de los envases mediatos e inmediatos de los productos biotecnológicos cuya condición de venta es con receta médica debe incluir el **texto PRODUCTO BIOLOGICO SIMILAR y siglas BS**. Además de la siguiente información:

**a) Nombre de marca del producto**, seguido de la cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. (.....)

8.11.2 Los envases inmediatos de los productos biológicos similares que, por su tamaño no pueden contener toda la información a que se refiere el numeral 8.11.1 precedente, debe consignar **las siglas BS** y cuando menos:

1. En los folios, blíster u otros:

**a) Nombre de marca del producto; (...)**

2. En frascos, tubos colapsibles, latas, ampollas, viales y otros:

**a) Nombre de marca del producto y su DCI**, si es un monofármaco; (...)

## ANEXO 9

### PROPUESTA DE MODIFICATORIAS PARA INCORPORAR FARMACOVIGILANCIA ADICIONAL Y TRIANGULO NEGRO

#### NTS 156-MINSA/2019/DIGEMID PLAN DE GESTION DE RIESGOS

#### MODIFICATORIA PROPUESTA

##### 5.2.4 PARTE III: Plan de Farmacovigilancia

5.2.4.3. Tratándose de actividades de farmacovigilancia adicionales, el plan de farmacovigilancia debe contener la siguiente información (.....)

- a) Para cada problema de seguridad (....)
- b) Para los productos biológicos, productos biotecnológicos y aquellos que opten por la vía de la similitud, deben implementar actividades adicionales de farmacovigilancia enfocadas principalmente en la inmunogenicidad y una evaluación continua de los beneficios y riesgos. Esto debe ser realizado para todas las indicaciones aprobadas.

##### 5.2.4 PARTE III: Plan de Farmacovigilancia

5.2.4.3. Tratándose de actividades de farmacovigilancia adicionales, el plan de farmacovigilancia debe contener la siguiente información (.....)

- a) Para cada problema de seguridad (....)
- b) Para los productos biológicos, productos biotecnológicos y aquellos que opten por la vía de la similitud, deben implementar actividades adicionales de farmacovigilancia enfocadas principalmente en la inmunogenicidad y una evaluación continua de los beneficios y riesgos. Esto debe ser realizado para todas las indicaciones aprobadas.

**Para identificar los productos con farmacovigilancia adicional se debe incluir un Triángulo Negro en las Fichas Técnicas e Insertos.**

