



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

“INTERCAMBIABILIDAD DE  
BIOLÓGICOS DE REFERENCIA A  
BIOSIMILARES EN PACIENTES CON  
ENFERMEDADES AUTOINMUNES”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
MAESTRA EN PROPIEDAD INTELECTUAL  
CON MENCIÓN EN DERECHO  
FARMACÉUTICO

JACKELYN ELENA BORJA LOZANO

LIMA – PERÚ

2022



**ASESOR**

MD, MBA, PhD(c). José Josan Aguilar

**JURADO DE TESIS**

MG. MARITZA ELIZABETH REATEGUI VALDIVIEZO

**PRESIDENTE**

MG. HANS DEMETRIO VÁSQUEZ SOPLOPUCO

**VOCAL**

MG. DIEGO FRANCOISE ORTEGA SANABRIA

**SECRETARIO**

## **DEDICATORIA.**

A mis padres, Elena y Francisco, por inspirarme a buscar nuevos desafíos.

A mis hermanos, por su ejemplo de resiliencia.

A José Omar, por su apoyo en mis emprendimientos profesionales.

## **AGRADECIMIENTOS.**

A PhD(c) Jose Josán por la gran contribución en esta investigación y aportar en  
mi carrera profesional.

A PhD(c) Carol Nathali Flores, por compartir su conocimiento en este trabajo.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

Tesis Autofinanciada

# INTERCAMBIABILIDAD DE BIOLÓGICOS DE REFERENCIA A BIOSIMILARES EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES

## INFORME DE ORIGINALIDAD

18%

ÍNDICE DE SIMILITUD

17%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1

[www.essalud.gob.pe](http://www.essalud.gob.pe)

Fuente de Internet

2%

2

[medium.com](https://medium.com)

Fuente de Internet

1%

3

Submitted to Universidad de Santiago de Chile

Trabajo del estudiante

1%

4

[jackelynborja.com](http://jackelynborja.com)

Fuente de Internet

1%

5

[www.dspace.uce.edu.ec](http://www.dspace.uce.edu.ec)

Fuente de Internet

1%

6

[www.saludyfarmacos.org](http://www.saludyfarmacos.org)

Fuente de Internet

1%

7

[www.spi.org.pe](http://www.spi.org.pe)

Fuente de Internet

1%

8

[vigenius.com.ar](http://vigenius.com.ar)

Fuente de Internet

1%

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN

ABSTRACT

I INTRODUCCION .....	1
II CAPÍTULO 1: PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN .....	5
2.1 Planteamiento del problema .....	5
2.2 Justificación.....	12
III OBJETIVOS .....	13
3.1 Objetivo general .....	13
3.2 Objetivos Específicos .....	13
IV CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO.....	14
4.1 Productos biológicos .....	14
4.1.1 Definiciones y Diferencias.....	14
4.1.2 Propiedades.....	18
4.1.3 Proceso de desarrollo .....	21
4.1.4 Perfil de Seguridad.....	24
4.2 Productos Biosimilares.....	30
4.2.1 Conceptos relevantes .....	30
4.2.2 Similitud analítica, no clínica y clínica.....	33
4.3 Enfermedades Autoinmunes.....	39
4.3.1 Fundamentos.....	39
4.3.2 Productos Biológicos Aprobados para Enfermedades Autoinmunes ...	42
4.4 Intercambiabilidad.....	43
4.4.1 Definición y conceptos relacionados .....	43
V METODOLOGÍA .....	45
VI RESULTADOS.....	47
VII DISCUSIÓN .....	89
VIII CONCLUSIONES .....	102
IX RECOMENDACIONES.....	104
X REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	106

ANEXOS

## **RESUMEN**

El uso de productos biológicos es cada vez más frecuente en el tratamiento de enfermedades con alto grado de complejidad como las autoinmunes o el cáncer, las cuales generan un alto gasto económico para el paciente y en los sistemas de salud. Los productos biosimilares son productos biológicos altamente similares a un producto biológico de referencia, y no tienen diferencias clínicamente significativas en términos de calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad respecto a su referencia. El Perú cuenta con biosimilares aprobados, y las solicitudes de nuevos registros continúan en ascenso. A nivel local e internacional se tiene regulaciones de estos productos; sin embargo, respecto a la intercambiabilidad y el manejo del Switching (“Cambio”) y sustitución no existe una posición uniforme. Solo FDA cuenta con lineamientos para demostrar la intercambiabilidad, y a la fecha tiene autorizado dos biosimilares intercambiables. En el Perú la sustitución se aplica a nivel del sector público principalmente, donde la única opción de tratamiento son los biosimilares. Las sociedades médicas y farmacéuticas en su mayoría apoyan el cambio dirigido por el médico con el consentimiento del paciente, la sustitución automática no se recomienda. En este contexto, esta investigación tiene por objetivo revisar las regulaciones, recomendaciones o posicionamientos sobre el intercambio de los productos biológicos por biosimilares o viceversa para el tratamiento de pacientes con enfermedades autoinmunes.

## **PALABRAS CLAVES**

**BIOSIMILARES, MICROHETEROGENEIDAD, SEGURIDAD, EFICACIA, REGULACIÓN, INTERCAMBIABILIDAD, INTERCAMBIO, SUSTITUCIÓN.**



## **ABSTRACT**

The use of biological products is increasingly more frequent in the treatment of highly complex diseases such as autoimmune diseases or cancer, which generate high economic costs for the patient and for health systems. Biosimilar products are biological products that are highly similar to a reference biological product, and do not have clinically significant differences in terms of quality, efficacy, safety and immunogenicity with respect to their reference. Peru counts with approved biosimilars, and the requests for new registrations continue to rise. At the local and international level, there are regulations for these products; however, regarding the interchangeability and management of Switching and substitution, there is no uniform position. Only the FDA has guidelines to demonstrate interchangeability, and to date it has authorized two interchangeable biosimilars. In Peru, substitution is applied mainly at the public sector level, where the only treatment option is biosimilars. Medical and pharmaceutical societies mostly support the change directed by the doctor with the consent of the patient, automatic substitution is not recommended. In this context, this research aims to review the regulations, recommendations or positions on the exchange of biological products for biosimilars or viceversa for the treatment of patients with autoimmune diseases.

## **KEY WORDS**

BIOSIMILARS, MICROHETEROGENEITY, SAFETY, EFFICACY, REGULATION, INTERCHANGEABILITY, EXCHANGE, SUBSTITUTION

## I INTRODUCCIÓN

Los productos biosimilares son productos biológicos altamente similares a un producto biológico de referencia, también conocidos como innovador u original, y no tienen diferencias clínicamente significativas en términos de calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad respecto a su producto de referencia (FDA, Biosimilars, 2018).

A diferencia de los medicamentos que se producen por síntesis química, que son moléculas pequeñas, y tienen estructuras bien definidas, los productos biológicos son estructuralmente microheterogéneos. En este tipo de productos, cada molécula presenta diferencias en su conformación estructural. Aunque los biosimilares generalmente tendrán secuencias de aminoácidos idénticas a su biológico de referencia, existe la posibilidad de diferencias en las modificaciones postraduccionales (PTMs) tales como glicosilación, acetilación, acilación, ADP-ribosilación, amidación, carboxilación, hidroxilación, formación de enlaces disulfuro, fosforilación, procesamiento proteolítico y sulfatación (Kuriakose et al., 2016). Las PTMs constituyen una de las propiedades más importantes para el entendimiento de la heterogeneidad y potencial inmunogenicidad de los medicamentos biológicos. Las PTMs son muy dependientes de la línea celular y sensibles a las condiciones intra- y extracelulares existentes (proceso de fabricación, formulación y almacenamiento) (Kuriakose et al., 2016). Además, diferencias estructurales entre productos biológicos pueden afectar la farmacología, el efecto farmacodinámico (PD) y la inmunogenicidad (Feagan et al., 2018; Smolen et al., 2018).

El desarrollo de productos biosimilares sigue un proceso escalonado que inicia con estudios comparativos analíticos (o calidad), no clínicos y clínicos, con el fin de demostrar la similitud. Esta se define como la ausencia de diferencias relevantes en los parámetros de interés entre el candidato a biosimilar y el producto biológico de referencia (Kirchhoff et al., 2017).

La introducción de biosimilares se realiza con dos objetivos principales que son, reducir el costo sanitario en tratamientos biológicos y mejorar el acceso de los pacientes a estos medicamentos (Camacho et al., 2014).

El mercado global de productos biológicos se proyecta exceder los 420 mil millones dólares americanos en el 2025 a nivel global (Highsmith, 2021). Por tanto, estos medicamentos representan una estrategia válida que involucra reducción de costos, lo cual puede favorecer la sostenibilidad de los sistemas nacionales de salud y el acceso de los pacientes a terapias innovadoras.

Los biosimilares pueden ser autorizados para las mismas indicaciones terapéuticas que su producto biológico de referencia. Sin embargo, la aprobación de un biosimilar no significa que este se pueda cambiar o sustituir automáticamente con su producto biológico de referencia, tal como se hace con los medicamentos de síntesis química (Braun & Kudrin, 2016; Feagan et al., 2018).

Las legislaciones sobre los productos biosimilares en su mayoría no regulan sobre la intercambiabilidad, y las que disponen de lineamientos sobre el cambio o sustitución automática no son uniformes. Para las autoridades reguladoras, esto es una tarea retadora, pues equilibrar las demandas de los legisladores, la industria de los productos de referencia, la industria de los biosimilares, los grupos de pacientes

y los defensores de la seguridad sigue siendo un desafío (Braun & Kudrin, 2016; Feagan et al., 2018).

A nivel internacional solo la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) cuenta con regulación para la intercambiabilidad (FDA, 2021b). Otros países tienen solo políticas y lineamientos sobre el manejo del cambio y sustitución (Australia, 2021).

En los países de la región, no se cuenta con legislaciones de intercambiabilidad, pero sí con posicionamientos y recomendaciones de sociedades médicas y gremios farmacéuticos. Solo Chile, incluye una declaración en su regulación que avala la intercambiabilidad y el cambio bajo supervisión médica y conocimiento del paciente (Ministerio de Salud de Chile, 2014).

En el Perú, el Diario Oficial El Peruano, publicó el 27 de febrero del 2016 la normativa de productos biológicos: biotecnológicos (Decreto Supremo N° 011-2016-SA) y el 16 marzo del 2016 la normativa de productos biológicos biosimilares, en ambos casos no se regula sobre la intercambiabilidad (Decreto Supremo N° 013-2016-SA) (DIGEMID, 2019).

Desde la emisión de estas normativas hasta el 01 de febrero del 2022, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), otorgó la Autorización Sanitaria de 7 biosimilares para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como Ixifi<sup>®</sup> y Flixceli<sup>®</sup> (biosimilar de Remicade<sup>®</sup>), Truxima<sup>®</sup> y Rixathon<sup>®</sup> (biosimilar de MabThera<sup>®</sup>), Amgevita<sup>®</sup> y Abrilada<sup>®</sup> (biosimilar de Humira<sup>®</sup>), Erelzi<sup>®</sup> (biosimilar de Enbrel<sup>®</sup>) (DIGEMID, 2021). También, DIGEMID autorizó productos biológicos de rituximab con el nombre de Reditux, Rilast, Zaytux; fabricado por Dr. Reddys Laboratories Limited (India), Hetero Biopharma Limited (India), Aryogen

Biopharma CO (Irán), respectivamente; pero que no están aprobados como biosimilares en países de alta vigilancia sanitaria. Además de la aprobación de biosimilares, DIGEMID se encuentra evaluando más de 4 solicitudes de registros sanitarios de nuevos biosimilares para el mismo tipo de tratamiento.

Respecto a los posicionamientos o recomendaciones en el Perú, la Sociedad Peruana de Inmunología (SPI), publicó su posicionamiento sobre la intercambiabilidad (SPI, 2019), y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), publicó un dictamen donde se recomienda la continuación del tratamiento con el biosimilar Infliximab en pacientes que reciben el Remicade<sup>®</sup>, pues sería una práctica válida, confiable y costo-oportuna. (IETSI, 2018).

Por tanto, en base a las legislaciones disponibles, posicionamientos y recomendacional a nivel internacional y local sobre la intercambiabilidad, se puede afirmar que la sustitución no es automática. En los países donde se aplica el cambio y la sustitución, en general se recomienda que esto se haga bajo estricto control del médico prescriptor y con el consentimiento del paciente (Braun & Kudrin, 2016; Feagan et al., 2018).

## **II CAPÍTULO 1: PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN**

### **2.1 Planteamiento del problema**

El uso de productos biológicos es cada vez más frecuente en el tratamiento de algunas enfermedades con alto grado de complejidad como las autoinmunes o el cáncer, por su alto costo tienen un alto impacto financiero en los sistemas de salud (Braun & Kudrin, 2016).

Los productos biosimilares juegan un rol importante proporcionando opciones rentables para los sistemas de salud, con la posibilidad de reducir costos de tratamiento y mejorar el acceso a productos biológicos. Sin embargo, cambiar productos biológicos de referencia por sus biosimilares o viceversa en los pacientes clínicamente estables, no es una decisión automática. Debido a la complejidad de los productos biológicos y las inquietudes que existen con respecto a su eficacia, seguridad e inmunogenicidad (Inotai et al., 2017; Jørgensen et al., 2017; F. M. Scott et al., 2018).

Kurki et al. (2017) señala que si bien los productos biosimilares pueden aprobarse para las mismas indicaciones que el producto de referencia, estos no son necesariamente intercambiables. El biosimilar no siempre puede sustituirse al producto de referencia, puesto que no es idéntico al mismo, y es posible que se requieran estudios adicionales para demostrar que el cambio entre ambos es seguro y eficaz (Kurki et al., 2017). Por otro lado, Afzali et al. (2021) indica que se debe considerar el impacto clínico y la practicidad de la sustitución automática (Afzali et al., 2021).

Para la FDA, existe una clara y fuerte distinción entre biosimilitud e intercambiabilidad. La biosimilitud es una condición para la aprobación de un

biosimilar y es previa a la intercambiabilidad. La aprobación de un producto biosimilar no implica en absoluto su cambio con el producto de referencia. Para que ello suceda, se debe presentar una solicitud adicional que demuestre que el biosimilar cumple con las condiciones para ser un producto intercambiable, excepto si es de uso único para un paciente determinado (FDA, 2019).

La legislación y posturas sobre el switching (en adelante “cambio”) y sustitución, ambos términos relacionados a la intercambiabilidad, de biológicos de referencia por biosimilares es diversa, está en proceso y en algunos países la información es escasa. En EE.UU, en mayo del 2019, la FDA publicó la guía sobre la intercambiabilidad de biológicos, indicando la necesidad de un estudio de cambio exhaustivo antes de la aprobación de un biosimilar como producto intercambiable, bajo esta legislación en julio del 2021, la FDA aprobó el primer biológico biosimilar intercambiable que fue Semglee®, cuyo principio activo es insulina gIargina- yfgn producida por el laboratorio Mylan Pharmas INC (FDA, 2021b).

También, el 18 de octubre del 2021, la FDA aprobó Cyltezo® (adalimumab-adbm), el primer biosimilar intercambiable de Humira®. Cyltezo® es elaborado por Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. y es el primer anticuerpo monoclonal intercambiable (FDA, 2021a).

En la Unión Europea (UE), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), no regula la intercambiabilidad, cada estado miembro es el que decide las políticas relacionadas con el cambio y la sustitución automática (EMA, 2017). La mayoría de los estados miembros de la UE con diversas posiciones sobre cambio y/o sustitución automática, dejan las decisiones de tratamiento en manos del médico que prescribe (Ebberts & Schellekens, 2019). No existe una posición oficial sobre

la intercambiabilidad de un biosimilar a nivel de la UE; sin embargo, muchos estados miembros apoyan el cambio de un producto de referencia por un biosimilar bajo supervisión médica (Kurki et al., 2017). Por lo tanto, la intercambiabilidad en la UE tiene un significado diferente en relación con los EE.UU y no es sinónimo de sustitución automática, en cambio, involucra al prescriptor (Afzali et al., 2021).

En Australia los prescriptores, farmacéuticos y pacientes están todos involucrados en la decisión final sobre qué medicamento recibe el paciente. Los prescriptores pueden indicar en el formulario de prescripción que no avalan la sustitución automática (Australia, 2021).

Igualmente, en Canadá la autorización de un biosimilar no es una declaración de equivalencia al medicamento biológico de referencia. La decisión de declarar los productos intercambiables recae en cada provincia y territorio de acuerdo con sus propias normas y reglamentos (Health Canada, 2019).

Por otro lado, diferentes sociedades profesionales en EE. UU y Europa apoyan el cambio dirigido por el prescriptor y no la sustitución automática. La mayoría de las organizaciones profesionales están de acuerdo en que la decisión de cambiar los medicamentos solo debe tomarla el médico que prescribe, ya que tiene la experiencia clínica, el conocimiento de la enfermedad y el acceso a datos relevantes específicos del paciente para tomar decisiones informadas (Rathore et al., 2021).

A nivel de Latinoamérica, Chile cuenta con la Norma Técnica N° 170 del 2014, la cual permite el cambio de biosimilares por decisión del médico. Además, los pacientes deben tener conocimiento de la sustitución de los productos biológicos que reciben (Ministerio de Salud de Chile, 2014). En Brazil, la intercambiabilidad no está definida ni regulada y se considera una cuestión de práctica clínica (Soiza



et al., 2018). Una situación similar a la de Brazil se presenta en Argentina, Colombia, México y Perú.

Sin embargo, en Argentina, el Consenso de Expertos de la Sociedad Lationamericana de Psoriasis, publicó su posicionamiento respecto al uso y cambio de biosimilares y concluye que “Mientras no exista información clara acerca del impacto de cambiar productos biológicos, se desaconseja hacerlo. De no tener otra opción la decisión de realizar el cambio debe ser consensuada entre el médico tratante, el paciente y el sistema de salud” (Raimondo et al., 2018).

También, la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME), publicó su posición respecto a la intercambiabilidad de los productos biosimilares, en la cual se destacan (CAEME, 2019): que la decisión terapéutica debe realizarse bajo la guía del médico tratante, y además con el consentimiento del paciente.

En el Perú, la Sociedad Peruana de Inmunología (SPI), publicó su posicionamiento sobre la intercambiabilidad entre productos biológicos concluyendo que los productos biosimilares no pueden considerarse sustitutos simples. Por tanto, la sustitución no puede ser automática, y el médico no debería hacer una sustitución sin que el paciente haya sido informado y firmado un consentimiento informado (SPI, 2019).

En tanto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), publicó un dictamen de recomendación de evaluación de la “Eficacia y seguridad de la continuación del tratamiento con un medicamento biosimilar en pacientes que reciben Infliximab en condiciones de uso aprobadas en el petitorio farmacológico de Essalud”. En este dictamen, se recomienda la continuación del tratamiento con un biosimilar en pacientes que reciben el Remicade® -el infliximab

de referencia- pues sería una práctica válida, confiable y costo-oportuna. La recomendación del IETSI se sustenta en la diferencia substancial de costos entre el producto biológico de referencia y biosimilar. Ello sumado a que no se han reportado diferencias de eficacia y seguridad entre los grupos de pacientes que tuvieron el cambio del producto de referencia por el biosimilar y los que mantuvieron su tratamiento con el producto de referencia (IETSI, 2018).

Si bien en el Perú, la autoridad reguladora que es la DIGEMID no ha publicado un pronunciamiento oficial sobre la intercambiabilidad de biológicos, en reuniones técnicas públicas, algunos representantes han manifestado que no se puede sustituir automáticamente un producto biológico de referencia por un biosimilar. Esto se confirma en los Oficios N° 175-2018-DIGEMID y N° 1190-2018-DIGEMID, donde la autoridad responde que la intercambiabilidad y sustitución de medicamentos biológicos no debe hacerse de forma automática y menos bajo criterios puramente económicos.

Por otra parte, el impacto de contar con una regulación, posicionamientos o recomendaciones locales emitidos por las autoridades reguladoras locales en materia de intercambiabilidad se evidencia por el creciente ingreso de biosimilares para el tratamiento de enfermedades autoinmunes en el mercado peruano. Asimismo, por la preferencia de compra a favor de los biosimilares por el factor predominante de precio. Flixceli® (Infliximab) desde su aprobación en el 2017 ha venido ganando los procesos de contrataciones con el Estado en Essalud y Saludpol reemplazando al producto biológico de referencia REMICADE®, observándose un descuento del 41 % (SEACE, 2021a). Por lo cual, los pacientes asegurados en tales

Instituciones vienen recibiendo el biosimilar como única terapia disponible. Desde el 2017 no se observa compra de REMICADE<sup>®</sup>.

Similar comportamiento se observa con el biosimilar de adalimumab Amgevita<sup>®</sup>, el cual muestra un descuento del 36% respecto al producto de referencia (SEACE, 2021c). Del mismo modo, desde la aprobación de biosimilares de Trastuzumab se evidencia un descuento que oscila entre 49% y 65% comparado con el precio del biológico de referencia (Herceptin<sup>®</sup>) (SEACE, 2021b).

En el Perú, el sistema de salud es fragmentado y la mayor cobertura del sistema de salud está en sector público. Algunos productos biológicos como adalimumab, infliximab, rituximab y trastuzumab, se encuentran autorizados en uno o más de los petitorios del sector público como el Petitorio Farmacológico Social de ESSALUD, Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNUME), y otros aprobados siguiendo la normativa de autorización y uso de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológicos de EsSalud.

Adicionalmente, debe tomar en cuenta que la tasa de reportes de eventos adversos en el Perú es baja. De acuerdo con el Boletín No. 20 de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de DIGEMID del mes de diciembre 2020, al año sólo aproximadamente el 1.5% del total de establecimientos de salud públicos y privados reportan sospechas de reacciones adversas a los medicamentos (RAMs) (DIGEMID, 2020). El reporte del año 2020 guarda relación con lo publicado en el Boletín N° 17 de junio 2019, en el cual, durante el año 2017 DIGEMID obtuvo una tasa de notificación de 20 notificaciones/100000 habitantes. Se resalta que no se cuenta con casuística diferenciada sobre la tasa de reportes de productos biológicos y biosimilares (DIGEMID, 2019).

Es así que debido a: 1) falta de regulación, posicionamientos o recomendaciones sobre la intercambiabilidad, cambio y sustitución automática entre biológicos y la práctica actual de sustitución automática por las instituciones de salud en Perú, 2) la presencia de biosimilares aprobados localmente y la existencia de más solicitudes de registros sanitarios ante DIGEMID; 3) la preferencia del uso de biosimilares en el sector salud público una vez que son aprobados; 4) la baja tasa de reportes de eventos adversos que no permite un adecuado seguimiento del perfil de seguridad de los biosimilares; es necesario hacer una revisión de las regulaciones, recomendaciones y posicionamientos vigentes a nivel internacional y la región sobre la intercambiabilidad de los biológicos de referencia por biosimilares o viceversa. Ello con el objetivo de proponer cambios o actualizaciones en la regulación, fomentar buenas prácticas de manejo del cambio y una posición sobre la sustitución automática con el fin de fomentar la seguridad y eficacia del tratamiento en pacientes que reciben biosimilares para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. A su vez, contribuir con información científica sobre los productos biológicos y biosimilares para la toma de decisiones de los prescriptores, y con la educación de los pacientes con los medicamentos que reciben.

Es este contexto, esta investigación se enfoca en revisar las regulaciones, recomendaciones o posicionamientos sobre la intercambiabilidad de los productos biológicos por biosimilares o viceversa para el tratamiento de pacientes con enfermedades autoinmunes. Se estudiarán este tipo de medicamentos debido a que fueron los primeros aprobados a nivel local e internacional, y se dispone de más información para el análisis y propuestas.

## **2.2 Justificación**

Este trabajo tiene como fin revisar y analizar las regulaciones, recomendaciones y posicionamientos disponibles de la intercambiabilidad y sus conceptos relacionados como cambio y sustitución automática de productos biológicos de referencia por sus biosimilares o viceversa enfocado en productos biológicos aprobados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. A nivel internacional, existen diversas posturas, y pocas autoridades tienen una regulación sobre intercambiabilidad; sin embargo, se dispone de posicionamientos y recomendaciones sobre el manejo del cambio y sustitución que se puede replicar en el país. En el Perú no existe una regulación ni políticas sanitarias sobre la intercambiabilidad de productos biológicos. El cambio no médico y la sustitución automática se viene aplicando, y la evidencia nos indica que el producto biosimilar es el único producto disponible en el sector de salud público una vez que es aprobado por la autoridad reguladora local.

### **III OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo general**

- Revisar las regulaciones, recomendaciones y posicionamientos a nivel internacional, regional y local de la intercambiabilidad de productos biológicos de referencia por sus biosimilares o viceversa para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Analizar y comentar información sobre las regulaciones, recomendaciones y posicionamientos disponibles a nivel internacional sobre la intercambiabilidad de productos biológicos de referencia por sus biosimilares o viceversa, incluyendo la reportada por entidades reguladoras de EE.UU, Europa, Canadá y Australia.
- Analizar y comentar información sobre las regulaciones, recomendaciones y posicionamientos disponibles a nivel regional sobre la intercambiabilidad de productos biológicos de referencia por sus biosimilares o viceversa, incluyendo países como Argentina, Chile, Colombia, México y Brasil.
- Analizar y comentar sobre las regulaciones, recomendaciones y posicionamientos disponibles en Perú sobre sobre la intercambiabilidad de productos biológicos de referencia por sus biosimilares o viceversa.

## **IV CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO**

### **4.1 Productos biológicos**

#### **4.1.1 Definiciones y Diferencias**

Los productos biológicos son proteínas complejas con un tamaño entre 5 kDa y 150 kDa. Este tamaño es significativamente superior al de los medicamentos de síntesis química, cuyo tamaño es alrededor de  $< 900$  Da (Figura 1). Los productos biológicos son producidos o extraídos de fuentes biológicas como animales, bacterias, levaduras (Gisbert & Chaparro, 2018a; Ingrasciotta et al., 2018).

Los productos biológicos son estructuralmente complejos, ya que pueden presentar una estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria según sea el caso. Además, estos medicamentos están sujetos a modificaciones postraduccionales (Figura 1)(Namak, 2018).

En la Tabla 1, se muestran las principales diferencias entre los productos biológicos y los de síntesis químicas llamados también moléculas pequeñas. A diferencia de los medicamentos de síntesis química, los productos biológicos se producen mediante un proceso de fabricación más complejo. Estos constan de moléculas relativamente grandes y complejas. Por ello, cualquier variación en las condiciones de fabricación puede provocar alteraciones en su función biológica, provocando cambios en la eficacia y / o generando una respuesta inmune (inmunogenicidad) que conduzca a la aparición de nuevas reacciones adversas (Gisbert & Chaparro, 2018b).

Desde el punto de vista de la seguridad, los biológicos tienen mayor potencial de generar inmunogenicidad por que son moléculas más grandes, y complejas.

Además, son más sensibles a las condiciones de manufactura, almacenamiento y manipulación comparados con los medicamentos de síntesis química.

Tabla 1. Principales Diferencias entre Productos Biológicos y Medicamentos de Síntesis Química

Propiedades	Productos Biológicos	Medicamentos de Síntesis Química
Tamaño	Grande	Pequeño
Estructura	Compleja con estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria.	Simple
Heterogeneidad	Heterogéneo. Pueden existir múltiples isoformas en una sola preparación. No es posible caracterizar la mezcla completamente con una sola prueba.	Homogéneo
Manufactura	Se produce en sistemas <i>in vivo</i> (Tecnología de ADN recombinante, tecnología de anticuerpos). Las condiciones de biosíntesis y purificación no pueden ser duplicadas exactamente. Hay una variabilidad relacionada con el proceso y a nivel celular. Es poco probable que se logre una copia idéntica.	Reacción química predecible.  Se puede hacer una copia idéntica en cada producción.
Caracterización	Difícil	Fácil

(Camacho et al., 2014, p.2)



Tabla 1. Principales Diferencias Productos Biológicos y Medicamentos de Síntesis Química (Continuación)

Propiedades	Biológicos	Medicamentos de Síntesis Química
Estabilidad	Más sensibles a las condiciones de almacenamiento y manipulación (luz, calor, agitación, etc.); Las características del producto pueden cambiar (desviarse) con el tiempo a medida que las líneas celulares evolucionan en el cultivo y durante el ciclo de vida del proceso de fabricación.	El producto suele ser estable en la mayoría de las condiciones.
Inmunogenicidad	Mayor potencial	Menor potencial
Mecanismo de acción	Altamente específicos	Típicamente más de una diana farmacológica.
Clasificación	Originales o Productos de Referencia vs Biosimilares (Demostración de Biosimilitud)	Originales o Productos de Referencia vs Genéricos (Bioequivalencia)

(Camacho et al., 2014, p.2)

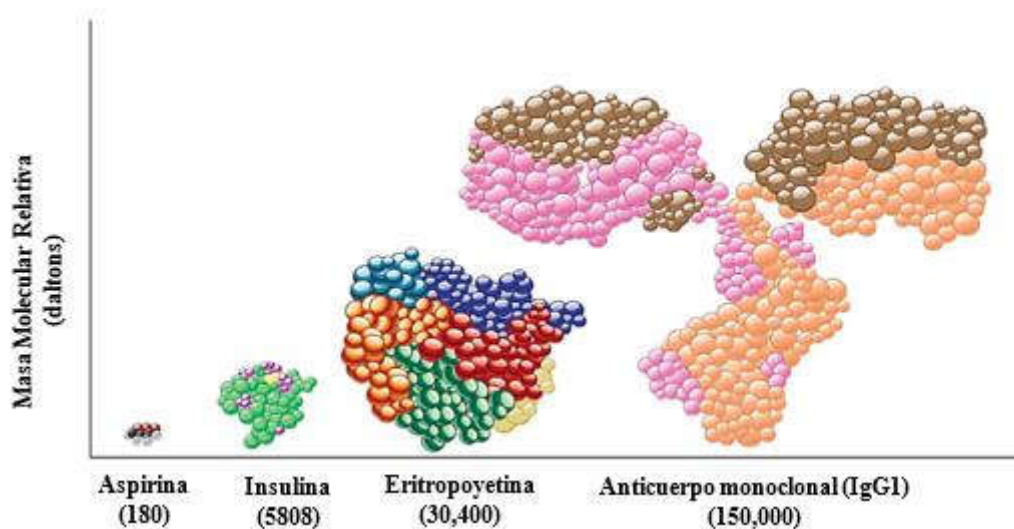


Figura 1. Comparación Estructural entre Productos Biológicos y Medicamentos de Síntesis Química (Aspirina).

(Namak, 2018, p.412)

Los productos biológicos se han utilizado cada vez más para tratar una amplia gama de enfermedades tales como enfermedades autoinmunes, cáncer, diabetes.

De acuerdo a la regulación peruana, los productos biológicos incluyen (DIGEMID, 2016):

- a) Inmunológicos: vacunas, sueros y alérgenos.
- b) Derivados de sangre humana y plasma humano.
- c) Productos obtenidos por procedimientos biotecnológicos (productos biotecnológicos), tales como:
  - Técnica del ADN recombinante.
  - Técnicas de anticuerpos monoclonales e hibridoma.
  - Otros métodos que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) determine de acuerdo al avance de la ciencia.

d) Otros productos biológicos.

#### **4.1.2 Propiedades**

Las propiedades o atributos de calidad de los productos biológicos tales como sus propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza, impurezas y contaminantes se evalúan usando métodos avanzados y sensibles (Gámez-belmonte et al., 2018).

A continuación se presenta una descripción de la evaluación de estas propiedades:

##### *Propiedades Fisicoquímicas*

Estas propiedades evalúan la determinación de la secuencia de aminoácidos, mapeo de péptidos, presencia de grupos sulfhidrilo libres y puentes disulfuro, presencia y estructura de carbohidratos (azúcares neutros, amino azúcares y ácidos siálicos), determinación del sitio(s) de glicosilación de la cadena polipeptídica y presencia de otras modificaciones postraduccionales (PTMs) (Fig. 2) (B. J. Scott et al., 2015).

##### *Modificaciones Postraduccionales (PTMs)*

Las PTMs constituyen una de las propiedades más importantes para el entendimiento de la heterogeneidad y potencial inmunogenicidad de los medicamentos biológicos. Estas son modificaciones enzimáticas que presenta una proteína en el interior de la célula luego de que ha sido sintetizada en el ribosoma.

Las PTMs incluyen glicosilación, acetilación, acilación, ADP-ribosilación, amidación, carboxilación, hidroxilación, formación de enlaces disulfuro, fosforilación, procesamiento proteolítico y sulfatación (Kuriakose et al., 2016).

Tales modificaciones influyen en casi todos los aspectos de la biología y patogénesis celular normal; además, son muy dependientes de la línea celular y

sensibles a las condiciones intra- y extracelulares existentes (proceso de fabricación, formulación y almacenamiento) (Kuriakose et al., 2016).

Una de las PTMs más común, compleja y heterogénea es la glicosilación. Este es el proceso bioquímico en el que se adiciona una o más moléculas de glicanos (carbohidratos) a la superficie de la proteína. Casi la mitad de los biológicos aprobados son glicosilados. Los glicanos pueden influir en las propiedades fisicoquímicas (solubilidad, carga eléctrica, masa, tamaño, plegamiento y estabilidad) y biológicas (actividad, vida media y función del receptor de la superficie celular) de las proteínas. Cualquier cambio en el proceso de producción puede alterar la glicosilación y potencialmente los efectos fisiológicos (Kuriakose et al., 2016).

La glicosilación también puede tener un impacto directo o indirecto sobre la inmunogenicidad de proteínas terapéuticas. El glicano por si mismo puede inducir a una respuesta immune o puede afectar la estructura de la proteína convirtiéndola en inmunogénica (Kuriakose et al., 2016).

Debido a las PTMs, los productos biológicos tienen variaciones menores de su estructura, dando lugar a moléculas similares pero no idénticas. Este fenómeno se conoce como microheterogeneidad (Gámez-belmonte et al., 2018).

### *Actividad Biológica*

Esta es la facultad o capacidad específica de un producto biológico para lograr un efecto definido. Evaluar esta propiedad permite inferir el mecanismo de acción del medicamento (Figura 2). La potencia es la medida cuantitativa de la actividad biológica.

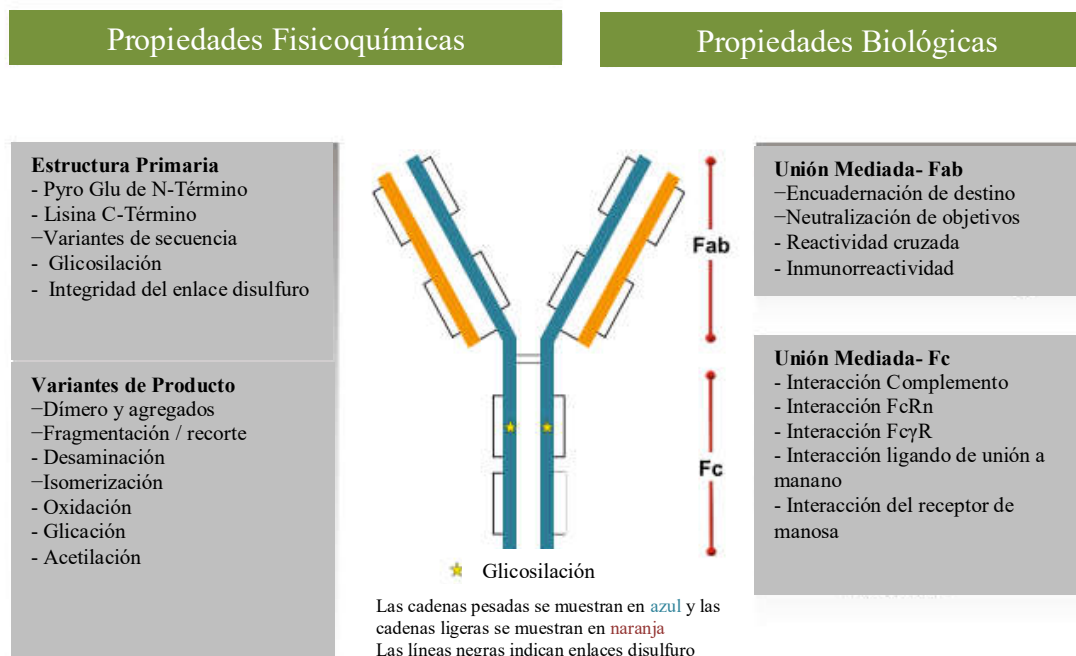


Figura 2. Representación esquemática de propiedades ejemplares de un anticuerpo monoclonal. Fab, Fragmento de unión al antígeno; Fc, Fragmento cristalizante; FcRn, receptor Fc neonatal; FcγR, receptor Fc gamma; Pyro Glu, piroglutamato.

(B. J. Scott et al., 2015, p.s.125)

### *Pureza, Impurezas y Contaminantes*

La determinación de la pureza de un medicamento biológico presenta considerables desafíos analíticos. Debido al proceso de producción biosintético único y las características moleculares de los productos biológicos, la sustancia activa puede incluir varias entidades o variantes moleculares.

Cuando estas variantes moleculares se derivan de una modificación postraduccional anticipada, son parte del producto deseado. Cuando se forman variantes del producto deseado durante el proceso de fabricación y / o almacenamiento y tienen propiedades comparables al producto deseado, se consideran sustancias relacionadas con el producto y no impurezas (ICH., 2005).

En tanto las impurezas son componentes presentes en el producto biológico que no forman parte del producto deseado. Las impurezas pueden estar relacionadas con el producto (precursores, productos de degradación, truncados, agregados), con el proceso (proteínas, ADN de la célula huésped, inductores, antibióticos o componentes de los medios) o pueden surgir durante el almacenamiento (Gámez-belmonte et al., 2018).

Por otra parte, los contaminantes son materiales introducidos accidentalmente que no son parte del proceso de fabricación (especies microbianas, endotoxinas).

#### **4.1.3 Proceso de desarrollo**

El desarrollo de productos biológicos implica múltiples pasos en el proceso de manufactura, los cuales son complicados y altamente controlados. Además del proceso de manufactura, se incluyen evaluaciones preclínicas estructurales, funcionales y biológicas, así como estudios clínicos incluida la inmunogenicidad (Al-sabbagh et al., 2016).

Los estudios clínicos consisten en fase I-II-III y IV (fase después de la comercialización). En este proceso, la fase III es crítica ya que establece la eficacia / seguridad del medicamento. El proceso de desarrollo de un producto biológico difiere sustancialmente dependiendo si es un medicamento biológico innovador o un biosimilar (Camacho et al., 2014). La Figura 3 muestra el proceso de un medicamento innovador, ya sean químico o biológico. Este proceso incluye una fase de investigación y desarrollo relativamente larga para producir una molécula candidata adecuada, que luego se caracteriza ampliamente en la fase preclínica (Camacho et al., 2014).

En el caso de un biosimilar, su desarrollo implica un diseño fino del proceso de manufactura basado en el conocimiento del estado del arte, la ingeniería inversa y los ajustes técnicos. Todo ello con el fin de generar un producto que sea comparable con el biológico innovador y se pueda demostrar la biosimilaridad (Bui et al., 2015). Las fases del desarrollo de un biosimilar incluyen la fase analítica, no clínica y clínica, en las cuales se realiza una evaluación comparativa del biosimilar candidato frente al biológico innovador (Figura 3). El conjunto completo de pruebas preclínicas (*in vitro* y en animales) y clínicas constituye el ejercicio de comparabilidad / biosimilaridad, que a la vez forma parte de la totalidad de la evidencia del biosimilar. Si los resultados obtenidos son cercanos, es decir están dentro de los márgenes de variación predefinidos, se autoriza el biosimilar.

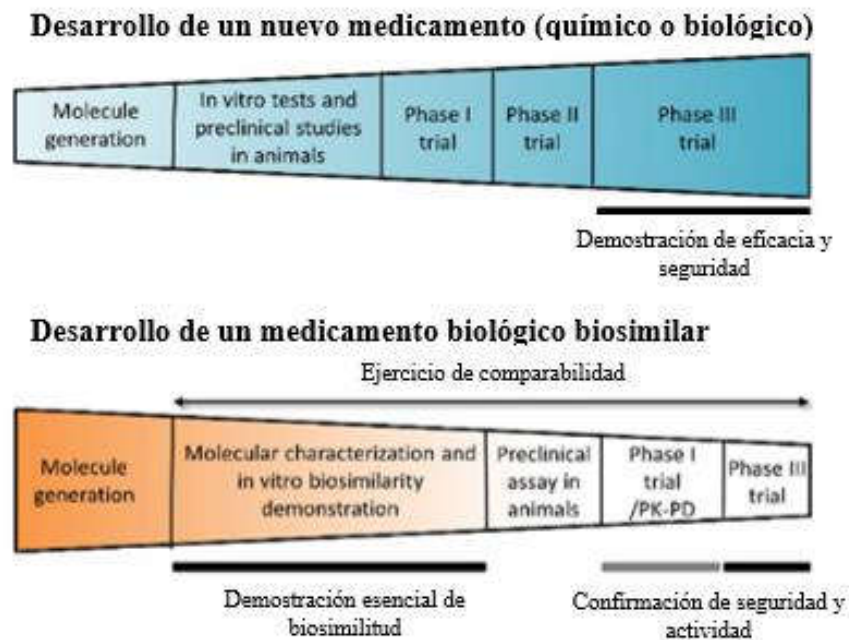


Figura 3. Desarrollo de un producto biológico innovador y un biosimilar.

(Gámez-belmonte et al., 2018, p.258)

El proceso de manufactura de los productos biológicos se caracteriza por ser difícil, complejo y sensible a las condiciones ambientales como temperatura, luz y presión.

El predecesor de la manufactura biológica de rutina es la producción de una línea celular que contiene el gen que produce la proteína y con las modificaciones postraduccionales deseadas. El proceso incluye múltiples etapas como la clonación; selección, mantenimiento y expansión de la línea celular; aislamiento; purificación y caracterización del producto (Ingrasciotta et al., 2018).. Finalmente, se realizan la formulación y el envasado (Figura 4).

El proceso de manufactura debe estar bien controlado, ya que pequeños cambios pueden tener un gran impacto en la eficacia y seguridad del medicamento. Por tanto, el proceso se supervisa estrictamente para lograr una calidad constante y que se cumpla con todos los atributos de calidad. Para ello, se requiere un conocimiento profundo del producto y el proceso de manufactura y un equipo altamente especializado (Kirchhoff et al., 2017).



Figura 4. Proceso de Manufactura de Productos Biológicos.

(Ingrasciotta et al., 2018).

En el caso de un biosimilar, se debe determinar la secuencia proteica y compararla con la del producto de referencia para determinar que la secuencia de ADN



codificante de ambos medicamentos es la misma. La determinación de la secuencia codificante de ADN que se transfectará en la célula huésped es un desafío porque aunque la literatura y la información de patentes contienen detalles de la secuencia de proteínas, esta información a menudo puede no ser exacta. Posteriormente, se identifica la línea de células huésped óptima para la producción. Después de transfectar una célula huésped, el clon específico se elige principalmente en función de los atributos de producto deseados y críticos de la proteína producida. Este es un proceso iterativo para identificar no solo un clon apropiado, sino también las condiciones de producción que brindarán los atributos de calidad del biosimilar basado en los del producto de referencia (Camacho et al., 2014).

Se conoce que incluso cambios relativamente menores en el proceso de manufactura pueden alterar sustancialmente la molécula producida. Estas alteraciones pueden darse particularmente respecto a la microheterogeneidad, agregados e impurezas, destacando la importancia de mantener el proceso de producción lo más constante posible. Cabe mencionar que la microheterogeneidad no depende únicamente del proceso de producción, sino también de la estabilidad y conservación, las cuales tienen un impacto en la degradación y agregación de proteínas (Ingrasciotta et al., 2018).

#### **4.1.4 Perfil de Seguridad**

El conocimiento sobre el perfil de seguridad de los nuevos medicamentos, incluidos los biológicos, no es completo en el momento de la aprobación. Esto debido a las limitaciones intrínsecas de los ensayos clínicos previos a la comercialización. Por lo tanto, los datos de seguridad posteriores a la comercialización se vuelven

esenciales para evaluar nuevos problemas de seguridad potenciales en la práctica clínica. Además, el proceso de fabricación o formulación de productos biológicos puede cambiar con el tiempo, y debe evaluarse el impacto en la calidad, eficacia y seguridad (Kuriakose et al., 2016).

En general, el perfil de seguridad de los productos biológicos incluye reacciones adversas relacionadas con su farmacología y respuesta inmunológica, como inmunogenicidad y reacciones en el lugar de administración. La mayoría de biológicos, tienen una vida media prolongada y una mayor duración de acción en comparación con los medicamentos de síntesis química. Además, generalmente son medicamentos inyectables, por lo que están frecuentemente asociados con reacciones leves, cutáneas o de hipersensibilidad (Ben-horin et al., 2015).

### *Inmunogenicidad*

Una característica importante de los productos biológicos es que son potencialmente inmunogénicos, ya que son capaces de producir una respuesta inmune cuando son administrados (Kuriakose et al., 2016).

La inmunogenicidad se manifiesta principalmente en la producción de anticuerpos anti-fármaco (ADAs), que pueden ser neutralizantes o no neutralizantes. Los anticuerpos neutralizantes (NABs) se unen a sitios en proteínas terapéuticas deteriorando o anulando sus funciones biológicas, con lo cual causan una menor eficacia clínica y un mayor riesgo de eventos adversos (AEs) (Kuriakose et al., 2016).

Además, los ADAs pueden estar asociados con varias consecuencias clínicas importantes incluyendo alteraciones en la farmacocinética del medicamento biológico, reducciones en la eficacia, reacción cruzada con proteínas endógenas

asociada a inhibición de la función fisiológica (trombocitopenia como resultado de NAbs que bloquean la trombopoyetina endógena después del tratamiento con trombopoyetina recombinante) y reacciones alérgicas (Kuriakose et al., 2016).

Todos los productos biológicos, incluidos los biosimilares, tienen potencial de inmunogenicidad (Figura 5). Ésta se considera un problema de seguridad importante para los productos biológicos (Ingrasciotta et al., 2018).

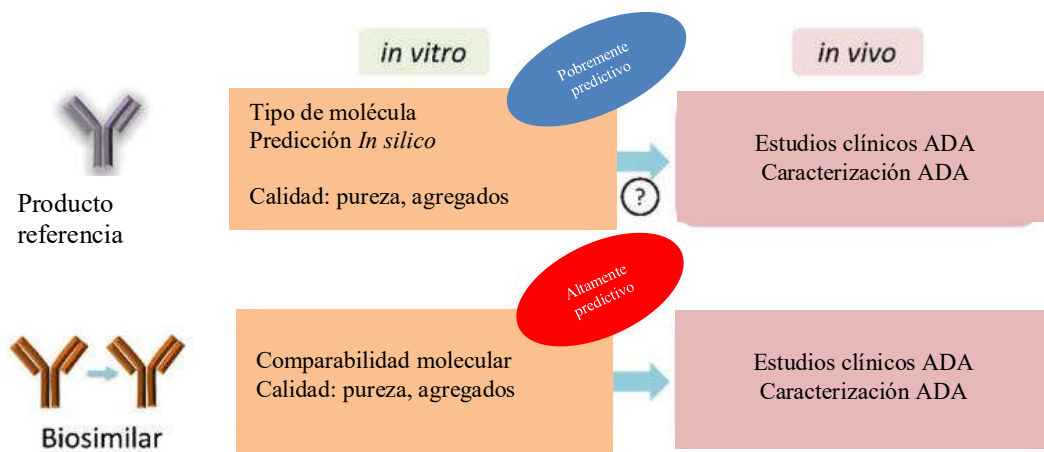


Figura 5. Estudios para la determinación de la inmunogenicidad del producto biológico de referencia respecto a su biosimilar.

(Ingrasciotta et al., 2018)

El desarrollo de inmunogenicidad depende de varios factores, entre ellos los relacionados con el producto (modificaciones y agregados) y el proceso (impurezas, condiciones, almacenamiento). También, la inmunogenicidad se puede producir por alteraciones menores en la estructura terciaria de la molécula (plegamiento alterado), características del paciente (sistemas inmunitarios deteriorados), dosis y vía de administración (Leung et al., 2016).

Las vías de administración que involucran la piel o las mucosas pueden tener el mayor potencial de respuesta inmunológica, esto por las abundantes células presentadoras de antígenos (APC). La probabilidad de respuesta inmunitaria es más

alta después de la inyección subcutánea, seguida de las vías intramuscular, intranasal e intravenosa (Ingrasciotta et al., 2018).

En términos de la duración de la terapia, en general es menos probable que la terapia a corto plazo sea inmunogénica que la terapia a largo plazo. En tanto, es más probable que el tratamiento intermitente provoque una respuesta inmunogénica mayor que la terapia continua (Kurki et al., 2017).

La mayoría de los efectos clínicamente significativos de la inmunogenicidad se deben a la producción de ADAs que son específicos de la molécula que desencadenó su producción y no reaccionan de forma cruzada ni con moléculas que tienen una actividad farmacológica comparable. Esto significa que, por ejemplo, los ADA inducidos por un agente del factor de necrosis antitumoral (anti-TNF) específico no reconocen a otro agente anti-TNF (Trifirò et al., 2018).

Los ADAs pueden disminuir la biodisponibilidad del fármaco biológico, actuando como anticuerpos neutralizantes que bloquean su sitio activo. Ello provoca la formación de inmunocomplejos que aceleran el aclaramiento del ADA más el fármaco correspondiente, ADA más el fármaco, reduciendo o eliminando el efecto terapéutico (Trifirò et al., 2018).

Los ADAs también pueden empeorar las condiciones clínicas del paciente al neutralizar el objetivo endógeno del producto biológico. Los efectos de la producción de ADAs varían desde respuestas asintomáticas hasta reacciones adversas graves, incluso si los ADA no ocasionan una falta o pérdida de eficacia (Trifirò et al., 2018).

Por otro lado, respecto a la evaluación de la inmunogenicidad en biosimilares, las diferencias de inmunogenicidad entre un biosimilar y su producto biológico de

referencia no pueden predecirse con precisión *in vitro*. Sin embargo, los estudios en animales, podrían proporcionar una visión comparativa general del potencial inmunogénico y detectar diferencias mínimas entre un biosimilar y su producto biológico de referencia. Una razón clave para realizar estos estudios es ayudar a interpretar el estudio de toxicología asociado. El potencial inmunogénico solo puede evaluarse de forma fiable en ensayos clínicos y evaluarse más a fondo mediante la farmacovigilancia posterior a la comercialización (Gámez-belmonte et al., 2018) (Ingrasciotta et al., 2018).

### *Farmacovigilancia*

La farmacovigilancia es fundamental en los productos biológicos, porque los datos del perfil de seguridad de los estudios clínicos previos a la autorización solo identifican algunos riesgos potenciales y son insuficientes para detectar eventos adversos raros (Tóthfalusi et al., 2014).

Por lo tanto, la información sobre la seguridad de los productos biológicos, generalmente se recopila en el período posterior a la comercialización a partir de sistemas de notificación espontánea, estudios observacionales posteriores a la comercialización y ensayos clínicos pragmáticos. El sistema de notificación espontánea representa una herramienta importante para la detección de señales de seguridad y las consecuencias de la inmunogenicidad (especialmente si es de leve a moderada) (Tóthfalusi et al., 2014).

En esta línea, como parte de la solicitud de comercialización de un producto biológico, se requiere un plan de gestión de riesgos (PGR). El PGR debe describir el perfil de seguridad del medicamento, los riesgos identificados y / o potenciales, minimización de riesgos propuestas, actividades de farmacovigilancia para

identificar cualquier reacción adversa a los medicamentos (RAM). La inmunogenicidad debe mencionarse en el PGR de un biológico en caso de que se esperen problemas de seguridad (DIGEMID, 2021).

Una vez aprobados los productos biológicos, las empresas deben presentar informes periódicos de seguridad y los prescriptores deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas graves asociadas con el uso del producto. Además, es esencial garantizar la trazabilidad de los productos biológicos para rastrear el producto específico y el lote administrado al paciente en caso de que ocurra un evento adverso. Esto permitirá detectar y evaluar fácilmente los problemas emergentes de seguridad e inmunogenicidad específicos del producto (Tóthfalusi et al., 2014).

En el caso del biosimilar, su PGR se basa inicialmente en el producto biológico de referencia. Es decir, se tiene en cuenta los problemas de seguridad conocidos y potenciales asociados con el uso del producto de referencia.

Cualquier estrategia de monitoreo de seguridad específica utilizada para el producto de referencia también debe aplicarse al biosimilar. Dicha información debe integrarse periódicamente con los datos posteriores a la comercialización, para proporcionar una descripción general lo más completa posible del perfil beneficio-riesgo de todos los productos biológicos (Feagan et al., 2018).

## **4.2 Productos Biosimilares**

### **4.2.1 Conceptos relevantes**

La definición de productos biosimilares es semejante entre las agencias sanitarias. Así, la EMA define a los biosimilares como “Producto biológico muy similar a otro producto biológico ya aprobado (el ‘medicamento de referencia’) en términos de estructura, actividad biológica, eficacia, perfil de seguridad e inmunogenicidad” (EMA, 2021).

Asimismo, la FDA define un biosimilar como “Producto biológico altamente similar al producto de referencia a pesar de diferencias menores en componentes clínicamente inactivos”. Además, precisa que “no existen diferencias clínicamente significativas entre el producto biosimilar y el de referencia en términos de seguridad, pureza y potencia (FDA, 2021).

En tanto, la OMS define un biosimilar como un producto bioterapéutico que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia ya autorizado (OMS, 2021).

Por otra parte, con el fin de entender la diferencia entre un biosimilar y un medicamento genérico (medicamento de síntesis química que no es el original ni innovador), en la Tabla 2 se presenta la comparación entre ambos. Otras diferencias aplicables fueron descritas en la Tabla 1, en la sección de productos biológicos.

Tabla 2. Comparación entre productos biosimilares y medicamentos genéricos

Característica	Biosimilares	Medicamentos Genéricos
Respecto a sus productos de referencia	<p>Similar pero no idéntico.</p> <p>Necesidad de demostrar similitud con su producto de referencia.</p> <p>No se recomienda la sustitución automática (algunos biosimilares carecen de la aprobación de todas las indicaciones, especialmente si los de referencia tienen múltiples mecanismos de acción).</p>	<p>Idéntico.</p> <p>Terapéuticamente equivalente.</p> <p>Se permite la sustitución automática.</p>
Proceso de manufactura	<p>Complejo, ya que se derivan de células u organismos vivos los cuales son sensibles a los cambios de fabricación.</p>	<p>Simple, producido por síntesis química.</p>

(Bui et al., 2015, p.4)

Los medicamentos de síntesis química se sintetizan mediante una serie de reacciones predecibles que pueden reproducirse de manera confiable para producir copias idénticas dando como resultado los medicamentos genéricos. Los productos biológicos se producen utilizando líneas celulares y procesos de producción



desarrollados por cada fabricante. Ello, genera que fabricantes diferentes de biosimilares no desarrollen copias idénticas respecto a los productos de referencia (Kurki et al., 2017).

Las diferencias de fabricación entre un biosimilar y su producto de referencia pueden dar lugar a diferencias en la estructura molecular (pureza) y sus PTMs, actividad biológica e inmunogenicidad. Aunque muchas de estas diferencias se pueden caracterizar con las técnicas analíticas actuales, otras no. La posibilidad de que tales cambios afecten a la seguridad y eficacia clínicas debe evaluarse en ensayos clínicos (Kirchhoff et al., 2017).

Por lo tanto, de acuerdo con los marcos regulatorios establecidos por la EMA, la FDA, la OMS y otras autoridades en jurisdicciones altamente reguladas, el desarrollo de biosimilares debe lograrse mediante ejercicios de comparabilidad rigurosos y completos. Ello permitirá garantizar un alto grado de similitud del biosimilar con el producto biológico de referencia en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia. y Además, se podrá demostrar que las posibles diferencias con el producto de referencia no son clínicamente significativas (Bui et al., 2015).

Las diferencias entre el biosimilar y el producto de referencia pueden surgir en la producción incluyendo la línea de células huésped, medios de crecimiento, condiciones de cultivo como temperatura, pH y velocidad de agitación; así como en la purificación (Mellstedt & Ludwig, 2008). Por otra parte, los productos biosimilares solo pueden comercializarse tras la expiración de los datos y la protección por patente del producto de referencia (Figura 6).

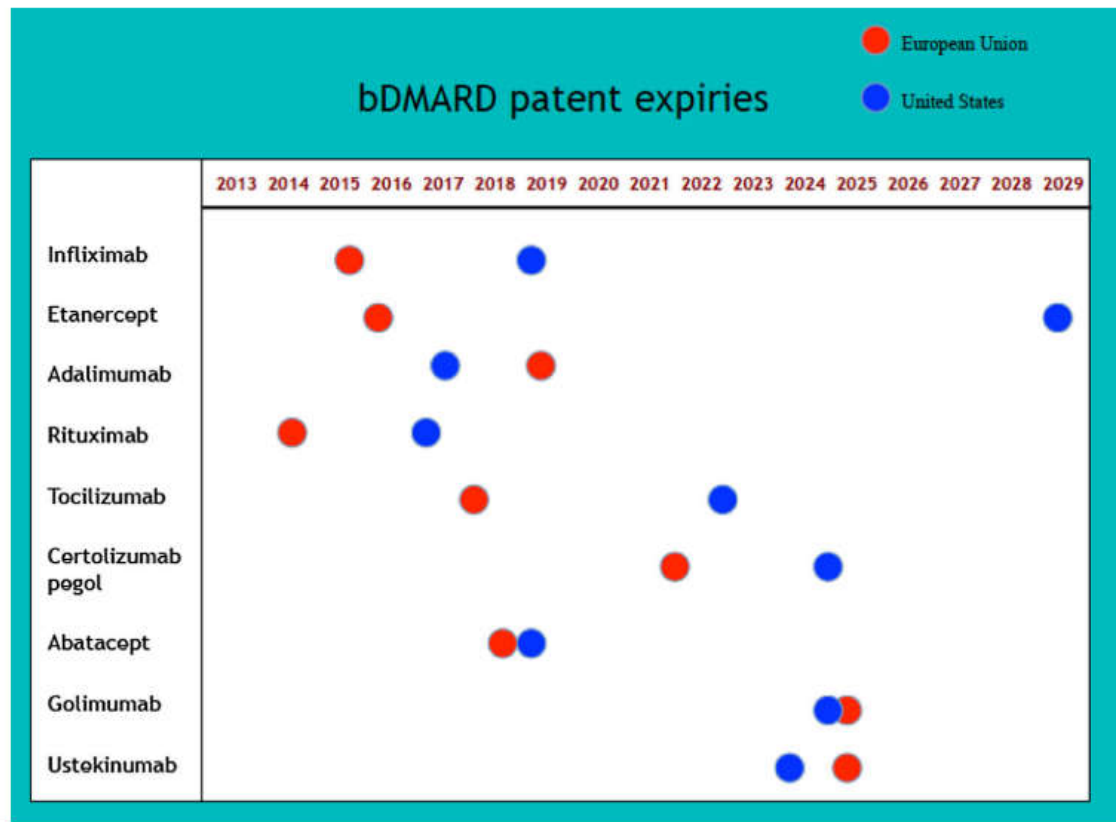


Figura 6. Cronología de las fechas de vencimiento de las patentes de biológicos.

(Bui et al., 2015)

#### 4.2.2 Similitud analítica, no clínica y clínica

El desarrollo de biosimilares sigue un proceso escalonado de paso a paso que inicia con estudios comparativos analíticos (o calidad), no clínicos y clínicos; con el fin de demostrar la similitud. Esta se define como la ausencia de diferencias relevantes en los parámetros de interés entre el candidato a biosimilar y el producto biológico de referencia (Kirchhoff et al., 2017).

La evaluación de la calidad es el primer paso crítico en el desarrollo de un biosimilar. Consiste en definir y luego comparar los atributos críticos de calidad del biosimilar y los del referencia. Se espera que la secuencia de aminoácidos de un

biosimilar sea la misma que la del producto de referencia. Debido a las diferencias en las líneas celulares utilizadas, así como en la fabricación, podrían existir pequeñas diferencias residuales entre el biosimilar y el de referencia que requiera una tecnología analítica moderna y sofisticada para caracterizar los atributos de calidad (A. v Klein et al., 2017).

La evaluación analítica y no clínica (*in vitro* e *in vivo*) comparativa contiene múltiples ensayos tales como fisicoquímicos, bioquímicos y de bioactividad o farmacológicos, los cuales cubren todo el perfil de la molécula. Ello incluye, secuencia de aminoácidos, estructura primaria, estructura de orden superior, conformación tridimensional, ensamblaje de subunidades, PTMs, pureza, presencia de agregados, heterogeneidad de carga, bioactividad, afinidad por el receptor, actividades farmacológicas, estabilidad, etc. Esta fase es el núcleo de la demostración de biosimilitud, pues los ensayos no clínicos *in vitro* son más sensibles que los ensayos clínicos para detectar posibles diferencias (Bui et al., 2015).

En tanto, los estudios no clínicos *in vivo* se realizan después de la caracterización analítica del biosimilar y están diseñados para abordar cualquier incertidumbre analítica residual específica y garantizar un uso seguro en humanos (Leung et al., 2016).

Cuando la similitud está bien establecida mediante estudios estructurales y funcionales, y cuando los estudios no clínicos *in vitro* extensos son indicativos de similitud, los estudios no clínicos *in vivo* pueden no ser necesarios. La necesidad de estudios en animales *in vivo* dependerá del tipo de biológico. Aunque como requisito mínimo, se podría requerir evidencia satisfactoria de similitud *in vitro*

estructural, funcional y no clínica antes de comenzar los primeros estudios en humanos (Leung et al., 2016). Según Leung (2016) las continuas mejoras en la sensibilidad, exactitud y precisión de los estudios analíticos e *in vitro* probablemente reducirán aún más la necesidad de realizar estudios en animales (Leung et al., 2016).

Por su lado, las pruebas clínicas comparativas son una parte integral del proceso de desarrollo. De acuerdo con la definición de un biosimilar, no todos los aspectos estructurales y funcionales del biosimilar serán idénticos al biológico de referencia. El impacto de cualquier diferencia en los atributos de calidad del biosimilar sobre su seguridad y eficacia debe evaluarse durante la fase clínica. Por lo tanto, el propósito del desarrollo clínico como última fase de la evaluación de biosimilitud, es confirmar que el biosimilar es comparable al biológico de referencia en términos de seguridad y eficacia (Kirchhoff et al., 2017).

Por tanto, se debe identificar cualquier diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética y farmacodinámica, así como la eficacia y seguridad entre el biosimilar y el producto de referencia. En la mayoría de casos, se requiere un estudio de fase I seguida de un estudio de fase III, con un diseño comparativo en el que los pacientes son asignados aleatoriamente para recibir el biológico de referencia o el biosimilar. Debido a que los biosimilares están destinados a usarse en la misma dosis y régimen de dosificación que sus productos de referencia, no se requiere un estudio de búsqueda de dosis de fase II. Por el contrario, la vía para el desarrollo de un biológico de referencia requiere evaluaciones clínicas para demostrar eficacia y un perfil de seguridad adecuado comparado con el placebo o

estándar de tratamiento disponible (A. v Klein et al., 2017) (Kurki et al., 2017). (Kirchhoff et al., 2017).

El estudio clínico comparativo está diseñado para confirmar que el biosimilar no presenta disminución ni aumento de eficacia en comparación con el biológico de referencia. Si se determinara la inferioridad o superioridad en relación con el biológico de referencia, el biosimilar propuesto no cumpliría con la definición de biosimilar (Ingrasciotta et al., 2018).

Adicionalmente, en relación a la fase clínica, se enfatiza que la evaluación analítica comparativa y la similitud demostrada entre un biosimilar propuesto y el producto de referencia, reduce el requisito de grandes ensayos clínicos para el biosimilar en todas las indicaciones aprobadas para el producto de referencia. En tanto, para el caso del fabricante del producto de referencia, este debe realizar extensos estudios preclínicos y grandes ensayos clínicos en todas las indicaciones para las que se buscara la aprobación (WHO, 2016) (Camacho et al., 2014).

Si el biológico de referencia está autorizado para más de una indicación, el biosimilar debe demostrar su biosimilitud por separado para cada indicación. Se permite la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad de una indicación terapéutica a otra, siempre que exista evidencia de que es muy probable que los mecanismos de acción y la seguridad en las subpoblaciones evaluadas sean equivalentes (Bui et al., 2015).

Por tanto, la ruta de desarrollo de los biosimilares se basa más en la comparación directa, analítica, funcional *in vitro* y preclínica *in vivo* del biosimilar con su producto biológico de referencia. Esta vía, facilita una evaluación clínica abreviada, asumiendo que se ha demostrado un grado suficiente de similitud en pasos

anteriores (Figura 7). Por tanto, este ejercicio de comparabilidad del biosimilar, forma parte de la totalidad de la evidencia del biosimilar (Gámez-belmonte et al., 2018).

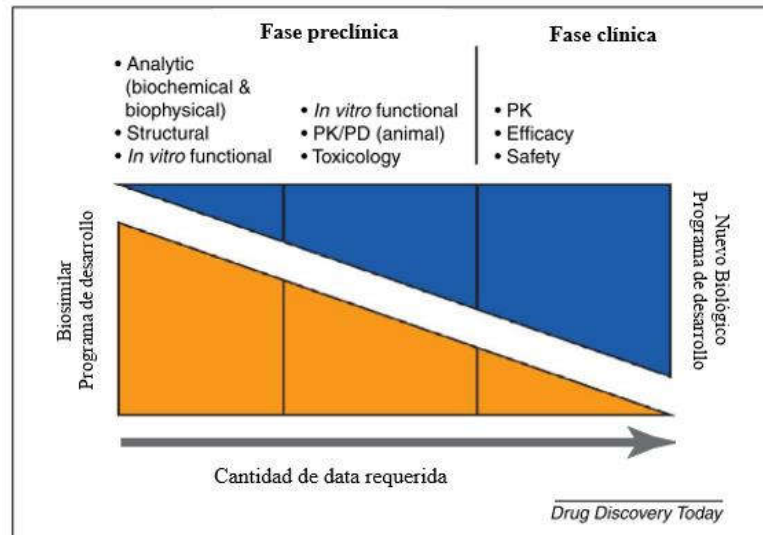


Figura 7. Desarrollo de nuevos productos biológicos versus biosimilares.

(Gámez-belmonte et al., 2018, p.6)

Un biosimilar puede considerarse comparable a un producto de referencia incluso si existen diferencias analíticas menores entre los dos. Esto siempre que se proporcionen datos científicos suficientes y una justificación adecuada para demostrar que estas diferencias no son clínicamente significativas. Si los resultados obtenidos son similares, es decir, dentro de los rangos de variación, se autoriza el producto biosimilar (Gámez-belmonte et al., 2018).

En todo el proceso de similitud, debe emplearse tecnologías de vanguardia y alta resolución para demostrar un alto grado de similitud estructural y funcional. También, deben analizarse varios lotes tanto del producto de referencia como del biosimilar. Es importante resaltar que los desarrolladores de biosimilares utilizan

los mismos principios de fabricación, procesos básicos y buenas prácticas de fabricación actuales (cGMP) que los del biológico de referencia.

Por otra parte, la selección de productos biológicos de referencia apropiados es una consideración importante en el proceso de desarrollo de biosimilares. La dosis y la vía de administración de un biosimilar están definidas por el producto biológico de referencia. La guía de la EMA establece que un biosimilar debe tener la misma forma farmacéutica, concentración y vía de administración que el producto biológico de referencia. Es así que, cualquier cambio intencional al biosimilar diseñado para mejorar su eficacia no sería consistente con su vía de desarrollo. Este producto biológico con los cambios incorporados se consideraría un "biobetter" y se evaluaría como un nuevo producto biológico (Tóthfalusi et al., 2014).

Desde el punto de vista normativo y científico, un biosimilar y su producto de referencia contienen diferentes versiones del mismo principio activo. Así como la comparabilidad debe demostrarse en el contexto de los cambios de fabricación, el desarrollo de biosimilares se basa en un ejercicio de comparabilidad con el biosimilar y el producto de referencia (Tóthfalusi et al., 2014).

Por otro lado, la reducción de data no clínica y clínica requerida para la aprobación de un biosimilar está en relación con las legislaciones internacionales. Por ejemplo, la Ley de Innovación y Competencia de Precios Biológicos (BPCI) del 2009 proporciona una vía reguladora abreviada para biosimilares a través de una aplicación 351 (k). Esta aplicación está diseñada para reducir la cantidad de pruebas necesarias en animales y humanos en comparación con los productos biológicos de referencia que están aprobados mediante una solicitud de licencia de productos biológicos 351 (a) (Tóthfalusi et al., 2014).

## **4.3 Enfermedades Autoinmunes**

### **4.3.1 Fundamentos**

Las enfermedades autoinmunes (AIDs) se definen como un síndrome clínico causado por la activación de células T o células B, o ambas, en ausencia de una infección en curso u otra causa discernible. Las AIDs pueden ser sistémicas (Lupus Eritematoso Sistémico) o específicas de órganos (Diabetes Mellitus Tipo 1). Esta clasificación, aunque clínicamente útil, no corresponde necesariamente a una diferencia de causalidad (Ian R. Mackay, M.D., and Fred S. Rosen, M.D., 2001).

Las AIDs son enfermedades complejas que resultan de la interacción entre factores genéticos y ambientales a lo largo del tiempo. Las diferentes fases en el desarrollo de estas enfermedades se caracterizan por la detección de autoanticuerpos séricos meses o años antes de las manifestaciones clínicas y diagnóstico. Además de los anticuerpos séricos, los factores de susceptibilidad genética pueden predecir el desarrollo de la enfermedad (Tobón et al., 2012).

Se han propuesto diferentes fases en el desarrollo de las AIDs. En la primera fase, la inmunidad normal está presente en el contexto de antecedentes genéticos de susceptibilidad. En la segunda fase, ocurre una respuesta inmune anormal, pero sin manifestaciones clínicas (autoinmunidad preclínica). A su vez, en esta fase se pueden evidenciar autoanticuerpos (autoAbs) o anomalías celulares. Estas anomalías pueden aumentar en los meses o años siguientes, dando lugar a los primeros síntomas clínicos y diagnóstico. En consecuencia, la presencia de autoAbs así como la identificación de alelos susceptibles, podrían usarse como predictores de la aparición de la enfermedad y de los resultados clínicos (Tobón et al., 2012).



Por lo anterior, los factores de riesgo clásicos de las AIDs pueden clasificarse en genéticos e inmunológicos.

Históricamente, las AIDs se consideraban raras, pero a través de rigurosos estudios epidemiológicos, ahora se ha demostrado que afectan entre el 3 y 5% de la población, siendo la Enfermedad Tiroidea Autoinmune y la Diabetes Tipo I las más frecuentes. Asimismo, cabe resaltar que hay casi 100 enfermedades autoinmunes distintas, algunas específicas de órganos como la Cirrosis Biliar Primaria; y algunas de las cuales reflejan una variedad de disfunción inmunológica que involucra múltiples órganos, como el Lupus Eritematoso Sistémico (Ian R. Mackay, M.D., and Fred S. Rosen, M.D., 2001; Tobón et al., 2012; Wang et al., 2015).

En general, se piensa que las enfermedades autoinmunitarias son poco frecuentes, pero sus efectos sobre la mortalidad y la morbilidad son importantes (Wang et al., 2015).

Entre las enfermedades autoinmunes tenemos:

- Artritis Reumatoide (RA)
- Artritis Psoriásica (PsA)
- Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular (PJIA)
- Colitis Ulcerosa (UC)
- Cirrosis Biliar Primaria (PBC)
- Diabetes Tipo 1(T1D)
- Esclerosis Múltiple (MS)
- Espondilitis Anquilosante (AS)
- Enfermedad de Graves
- Enfermedad de Crohn (CD)

- Esclerodermia
- Enfermedad Celíaca
- Enfermedad de Addison
- Enfermedad Tiroidea Autoinmune
- Hepatitis Autoinmune
- Lupus Eritematoso Sistémico (SLE)
- Psoriasis (Pso)
- Síndrome de Sjögren
- Síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS)
- Síndrome Antifosclerodermia

En las dos últimas décadas, ha tenido lugar una revolución en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes debido a la introducción de productos biológicos. En la actualidad, estos productos Ase incluyen como tratamiento estándar en pacientes con enfermedades autoinmunes tales como reumatológicas, dermatológicas y gastrointestinales (Cuadrado et al., 2013).

Los medicamentos que bloquean el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) fueron los primeros aprobados y desde entonces se han desarrollado medicamentos no solo para el tratamiento de la RA, sino también para el SLE, Pso, PsA, la enfermedad inflamatoria intestinal, la MS y muchos otros (Wang et al., 2015).

Está claro que el objetivo del tratamiento en pacientes con AIDs es un agente específico que revertirá por completo la enfermedad. Hasta la fecha, no se han reportado medicamentos que curen las AIDs (Wang et al., 2015).

### 4.3.2 Productos Biológicos Aprobados para Enfermedades Autoinmunes

Actualmente existen una variedad de productos biológicos aprobados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes (Tabla 3).

Tabla 3. Productos Biológicos de Referencia para Enfermedades Autoinmunes

Sustancia activa	Producto	Biosimilares aprobados	Indicaciones
Adalimumab	Humira	Sí	Pso, PsA, RA, AS, CD, UC, PJIA
Infliximab	Remicade	Sí	Pso, PsA, RA, AS, CD, UC
Rituximab	Mabthera	Sí	RA, Granulomatosis con Poliangeítis (Wegener), Poliangeítis Microscópica (PAM).
Etanercept	Enbrel	Sí	RA, PJIA, PsA, Pso, AS
Ofatumumab	Arzerra	No	MS
(Belimumab	Benlysta	No	SLE
Abatacept	Orencia	No	RA, PJIA PsA
Golimumab	Simponi	No	RA, PsA, AS, UC
Certolizumab	Cimzia	No	CD, AR, PsA, AS, PsO
Anakinra	Kineret	No	AR, CAPS
Canakinumab	Ilaris	No	CAPS
Rilonocept	Arcalyst		
Tocilizumab	Actemra	No	RA, PJIA

(Rosman et al., 2013, p.2)

A la fecha, las principales agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria y de la región cuentan con legislaciones para el desarrollo y aprobación de estos productos. Así, en el Anexo II y Anexo III se muestra los biosimilares aprobados para enfermedades autoinmunes a nivel internacional y de la región incluyendo a Perú.

## 4.4 Intercambiabilidad

### 4.4.1 Definición y conceptos relacionados

La intercambiabilidad se refiere al logro del mismo resultado clínico en cualquier paciente en términos de calidad, seguridad y eficacia. Existen términos relacionados con la intercambiabilidad que permitirá comprender la presente investigación (Tabla 4).

Tabla 4. Definiciones sobre la intercambiabilidad

Términos	Definición
Intercambiabilidad	Cambiar un medicamento por otro del que se espera que tenga el mismo efecto clínico (EMA, 2019).
Switching (“Cambio”)	Cuando el prescriptor decide cambiar un medicamento por otro medicamento con la misma intención terapéutica (EMA, 2019).
Switching médico	Un medio para que los médicos optimicen los beneficios del tratamiento cuando hay una necesidad clínica.
Switching no médico	Cambio de pacientes estables, que generalmente esta bien con su terapia actual y se le cambia por una razón que no es medicamente necesaria. Puede ser impulsado por las necesidades económicas o las políticas de adquisición (Fleischmann et al., 2020b).

Tabla 4. Definiciones sobre la intercambiabilidad (Continuación)

Términos	Definición
Sustitución automática	Dispensar un medicamento en lugar de otro medicamento equivalente e intercambiable a nivel de farmacia sin consultar al médico prescriptor (EMA, 2019).

La intercambiabilidad de los biosimilares es controvertida y la industria farmacéutica está impulsando la discusión sobre ello. Por lo tanto, es importante evaluar críticamente los riesgos potenciales de cambiar un producto biológico de referencia por su producto biosimilar (Gisbert & Chaparro, 2018b).

## **V METODOLOGÍA**

### **5.1 DISEÑO**

Estudio cualitativo hermenéutico. El presente estudio se basa en la búsqueda, interpretación y análisis de documentos e información pertinente al problema de investigación. Para ello, basa su búsqueda en fuentes disponibles en Europa, Estados Unidos y Latinoamérica principalmente.

### **5.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Se realizó una búsqueda múltiple en inglés y español durante el periodo de enero del 2015 a febrero 2022, incluyendo búsquedas en bases de datos electrónicos y literatura gris. Se priorizaron documentos publicados en revistas científicas indizadas Q1, Q2 y Q3, pero también se consideraron documentos de otras fuentes.

Las principales bases de datos electrónicas a consultar fueron:

- PubMed-MEDLINE
- SCOPUS
- Web of Science (WOS)
- EMBASE
- TRIPDATABASE
- Páginas web de agencias sanitarias

### **5.3 TÉRMINOS DE BÚSQUEDA**

Para la búsqueda de información se consideraron los siguientes términos generales:

- Intercambiabilidad, switching o interchangeability
- Drug Substitution

- Sustitución Automática
- Biosimilar Pharmaceuticals
- Biosimilars o Biosimilares
- Switching
- Intercambiability o Intercambiabilidad
- Regulación Biosimilares

#### **5.4 SELECCIÓN DE DOCUMENTOS**

Se seleccionaron documentos de autores o instituciones relevantes al tema analizado. Asimismo, se reportó el total de documentos identificados.

Los registros encontrados en cada una de las bases de datos se almacenaron en el repositorio Mendeley (Elsevier Inc. NY.USA). Los documentos duplicados fueron removidos. La selección de los documentos se hizo considerando el título y resumen. Luego, los documentos seleccionados se evaluaron a texto completo para obtener la lista final de documentos que se analizaron en el estudio

#### **5.5 INTEGRACIÓN DE INFORMACIÓN**

La presente investigación se realizó teniendo como fuente los documentos finales identificados y seleccionados.

## VI RESULTADOS

### Búsqueda, Selección, Elegibilidad e Inclusión de Artículos publicados en Revistas Indizadas

De los 1510 artículos encontrados siguiendo los criterios de búsqueda mencionados en la sección de metodología, se seleccionaron en total 39 por nivel de relevancia para la investigación y por formar parte de una revista Indizada, para lo cual se evaluó la fuente e indexación de la revista según SCImago Journal Rank. Este clasifica a las fuentes de información por Cuartil 1, 2, 3 y 4 (Figura 8).

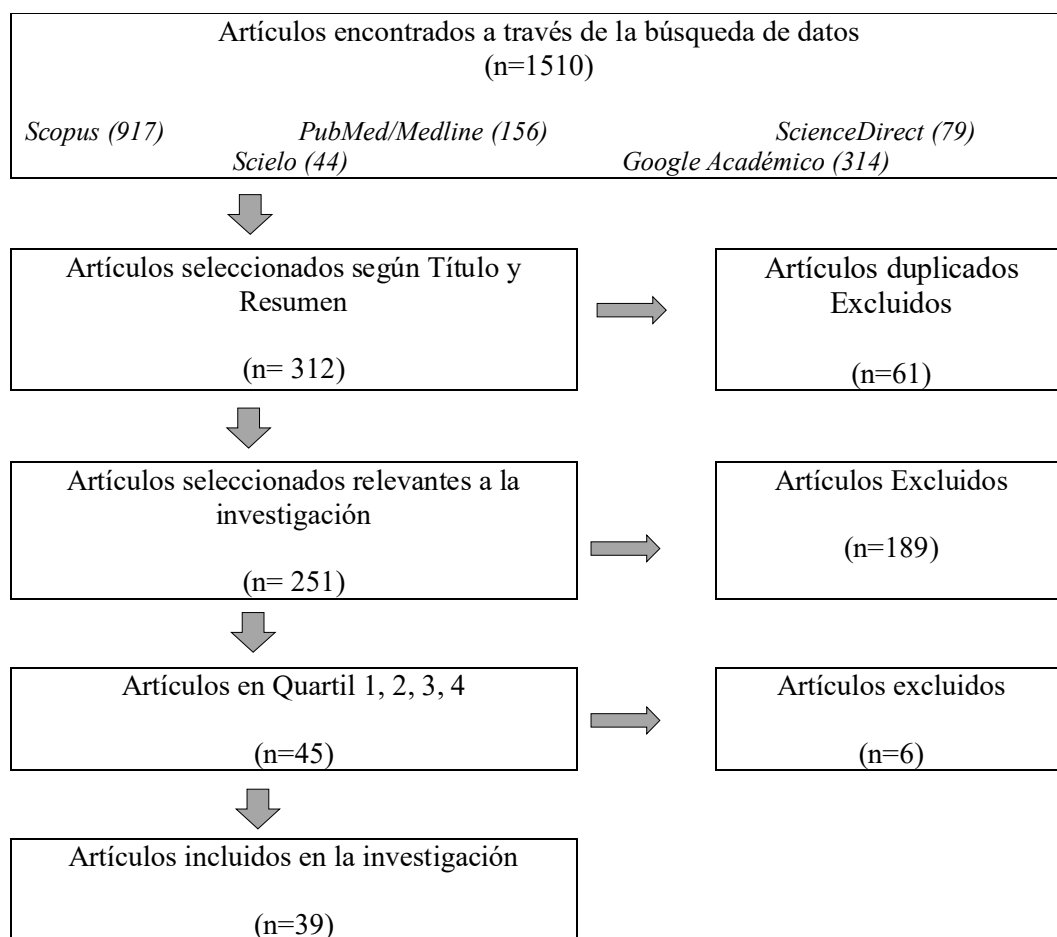


Figura 8. Resultados de Artículos Científicos Seleccionados para la Investigación  
Fuente: Elaboración propia



El Listado de Artículos seleccionados en Q1, Q2 y Q3 incluidos en la investigación se presenta en el Anexo 7.

Asimismo, la Figura 9 muestra el universo y porcentaje de las fuentes de información por Cuartil. Se evidencia que los artículos del Q1 representan un 69% y los del Q3 el 10 %.

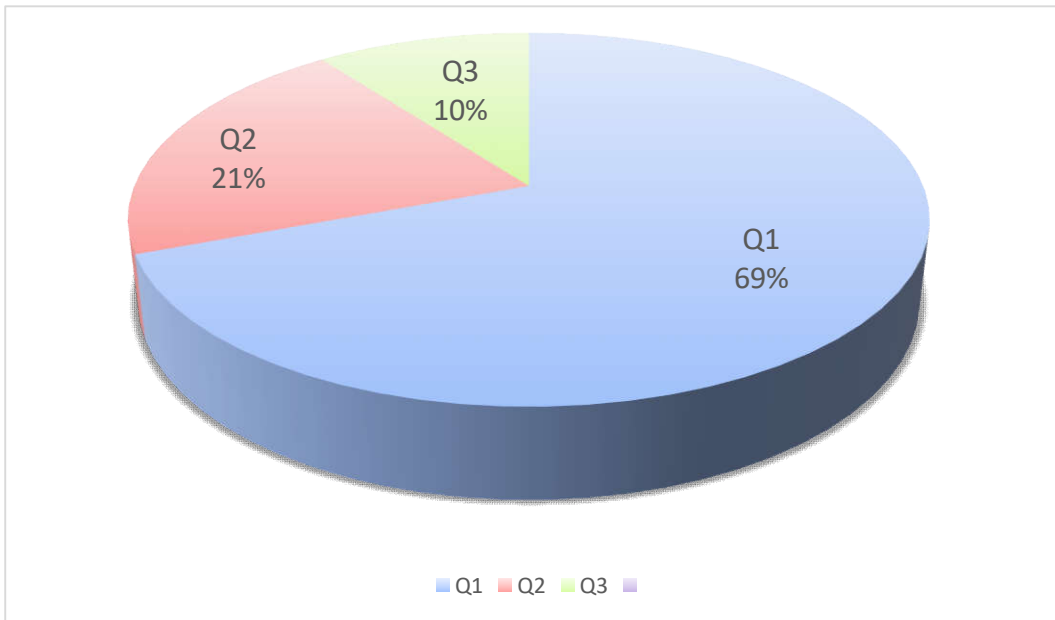


Figura 9. Universo de Artículos Científicos en Q1, Q2 y Q3

Fuente: Elaboración propia

**Regulaciones, recomendaciones y posicionamientos disponibles sobre la intercambiabilidad de biológicos de referencia por sus biosimilares o viceversa a nivel internacional, incluyendo EMA, FDA, Canadá y Australia.**

Las regulaciones sanitarias de productos biológicos de referencia y biosimilares han tenido cambios y actualizaciones en los últimos años. Las autoridades reguladoras de los países de alta vigilancia sanitaria tales como EMA, FDA, Health Canada y la Administración de Productos Terapéuticos (TGA) de Australia, ya cuentan con un marco normativo para la regulación y comercialización de estos productos. Hoy, lo que está en discusión es el manejo de la intercambiabilidad y sus términos relacionados como “Switching” (en adelante “Cambio”) y “Sustitución (automática)”. Por tanto, en la Tabla 5 resume las posiciones sobre intercambiabilidad de las principales agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria (Afzali et al., 2021).

El Grupo de Consenso Europeo sobre Biosimilares propuso hacer distinciones sobre los términos relacionados a la intercambiabilidad como cambio y sustitución. “Intercambiabilidad” se define como la capacidad legal y/o científica de utilizar biosimilares en lugar del biológico de referencia para tratar a un paciente (Tóthfalusi et al., 2014). Con la intercambiabilidad, se espera lograr el mismo efecto clínico. En tanto, “cambio” se refiere a la decisión del médico tratante de cambiar un medicamento por otro. Finalmente, “sustitución” se refiere a la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro intercambiable a nivel de farmacia sin consultar al prescriptor. Cuando la sustitución sucede de manera sistemática, se implementa la sustitución automática (Gisbert & Chaparro, 2018b).

Tabla 5. Posiciones sobre intercambiabilidad de las principales agencias reguladoras de países de alta vigilancia

Localización	Autoridad Reguladora	Posición de la autoridad sanitaria sobre intercambiabilidad	Definición legal
USA	FDA	Determina que un producto biológico es intercambiable con un producto de referencia si (1) el producto biológico " es biosimilar al producto de referencia " y "se puede esperar que produzca el mismo resultado clínico que el producto de referencia en cualquier paciente dado" y (2) " para un producto biológico que se administra más de una vez a un individuo, el riesgo en términos de seguridad o eficacia disminuida de alternar o cambiar entre el uso del producto biológico y el producto de referencia no es mayor que el riesgo de utilizar el producto de referencia sin dicha alternancia o cambio " (FDA, 2019)	Si, a través del BPCIA 2009

Tabla 5. Posiciones sobre intercambiabilidad de las principales agencias reguladoras de países de alta vigilancia

Localización	Autoridad Reguladora	Posición de la autoridad sanitaria sobre intercambiabilidad	Definición legal
Unión Europea	EMA	<p>"La intercambiabilidad se refiere a la posibilidad de intercambiar un medicamento por otro medicamento que se espera que tenga el mismo efecto clínico ...". El reemplazo puede realizarse mediante:</p> <p>Cambio, que es cuando el prescriptor decide intercambiar un medicamento por otro con la misma intención terapéutica;</p> <p>Sustitución (automática), que es la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable a nivel de farmacia sin consultar al prescriptor " (EMA, 2019)</p>	No <sup>a</sup>

Tabla 5. Definiciones de intercambiabilidad de las principales agencias reguladoras de países de alta vigilancia

Localización	Autoridad Reguladora	Posición de la autoridad sanitaria sobre intercambiabilidad	Definición legal	R
Australia	TGA	No hay una definición formal de intercambiabilidad. Sin embargo, las "marcas que pueden ser sustituidas por el farmacéutico" se indican en la Lista de Beneficios Farmacéuticos "marcado con a". El farmacéutico solo puede sustituir los medicamentos marcados con a. (Australian Government, 2019)	No <sup>b</sup>	P
Canadá	Health Canada	El término "intercambiabilidad" a menudo se refiere a la capacidad de que a un paciente se le cambie un medicamento por otro equivalente.	No <sup>c</sup>	P te in

Tabla 5. Definiciones de intercambiabilidad de las principales agencias reguladoras de países de alta vigilancia

Localización	Autoridad Reguladora	Posición de la autoridad sanitaria sobre intercambiabilidad	Definición legal
Canadá	Health Canada	La autorización de un biosimilar no es una declaración de equivalencia con el medicamento biológico de referencia "(Health Canada, 2019)	No <sup>c</sup>

BPCIA: Ley de Innovación y Competencia de Precios de Productos Biológicos, PBAC: Comité Asesor de Beneficios

<sup>a</sup> Las decisiones relativas a la intercambiabilidad corresponden a los órganos de gobierno de los estados miembros

<sup>b</sup> Las decisiones sobre intercambiabilidad son tomadas por el PBAC, un organismo gubernamental encargado de evaluar los medicamentos para reembolso.

<sup>c</sup> Las decisiones sobre intercambiabilidad se toman de acuerdo con las reglas y regulaciones de las provincias y territorios individuales.

A continuación se profundiza las regulaciones, recomendaciones y posicionamientos emitidas por las agencias reguladoras de los países de alta vigilancia sanitaria respecto a la intercambiabilidad. Todo ello, enfocado a productos biológicos para el tratamiento de pacientes con enfermedades autoinmunes.

Es importante resaltar que en el 2009 la OMS desarrolló un conjunto de pautas globales o no específicas de productos biosimilares para ayudar y asegurar que los organismos reguladores nacionales se adhieran a estándares internacionales. Estas pautas capturan los principios básicos que deben considerarse obligatorios para garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los biosimilares. La intercambiabilidad y sustitución de productos biológicos de referencia con productos biológicos biosimilares, fue un tema que se dejó a la decisión de la autoridad reguladora nacional de cada país o región (WHO, 2013).

## **FDA**

La Ley de Innovación y Competencia de Precios de Productos Biológicos (Ley BPCI) de los Estados Unidos modifica la Ley del Servicio de Salud Pública (PHS). La modificación tiene como objetivo crear una vía de otorgamiento de licencias abreviadas en la sección 351 (k) de la Ley PHS para los productos biológicos que demuestran una eficacia y seguridad similares con el producto innovador. La Ley diferencia la aprobación de productos biológicos en dos etapas: (1) con similitud básica con el producto innovador denominado "biosimilar"; (2) requiere una aprobación adicional denominado "biosimilar intercambiable".

En mayo del 2019, la FDA publicó la guía sobre “Consideraciones para Demostrar la Intercambiabilidad con Productos de Referencia” (FDA, 2019). Esta guía contiene los lineamientos para demostrar que un producto biosimilar propuesto es intercambiable con un producto de referencia. La demostración de intercambiabilidad es rigurosa y la FDA exige los datos de seguridad para establecer que el paciente no incurra en ningún riesgo adicional al intercambiar el innovador por el biosimilar (FDA, 2019).

La FDA determina que el producto biológico es intercambiable con el producto de referencia si se demuestra que el producto biológico "es biosimilar al producto de referencia" y "puede esperarse que produzca el mismo resultado clínico que el producto de referencia en un paciente cualquiera" y que "para un producto biológico que se administre más de una vez a un paciente, el riesgo en términos de seguridad o de disminución de la eficacia de la alternancia o el intercambio entre el uso del producto biológico y el producto de referencia no es mayor que el riesgo de utilizar el producto de referencia sin dicha alternancia o intercambio” (FDA, 2019).

Por lo general, en el marco de los lineamientos, cuando el producto se administra por única vez, no se requieren estudios clínicos adicionales. Sin embargo, pueden ser necesarios para respaldar otros elementos de demostración de la intercambiabilidad, los cuales que se describen más adelante.

Para el caso de los productos biológicos administrados más de una vez a un paciente, la FDA espera que las solicitudes incluyan datos de al menos un estudio o estudios de intercambio en una o más condiciones de uso apropiadas. Además, la FDA estipula las siguientes consideraciones para el diseño y análisis de los estudios de intercambio para respaldar una demostración de intercambiabilidad:



- Al menos un estudio de intercambio debería evaluar los cambios de tratamiento que den lugar a dos o más exposiciones alternantes (intervalos de intercambio) del producto intercambiable propuesto respecto al producto de referencia.
- En el caso de los productos biológicos que están destinados a ser administrados por única vez, la FDA espera que no se necesiten estudios de intercambio.
- El criterio de valoración primario debería evaluar el impacto en la farmacocinética (PK) y la farmacodinamia (PD) clínicas (si está disponible). Estos criterios, a diferencia de los de eficacia clínica, suelen ser más sensibles para detectar los cambios en la exposición y/o la actividad.
- Se esperaría que un estudio de intercambio evalúe descriptivamente la inmunogenicidad y seguridad.
- La FDA propone dos tipos de diseño del estudio, el dedicado y el integrado. El dedicado incluye un periodo de introducción de tratamiento con el producto de referencia, seguido de un período de dos brazos. Este periodo puede ser aleatorio con un brazo incorporando el intercambio y el otro que permanece como brazo de no intercambio, en el que solo se recibe el producto de referencia (Figura 10). El integrado es un solo estudio para (1) respaldar la demostración de biosimilitud y (2) evaluar el impacto del intercambio o la alternancia entre el producto de referencia y el producto intercambiable propuesto.
- La población de estudio para los estudios de intercambio debería ser adecuadamente sensible.

- Se debería considerar la posibilidad de elegir una condición de uso para el estudio que respalde la posterior extrapolación de los datos a otras condiciones de uso.
- La elección de una vía de administración más inmunógena, para su uso en estudios de intercambio, puede ayudar a anticipar las consecuencias clínicas.

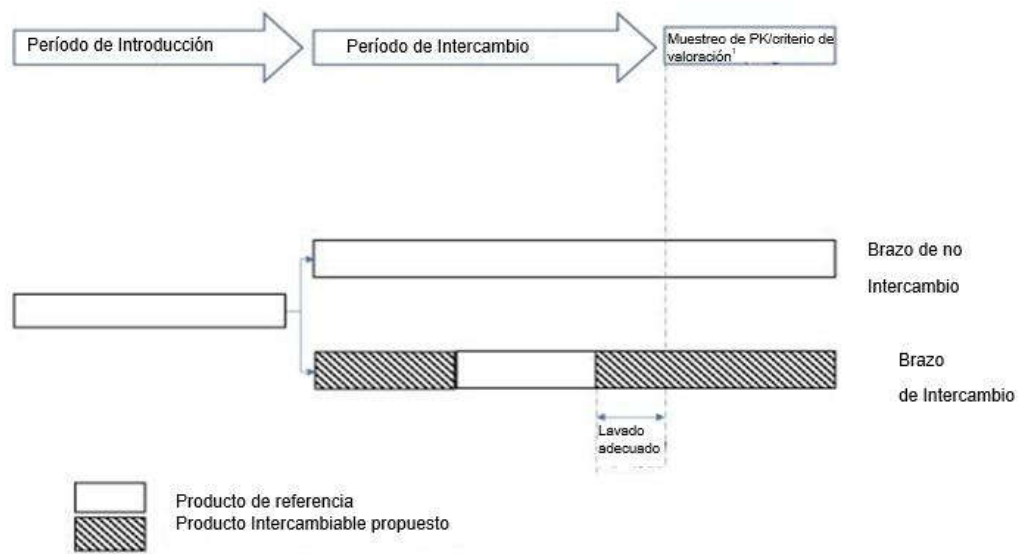


Figura 10. Ejemplo de un Diseño de Estudio de Intercambio. <sup>1</sup> Los parámetros PK apropiados y otros criterios de valoración (por ejemplo, PD) también recogieron y analizaron los intervalos de intercambio anteriores.

(FDA, 2019, p.20)

Otro aspecto a considerar en la demostración de intercambiabilidad es la extrapolación de datos. La FDA indica que, si el producto propuesto cumple con los requisitos legales para el otorgamiento de licencia como producto intercambiable en una condición de uso apropiado, el patrocinador puede solicitar

la licencia de dicho producto para condiciones de uso adicionales presentando una justificación científica.

Finalmente, el comparador a usar en el estudio de intercambio, debe ser un producto de referencia cuyo uso esté licenciado en los Estados Unidos. Sin embargo, si se utilizan datos de un producto comparador no licenciado en los Estados Unidos, el patrocinador deberá proporcionar datos e información adecuada para establecer un "puente" entre este producto comparador y un producto de referencia con licencia. Ello permitirá justificar la pertinencia de los datos obtenidos.

En julio del 2021, la FDA aprobó el primer biológico biosimilar intercambiable. Este producto es conocido como Semglee (insulina giargina- yfgn) del laboratorio Mylan Pharmas INC. La ficha técnica de Semglee indica que es intercambiable con el producto biológico de referencia conocido como Lantus (insulina giargina) del laboratorio Sanofi-Aventis. La insulina giargina está indicada para mejorar el control glucémico en pacientes adultos y pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 y solo en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (FDA, 2021b).

En el comunicado de prensa, la FDA anunció que “La aprobación de estos productos de insulina, puede brindar a los pacientes opciones adicionales seguras, de alta calidad y potencialmente rentables para el tratamiento de la diabetes” (FDA, 2021b). Asimismo, indicó que la aprobación de Semglee se basó en evidencias que mostraron que los productos eran muy similares, no existiendo diferencias clínicamente significativas entre Semglee y Lantus en términos de seguridad, pureza y potencia. Las evidencias también mostraron que se podía esperar que Semglee produzca el mismo resultado clínico que Lantus en cualquier paciente. Además, que los riesgos en términos de seguridad o eficacia disminuida por

cambiar entre Semglee y Lantus no eran mayores que el riesgo de usar Lantus sin dicho cambio” (FDA, 2021c).

Del mismo modo, el 18 de octubre del 2021, la FDA aprobó Cyltezo (adalimumab-adbm), el segundo producto biosimilar intercambiable. El producto de referencia para Cyltezo es Humira® (Elabodaro por Abbvie). Cyltezo es elaborado por Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. y es el primer anticuerpo monoclonal intercambiable. Este biosimilar está aprobado para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis idiopática juvenil poliarticular y psoriasis en placa (FDA, 2021a).

De acuerdo con los lineamientos de la FDA, el producto biosimilar intercambiable se puede sustituir por su producto de referencia a nivel de farmacia sin la intervención del médico que prescribe. Esta es una práctica comúnmente llamada "sustitución a nivel de farmacia" o conocido como "Sustitución automática" sujeto a las leyes de farmacia estatales, que varían según el estado. Por consiguiente, aunque la FDA tiene la autoridad para otorgar una designación de intercambiabilidad, la decisión de implementar realmente la sustitución automática a nivel de farmacia recae en los estados individuales (no existe un mandato federal a nivel de los Estados Unidos) (FDA, 2021b).

Por lo antes expuesto, es importante mencionar que 45 estados de EE. UU han promulgado leyes sobre la sustitución. Estas leyes autorizan a los farmacéuticos a dispensar productos intercambiables proporcionándoles mecanismos legales y requisitos para la sustitución (Figura 11). Sin embargo, los farmacéuticos no pueden dispensar productos biosimilares si el prescriptor ha prohibido cambiar la

prescripción. En este sentido, la mayoría de los estados han promulgado leyes que exigen que el prescriptor sea notificado de un cambio de medicamento. Solo el estado de Kansas- no requiere que la FDA haya designado un producto como intercambiable antes de permitir la sustitución automática. Los estados que incluyen Alabama, Arkansas, Maine, Mississippi, Oklahoma y el Distrito de Columbia no han aprobado ningún proyecto de ley sobre sustitución de biosimilares (Fox, 2018; NCSL, 2015).

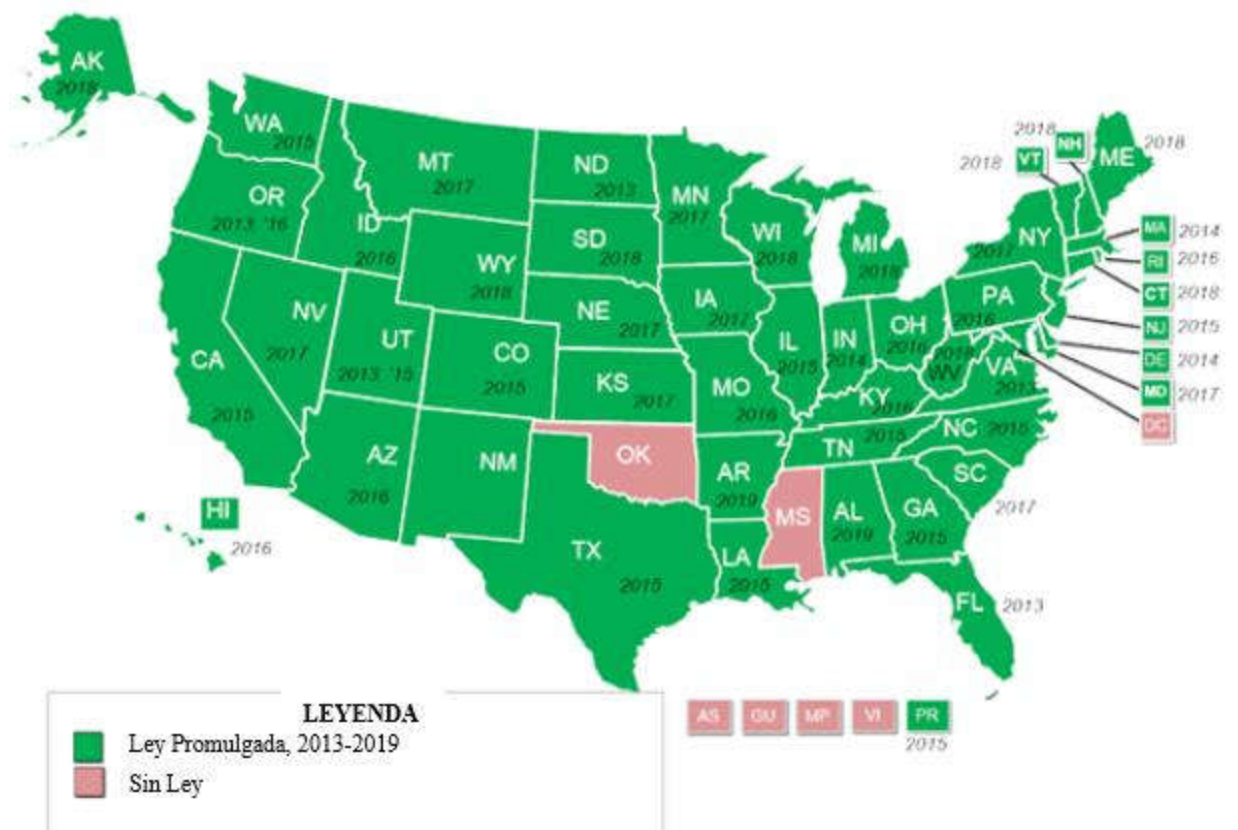


Figura 11. Mapa Mostrando la Legislación de Productos Biológicos y Sustitución de Biosimilares en Estados Unidos, 2013-2019.

(Fox, 2018; NCSL, 2015, p.2)

Las disposiciones de la legislación estatal mostradas en la Figura 11 varían de acuerdo al estado, pero hay varias características y requisitos que se incluyen con frecuencia en la mayoría de ellos (Tabla 6).

Por otra parte, respecto a los organismos internacionales presentes en Estados Unidos, la Organización de la Industria de Biotecnología (BIO) respalda las regulaciones de la FDA y sus estados para garantizar la seguridad del paciente y el acceso a biosimilares rentables y de alta calidad. El requisito para la sustitución de biosimilares está resumido por la BIO en 5 principios (BIO, 2014):

- 1) La sustitución debe ocurrir solo cuando la FDA haya aprobado el producto biológico como "intercambiable".
- 2) El médico que prescribe tiene la autoridad para tomar decisiones y puede prevenir la sustitución de biosimilares de acuerdo a los intereses del paciente.
- 3) El farmacéutico debe informar al médico prescriptor en caso de sustitución.
- 4) Se debe notificar al paciente o al representante autorizado del paciente en caso de sustitución.
- 5) Los médicos prescriptores y el farmacéutico deben mantener registros de la sustitución.

Por otro lado, más adelante se muestra los posicionamientos de las sociedades médicas respecto a la sustitución (Tabla 9).

Tabla 6. Aspectos en común de las legislaciones de sustitución en diferentes estados de los EE.UU

Aspectos	Requisitos
Aprobación de la FDA	Cualquier producto biológico que se esté considerando para sustitución, primero "intercambiable" por la FDA.
El prescriptor	El prescriptor puede evitar la sustitución indicando "dispensar como está escrito" o "marcar como no intercambiable".
"Notificación" vs "Comunicación"	En los proyectos de ley del 2015, el lenguaje se ha ajustado para decir "comunicarse y anotación en un registro que puede ser accesible electrónicamente por el prescriptor". (Esto y comparar la experiencia del paciente, pero no retrasa la transacción).
Paciente	Se debe notificar al paciente que se ha realizado un cambio o sustitución. Esta disposición aplica en 20 estados. En algunos casos, la ley estatal requiere el consentimiento del paciente antes de la sustitución.
Registros	El farmacéutico y el médico deben conservar los registros de los medicamentos biológicos durante un período (dos o tres años).
Listas web	El estado debe mantener una lista pública de productos intercambiables aprobados por la FDA.

(NCSL, 2015, p.2)

## **EMA**

Esta agencia fue el primer organismo regulador en establecer los lineamientos para regular a los biosimilares. Los biosimilares se comercializan en la Unión Europea (UE) desde el 2006. El primer biosimilar aprobado fue Omnitrope (Somatropina) (EMA, 2021).

Los productos biosimilares se aprueban luego de demostrar similitud en términos de calidad, eficacia y seguridad en comparación con el producto biológico de referencia. La EMA no tiene la autoridad para designar un biosimilar como "intercambiable" a diferencia de la FDA. Por lo tanto, esta agencia no evalúa la intercambiabilidad de un biosimilar. Las decisiones sobre la intercambiabilidad de biosimilares y productos innovadores recaen en los estados miembros de la UE, en los cuales reside la responsabilidad de las decisiones sobre sus políticas de salud local (EMA, 2021).

Asimismo, la EMA no tiene una posición explícita sobre el cambio y sustitución automática, ya que lo asume como una cuestión de práctica de prescripción, cuya regulación está más allá de su mandato.

La mayoría de los estados miembros de la UE que tienen posiciones sobre el cambio / sustitución automática, dejan las decisiones de tratamiento en manos del médico que prescribe (Ebbers & Schellekens, 2019). No existe una posición oficial sobre la intercambiabilidad de un biosimilar a nivel de la UE. Sin embargo, muchos estados miembros apoyan el cambio de un producto innovador por su biosimilar bajo supervisión médica (Kurki et al., 2017). En la práctica, la intercambiabilidad en la UE tiene un significado diferente en relación con los Estados Unidos. En la



UE la intercambiabilidad no es sinónimo de sustitución automática y, en cambio, involucra al prescriptor (Afzali et al., 2021).

Por tanto, a diferencia de la FDA, el término europeo de intercambiabilidad no es un término legal, sino científico y médico. Por el momento, no hay planes a nivel de la UE para introducir nuevos requisitos legales o reglamentarios para los estudios de intercambiabilidad (Ingrasciotta et al., 2018).

La Figura 12 muestra una representación de los estados de la UE y sus legislaciones sobre sustitución automática.

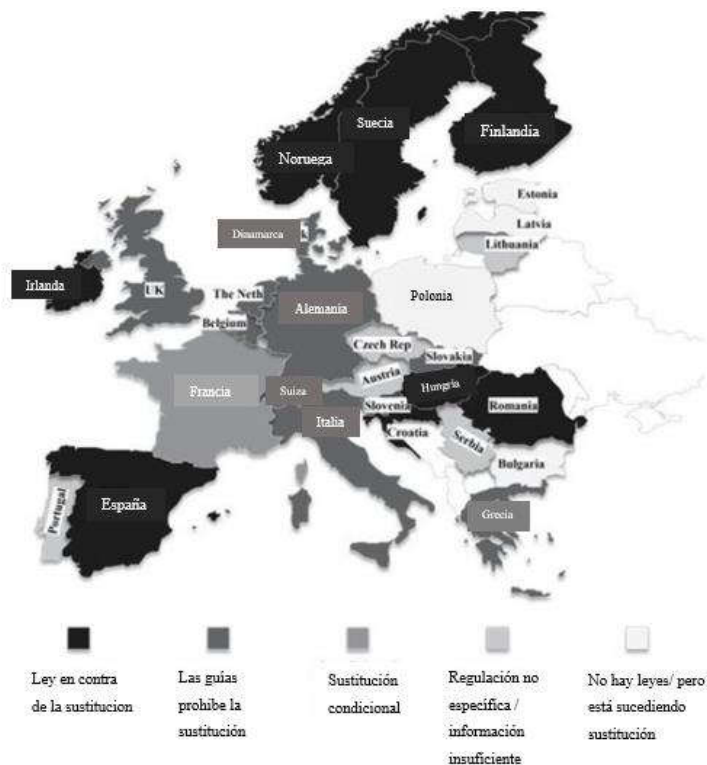


Figura 12. Legislaciones sobre sustitución automática en los estados de la UE.

(Phani Kishore Thimmaraju, BPharm; R Rakshambikai, PhD; Raheem Farista, MPharm; Karthaveerya Juluru, 2015, p.5).

La mayoría de los estados miembros de la UE no permiten la sustitución automática en este momento, pero sí permiten el cambio por el médico prescriptor.

Varias autoridades de los estados miembros, incluida la Junta Holandesa de Evaluación de Medicamentos (MEB), la Agencia Finlandesa de Medicamentos Fimea, Healthcare Improvement de Escocia, la Autoridad Reguladora de Productos Sanitarios de Irlanda y el Instituto Paul Ehrlich en Alemania, ya han tomado posiciones nacionales para respaldar la intercambiabilidad de biosimilares con un seguimiento clínico adecuado, dejando la decisión al médico prescriptor (Gámez-belmonte et al., 2018).

En el Reino Unido, la Asociación Británica de Biosimilares recomienda cambiar a productos biosimilares menos costosos a nivel de prescriptor, si hay evidencia científica, pero no recomienda la sustitución a nivel de farmacia. Se recomiendan normativas similares sobre el intercambio de biosimilares en Noruega (Agencia Noruega de Medicamentos, NoMA), pero no se permitía la sustitución automática. Sin embargo, en el 2017, la NoMA propuso una enmienda en su Ley de Farmacia para incluir la sustitución automática (Rathore et al., 2021).

La Junta de Evaluación de Medicamentos de los Países Bajos fomenta la prescripción de biosimilares para pacientes nuevos, pero el intercambio entre biológicos de referencia y biosimilares o entre biosimilares debe ser decidido por los médicos con la participación del farmacéutico y el paciente. Además, se requiere un seguimiento clínico adecuado. Para fomentar el uso de biosimilares, Francia fue el primer país europeo que permitió explícitamente la sustitución de biosimilares. Los farmacéuticos de Francia pueden sustituir los biológicos de referencia prescritos por un biosimilar en determinadas condiciones, como el comienzo de un

ciclo de tratamiento y solo cuando el prescriptor no lo haya marcado como "no sustituible" (Rathore et al., 2021).

Por su parte, Polonia no tiene regulaciones específicas contra la sustitución de biosimilares, por lo que la sustitución ocurre en la práctica (Phani Kishore Thimmaraju, BPharm; R Rakshambikai, PhD; Raheem Farista, MPharm; Karthaveerya Juluru, 2015).

### **Australia**

En Australia, los medicamentos están aprobados por la Administración de Productos Terapéuticos (TGA), la cual no define ni evalúa la intercambiabilidad. La TGA cede la evaluación al Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos (PBAC). El PBAC es un organismo designado por el gobierno, que se encarga de recomendar medicamentos para reembolso y emitir políticas relacionadas con la adsorción de biosimilares. El PBAC no usa específicamente el término "intercambiabilidad". Los medicamentos respaldados por el PBAC son incluidos en el Esquema de Beneficios Farmacéuticos (PBS) (Australia, 2021; O'Callaghan et al., 2019).

Los biosimilares que han sido "marcados" por el PBAC pueden ser sustituidos por un producto biológico de referencia (o viceversa) a nivel de farmacia en consulta con el paciente (Tabla 7), pues se consideran equivalentes de marca. Sin embargo, incluso si se ha marcado un biosimilar, el prescriptor puede indicar que "no se permite la sustitución". Los prescriptores conservan, en consulta con su paciente, la elección de qué producto biológico recetar (Australia, 2021). En tales circunstancias, el farmacéutico debe dispensar el medicamento recetado o está

legalmente obligado a comunicarse con el prescriptor. Sin embargo, se puede tener situaciones en las que se dispensen biosimilares, por ejemplo, cuando el innovador no está disponible. El patrocinador de un biosimilar marcado propuesto debe proporcionar datos de intercambio. Además de revisar los datos del cambio, el PBAC evalúa la practicidad del cambio a nivel de farmacia (Afzali et al., 2021). La política del gobierno australiano también sigue el camino de los países europeos. Es decir, respalda el uso de biosimilares para pacientes nuevos o sin tratamiento previo cuando corresponda, con los derechos de intercambio asignados a los médicos.

Tabla 7. Productos Biosimilares Subvencionados en el Régimen de Beneficios Farmacéuticos (PBC)

Ingrediente Activo	Producto de Referencia	Producto Biosimilar
Infliximab	Remicade® (Janssen-Cilag)	Inflectra® (Pfizer) Renflexis® (Samsung)
Etanercept	Enbrel® (Pfizer)	Brenzys® (Samsung Bioepis)
Adalimumab	Humira® (Abbvie)	Amgevita® (Amgen) Hadlima® (Samsung Bioepis) Hyrimoz® (Sandoz) Idacio® (Fresenius Kabi)
Rituximab	MabThera® (Roche)	Riximyo® (Sandoz) Truxima® (Celltrion)

(Australia, 2021)

Por su parte, la Sociedad Farmacéutica Australiana aconseja que los farmacéuticos "se esfuercen por ser coherentes" en la selección de la marca para los pacientes en tratamiento a largo plazo. Finalmente, recomiendan que el paciente debe estar de acuerdo con cualquier decisión de sustitución. Los pacientes que deseen permanecer con la marca de referencia no tienen que pagar tarifas adicionales (O'Callaghan et al., 2019).

### **Canadá**

En Canadá, la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH) está implementando políticas para aumentar la adopción de biosimilares (como políticas de reembolso). En Columbia Británica, los pacientes que reciben productos biológicos de referencia para indicaciones reumatológicas o diabetes pueden cambiarse a un biosimilar a través del programa "Pharma Care" financiado con fondos públicos. Se han aprobado programas similares para cambiar a los pacientes a biosimilares en Alberta y Ontario. Sin embargo, la ley canadiense respalda un enfoque individualizado basado en el paciente, y los médicos deben contar con el consentimiento de los pacientes para realizar el cambio (Murdoch & Caulfield, 2020; Rathore et al., 2021).

Como se ha visto cada agencia reguladora de los países de alta vigilancia sanitaria tiene un manejo diferenciado sobre el intercambio de productos biológicos. Así, la Figura 13 resume e ilustra la postura de los diversos países sobre la intercambiabilidad.



Tabla 8. Perspectiva global sobre intercambiabilidad y sustitución de biosimilares

Región	Directrices sobre biosimilares e intercambiabilidad	Enfoque sobre el cambio y la sustitución
Europa	La EMA cuenta con lineamientos sobre biosimilares, pero no proporciona ninguna orientación sobre intercambiabilidad y el cambio.	Muchos países de la UE como Alemania, Reino Unido e Italia solo permiten el cambio dirigido por el prescriptor. Países como Noruega y Francia permiten la sustitución automática en circunstancias específicas.
Norteamérica	EE. UU. – La FDA tiene Directrices de intercambiabilidad y biosimilares en vigor. Canada: existen directrices sobre biosimilares.	Muchos estados de los EE. UU aprobaron un proyecto de ley para la sustitución de productos intercambiables dirigida a nivel de farmacia, pero con comunicación con el paciente y el prescriptor. Canada promueve el intercambio dirigido por médicos.
Australia	Directrices sobre biosimilares implementadas. Sin directriz sobre intercambiabilidad.	Se promueve el intercambio dirigido por el médico. Se permite la sustitución automática de biosimilares marcados.

(Rathore et al., 2021, p.3)

Por otro lado, diferentes sociedades profesionales en EE. UU. y Europa abogan por el cambio dirigido por el prescriptor. Las posiciones sobre la sustitución de biosimilares de estas sociedades se han resumido en la Tabla 9. La mayoría de las organizaciones profesionales apoyan que la decisión de sustituir los medicamentos solo debe tomarla el médico prescriptor, ya que tiene la experiencia clínica, el conocimiento de la enfermedad y el acceso a datos relevantes específicos del paciente para tomar decisiones informadas.

Tabla 9. Declaración de posición de diferentes sociedades profesionales sobre la sustitución de biosimilares en EE.UU y Europa

Sociedad	Declaración de Posición
ACR	La decisión de sustituir un producto biosimilar por el de referencia debe tomarla únicamente el prescriptor.
AAD	El médico prescriptor debe otorgar permiso explícito al farmacéutico para que se pueda utilizar un biosimilar como sustituto del producto biológico original.
ASCO	La elección del médico debe limitarse a la elección de productos biológicos en el mejor interés de los pacientes.
ESMO	Se permite el intercambio si el médico conoce bien el producto y se informa a los pacientes sobre el mismo.

(Rathore et al., 2021, p.5)



Tabla 9. Declaración de posición de diferentes sociedades profesionales sobre la sustitución de biosimilares en EE.UU y Europa (Continuación)

Sociedad	Declaración de Posición
EULAR	El cambio debe ser una decisión compartida entre el prescriptor y el paciente. El cambio no debe realizarse en contra de la decisión del paciente solo para reducir el costo.
ECCO	El intercambio debe realizarse después de una discusión entre médicos, enfermeras, farmacéuticos y pacientes, y según la recomendación nacional.
ESPGAN	No se recomiendan intercambios múltiples (> 1 cambio) entre biosimilares y medicamento de referencia en niños. Los médicos deben mantener registros de todos los medicamentos biológicos administrados.
IDF Europe	Los pacientes bien tratados con una insulina no deben cambiarse a otra formulación de insulina, sin una buena razón clínica y evidencia de intercambiabilidad. Se debe considerar la preferencia de la persona en la elección de insulinas biosimilares.
BSG	El prescriptor debe discutir con los pacientes antes del intercambio y explicar el motivo y los beneficios del cambio.
NRAS	La sustitución solo debe realizarse bajo la supervisión directa y el consentimiento del profesional sanitario tratante y del paciente.

(Rathore et al., 2021, p.5)

Tabla 9. Declaración de posición de diferentes sociedades profesionales sobre la sustitución de biosimilares en EE.UU y Europa (Continuación)

Sociedad	Declaración de Posición
SEPD	El médico debe interactuar claramente con el paciente antes de usar biosimilar.
Portuguese Psoriasis	La decisión de sustitución por un producto biosimilar solo debe tomarla el médico prescriptor y la sustitución automática se opone firmemente.
SER	La sustitución es una decisión médica que debe tomar el médico prescriptor con el consentimiento del paciente.
SIR, SIDeMaS, & IG-IBD	El intercambio debe ser responsabilidad del médico prescriptor según las características de los pacientes.

(Rathore et al., 2021, p.5)

Abreviaciones: ACR- Colegio Americano de Reumatología, AAD- Academia Americana de Dermatología, ASCO- Sociedad Americana de Oncología, ESMO- Sociedad Europea de Oncología Médica, EULAR- Liga Europea contra el Reumatismo, ECCO- Organización Europea de Crohn y Colitis, ESPGHAN- Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición, IDF- Federación Internacional de Diabetes, BSG- Sociedad Británica de Gastroenterología, NRAS- Sociedad Nacional de Artritis Reumatoide, SEPD- Sociedad Española de Gastroenterología, SER- Sociedad Española de Reumatología, SIR- Sociedad Italiana de Reumatología, SIDeMaST- Sociedad Italiana de Dermatología, IG-IBD- Grupo Italiano de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

**Regulaciones, recomendaciones y posicionamientos sobre intercambiabilidad de biológicos de referencia a biosimilares o viceversa a nivel regional, incluyendo Argentina, Brazil, Chile, Colombia, México, y Perú.**

Las autoridades reguladoras de América Latina (LA) han comenzado a establecer vías definidas y estandarizadas para la aprobación de productos biosimilares. Los tres mercados de fabricación de biológicos más destacados en LA son Argentina, Brasil y México. Entre ellos, Brasil está a la vanguardia debido a su tamaño de mercado (Rathore & Bhargava, 2021).

Estos tres países tienen el mayor número de productos biosimilares aprobados (Figura 14), siendo un total de 44. En la comunidad andina de naciones (que incluye a Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú) se han aprobado 14 biosimilares. Por otro lado, en el bloque comercial MERCOSUR (que incluye a Chile, Paraguay, Uruguay y Venezuela) se han aprobado 18 (Rathore & Bhargava, 2021).

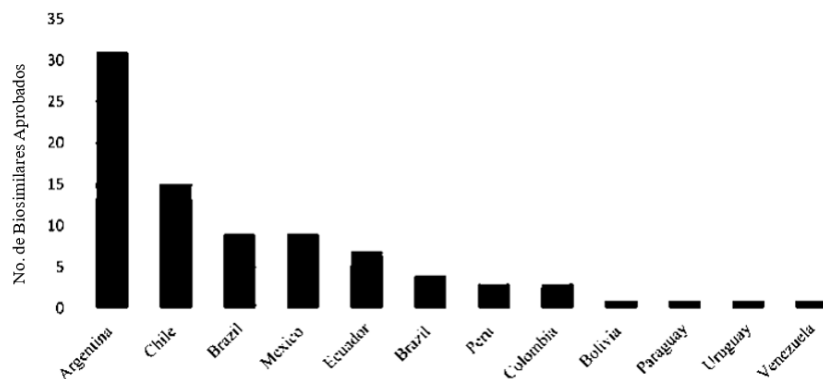


Figura 14. Estatus de número de biosimilares aprobados en América Latina (Hasta junio 2019). (Rathore & Bhargava, 2021, p.202)

A continuación se describen las principales regulaciones, recomendaciones y posicionamientos en los países de la región respecto a la intercambiabilidad. Ello

enfocado en productos biológicos para tratamiento de pacientes con enfermedades autoinmunes:

## **Argentina**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) es el organismo regulador para la aprobación de medicamentos en Argentina. En 2008, ANMAT emitió la Disposición N°7729/2011 para biosimilares estableciendo los requisitos y lineamientos para su registro. Según las directrices de la ANMAT, el producto biosimilar se define como un “medicamento que, mediante estudios de similitud, ha demostrado ser similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto biológico tomado como referencia que ya ha sido autorizado por la autoridad sanitaria”. Los puntos principales de las directrices se resumen a continuación (ANMAT, 2021):

1. El registro de un producto biosimilar requiere la presentación de un expediente abreviado y solo los productos biológicos que contienen proteínas bien caracterizadas califican para el registro.
2. El ejercicio de comparabilidad, estará acompañado de estudios preclínicos y clínicos.
4. No hay definiciones específicas sobre intercambiabilidad.
5. Se debe garantizar un sistema de farmacovigilancia post comercialización.

Respecto a posicionamientos sobre la intercambiabilidad, el Consenso de Expertos de la Sociedad Latinamericana de Psoriasis en Argentina (Raimondo et al., 2018),

publicó su posicionamiento respecto al uso de biosimilares y la sustitución. Concluyen que “Mientras no exista información clara acerca del impacto de intercambiar medicamentos biológicos, se desaconseja hacerlo. De no tener otra opción la decisión de realizar el intercambio debe ser consensuada entre el médico tratante, el paciente y el sistema de salud”.

Además, en la mencionada publicación, esta sociedad argumenta que la intercambiabilidad de los biosimilares dificultará la farmacovigilancia.

Por su lado, la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME), publicó su posicionamiento respecto a los productos biosimilares. Se destacan dos aspectos (CAEME, 2019):

- La decisión terapéutica debe realizarse bajo la guía del médico tratante. Se debe asegurar que un intercambio en la prescripción entre este tipo de medicamentos, se realice en el contexto clínico según los antecedentes patológicos de cada paciente, y con el consentimiento de este.
- La aprobación del registro de un biosimilar no implica necesariamente posibilidad de intercambiabilidad y/o sustitución automática.

## **Brazil**

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) publicó las directrices sobre biosimilares (Resolución No. 55/2010) en el 2010 para fomentar el desarrollo de biosimilares y biológicos. ANVISA no utiliza el término “biosimilar” en su resolución, su definición se fusiona con el término “producto biológico”, que se

define como el medicamento biológico no nuevo o conocido que contiene una molécula con actividad biológica conocida, ya registrada en Brasil. El medicamento biológico de referencia o innovador recibe el nombre de “nuevo medicamento biológico”, y el producto de referencia “producto biológico comparador” es un producto biológico que ya ha sido registrado en Brazil sobre la base de un expediente completo y ya ha sido comercializado (Paola Karp, Matías Gatto, María Victoria Batto, 2021). Las pautas se alinean bien con las regulaciones de la OMS. Existen algunas similitudes entre las guías brasileñas y las de la OMS. Entre ellas, que el uso de un producto biológico de referencia debe estar basado en un período adecuado de uso en el mercado. Además, que debe haber la suficiente información científica que garantice la calidad, eficacia y seguridad, así como la necesidad de una farmacovigilancia específica. Brasil ha introducido dos vías reguladoras para biosimilares que incluyen una vía comparativa y una vía individual. Según la vía individual, un solicitante presentará un expediente reducido que requiere datos comparativos solo de ensayos preclínicos y estudios confirmatorios de fase 3. No es necesario comparar los datos de los estudios de fase 1 (Rathore & Bhargava, 2021).

La intercambiabilidad no está definida ni regulada, se considera una cuestión de práctica clínica y hay evidencia que se cumpla (Soiza et al., 2018).

## **Chile**

En 2011, la Agencia Nacional de Medicamentos de Chile (ANAMED) anunció la guía para la evaluación de biosimilares en Chile. El Ministerio de Salud emitió la

Norma Técnica N ° 170 en 2014 que fue aprobada mediante Exento N ° 945 el mismo año y que contiene el reglamento para la vía de registro de productos biotecnológicos biosimilares. Según esta norma, el proceso de aprobación de biosimilares se basa en un procedimiento independiente que incluye la presentación de datos de ensayos clínicos y preclínicos. Los puntos clave de la directriz se resumen a continuación (Ministerio de Salud de Chile, 2014):

1. Se debe presentar el expediente de calidad completo, seguido de una evaluación comparativa no clínica y clínica de eficacia, seguridad e inmunogenicidad.
2. La intercambiabilidad de biosimilares debe realizarse por decisión del médico quién evaluará los riesgos y beneficios e informará al paciente sobre los mismos. Los pacientes deben estar en conocimiento de la sustitución de sus medicamentos biotecnológicos.
3. La intercambiabilidad o sustitución debe realizarse mediante un proceso escalonado, procedimentado y bajo estricta supervisión médica.
4. Se debe contar con Planes de Gestión de Riesgos (PGR).

Finalmente, de acuerdo con Stojanova (2020) en el caso de los productos biológicos no se permite la sustitución automática. Esto debido a que la evidencia que la apoya es escasa y solo se ha relacionado con algunos productos específicos, como es el caso de los inhibidores de factor de necrosis tumoral y la hormona del crecimiento (Stojanova et al., 2020).

## Colombia

En 2013, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia) publicó una nueva directriz para productos biológicos, que incluye “productos bioterapéuticos similares”. Los decretos emitidos tienen como objetivo facilitar el registro de productos bioterapéuticos similares en Colombia a través de una vía abreviada. Sin embargo, el decreto ha sido condenado tanto por EE. UU como por la UE. Ello debido a que tanto la salud como la seguridad están en riesgo ya que las regulaciones de este país permiten considerar el registro de un biosimilar únicamente mediante prueba de similitud basada en estudios analíticos, incluso si los datos de los ensayos clínicos no están disponibles o aún no se han enviado.

La nueva estructura legal para la aprobación de productos biológicos en Colombia incluye la evaluación farmacológica y se divide en cuatro grupos de evaluación que evalúan simultáneamente las presentaciones en cuanto a seguridad y eficacia, calidad y proceso, farmacovigilancia y control de calidad (INVIMA, 2014). Además, según el Decreto 1782, INVIMA ha creado tres rutas diferentes para la autorización de productos biológicos (Tabla 10).

Tabla 10. Tres rutas diferentes para la regulación de biológicos en Colombia.

N°	Ruta	Descripción
1	Dossier completo	Este enfoque es para nuevos biológicos e incluye cinco módulos de evaluación: 1. Administrativo; 2. Resumen; 3. Calidad; 4. No clínico y 5. Clínico.



Tabla 10. Tres rutas diferentes para la regulación de biológicos en Colombia  
(Continuación)

N°	Ruta	Descripción
2	Enfoque de comparabilidad	Aplicable a medicamentos no son nuevos, pero que aún no se conocen lo suficiente. Incluye la demostración de comparabilidad de estudios clínicos y no clínicos entre biosimilares y su producto de referencia.
3	Enfoque de comparabilidad abreviado	Este enfoque requiere datos de PK y PD para un biosimilar que tiene un producto de referencia suficientemente caracterizado.

(INVIMA, 2014)

La norma colombiana no incluye aspectos sobre el manejo de la intercambiabilidad de productos biológicos y la sustitución.

### **México**

La Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) es el principal organismo regulador en México para la aprobación de medicamentos. En 2011, la COFEPRIS reformó y publicó los lineamientos (Artículo 222 bis de la Ley de Salud de México) para los medicamentos biotecnológicos biocomparables (biosimilares) en el Diario Oficial de la Federación del Gobierno de México, el cual entró en vigor a partir de 2012. En 2013, la COFEPRIS emitió una nueva Norma Oficial Mexicana (NOM) que entró en vigor en 2015, dirigido principalmente a los biosimilares para incluir los requisitos de las pruebas de intercambiabilidad y

biocomparabilidad. La Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014 “Sobre Productos Biológicos” estableció lineamientos para la generación de protocolos clínicos, sistema de gestión de calidad, farmacovigilancia, biocomparabilidad y establecimiento de productos de referencia (Rathore & Bhargava, 2021).

Los requisitos esenciales de presentación de expedientes para biocomparables son los datos de ensayos clínicos y preclínicos, los certificados de buenas prácticas de manufactura (GMP), los métodos analíticos, los resúmenes, la licencia de fabricación, la información de prescripción, la etiqueta y un programa de farmacovigilancia. Aparte de esto, el fabricante biocomparable debe presentar estudios *in vitro* / estudios no clínicos comparativos, informes de las pruebas de farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) comparativas, y una prueba clínica comparativa de eficacia y seguridad para mostrar la similitud entre el biosimilar y el producto biológico de referencia (Rathore & Bhargava, 2021).

En lo que respecta a los posicionamientos, la Academia Mexicana de Dermatología publicó su postura respecto a los biosimilares para la Psoriasis, luego de realizar una revisión sistemática. Así, sus principales conclusiones fueron (García-Hidalgo et al., 2020):

- Los biosimilares no deben considerarse como intercambiables. En psoriasis hay evidencia limitada de la seguridad y eficacia, por lo que no sería correcto aceptar la práctica de sustitución del medicamento.
- No debe cambiarse a un paciente estable a un biosimilar solamente por razones económicas. Para pacientes nuevos con terapia biológica, la decisión debe basarse en una evaluación individual riesgo/beneficio.

## **Perú**

La Dirección de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) es la autoridad reguladora para la aprobación de medicamentos en el Perú. La regulación peruana sigue los estándares aceptados internacionalmente como se establece en las recomendaciones de la OMS, la FDA y la EMA. En el 2016, se publicaron las normativas Decreto Supremo 011-2016-SA y 013-2016-SA para regular los productos biológicos de referencia y biosimilares, respectivamente (DIGEMID, 2016).

De acuerdo al decreto 013-2016-SA se debe presentar un expediente completo de calidad que incluya el ejercicio de comparabilidad entre el Producto Bioterapéutico Similar y el Producto Biológico de Referencia. Asimismo, se debe presentar estudios preclínicos, y estudios clínicos conteniendo estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, farmacocinéticos/farmacodinámicos confirmatorios, eficacia, seguridad e inmunogenicidad.

Hasta el 01 febrero del 2022, se han aprobado 7 biosimilares en total para el tratamiento de enfermedades autoinmunes en el Perú (Tabla 11). Estos biosimilares también cuentan con la aprobación de FDA y EMA. Además, hasta esa misma fecha, se han presentado 4 solicitudes para nuevos productos biosimilares. Estos productos ya cuentan con aprobación de agencias de países de alta vigilancia sanitaria, según se muestra en el Anexo 1.

Tabla 11. Biosimilares para Enfermedades Autoinmunes Aprobados en el Perú

Sustancia Activa	Producto de Referencia	Producto Biosimilar	Licenciante	Aprobación FDA/ EMA	Fecha Aprobación
Adalimumab	Humira	Amgevita	Amgen	FDA- Set 2016 EMA- Mar 2017	Agosto 2020
		Abrilada	Pfizer	FDA- Nov 2029	Febrero 2022
Infliximab	Remicade	Flixceli	Celltrion	FDA- Abr 2016* EMA- Set 2013*	Setiembre 2017
		Ixifi	Pfizer	FDA- Dic 2017	Setiembre 2021
Rituximab	Mabthera	Truxima	Celltrion	FDA- Nov 2018 EMA- Feb 2017	Junio 2019
		Rixathon	Sandoz	EMA-Jun 2017	Agosto 2021
Etanercept	Enbrel	Erelzi	Sandoz	FDA- Ago 2016 / EMA-Jun 2017	Diciembre 2021

\*Aprobado con el nombre de Inflectra.

(DIGEMID, 2022)

En los decretos publicados no se hace referencia al concepto de intercambiabilidad, “switching” o sustitución automática. Sin embargo, DIGEMID se pronunció al respecto y emitió los Oficios N° 175-2018-DIGEMID y N° 1190-2018-DIGEMID donde señaló lo siguiente:

- La intercambiabilidad y sustitución terapéutica de medicamentos biológicos no debe hacerse de forma automática y menos bajo criterios puramente económicos.
- La intercambiabilidad entre un producto biológico de referencia “innovador” y un “biosimilar” requiere de un marco legal específico y una demostración científica apropiada por el fabricante.
- La OMS no ha elaborado propuestas y directrices de intercambiabilidad para medicamentos biológicos.
- No hay evidencia de que alguna agencia sanitaria de referencia haya aprobado un producto biológico “biosimilar” y lo haya declarado explícitamente como “intercambiable”.
- En la práctica clínica, de darse la “intercambiabilidad” entre un producto biológico “innovador” y un “biosimilar” o viceversa, debería llevarse a cabo bajo evaluación de todos los riesgos potenciales como: prescripción, seguimiento y responsabilidad de un profesional médico altamente calificado.

Debido a que no se cuenta con regulaciones sobre intercambiabilidad de biológicos, asimismo, la autoridad reguladora ni el Ministerio de la Salud no han emitido pronunciamiento respecto al manejo del cambio y sustitución, a la fecha se evidencia una preferencia de compra y uso por los biosimilares a nivel público. Por ejemplo, Flixceli® (Infliximab) desde su aprobación en el 2017 ha venido ganando los procesos de contrataciones con el Estado en Essalud y Saludpol reemplazando al producto biológico de referencia REMICADE®. En ambos casos, el factor

predominante para el otorgamiento de la buena pro a favor del biosimilar fue el precio del producto, observándose un descuento del 41 % (SEACE, 2021a). Por lo cual, los pacientes asegurados en tales Instituciones vienen recibiendo el biosimilar como única terapia disponible. Desde el 2017 no se observa compra de REMICADE®.

Similar comportamiento se observa con el biosimilar de adalimumab Amgevita®, el cual muestra un descuento del 36% respecto al producto de referencia (SEACE, 2021c). Del mismo modo, desde la aprobación de Bisintex® (Trastuzumab) finales del 2019, el Seguro Social de Salud viene comprando el biosimilar. En el caso de la Policía Nacional del Perú el biosimilar Kanjinti® es el que está siendo adquirido desde enero 2021. Por su parte, el Ejército del Perú ha comprado Herzuma®. En todos los casos, al 2021 se evidencia un descuento que oscila entre 49% y 65% comparado con el precio del biológico de referencia (Herceptin®), este solo registra contratación con el Estado hasta el 2019, año que coincide con la aprobación de los primeros biosimilares de trastuzumab en el Perú (SEACE, 2021b).

Por otra parte, las sociedades como la Sociedad Peruana de Inmunología (SPI), han publicado su posición sobre la intercambiabilidad entre productos biológicos. Sus principales conclusiones fueron (SPI, 2019):

- Los medicamentos biosimilares no pueden considerarse sustitutos simples hasta que se confirmen datos actualizados y preliminares.
- La sustitución no puede ser automática y debe dejarse al médico tratante la responsabilidad de elegir si debe sustituir un medicamento biológico o no.

Otros profesionales de la salud y/o los pagadores de la atención médica no pueden cambiar la receta o imponer la sustitución automática.

- El médico no debería hacer una sustitución sin que el paciente esté informado completa y claramente. Además, el médico deberá solicitar al paciente que firme un consentimiento informado.
- La vigilancia de seguridad e inmunogenicidad posterior a la comercialización debe diferenciar claramente los biosimilares del medicamento biológico de referencia.

Por su lado, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI, publicó un dictamen de recomendación de evaluación de la “Eficacia y seguridad de la continuación del tratamiento con un medicamento biosimilar en pacientes que reciben Infliximab en condiciones de uso aprobadas en el peticitorio farmacológico de Essalud”. El objetivo de este dictamen fue sintetizar la mejor evidencia disponible con respecto a la intercambiabilidad hacia un medicamento biosimilar en pacientes que han iniciado tratamiento con Remicade® (biológico de referencia) en las condiciones aprobadas en el Peticitorio (IETSI, 2018).

El reporte del IETSI, muestra evidencia primaria respecto a la eficacia y seguridad del cambio de tratamiento a un biosimilar en pacientes que reciben Infliximab en cuatro de las seis condiciones de uso aprobadas en el Peticitorio Farmacológico de EsSalud. Asimismo, el IETSI reporta que no existen estudios clínicos de intercambiabilidad de algunos biosimilares de infliximab. Además, comparte las inquietudes de los médicos especialistas con el uso de infliximab de referencia, así

como, las propuestas de diseño de un estudio clínico para una mejor evidencia científica.

Como recomendación final de este dictamen, el IETSI concluye lo siguiente:

“Dada la diferencia substancial de los costos entre el producto biológico de referencia y el producto biológico biosimilar, y el no reporte de diferencias en materia de eficacia y seguridad entre los grupos de intercambio y los de mantención en los estudios controlados incluidos en nuestra revisión; no existe evidencia para no recomendar la intercambiabilidad. Ergo, la continuación del tratamiento con un biosimilar de los evaluados en el presente dictamen en pacientes que reciben el infliximab de referencia para las condiciones de uso aprobadas en EsSalud sería una práctica válida, confiable y costo-oportuna en el actual contexto”(IETSI, 2018).

La Tabla 12 resume la situación actual sobre la intercambiabilidad en los países de la región incluyendo a Perú. Como se puede evidenciar la mayoría de los países confían en la decisión tomada por los prescriptores (Kang et al., 2021).

De acuerdo con la publicación de Rathore et al., México, Brazil y Colombia se clasifican como países sin sustitución, en cambio Perú está clasificado como un país que se permite la sustitución (Figura 13).

Finalmente, en lo que respecta a la cantidad de productos biosimilares para el tratamiento de enfermedades autoinmunes aprobados por estas autoridades tenemos 11 en Brasil, Argentina 8, Chile y México 6, y 1 en Colombia (Anexo 3).



Tabla 12. Perspectiva Regional sobre intercambiabilidad y sustitución de biosimilares

Región	Regulación sobre biosimilares	Regulación sobre intercambiabilidad	Enfoque sobre el Cambio y la sustitución
Argentina	Sí	No	Cambio dirigido por el médico
Brasil	Sí	No	Cambio dirigido por el médico
Chile	Sí	No, pero incluye una declaración en su regulación permitiendo la intercambiabilidad.	Se permite el cambio bajo supervisión del médico
Colombia	Sí	No	Cambio dirigido por el médico
México	Sí	No	Cambio dirigido por el médico
Perú	Sí	No	Sustitución automática.

Fuente: Elaboración propia

## VII DISCUSIÓN

Los productos biológicos son moléculas complejas y no se pueden producir copias idénticas de los mismos. Por ello, se han generado una serie de conflictos y preocupaciones por parte de la sociedad médica y los pacientes en cuanto a la seguridad de intercambiar productos biológicos de referencia por biosimilares o viceversa. Como se ha evidenciado, las diferencias entre un biosimilar y su producto de referencia son debido a la complejidad de las moléculas biológicas, las diferencias en las líneas celulares y los procesos utilizados durante la fabricación, que conllevan a diferencias en la estructura molecular, actividad biológica, PTMs e inmunogenicidad (Kirchhoff et al., 2017).

Los perfiles de calidad, seguridad y eficacia de los biosimilares son similares pero no iguales a los de su producto de referencia. Sin embargo, los biosimilares y sus productos de referencia tienen el mismo mecanismo de acción, mismas propiedades funcionales, físico-químicas y estructurales, comportamientos *in vitro* similares; y farmacocinética / farmacodinámica, seguridad y eficacia comparables (Tóthfalusi et al., 2014).

Con el aumento del gasto sanitario, los biosimilares son una solución rentable para los sistemas de Salud, por ello el ingreso de estos productos es cada vez mayor en nuestros mercados. Así, en Perú tenemos aprobado 7 biosimilares para el tratamiento de pacientes con enfermedades autoinmunes y el ahorro se puede evidenciar en los procesos de contrataciones con el estado. En estos procesos, los productos biosimilares están generando un ahorro que oscila entre el 36 y 65% (SEACE, 2021b). Sin embargo, desde un enfoque centrado en el paciente, en los procesos de contrataciones se observa que, una vez autorizado el producto

biosimilar, permanece como única opción disponible en el sector público. No se tienen registros de compra a favor del producto biológico de referencia después de que el producto biosimilar es aprobado por DIGEMID (SEACE, 2021a).

Lo antes descrito se ha verificado con los biosimilares Flixceli<sup>®</sup>, Amgevita<sup>®</sup>, Bisintex<sup>®</sup>, Kanjinti<sup>®</sup> y Herzuma<sup>®</sup> (SEACE, 2021c, 2021b, 2021a). Por otro lado, a nivel del sector privado, se observa la disponibilidad de productos biológicos de referencia y biosimilares que contienen Infiximab, adalimumab y rituximab según reporte del Sistema Nacional de Precios de Productos Farmacéuticos de DIGEMID revisado hasta el 01 de febrero del 2022.

Además de los 7 biosimilares aprobados mencionados, DIGEMID se encuentra evaluando más de 4 solicitudes de nuevos registros para biosimilares, lo cual demuestra la tendencia creciendo del ingreso de este tipo de productos biológicos (DIGEMID, 2021).

Por otra parte, a nivel local e internacional se disponen de regulaciones para autorizar productos biológicos tanto de referencia como biosimilares. Sin embargo, no se incluye disposiciones para regular y demostrar la intercambiabilidad entre productos biológicos, excepto la FDA que dispone de una guía para este fin (FDA, 2019). Se evidencia legislaciones y posicionamientos relacionados con el manejo del cambio y sustitución, pero no son uniformes y solo unos pocos países están trabajando actualmente para lograr tales lineamientos. Para las autoridades reguladoras esto es una tarea hercúlea, pues equilibrar las demandas de los legisladores, la industria de los productos de referencia, la industria de los biosimilares, los grupos de pacientes y los defensores de la seguridad sigue siendo un desafío.

En los Estados Unidos, la Ley BPCI proporciona definiciones y condiciones explícitas para el intercambio entre biológicos con una clara y fuerte distinción entre biosimilitud e intercambiabilidad. Por ello, en mayo del 2019, la FDA publicó la guía sobre “Consideraciones para Demostrar la Intercambiabilidad con Productos de Referencia” (FDA, 2019). De acuerdo con la guía de la FDA, la aprobación de un producto biosimilar no implica en absoluto su cambio y sustitución automática. Para que un producto biosimilar sea intercambiable, se debe presentar una solicitud adicional que demuestre que se cumplen las condiciones para ser un producto biosimilar intercambiable, a menos que el medicamento esté destinado a usarse solo una vez en un paciente determinado (FDA, 2019).

En ese sentido, una vez que el producto biosimilar tiene la designación de biosimilar intercambiable, esto respalda la sustitución a nivel de farmacia, tal como sucede con los productos genéricos (FDA, 2021b). Por tanto, un producto biosimilar intercambiable puede sustituir al producto de referencia sin la intervención del prescriptor. Las políticas de sustitución están sujetas a las leyes de farmacia estatales de los Estados Unidos, que varían según el estado. Muchos estados permiten la sustitución automática a biosimilares previamente aprobados como intercambiables por la FDA, excepto en aquellos casos en los que el médico prohíbe dicha sustitución (Rathore et al., 2021). Las leyes de la sustitución estipulan que se debe informar al paciente y en otros casos pedir su consentimiento. Asimismo, se debe comunicar al médico cada vez que se sustituye un medicamento, y tanto el farmacéutico como el médico deben conservar el registro de los medicamentos sustituidos por un periodo de tiempo que varía según el estado (NCSL, 2015).

Las disposiciones de la FDA, son respaldadas por Kurki et al. (2017), quien señala que si bien los biosimilares pueden aprobarse para las mismas indicaciones que el producto de referencia, no son necesariamente intercambiables con el producto de referencia. Esto significa que el biosimilar no puede sustituir directamente al producto de referencia tal como sucede con un medicamento de síntesis química. Puesto que los biosimilares no son idénticos al producto de referencia, es posible que se requieran pruebas adicionales para demostrar que el intercambio es seguro y eficaz, debido a preocupaciones sobre el riesgo potencial de inmunogenicidad (Kurki et al., 2017).

También, Afzali et al. (2021), indica que se debe considerar el impacto clínico y la practicidad de la sustitución automática. En primer lugar, la intercambiabilidad está relacionada con el cambio no médico (non-medical switching, NMS). El NMS puede generar sentimientos negativos en pacientes que no están dispuestos o son reacios a cambiar, lo que puede afectar negativamente los resultados del tratamiento [efecto nocebo] (Boone et al., 2018; Kristensen et al., 2018). En segundo lugar, la sustitución automática puede dificultar la farmacovigilancia y trazabilidad, ya que no todas las agencias reguladoras cuentan con una normativa de naming (Afzali et al., 2021). Es decir, no todas las agencias requieren que los productos de referencia y biosimilares tengan una nomenclatura distinta. En tercer lugar, una designación de intercambiabilidad solo permite que un biosimilar sea sustituido automáticamente por su producto biológico de referencia y no por otros biosimilares (Afzali et al., 2021).

De acuerdo a lo reportado en esta investigación, ninguna autoridad reguladora de un país de alta vigilancia sanitaria vincula la intercambiabilidad con la sustitución

automática. Todas estas agencias reguladoras requieren la participación del prescriptor o del paciente, a menos que el producto demuestre ser intercambiable (NCLS, 2015; Australia, 2021, FDA, 2021b). Actualmente la FDA es la única agencia que ha aprobado dos productos biosimilares intercambiables, Semglee y Cyltezo (Rathore et al., 2021).

A diferencia de la FDA, la EMA no hace recomendaciones sobre intercambiabilidad, el concepto de intercambiabilidad está garantizado por la demostración del estado del arte de la biosimilitud, junto con una farmacovigilancia intensificada posterior a la comercialización. No existen requisitos reglamentarios en la Unión Europea para realizar estudios de cambio como parte del proceso de aprobación de biosimilares. Cada estado miembro es responsable del estado de intercambiabilidad y las autoridades reguladoras nacionales se encargan de permitir el cambio y / o la sustitución automática de acuerdo con sus políticas de salud (Kurki et al., 2017). Por otro lado, cabe resaltar que el término europeo de intercambiabilidad no es un término legal, sino científico y médico, y esto es una principal diferencia con FDA.

En la mayoría de los países de la UE no permiten la sustitución automática, pero se permite el cambio dirigido por un médico. En algunos países como Alemania, Noruega, Francia, Países Bajos y Australia, también fomentan el uso de biosimilares para pacientes sin tratamiento previo (pacientes nuevos). Asimismo, estos países permiten el cambio en pacientes en tratamiento con un biológico de referencia, siempre que el paciente haya dado su consentimiento (Rathore et al., 2021).

En el caso de Australia los medicamentos son aprobados por la Administración de Productos Terapéuticos (TGA). La TGA no define ni evalúa la intercambiabilidad. Sin embargo, el Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos (PBAC) es responsable de recomendar los medicamentos para reembolso y emite políticas relacionadas con la adsorción de biosimilares. Los medicamentos biosimilares se incluyen en el Esquema de Beneficios Farmacéuticos (PBS). Los biosimilares respaldados por el PBAC son Inflectra, Reflenxis, Brenzys, Amgevita, Hadlima, Hyrimoz, Idacio, Riximyo y Truxima. Por tanto, los productos biológicos de referencia pueden ser sustituidos por biosimilares listados en el PBS a nivel de farmacia en consulta con el paciente. Sin embargo, el prescriptor puede indicar que "no se permite la sustitución" (Australia, 2021; O'Callaghan et al., 2019).

En Canadá, la ley respalda un enfoque individualizado basado en el paciente, y los médicos deben contar con el consentimiento de estos para realizar el intercambio (Murdoch & Caulfield, 2020; Rathore et al., 2021). Canada al igual que Australia y EMA no disponen de lineamientos para demostrar intercambiabilidad.

Por otra parte, en latinonamérica, México, Brazil, y Colombia se clasifican como países sin sustitución. En tanto, Perú está clasificado como un país en el que se permite la sustitución automática (Rathore et al., 2021). Esto último se evidencia en la preferencia de compra por los productos biosimilares en los procesos de contrataciones con el Estado (SEACE, 2021c, 2021b, 2021a). Si bien DIGEMID se pronunció mediante los oficios Oficios N° 175-2018-DIGEMID y N° 1190-2018-DIGEMID sobre la intercambiabilidad indicando que requiere de un marco legal para su aplicación, y que la sustitución no debe ser automática; a la fecha no existe

una normativa al respecto ni tampoco pronunciamiento oficial del Ministerio de la Salud.

En el caso de Chile, su regulación si contiene una declaración en la cual permite la intercambiabilidad bajo estricta supervisión médica (Ministerio de Salud de Chile, 2014).

En tanto, las principales sociedades médicas del mundo han manifestado sus posicionamientos. Es así que, las sociedades de reumatología y gastroenterología de EE. UU, Canadá y Europa han publicado declaraciones de posición en las que desaconsejan la práctica de la sustitución automática. Ellos enfatizan que no hay datos suficientes para respaldar el cambio en pacientes con enfermedad estable en terapia de mantenimiento y que las decisiones de tratamiento deben permanecer bajo el criterio de competencia de los médicos prescriptores en consulta con sus pacientes. Asimismo, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) se opone al cambio obligatorio en ausencia de evidencia de intercambiabilidad y aboga por que las decisiones de tratamiento sean tomadas solo por los médicos. Sin embargo, en jurisdicciones donde se permite la sustitución automática, el ACR recomienda que tanto los pacientes como los prescriptores sean informados inmediatamente de cualquier cambio en la medicación. También, mencionan que los médicos tienen la capacidad de exigir que se cumpla con lo indicado en la receta "dispensen como están redactados" (Afzali et al., 2021).

En cuanto a los posicionamientos de las sociedades de Latinoamérica, éstos concuerdan en no recomendar la sustitución automática. Además, mencionan que, en el caso que se cambie un producto biológico, este cambio debe estar bajo



supervisión del médico y consentimiento del paciente (CAEME, 2019; Raimondo et al., 2018; SPI, 2019).

La mayoría de las agencias reguladoras y sociedades científicas indican que los biosimilares se pueden prescribir a pacientes nuevos, quienes pueden recibir estos medicamentos como estrategia de contención de costos (Tóthfalusi et al., 2014). Afzali et al. (2021), consideran que las tres principales razones asociadas para no recomendar la sustitución automática son: la NMS (Cambio no médico), trazabilidad y fabricación.

La primera, debido a que cambiar entre un producto de referencia y un biosimilar por razones no médicas puede generar sentimientos negativos en pacientes que no están dispuestos a cambiar. Esto afecta negativamente las expectativas de seguridad y eficacia del tratamiento [efecto nocebo] (Boone et al., 2018; Kristensen et al., 2018). Hallazgos como estos se han reportado en biosimilares de infliximab, etanercept, adalimumab y rituximab (Fleischmann et al., 2020a).

La segunda, porque sin un nombre único (naming: nomenclatura) para cada biológico aprobado, puede ser difícil atribuir de manera inequívoca los eventos adversos a un medicamento específico (referencia o biosimilar). El análisis de una base de datos de eventos adversos mostró que las tasas de notificación ambigua de eventos adversos fueron más altas para infliximab (25%) y filgrastim (36%) que para epoetina (3%). Los autores atribuyeron esto a la ausencia de distintos nombres biológicos para biosimilares de infliximab y filgrastim (Sarshad et al., 2018). En la UE, la notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (RAM), ha demostrado que solo el 5% de las RAM incluyen tanto la marca como el número de

lote (K. Klein et al., 2016). La falta y / u omisión de información rastreable puede llevar a retrasos en la identificación de problemas de seguridad (Afzali et al., 2021). Por último, la tercera razón se debe a que, aunque la secuencia de aminoácidos de un biosimilar y su producto de referencia sea idéntica, la línea celular utilizada, los procesos de fabricación y las especificaciones de calidad, son de propiedad exclusiva del desarrollador (Camacho et al., 2014). Los patrocinadores de biosimilares utilizan técnicas de ingeniería inversa para generar su producto (es decir, inicia desde el producto final). El patrocinador puede optar por implementar cambios en el proceso de fabricación. Sin embargo, los ejercicios de comparabilidad para un biosimilar pueden ocurrir solo con la versión comercialmente disponible del innovador sin considerar los cambios. Las evaluaciones de biosimilitud e intercambiabilidad se llevan a cabo solo una vez, como parte de la presentación para la aprobación regulatoria. No hay reevaluación de ninguna de las designaciones después de la introducción de cambios de fabricación (EMA, 2021; FDA, 2021).

De la misma forma, Rathore et al. (2021), argumentan que la principal preocupación con los biosimilares entre los médicos es el riesgo de inmunogenicidad asociado con su cambio o sustitución. Debido a que estos son principalmente restos de proteínas o glicoproteínas, una diferencia sutil en su estructura podría inducir una respuesta inmunitaria, comprometiendo así la seguridad o eficacia del fármaco. Además, la formación de anticuerpos antidrogas debido a la exposición previa de los pacientes a la molécula de referencia, también es un factor importante a considerar (Kuriakose et al., 2016). Asimismo, el factor que puede ocasionar problemas con la aceptación de los biosimilares por parte de los pacientes es el

efecto Nocebo. El efecto Nocebo es el desarrollo de efectos adversos o el empeoramiento de la condición del paciente, lo cual ocurre en respuesta al tratamiento, pero que no está relacionado con la acción farmacológica específica del medicamento (Rathore et al., 2021).

Igualmente, otro argumento para sugerir que sustitución automática no se debe dar es debido a la existencia de limitaciones en los estudios clínicos randomizados (RCTs) previos a la comercialización (muestras pequeñas, seguimiento a corto plazo, etc.). Por tanto, el seguimiento posterior a la comercialización es necesario para abordar la incertidumbre residual con respecto a una demostración de intercambiabilidad y seguridad del cambio o sustitución (Trifirò et al., 2018).

Una reciente revisión sistemática de la literatura exploró la inmunogenicidad de 10 productos biológicos, incluido el biosimilar infliximab. En la revisión se incluyeron 394 estudios, tanto RCTs como estudios observacionales longitudinales. Aunque el número de pacientes que desarrollaron ADA fue variable entre los diferentes fármacos biológicos, el producto de referencia de infliximab, adalimumab, y el biosimilar de rituximab se asociaron con las tasas más altas de formación de ADA [0-83%, 0-54% y 21-52 %, respectivamente] (Strand et al., 2017).

Los estudios PLANETAS y PLANETRA exploraron la eficacia y seguridad del cambio a infliximab biosimilar en pacientes previamente tratados con el producto de referencia para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y la artritis reumatoide. Estos estudios reportaron que la incidencia de ADA y la tasa de respuesta fueron comparables entre los pacientes que mantuvieron infliximab de referencia como tratamiento y aquellos a los que les realizó el intercambio (Park, Yoo, et al., 2017; Yoo et al., 2017).

Del mismo modo, otro ensayo clínico investigó la seguridad y la inmunogenicidad del cambio de un producto de referencia a infliximab biosimilar en pacientes afectados por enfermedades inflamatorias del intestino. Los resultados demostraron que el cambio no resultó significativo en las puntuaciones de actividad de la enfermedad y no tuvo ningún impacto en la incidencia de ADA (Yoo et al., 2017). Por su parte, el estudio NOR-SWITCH, de fase 4 aleatorizado, de no inferioridad y doble ciego, incluyó a 482 pacientes con artritis reumatoide, espondiloartritis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y psoriasis crónica en placas. Los resultados de este estudio demostraron que no hubo inferioridad del intercambio en pacientes en los que se les realizó el intercambio del infliximab de referencia por el biosimilar, respecto a los pacientes que continuaron con el infliximab de referencia. El margen de no inferioridad preespecificado fue del 15% (Jørgensen et al., 2017). Sin embargo, el estudio no tenía el poder estadístico suficiente para demostrar la no inferioridad dentro de cada grupo de enfermedad, debido al bajo número de pacientes elegibles para el tratamiento con el producto de referencia.

Se han realizado otros estudios clínicos para comparar la eficacia y seguridad del intercambio del producto de referencia por el biosimilar de etanercept y rituximab. En estos estudios se destacan la eficacia, seguridad e inmunogenicidad comparables entre los pacientes a los que se les realizó el intercambio y aquellos que continuaron con el medicamento de referencia (Park, Suh, et al., 2017).

En los próximos años, la práctica del cambio y sustitución automática puede volverse aún más compleja. Esto debido a que estarán disponibles grandes cantidades de biosimilares para el mismo producto de referencia y se

comercializarán cada vez más versiones modificadas de los productos de referencia (p. Ej., Formulación subcutánea o intravenosa de rituximab), lo cual ampliará las opciones de cambio (Trifirò et al., 2018). Aunque la evidencia que respalda la intercambiabilidad está aumentando, su demostración sigue estando asociada a importantes desafíos científicos y prácticos. Los estudios de intercambio que incorporen varios cambios probablemente aumenten los costos asociados con el desarrollo de medicamentos biosimilares. Además, la disponibilidad de datos de cambio entre un producto de referencia y un biosimilar, no necesariamente es aplicable respecto al cambio entre diferentes biosimilares del mismo producto de referencia.

Desde el punto de vista de la farmacovigilancia, el intercambio entre productos biológicos plantea una dificultad objetiva para localizar la fuente de posibles efectos adversos, más aún teniendo en cuenta que en Perú aún no contamos con un sistema de farmacovigilancia fortalecido como si lo tienen las autoridades de los países de alta vigilancia sanitaria como FDA y EMA (Kurki et al., 2017). Por lo tanto, es imperativo que se fortalezca localmente la farmacovigilancia poscomercialización para reconocer e informar los eventos adversos y evaluar el perfil de riesgo-beneficio de los biosimilares a largo plazo. Así se podrá respaldar el intercambio entre biológicos (Rathore et al., 2021). Los datos recopilados a gran escala mejorarán la confianza de los médicos y los pacientes hacia los biosimilares y deberían acelerar su adopción también en el sector privado. Como se ha demostrado a nivel público el cambio no médico y la sustitución automática se vienen aplicando, puesto que el biosimilar es finalmente el único medicamento disponible. Este comportamiento refuerza la necesidad de un sistema de farmacovigilancia robusto,

asi como también una regulación que incluya el naming de los productos biológicos para una adecuada trazabilidad del perfil de seguridad de los productos biológicos, además de políticas de salud sobre la gestión del cambio y sustitución.

## VIII CONCLUSIONES

- Existen diferencias en los enfoques de la intercambiabilidad y gestión del cambio y sustitución en los países de la región y a nivel internacional. Como consenso general la sustitución automática no se recomienda.
- A nivel internacional, en las agencias de países de alta vigilancia sanitaria:
  - FDA, la intercambiabilidad es un término legal, que implica la sustitución automática. FDA es la única autoridad que cuenta con legislaciones para demostrar la intercambiabilidad. A la fecha, tiene aprobados dos productos biosimilares intercambiables.
  - La EMA define la intercambiabilidad como una práctica médica y científica. La decisión debe tomarse a nivel de cada estado miembro.
  - Australia y Canadá, no cuentan con legislaciones sobre intercambiabilidad. Sin embargo, los gobiernos tienen políticas y lineamientos sobre el manejo de la sustitución que incluye la participación del médico, farmacéutico y paciente. Australia cuenta con una lista de biosimilares marcados que pueden ser sustituidos por el producto de referencia. Los prescriptores pueden indicar en el formulario de prescripción que no avalan la sustitución automática.
- A nivel regional:
  - Argentina, Colombia, México y Perú no cuentan con legislaciones sobre intercambiabilidad.
  - Chile, tiene una declaración en su regulación que avala la intercambiabilidad y el cambio bajo supervisión médica y conocimiento del paciente.

- La tendencia es seguir el modelo internacional del cambio por decisión del medico prescriptor y mantener al paciente informado.
- En el Perú:
  - A nivel del sector público, una vez que un biosimilar es aprobado, se convierte en el producto disponible reemplazando al producto biológico de referencia por el factor predominante de precio.
- Las sociedades médicas y profesionales tienen como posición:
  - Apoyar el cambio bajo supervisión médica y consentimiento del paciente. Sin embargo, no recomiendan la sustitución automática por falta de estudios e impacto en la respuesta clínica en el paciente.
- La farmacovigilancia posterior a la comercialización de biosimilares permitirá identificar los eventos adversos relacionados con el intercambio de productos biológicos y generará evidencia sobre la seguridad del cambio.



## IX RECOMENDACIONES

- Se requiere un cambio en la regulación sanitaria de inscripción y reinscripción de productos biológicos, donde se incluya un apartado sobre el manejo del cambio y sustitución (ver Anexo 4).
- Se sugiere incluir en la regulación del Plan de Gestión de Riesgos, medidas de minimización de riesgo adicionales relacionadas con el cambio de productos biológicos (Ver Anexo 5).
- Se debe promover la emisión de una regulación de naming a fin de fortalecer la trazabilidad e identificación de reporte de reacciones adversas durante el uso de productos biológicos, y cuando se proceda a la sustitución de los mismos. Mientras tanto, las recetas deben incluir el nombre comercial del producto y no solo el nombre del principio activo.
- Se debe incorporar en la sección "Consideraciones especiales de uso" del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales un ítem sobre el manejo del cambio y sustitución. Puesto que tal sección contempla consideraciones especiales de uso para aquellos medicamentos que requieren de un manejo especializado (Ver Anexo 6).
- Se debe considerar aspectos de compra balanceada de productos biológicos de referencia y biosimilares en las Leyes de Contrataciones con el Estado, a fin que se pueda garantizar la continuidad de tratamiento a los pacientes que tienen terapia estable y en los cuales se desaconseja el cambio no médico. Para el caso de pacientes nuevos, se puede optar por el uso de biosimilares.

- Las autoridades reguladoras, Ministerio de la Salud y la Superintendencia Nacional de Salud deben involucrarse en el manejo del cambio y sustitución de productos biológicos.
- Se debe documentar el cambio o sustitución para gestionar cualquier problema de inmunogenicidad o reacciones adversas de los productos biológicos. Asimismo, registrar el consentimiento informado del paciente.
- Es fundamental la publicación de preguntas y respuestas sobre la intercambiabilidad, cambio y sustitución de biosimilares, como actualmente se está haciendo para orientar en los conceptos de productos biológicos e intercambiabilidad de medicamentos de síntesis química (Decreto Supremo N°024-2018-SA). Esta información puede servir como fuente de información para para los médicos prescriptores y pacientes mejorando así su confianza en el uso de productos biosimilares.

## X REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Afzali, A., Furtner, D., Melsheimer, R., & Molloy, P. J. (2021). The Automatic Substitution of Biosimilars: Definitions of Interchangeability are not Interchangeable. *Advances in Therapy*, 38(5), 2077–2093. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01688-9>
- Al-sabbagh, A., Olech, E., McClellan, J. E., & Kirchoff, C. F. (2016). Development of biosimilars. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 45(5), S11–S18. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.01.002>
- ANMAT. (2021). Legislación de Medicamentos Biológicos. 7075. <https://www.argentina.gob.ar/medicamentos-biologicos/legislacion-de-medicamentos-biologicos>
- Australia. (2021). Biosimilars on the PBS Biosimilar Awareness Initiative. *Department of Health*. <https://www.pbs.gov.au/info/general/biosimilars>
- Australian Government. (2019). *Who chooses whether the biosimilar medicine or the reference biological medicine is used?* <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/biosimilar-hp-who-chooses-whether-biosimilar-medicine-or-reference-biological-medicine-is-used>
- Ben-horin, S., Heap, G. A., Ahmad, T., Kim, H., Chowers, Y., Ben-horin, S., Heap, G. A., Ahmad, T., & Kim, H. (2015). *The immunogenicity of biosimilar infliximab: can we extrapolate the data across indications?* 4124. <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1091307>
- BIO. (2014). BIO Principles on the Substitution of Biologic Products. *Biotechnology Industry Organisation*.

<https://www.bio.org/sites/default/files/files/BIO-Principles-on-Substitution.pdf>

- Boone, N. W., Liu, L., Romberg-Camps, M. J., Duijsens, L., Houwen, C., van der Kuy, P. H. M., Janknegt, R., Peeters, R., Landewé, R. B. M., Winkens, B., & van Bodegraven, A. A. (2018). The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *74*(5), 655–661. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2418-4>
- Braun, J., & Kudrin, A. (2016). Switching to biosimilar in fl iximab ( CT-P13 ): Evidence of clinical safety , effectiveness and impact on public health. *Biologicals*, *44*(4), 257–266. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2016.03.006>
- Bui, L. A., Hurst, S., Finch, G. L., Ingram, B., Jacobs, I. A., Kirchhoff, C. F., Ng, C., & Ryan, A. M. (2015). Key considerations in the preclinical development of biosimilars. *Drug Discovery Today*, *20*(May), 3–15. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.03.011>
- CAEME. (2019). Posicionamiento sobre medicamentos biológicos y biosimilares. <https://www.caeme.org.ar/wp-content/uploads/2019/10/Position-Paper-CAEME-Biologicos-y-Biosimilares-2019.pdf>
- Camacho, L. H., Frost, C. P., Abella, E., Morrow, P. K., & Whittaker, S. (2014). Biosimilars 101: considerations for U.S. oncologists in clinical practice. <https://doi.org/10.1002/cam4.258>
- Cuadrado, M. J., Sciascia, S., Bosch, X., Khamashta, M. A., & Ramos-Casals, M. (2013). Is it time for biosimilars in autoimmune diseases? *Autoimmunity Reviews*, *12*(10), 954–957. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.005>

- DIGEMID. (2016). Reglamento Productos Biotecnológicos. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webdigemid/category/normas-legales>
- DIGEMID. (2021). Fichas Técnicas de Productos Biológicos. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webdigemid/registro-sanitario/productos-biologicos/fichas-tecnicas-de-productos-biologicos>
- DIGEMID. (2020). Boletín FCVG. BOLETIN\_FCVG\_y\_TCVG\_dic\_2020-20.pdf (minsa.gob.pe)
- DIGEMID. (2019). Boletín FCVG. BOLETIN\_FCVG\_y\_TCVG\_jun\_2019-17.pdf (minsa.gob.pe)
- Ebbers, H. C., & Schellekens, H. (2019). Are we ready to close the discussion on the interchangeability of biosimilars? In *Drug Discovery Today* (Vol. 24, Issue 10, pp. 1963–1967). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.06.016>
- EMA. (2019). Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals. Prepared jointly by the European Medicines Agency and the European Commission. *European Medicines Agency*, 1–40. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf)
- EMA. (2021). Biosimilar medicines. *European Medicines Agency*, 1–28. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/biosimilar-medicines-marketing-authorisation>
- FDA. (2019). Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product. *Cder Cber*, 42(May 2019). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance->

documents/considerations-demonstrating-interchangeability-reference-product-guidance-industry

FDA. (2021a). *FDA Approves Cyltezo*, the First Interchangeable Biosimilar to Humira. 1–3. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-cyltezo-first-interchangeable-biosimilar-humira>

FDA. (2021b). FDA Approves First Interchangeable Biosimilar Insulin Product for Treatment of Diabetes. *FDA News Release*, 1–3. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-interchangeable-biosimilar-insulin-product-treatment-diabetes>

FDA. (2021c). FDA Approves First Interchangeable Biosimilar Insulin Product for Treatment of Diabetes. *Fda News Release*, 1–3. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-interchangeable-biosimilar-insulin-product-treatment-diabetes>

Feagan, B. G., Lam, G., Ma, C., Lichtenstein, G. R., & Carolina, N. (2018). Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. June. <https://doi.org/10.1111/apt.14997>

Fleischmann, R., Jairath, V., Mysler, E., Nicholls, D., & Declerck, P. (2020a). Nonmedical Switching From Originators to Biosimilars: Does the Nocebo Effect Explain Treatment Failures and Adverse Events in Rheumatology and Gastroenterology? *Rheumatology and Therapy*, 7(1), 35–64. <https://doi.org/10.1007/s40744-019-00190-7>

Fleischmann, R., Jairath, V., Mysler, E., Nicholls, D., & Declerck, P. (2020b). Nonmedical Switching From Originators to Biosimilars: Does the Nocebo Effect Explain Treatment Failures and Adverse Events in Rheumatology and

- Gastroenterology? *Rheumatology and Therapy*, 7(1), 35–64.  
<https://doi.org/10.1007/S40744-019-00190-7>
- Fox, G. (2018). Suggestions for State Laws on Biosimilar Substitution. *Michigan Telecommunications and Technology Law Review*, 24(2), 253–269.
- García-Hidalgo, L., Méndez-Flores, S., Carrillo-Vázquez, S., Estrada-Aguilar, L., García-Salazar, M. D. R., Gómez-Flores, M., López-Tello, A., Charli-Joseph, Y., Maldonado-García, C., & Serrano-Jaén, L. (2020). Biosimilar medicines for psoriasis. Positioning of the mexican academy of dermatology. *Gaceta Medica de Mexico*, 156, 1–14. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000347>
- Gámez-belmonte, R., Hernández-chirilaque, C., Arredondo-amador, M., Aranda, C. J., González, R., Martínez-augustin, O., Sánchez, F., & Medina, D. (2018). Biosimilars : Concepts and controversies. *Pharmacological Research*, 133, 251–264. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.024>
- Gisbert, J. P., & Chaparro, M. (2018a). Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterología y Hepatología*, 41(6), 389–405. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.04.005>
- Gisbert, J. P., & Chaparro, M. (2018b). Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended ? A systematic review. *Gastroenterología y Hepatología*, 41(6). <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.04.005>
- Health Canada. (2019). *Biosimilar biologic drugs in Canada*. 1–10. <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp->

mps/alt\_formats/pdf/brgtherap/applic-demanda/guides/Fact-Sheet-EN-2019-08-23.pdf

Highsmith, J. (2021). *Biologic Therapeutic Drugs: Technologies and Global Markets*. January, 1–183.

Ian R. Mackay, M.D., and Fred S. Rosen, M.D., E. (2001). *Advances in Immunology*. 345(5), 340–350.

ICH. (2005). Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products Q6B. *ICH, June*, 1–16.

IETSI. (2018). Dictamen Recomendación de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. *Enero*.

<http://www2.trabajo.gob.pe/estadisticas/estadisticas-accidentes-de-trabajo/>

Ingrasciotta, Y., Cutroneo, P. M., Marcianò, I., Giezen, T., Atzeni, F., & Trifirò, G. (2018). Safety of Biologics, Including Biosimilars: Perspectives on Current Status and Future Direction. *Drug Safety*, 41(11), 1013–1022. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0684-9>

Inotai, A., Prins, C. P. J., Csanádi, M., Vitezic, D., Codreanu, C., & Kaló, Z. (2017). Is there a reason for concern or is it just hype?—A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 17(8), 915–926. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1341486>

INVIMA. (2014). Decreto N° 1782. Requisitos Sanitarios y el Procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los Medicamentos Biológicos.



<https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Decreto+1782+de+2014.pdf/95b02fc9-16ad-c8f9-1fe5-7dfc795779c5?t=1540935314405>

Jørgensen, K. K., Olsen, I. C., Goll, G. L., Lorentzen, M., Bolstad, N., Haavardsholm, E. A., Lundin, K. E. A., Mørk, C., Jahnsen, J., Kvien, T. K., Berset, I. P., Fevang, B. T., Florholmen, J., Kalstad, S., Mørk, N. J., Ryggen, K., Tveit, K. S., Sæther, S. K., Gulbrandsen, B., ... Zettel, C. C. (2017). Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*, 389(10086), 2304–2316. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30068-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30068-5)

Kang, H. N., Thorpe, R., Knezevic, I., Casas Levano, M., Chilufya, M. B., Chirachanakul, P., Chua, H. M., Dalili, D., Foo, F., Gao, K., Habahbeh, S., Hamel, H., Kim, G. H., Perez Rodriguez, V., Putri, D. E., Rodgers, J., Savkina, M., Semeniuk, O., Srivastava, S., ... Yamaguchi, T. (2021). Regulatory challenges with biosimilars: an update from 20 countries. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1491(1), 42–59. <https://doi.org/10.1111/NYAS.14522>

Kirchhoff, C. F., Wang, X. Z. M., Conlon, H. D., Anderson, S., Ryan, A. M., & Bose, A. (2017). Biosimilars: Key regulatory considerations and similarity assessment tools. *Biotechnology and Bioengineering*, 114(12), 2696–2705. <https://doi.org/10.1002/bit.26438>

Klein, K., Scholl, J. H. G., Vermeer, N. S., Broekmans, A. W., van Puijenbroek, E. P., de Bruin, M. L., & Stolk, P. (2016). Traceability of Biologics in The Netherlands: An Analysis of Information-Recording Systems in Clinical

- Practice and Spontaneous ADR Reports. *Drug Safety*, 39(2), 185–192.  
<https://doi.org/10.1007/s40264-015-0383-8>
- Klein, A. v, Wang, J., Feagan, B. G., & Omoto, M. (2017). *Biosimilars : State of Clinical and Regulatory Science*. 332–348.
- Kristensen, L. E., Alten, R., Puig, L., Philipp, S., Kvien, T. K., Manges, M. A., van den Hoogen, F., Pavelka, K., & Vulto, A. G. (2018). Non-pharmacological Effects in Switching Medication: The Nocebo Effect in Switching from Originator to Biosimilar Agent. *BioDrugs*, 32(5), 397–404.  
<https://doi.org/10.1007/s40259-018-0306-1>
- Kuriakose, A., Chirmule, N., & Nair, P. (2016). Immunogenicity of Biotherapeutics: Causes and Association with Posttranslational Modifications. *Journal of Immunology Research*, 2016.  
<https://doi.org/10.1155/2016/1298473>
- Kurki, P., Aerts, L. van, & Thijs, E. W. (2017). Interchangeability of Biosimilars : A European Perspective. *BioDrugs*, 31(2), 83–91.  
<https://doi.org/10.1007/s40259-017-0210-0>
- Leung, L. K. S., Mok, K., Liu, C., & Chan, S. L. (2016). What do oncologists need to know about biosimilar products? *Chinese Journal of Cancer*, 1–11.  
<https://doi.org/10.1186/s40880-016-0151-x>
- Ministerio de Salud de Chile. (2014). Norma Técnica N° 170 Sobre Registro Sanitario de Productos Derivados de Técnicas de ADN Recombinantes.  
[https://www.ispch.cl/sites/default/files/Norma Biotecnologicos.pdf](https://www.ispch.cl/sites/default/files/Norma%20Biotecnologicos.pdf)

- Murdoch, B., & Caulfield, T. (2020). The Law and Ethics of Switching from Biologic to Biosimilar in Canada. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 3(5), 228–233. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwz043>
- Namak, S. (2018). Biosimilars for Immune-Mediated Chronic Diseases in Primary Care: What a Practicing Physician Needs to Know. *The American Journal of the Medical Sciences*, 355(5), 411–417. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.12.014>
- NCSL. (2015). State Laws and Legislation Related to Biologic Medications and Substitution of Biosimilars. 2018, 1–11. <http://www.ncsl.org/research/health/state-laws-and-legislation-related-to-biologic-medications-and-substitution-of-biosimilars.aspx>
- O’Callaghan, J., Barry, S. P., Bermingham, M., Morris, J. M., & Griffin, B. T. (2019). Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. In *European Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 75, Issue 1). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2542-1>
- Paola Karp, Matías Gatto, María Victoria Batto, S. F. and G. H. (2021). Biosimilar Monoclonal Antibodies in Latin America. *Intechopen*, 13. <http://dx.doi.org/10.1039/C7RA00172J%0Ahttps://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.12.014>
- Park, W., Suh, C. H., Shim, S. C., Molina, F. F. C., Jeka, S., Medina-Rodriguez, F. G., Hrycaj, P., Wiland, P., Lee, E. Y., Shesternya, P., Kovalenko, V., Myasoutova, L., Stanislav, M., Radominski, S., Lim, M. J., Choe, J. Y., Lee,

- S. J., Lee, S. Y., Kim, S. H., & Yoo, D. H. (2017). Efficacy and Safety of Switching from Innovator Rituximab to Biosimilar CT-P10 Compared with Continued Treatment with CT-P10: Results of a 56-Week Open-Label Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. *BioDrugs*, 31(4), 369–377. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0233-6>
- Park, W., Yoo, D. H., Miranda, P., Brzosko, M., Wiland, P., Gutierrez-Ureña, S., Mikazane, H., Lee, Y. A., Smiyan, S., Lim, M. J., Kadinov, V., Abud-Mendoza, C., Kim, H., Lee, S. J., Bae, Y., Kim, S., & Braun, J. (2017). Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(2), 346–354. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208783>
- Phani Kishore Thimmaraju, BPharm; R Rakshambikai, PhD; Raheem Farista, MPharm; Karthaveerya Juluru, Mp. (2015). Legislations on biosimilar interchangeability in the US and EU – developments far from visibility. *GaBI Journal*, 1–11. <https://www.gabionline.net/Sponsored-Articles/Legislations-on-biosimilar-interchangeability-in-the-US-and-EU-developments-far-from-visibility>
- Raimondo, N. É. L., Echeverría, C., Stengel, F., Pellerano, G., Kreimer, J., Mazz, L., & Lo, U. O. C. C. O. (2018). Biosimilares : Consenso de Expertos de la Sociedad Latinoamericana de Psoriasis en Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*, 78, 272–281. <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiZlo3M5oveAhXM3VMKHSHECzcQFjAA>

egQICRAC&url=http%3A%2F%2Fmedicinabuenaosaires.com%2Fvistas%  
2Fvol78-18%2Fn4%2F272-281-Med6815-

Raimondo.pdf&usg=AOvVaw09Fl7g5JayN0v6dqI

Rathore, A. S., & Bhargava, A. (2021). Regulatory considerations in biosimilars:

Latin America region. *Preparative Biochemistry and Biotechnology*, 51(2),

201–206. <https://doi.org/10.1080/10826068.2021.1876729>

Rathore, A. S., Stevenson, J. G., Chhabra, H., & Maharana, C. (2021). The global

landscape on interchangeability of biosimilars. *Expert Opinion on Biological*

*Therapy*, 00(00), 1–16. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1889511>

Sarshad, M., Campbell, R., Pitts, P. J., & Vanderpuye-Orgle, J. (2018). The need

for distinct nomenclature for originator and biosimilar products. In *GaBI*

*Journal* (Vol. 7, Issue 4, pp. 152–157).

<https://doi.org/10.5639/gabij.2018.0704.031>

Scott, B. J., Klein, A. v., & Wang, J. (2015). Biosimilar monoclonal antibodies: A

Canadian regulatory perspective on the assessment of clinically relevant

differences and indication extrapolation. *Journal of Clinical Pharmacology*,

55(S3), S123–S132. <https://doi.org/10.1002/jcph.339>

Scott, F. M., Ariel, M., Stern, D., Stern, S., Stern, A. D., & Morton, F. M. S. (2018).

The Impact of the Entry of Biosimilars : Evidence from Europe. *Review of*

*Industrial Organization*, 53(1), 173–210. [https://doi.org/10.1007/s11151-018-](https://doi.org/10.1007/s11151-018-9630-3)

9630-3

SEACE. (2021a). Adquisición Infliximab 100 mg iny. 12–13.

<https://prodapp2.seace.gob.pe/seacebus-uiwd->

[pub/buscadorPublico/buscadorPublico.xhtml#](https://prodapp2.seace.gob.pe/seacebus-uiwd-pub/buscadorPublico/buscadorPublico.xhtml#)

- SEACE. (2021b). Adquisición Trastuzumab. 6143636.  
<https://prodapp2.seace.gob.pe/seacebus-uiwd-pub/buscadorPublico/buscadorPublico.xhtml#>
- SEACE. (2021c). *Aquisición Adalimumab*. 6143636.  
<https://prodapp2.seace.gob.pe/seacebus-uiwd-pub/buscadorPublico/buscadorPublico.xhtml#>
- Smolen, J. S., Choe, J. Y., Prodanovic, N., Niebrzydowski, J., Staykov, I., Dokoupilova, E., Baranauskaite, A., Yatsyshyn, R., Mekic, M., Porawska, W., Ciferska, H., Jedrychowicz-Rosiak, K., Zielinska, A., Lee, Y., & Rho, Y. H. (2018). Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: Results of a randomised, double-blind, phase III transition study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(2), 234–240. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211741>
- Soiza, R. L., Donaldson, A. I. C., & Myint, P. K. (2018). Strengths and weaknesses of the Brazilian regulation on biosimilars. *Therapeutic Advances in Vaccines*, 9(6), 259–261. <https://doi.org/10.1177/https>
- SPI. (2019). Posición de la Sociedad Peruana de Inmunología ( SPI ) en relación a Biológicos de Referencia y Biosimilares : Aspectos de Intercambiabilidad , Sustitución Automática e Inmunogenicidad. <https://www.spi.org.pe/publicaciones/comunicados/posicion-de-la-sociedad-peruana-de-inmunologia-spi-en-relacion-a-biologicos-de-referencia-y-biosimilares-aspectos-de-intercambianilidad-sustitucion-automatica-e-inmunogenicidad-191025>

- Stojanova, J., Lutz, M., Lazcano, G., & Arancibia, M. (2020). Conceptos fundamentales de bioequivalencia y biosimilitud en la normativa chilena y controversias sobre intercambiabilidad. *Medwave*, 20(2), e7825. <https://doi.org/10.5867/medwave.2020.01.7825>
- Strand, V., Balsa, A., Al-Saleh, J., Barile-Fabris, L., Horiuchi, T., Takeuchi, T., Lula, S., Hawes, C., Kola, B., & Marshall, L. (2017). Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*, 31(4), 299–316. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0231-8>
- Tobón, G. J., Pers, J. O., Cañas, C. A., Rojas-Villarraga, A., Youinou, P., & Anaya, J. M. (2012). Are autoimmune diseases predictable? *Autoimmunity Reviews*, 11(4), 259–266. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.004>
- Tóthfalusi, L., Endrényi, L., & Chow, S. C. (2014). Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products. *European Journal of Health Economics*, 15(SUPPL. 1), 5–11. <https://doi.org/10.1007/s10198-014-0589-1>
- Trifirò, G., Marcianò, I., & Ingrassiotta, Y. (2018). Interchangeability of biosimilar and biological reference product: Updated regulatory positions and pre-and post-marketing evidence. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 18(3), 309–315. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1410134>
- Wang, L., Wang, F. S., & Gershwin, M. E. (2015). Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*, 278(4), 369–395. <https://doi.org/10.1111/joim.12395>
- WHO. (2013). Annex 2 Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic. *WHO Technical Report Series*.

[https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological\\_therapeutics/TRS\\_977\\_Annex\\_2.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1)

Yoo, D. H., Prodanovic, N., Jaworski, J., Miranda, P., Ramitterre, E., Lanzon, A., Baranauskaite, A., Wiland, P., Abud-Mendoza, C., Oparanov, B., Smiyan, S., Kim, H., Lee, S. J., Kim, S., & Park, W. (2017). Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: Comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(2), 355–363. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208786>



## **ANEXOS**

## ANEXO 1

### SOLICITUDES DE REGISTRO SANITARIO DE BIOSIMILARES EN EL PERÚ

Sustancia Activa	Producto de Referencia	Producto Biosimilar	Licenciante	Aprobación FDA/ EMA	Fecha Solicitud DIGEMID
Adalimumab	Humira	Yuflyma	Celltrion	EMA-Feb 2021	Junio 2021
		Hyrimoz	Sandoz	FDA-Oct 2018 EMA-Jul 2018	Jun 2020
Infliximab	Remicade	Remsima	Celtrion	EMA-Set 2013	Jun 2020
Etanercept	Enbrel	Nepexto	Mylan	EMA- May 2020	Mar 2021

(DIGEMID, 2022)

## ANEXO 2

### BIOSIMILARES PARA ENFERMEDADES AUTOINMUNES APROBADOS EN LA

Sustancia Activa	Producto de Referencia	Producto Biosimilar	Licenciante	Perú	Argentina	Chile	Colombia
Adalimumab	Humira	Amgevita	Amgen	X	X	X	
		Hyrimoz	Sandoz		X	X	
		Idacio	Fresenius			X	
		Abrilada	Pfizer	X	X		
Infliximab	Remicade	Remsima	Celtrion		X	X	X
		Inflectra	Celltrion	X*			
		Ixifi	Pfizer	X	X		
		Avsola	Amgen		X		
		Renflexis	Samsung				

\*Con el nombre de Flixceli. (INVIMA, 2021; DIGEMID, 2022; ANMAT,2022; ISP, 2022; COFEPRIS, 2022)

## ANEXO 2

### BIOSIMILARES PARA ENFERMEDADES AUTOINMUNES APROBADOS EN LA

Sustancia Activa	Producto de Referencia	Producto Biosimilar	Licenciante	Perú	Argentina	Chile	Colombia
Rituximab	Mabthera	Truxima	Celltrion	X		X	
		Rixathon	Sandoz	X	X	X	
		Riximyo	Sandoz				
		Arasamila	Sandoz				
		Ruxience	Pfizer		X		
		Riabni	Amgen				
		Blitzima	Celltrion				
Etanercept	Enbrel	Erelzi	Sandoz	X			
		Brenzys	Samsung				

(INVIMA, 2021; DIGEMID, 2022; ANMAT, 2022; ISP, 2022; COFEPRIS, 2022; A

**ANEXO 3**

**BIOSIMILARES PARA ENFERMEDADES AUTOINMUNES APROBADOS A NIVEL**

Sustancia Activa	Producto Biológico Referencia	Producto Biosimilar	Licenciante	FDA	EMA	Ca
Adalimumab	Humira	Amgevita	Amgen	X	X	
		Yuflyma	Celltrion		X	
		Abrilada	Pfizer	X		
		Hyrimoz	Sandoz	X	X	
		Cyltezo	Boehringer	X		
		Hadlima	Samsung	X		
		Hulio	Mylan	X	X	
		Hyrimoz	Sandoz	X	X	

(INVIMA, 2021; DIGEMID, 2022; ANMAT, 2022; ISP, 2022; COFPRIS, 2022; A

**ANEXO 3**

**BIOSIMILARES PARA ENFERMEDADES AUTOINMUNES APROBADOS A NIVEL**

Sustancia Activa	Producto Biológico Referencia	Producto Biosimilar	Licenciante	FDA	EMA	
Adalimumab	Humira	Idacio	Fresenius		X	
		Imraldi	Samsung		X	
		Hefiya	Sandoz		X	
		Amsparity	Pfizer		X	
		Yusimry	Coherus	X		
Infliximab	Remicade	Inflectra	Celltrion	X	X	
		Remsima	Celtrion		X	
		Ixifi	Pfizer	X		
		Avsola	Amgen	X		

(FDA, 2022; EMA, 2022; HEALTH CANADA, 2022; TGA, 2022)

**ANEXO 3**

**BIOSIMILARES PARA ENFERMEDADES AUTOINMUNES APROBADOS A NIVEL**

Sustancia Activa	Producto Biológico Referencia	Producto Biosimilar	Licenciante	FDA	EMA	Ca
Infliximab	Remicade	Renflexis	Samsung	X		
		Flixabi	Samsung		X	
		Zessly	Sandoz		X	
Rituximab	Mabthera	Truxima	Celltrion	X	X	
		Rixathon	Sandoz		X	
		Riabni	Amgen	X		
		Ruxience	Pfizer	X	X	
		Riximyo	Sandoz		X	

(FDA, 2022; EMA, 2022; HEALTH CANADA, 2022; TGA, 2022)

**ANEXO 3**

**BIOSIMILARES PARA ENFERMEDADES AUTOINMUNES APROBADOS A NIVEL**

Sustancia Activa	Producto Biológico Referencia	Producto Biosimilar	Licenciante	FDA	EMA	
Rituximab	Mabthera	Ruxience	Pfizer	X	X	
		Blitzima	Celltrion		X	
Etanercept	Enbrel	Nepexto	Mylan		X	
		Erelzi	Sandoz	X	X	
		Eticovo	Samsung	X		
		Benepali	Samsung		X	
		Brenzys	Samsung			

(FDA, 2022; EMA, 2022; HEALTH CANADA, 2022; TGA, 2022)



## ANEXO 4

### PROPUESTA CAMBIO EN LA REGULACIÓN SANITARIA DE INSCRIPCIÓN Y REINSCRIPCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

<b>Regulación Sanitaria</b>	<b>Dice</b>	<b>Debe decir</b>
<p>Decreto Supremo N°013-2016-SA “Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos que opten por la vía de la Similitud”</p>	<p>Disposición Complementaria Final</p> <p><b>ÚNICA.-</b> Inscripción o reinscripción de un producto biológico aprobado por la vía de la similitud en la EMA o en países de alta vigilancia sanitaria o productos precalificados por la OMS</p> <p>.....</p>	<p>Disposiciones Complementarias Finales</p> <p><b>Primera.-</b> Inscripción o reinscripción de un producto biológico aprobado por la vía de la similitud en la EMA o en países de alta vigilancia sanitaria o productos precalificados por la OMS</p> <p>.....</p> <p><b>Segunda. - Implicancias de la autorización de productos biosimilares</b></p> <p>La aprobación de un producto biológico similar no implica la sustitución automática.</p> <p>El cambio se realizará por decisión del médico quién evaluará los riesgos y beneficios e informará al paciente. Los pacientes deben dar su consentimiento informado para la sustitución.</p>

## ANEXO 5

### PROPUESTA CAMBIO EN LA REGULACIÓN DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

<b>Regulación Sanitaria</b>	<b>Dice</b>	<b>Debe decir</b>
<p>Resolución Ministerial N°796-2019/ MINSAs “Norma Técnica de Salud N°156 que regula la elaboración del Plan de Gestión de Riesgo de los Productos Farmacéuticos”</p>	<p><b>5.2.6 PARTE V: Medidas de minimización de riesgos</b></p> <p>5.2.6.1 Rutinarias</p> <p>5.2.6.2 Adicionales</p> <p>Evaluación de la efectividad de las actividades de minimización de riesgo adicionales</p>	<p><b>5.2.6 PARTE V: Medidas de minimización de riesgos</b></p> <p>5.2.6.1 Rutinarias</p> <p>5.2.6.2 Adicionales</p> <p>Evaluación de la efectividad de las actividades de minimización de riesgo adicionales</p> <p><b>Implementación de actividades de minimización de riesgos adicionales en el marco de la intercambiabilidad de productos biológicos</b></p> <p><b>Para los productos biológicos en los cuales el médico prescriptor decide intercambiar un producto biológico por su biosimilar, se deben implementar medidas de minimización de riesgo adicionales que contemplen el monitoreo del médico a su paciente y la educación del paciente sobre el uso de biosimilares a fin de fomentar la detección de señales de seguridad en el paciente.</b></p>

## ANEXO 6

### PROPUESTA CAMBIO EN EL PETITORIO ÚNICO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

#### DOCUMENTO TÉCNICO: PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES PARA EL SECTOR SALUD

Consideración	Descripción
11	Uso exclusivo en los establecimientos de salud de Categoría III-2 que brinden atención a pacientes con enfermedades neoplásicas; así como en los establecimientos de salud a nivel nacional que en el marco del "Plan Esperanza", cuenten con un Departamento o Servicio Oncológico o Hemato-oncológico para el estadiaje y tratamiento con radioterapia, cirugía, quimioterapia y cuidados paliativos
12	Manejo por la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades Metaxénicas y Zoonosis
14	Autorización por la Unidad de Terapia del Dolor o quien haga en sus veces
15	Cuando se realice el cambio del producto biológico de referencia por su biosimilar, el manejo del cambio estará a cargo del medico prescriptor. Se debe evaluar los riesgos y beneficios e informará el paciente. Los pacientes deben dar su consentimiento informado.

## ANEXO 7

### ARTÍCULOS DE REVISTAZ INDIZADAS INCLUIDAS EN LA INVESTIGACION

Nº	Artículo	Fuente Revista	Ranking SJR Indexación	
1	Afzali, A., Furtner, D., Melsheimer, R., & Molloy, P. J. (2021). The Automatic Substitution of Biosimilars: Definitions of Interchangeability are not Interchangeable. <i>Advances in Therapy</i> , 38(5), 2077–2093. <a href="https://doi.org/10.1007/s12325-021-01688-9">https://doi.org/10.1007/s12325-021-01688-9</a>	Advances in Therapy	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1,097 H.INDEX:62 ISSN: 0741238X, 18658652	Las definiciones con respecto a su innovador biológico y orientación para aclarar y considerarse intercambiables por sociedades médicas profesionales en decisiones de tratamiento en consulta con sus pacientes.
2	Al-sabbagh, A., Olech, E., Mcclellan, J. E., & Kirchhoff, C. F. (2016). Development of biosimilars. <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i> , 45(5), S11–S18. <a href="https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.01.002">https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.01.002</a>	Seminars in Arthritis and Rheumatism	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1,955 H.INDEX: 114 ISSN: 00490172, 1532866X	Proporcionar una descripción de los procesos científicos subyacentes y altos estándares de procesos rigurosos y altos estándares de un biosimilar permiten el producto de referencia.
3	Ben-horin, S., Heap, G. A., Ahmad, T., Kim, H., Chowers, Y., Ben-horin, S., Heap, G. A., Ahmad, T., & Kim, H. (2015). <i>The immunogenicity of biosimilar infliximab : can we extrapolate the data across indications ?</i> , Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 9:sup1. <a href="https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1091307">https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1091307</a>	Expert Review of Gastroenterology & Hepatology	Cuartil: Q2 SJR 2020: 1,042 H.INDEX: 48 ISSN: 17474132, 17474124	Esta revisión analiza la evidencia entre indicaciones, un proceso de aprobación de
4	Braun, J., & Kudrin, A. (2016). Switching to biosimilar in fl iximab ( CT-P13 ): Evidence of clinical safety , effectiveness and impact on public health. <i>Biologicals</i> , 44(4), 257–266. <a href="https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2016.03.006">https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2016.03.006</a>	Biologicals	Cuartil: Q3 SJR 2020: 0,503 H.INDEX: 56 ISSN: 10958320, 10451056	Este estudio revisa los datos de cambiar a CT-P13 acumulado la experiencia del mundo en el uso de productos biosimilares experiencia de seguridad biosimilares es favorable

Nº	Artículo	Fuente Revista	Ranking SJR Indexación	
5	Camacho, L. H., Frost, C. P., Abella, E., Morrow, P. K., & Whittaker, S. (2014). <i>Biosimilars 101: considerations for U.S. oncologists in clinical practice</i> . <i>Cancer Medicine</i> , 889-899. <a href="https://doi.org/10.1002/cam4.258">https://doi.org/10.1002/cam4.258</a>	Cancer Medicine	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1,403 H.INDEX: 53 ISSN: 20457634	Los biosimilares no idénticos presentan diferencias debido a la composición de las líneas celulares y procesos de fabricación. Esto podría permitir la sustitución de un medicamento prescriptor. Se debe monitorizar el cambio y atribuir con precisión los efectos inherente y las diferencias estructurales que pueden afectar a la eficacia.
6	Cohen, H. P., Blauvelt, A., Rifkin, R. M., Danese, S., Gokhale, S. B., & Woollett, G. (2018). Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. <i>Drugs</i> , 78(4), 463–478. <a href="https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y">https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y</a>	Drugs	Cuartil: Q1 SJR 2020: 2,022 H.INDEX: 164 ISSN: 00126667, 11791950	Se revisó la literatura científica sobre publicaciones con datos de seguridad de productos biológicos. Las diferencias en seguridad, eficacia y eventos de cambio en los resultados sugieren un bajo nivel de eficacia después de cambiar de un medicamento de referencia a un biosimilar.
7	Cuadrado, M. J., Sciascia, S., Bosch, X., Khamashta, M. A., & Ramos-Casals, M. (2013). Is it time for biosimilars in autoimmune diseases? <i>Autoimmunity Reviews</i> , 12(10), 954–957. <a href="https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.005">https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.005</a>	Autoimmunity Reviews	Cuartil: Q1 SJR 2020: 2,621 H.INDEX: 122 ISSN: 15689972, 18730183	Las últimas dos décadas han visto el desarrollo de las enfermedades autoinmunes. Tres escenarios de futuro de los biológicos debido al uso de la patente; y la búsqueda de nuevos fármacos en los temas cruciales de eficacia y seguridad de los próximos biosimilares.
8	Feagan, B. G., Lam, G., Ma, C., Lichtenstein, G. R., & Carolina, N. (2018). Systematic review : efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> <a href="https://doi.org/10.1111/apt.14997">https://doi.org/10.1111/apt.14997</a>	Alimentary Pharmacology and Therapeutics	Cuartil: Q1 SJR 2020: 3,308 H.INDEX: 177 ISSN: 02692813, 1365203	Se investiga la evidencia científica sobre el cambio entre el infliximab de referencia y biosimilar. Si bien los resultados son significativos asociados a la seguridad, actualmente solo informan sobre estudios observacionales. Se necesitan más estudios para evaluar posibles riesgos de cambio.

Nº	Artículo	Fuente Revista	Ranking SJR Indexación	
9	Gámez-belmonte, R., Hernández-chirlaque, C., Arredondo-amador, M., Aranda, C. J., González, R., Martínez-augustin, O., Sánchez, F., & Medina, D. (2018). Biosimilars: Concepts and controversies. <i>Pharmacological Research</i> , 133, 251–264. <a href="https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.024">https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.024</a>	Pharmacological Research	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1,1850 H.INDEX: 132 ISSN: 10436618, 10961186	Aunque el conocimiento significativamente, todavía erróneos, en particular con indicaciones, la inmunología conceptos y controversias
10	Gisbert, J. P., & Chaparro, M. (2018a). Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. <i>Gastroenterología y Hepatología</i> , 41(6), 389–405. <a href="https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.04.005">https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.04.005</a>	Gastroenterología y Hepatología	Cuartil: Q3 SJR 2020: 0,250 H.INDEX: 30 ISSN: 2105705	Se revisa la efectividad y (Remicade®) y biosimilares inflamatoria intestinal (II) biosimilar no esta sustentado número de publicaciones preocupación en términos de en pacientes con EII pueden
11	Ingrasciotta, Y., Cutroneo, P. M., Marcianò, I., Giezen, T., Atzeni, F., & Trifirò, G. (2018). Safety of Biologics, Including Biosimilars: Perspectives on Current Status and Future Direction. <i>Drug Safety</i> , 41(11), 1013–1022. <a href="https://doi.org/10.1007/s40264-018-0684-9">https://doi.org/10.1007/s40264-018-0684-9</a>	Drug Safety	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1,1377 H.INDEX: 124 ISSN: 01145916, 11791942	Existen numerosos debates y productos de referencia inmunogenicidad potencial sobre la intercambiabilidad El perfil de riesgo-beneficio a la cantidad limitada. Efectos de las características y la seguridad de los productos
12	Inotai, A., Prins, C. P. J., Csanádi, M., Vitezic, D., Codreanu, C., & Kaló, Z. (2017). Is there a reason for concern or is it just hype?—A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> , 17(8), 915–926. <a href="https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1341486">https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1341486</a>	Expert Opinion on Biological Therapy	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1,088 H.INDEX: 86 ISSN: 14712598, 17447682	Si bien la prescripción de bien aceptada, el cambio a un biosimilar es un problema diseñados y los datos de cambiar de un tratamiento limitados, especialmente
13	Jørgensen et al. (2017). Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. <i>The Lancet</i> , 389(10086), 2304–2316. <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30068-5">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30068-5</a>	The Lancet	Cuartil: Q1 SJR 2020: 13,530 H.INDEX: 324 ISSN: 14702045, 14745488	Los inhibidores de TNF en Crohn, la colitis ulcerosa, artritis psoriásica y la costosas. El objetivo de infliximab original al biosimilar eficacia, la seguridad y la

N°	Artículo	Fuente Revista	Ranking SJR Indexación	
14	Kang et al. (2021). Regulatory challenges with biosimilars: an update from 20 countries. <i>Annals of the New York Academy of Sciences</i> , 1491(1), 42–59. <a href="https://doi.org/10.1111/NYAS.14522">https://doi.org/10.1111/NYAS.14522</a>	Annals of the New York Academy of Sciences	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1,712 H.INDEX: 248 ISSN: 17496632, 00778923	Una encuesta de la OMS muestra los desafíos principales y las dificultades con la práctica de biosimilares. Se han identificado las autoridades reguladoras y la necesidad de una regulatoria adecuada para garantizar la seguridad y eficacia de la
15	Kirchhoff, C. F., Wang, X. Z. M., Conlon, H. D., Anderson, S., Ryan, A. M., & Bose, A. (2017). Biosimilars: Key regulatory considerations and similarity assessment tools. <i>Biotechnology and Bioengineering</i> , 114(12), 2696–2705. <a href="https://doi.org/10.1002/bit.26438">https://doi.org/10.1002/bit.26438</a>	Biotechnology and Bioengineering	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1,136 H.INDEX: 189 ISSN: 00063592, 10970290	El desarrollo de biosimilares requiere la aprobación de biosimilares reglamentarios, las diferencias deben estar respaldadas por evidencia. Las diferencias no son clínicamente significativas. Los desafíos que enfrentan la aprobación de biosimilares.
16	Kuriakose, A., Chirmule, N., & Nair, P. (2016). Immunogenicity of Biotherapeutics: Causes and Association with Posttranslational Modifications. <i>Journal of Immunology Research</i> , 2016. <a href="https://doi.org/10.1155/2016/1298473">https://doi.org/10.1155/2016/1298473</a>	Journal of Immunology Research	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1,315 H.INDEX: 83 ISSN: 23147156, 23148861	Se discute las causas de la inmunogenicidad de las proteínas. Durante las décadas, hemos mejorado los tipos de PTM de proteínas y la inmunogenicidad. Ahora tenemos que centrarnos en la inmunogenicidad clínica. Se perfilan los desafíos únicos que plantean
17	Kurki, P., Aerts, L. van, & Thijs, E. W. (2017). Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. <i>BioDrugs</i> , 31(2), 83–91. <a href="https://doi.org/10.1007/s40259-017-0210-0">https://doi.org/10.1007/s40259-017-0210-0</a>	BioDrugs	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1,919 H.INDEX: 67 ISSN: 11738804, 1179190X	Se ha desencadenado un interés en la principal preocupación de los supuestos riesgos de los biosimilares. La conclusión es que los biosimilares

N°	Artículo	Fuente Revista	Ranking SJR Indexación	
18	Namak, S. (2018). Biosimilars for Immune-Mediated Chronic Diseases in Primary Care: What a Practicing Physician Needs to Know. <i>The American Journal of the Medical Sciences</i> , 355(5), 411–417. <a href="https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.12.014">https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.12.014</a>	American Journal of the Medical Sciences	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0,684 H.INDEX: 87 ISSN: 29629	La introducción de los productos de tratamiento de las enfermedades crónicas al alto costo y el acceso limitado y a algunos médicos les resulta difícil describir la seguridad, eficacia e intercambiabilidad de los biosimilares.
19	O'Callaghan, J., Barry, S. P., Bermingham, M., Morris, J. M., & Griffin, B. T. (2019). Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. In <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i> (Vol. 75, Issue 1). Springer Verlag. <a href="https://doi.org/10.1007/s00228-018-2542-1">https://doi.org/10.1007/s00228-018-2542-1</a>	European Journal of Clinical Pharmacology	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0,845 H.INDEX: 108 ISSN: 00316970, 14321041	La intercambiabilidad es un concepto clave en la salud, pero existen diferencias entre Europa y EE. UU. Este documento describe la regulación de los medicamentos biosimilares y la demostración de la intercambiabilidad relacionada con el cambio de medicamentos biosimilares en países de Europa, EE. UU.
20	Park et al (2017). Efficacy and Safety of Switching from Innovator Rituximab to Biosimilar CT-P10 Compared with Continued Treatment with CT-P10: Results of a 56-Week Open-Label Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. <i>BioDrugs</i> , 31(4), 369–377. <a href="https://doi.org/10.1007/s40259-017-0233-6">https://doi.org/10.1007/s40259-017-0233-6</a>	BioDrugs	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1,919 H.INDEX: 67 ISSN: 11738804, 1179190X	Este estudio abierto de extensión de CT-P10 en pacientes con artritis reumatoide (AR) con los que recibieron Rituximab (R) o CT-P10 (controlados aleatorios y cambio). Se observaron pocos efectos secundarios en los pacientes que cambiaron de R a CT-P10 durante todo el tratamiento.
21	Park et al (2017). Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> , 76(2), 346–354. <a href="https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208783">https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208783</a>	Annals of the Rheumatic Diseases	Cuartil: Q1 SJR 2020: 6,333 H.INDEX: 240 ISSN: 00034967, 14682060	Se investiga la eficacia y seguridad (RP) de infliximab a su biosimilar (CT-P13) en pacientes con espondilitis anquilosante (ES). Es posible cambiar de RP a su biosimilar (CT-P13) con la seguridad o eficacia en pacientes con ES.
22	Phani Kishore Thimmaraju, BPharm; R Rakshambikai, PhD; Raheem Farista, MPharm; Karthaveerya Juluru, Mp. (2015). Legislations on biosimilar interchangeability in the US and EU – developments far from visibility. <i>GaBI Journal</i> , 1–11. <a href="https://www.gabionline.net/Sponsored-Articles/Legislations-on-biosimilar-interchangeability-in-the-US-and-EU-developments-far-from-visibility">https://www.gabionline.net/Sponsored-Articles/Legislations-on-biosimilar-interchangeability-in-the-US-and-EU-developments-far-from-visibility</a>	GaBI Journal	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0,217 H.INDEX: 11 ISSN: 20336403, 20336772	El verdadero potencial de los biosimilares depende del estado de intercambiabilidad. Las legislaciones que rigen actualmente solo unos pocos países. El artículo evalúa la influencia en la adopción de biosimilares.



N°	Artículo	Fuente Revista	Ranking SJR Indexación	
23	Rathore, A. S., & Bhargava, A. (2021). Regulatory considerations in biosimilars: Latin America region. <i>Preparative Biochemistry and Biotechnology</i> , 51(2), 201–206. <a href="https://doi.org/10.1080/10826068.2021.1876729">https://doi.org/10.1080/10826068.2021.1876729</a>	Preparative Biochemistry and Biotechnology	Cuartil: Q3 SJR 2020: 0,360 H.INDEX: 29 ISSN: 10826068, 15322297	El alto costo de los productos, particularmente en los países en desarrollo, limita la mejor accesibilidad. Las regulaciones comprometidas con el desarrollo ayudan a los países que no resume las perspectivas de. También se discute el mar
24	Rathore, A. S., Stevenson, J. G., Chhabra, H., & Maharana, C. (2021). The global landscape on interchangeability of biosimilars. <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> , 00(00), 1–16. <a href="https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1889511">https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1889511</a>	Expert Opinion on Biological Therapy	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1,088 H.INDEX: 86 ISSN: 14712598, 17447682	Este artículo tiene como principales organismos r biosimilares. También se c Adalimumab y etanercept real para demostrar las cor necesidad de lograr una ar
25	Rosman, Z., Shoenfeld, Y., & Zandman-Goddard, G. (2013). Biologic therapy for autoimmune diseases: An update. <i>BMC Medicine</i> , 11(1). <a href="https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-88">https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-88</a>	BMC Medicine	Cuartil: Q1 SJR 2020: 3,463 H.INDEX: 138 ISSN: 17417015	Esta revisión proporciona nuevas terapias biológicas para la artritis reumatoide sistémico, la esclerosis sist
26	Scott, B. J., Klein, A. v., & Wang, J. (2015). Biosimilar monoclonal antibodies: A Canadian regulatory perspective on the assessment of clinically relevant differences and indication extrapolation. <i>Journal of Clinical Pharmacology</i> , 55(S3), S123–S132. <a href="https://doi.org/10.1002/jcph.339">https://doi.org/10.1002/jcph.339</a>	Journal of Clinical Pharmacology	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0,920 H.INDEX: 116 ISSN: 15524604, 00912700	El propósito de esta revisión la autorización de biosimil requisitos clínicos para est que se utilizan en la ev. También se analizan las op la extrapolación de indica vigilancia posterior a la co

Nº	Artículo	Fuente Revista	Ranking SJR Indexación	Resumen
27	Scott, F. M., Ariel, M., Stern, D., Stern, S., Stern, A. D., & Morton, F. M. S. (2018). The Impact of the Entry of Biosimilars : Evidence from Europe. <i>Review of Industrial Organization</i> , 53(1), 173–210. <a href="https://doi.org/10.1007/s11151-018-9630-3">https://doi.org/10.1007/s11151-018-9630-3</a>	Review of Industrial Organization	Cuartil: Q3 SJR 2020: 0,385 H.INDEX: 58 ISSN: 0889938X, 15737160	Se analiza los mercados desde 2006. Usando una del mercado y las políticas de penetración de biosimilares entre países y productos.
28	Smolen et al (2018). Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: Results of a randomised, double-blind, phase III transition study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> , 77(2), 234–240. <a href="https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211741">https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211741</a>	Annals of the Rheumatic Diseases	Cuartil: Q1 SJR 2020: 6,333 H.INDEX: 240 ISSN: 00034967, 14682060	Los resultados de eficacia, III de SB2, un biosimilar previamente hasta las 54 resultados de pacientes con pacientes que mantuvieron eficacia, seguridad e inmunosupresión en los grupos hasta la semana 7 de inmunogenicidad clínica.
29	Tobón, G. J., Pers, J. O., Cañas, C. A., Rojas-Villarraga, A., Youinou, P., & Anaya, J. M. (2012). Are autoimmune diseases predictable? <i>Autoimmunity Reviews</i> , 11(4), 259–266. <a href="https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.004">https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.004</a>	Autoimmunity Reviews	Cuartil: Q1 SJR 2020: 2,621 H.INDEX: 122 ISSN: 15689972, 18730183	Las enfermedades autoinmunes y la interacción entre factores genéticos y ambientales. Las diferentes fases de su desarrollo y autoanticuerpos séricos antes del diagnóstico posterior. Además, pueden predecir el desarrollo de enfermedades autoinmunes.
30	Tóthfalusi, L., Endrényi, L., & Chow, S. C. (2014). Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products. <i>European Journal of Health Economics</i> , 15(SUPPL. 1), 5–11. <a href="https://doi.org/10.1007/s10198-014-0589-1">https://doi.org/10.1007/s10198-014-0589-1</a>	European Journal of Health Economics	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1,116 H.INDEX: 53 ISSN: 16187598, 14396637	La intercambiabilidad es un concepto que se pueden usar en cualquier caso, independientemente del historial de tratamiento. La intercambiabilidad e intercambiabilidad; la relación entre los requisitos regulatorios y estadísticos para establecer la intercambiabilidad biológica; definición de c

N°	Artículo	Fuente Revista	Ranking SJR Indexación	
31	Trifirò, G., Marciànò, I., & Ingrassiotta, Y. (2018). Interchangeability of biosimilar and biological reference product: Updated regulatory positions and pre-and post-marketing evidence. <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> , 18(3), 309–315. <a href="https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1410134">https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1410134</a>	Expert Opinion on Biological Therapy	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1,088 H.INDEX: 86 ISSN: 14712598, 17447682	Los autores brindan una d las autoridades regulador automática de biosimilares permite la sustitución au biosimilar es intercambia Agencia Europea de Medici
32	Wang, L., Wang, F. S., & Gershwin, M. E. (2015). Human autoimmune diseases: A comprehensive update. <i>Journal of Internal Medicine</i> , 278(4), 369–395. <a href="https://doi.org/10.1111/joim.12395">https://doi.org/10.1111/joim.12395</a>	<i>Journal of Internal Medicine</i>	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0,894 H.INDEX: 71 ISSN: 09536205, 18790828	Ha habido avances sig autoinmunidad humana qu diagnóstico y, lo que es nuevas terapias.
33	Yoo et col (2017). Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: Comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> , 76(2), 355–363. <a href="https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208786">https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208786</a>	Annals of the Rheumatic Diseases	Cuartil: Q1 SJR 2020: 6,333 H.INDEX: 240 ISSN: 00034967, 14682060	Evaluar la eficacia y la seg infliximab (RP; Remicade continuar con CT-P13 e adicionales. Se observaro pacientes que cambiaron adicional y en aquellos que durante 2 años.
34	Scherlinger, M., & Schaevebeke, T. (2020). To switch or not to switch?: The missing piece in the puzzle of biosimilar literature? <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> , 79(4), 2020. <a href="https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214908">https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214908</a>	Annals of the Rheumatic Diseases	Cuartil: Q1 SJR 2020: 6,333 H.INDEX: 240 ISSN: 00034967, 14682060	Se pueden diferenciar dos obligatorio o decisión co respaldada por sociedades evidencia razonable que probablemente aumente el de Glinborg demuestra qu estrategia más eficiente y decisión compartida.
35	Kristensen, L. E., Alten, R., Puig, L., Philipp, S., Kvien, T. K., Manges, M. A., van den Hoogen, F., Pavelka, K., & Vulto, A. G. (2018). Non-pharmacological Effects in Switching Medication: The Nocebo Effect in Switching from Originator to Biosimilar Agent. <i>BioDrugs</i> , 32(5), 397–404. <a href="https://doi.org/10.1007/s40259-018-0306-1">https://doi.org/10.1007/s40259-018-0306-1</a>	BioDrugs	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1,919 H.INDEX: 67 ISSN: 11738804, 1179190X	Una revisión de la literatur diferentes de enfermedades. En documento, propone tro nocebo: encuadre positivo, parte de los pacientes y los de cambio controlado.

N°	Artículo	Fuente Revista	Ranking SJR Indexación	
36	Boone, N. W., Liu, L., Romberg-Camps, M. J., Duijsens, L., Houwen, C., van der Kuy, P. H. M., Janknegt, R., Peeters, R., Landewé, R. B. M., Winkens, B., & van Bodegraven, A. A. (2018). The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i> , 74(5), 655–661. <a href="https://doi.org/10.1007/s00228-018-2418-4">https://doi.org/10.1007/s00228-018-2418-4</a>	European Journal of Clinical Pharmacology	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0,845 H.INDEX: 108 ISSN: 00316970, 14321041	En la práctica clínica, el c provocar efectos nocebo d terapéuticos. Este estudio pragmático sobre la imp demostró una eficacia y se empoderamiento del pacie delinearon la transición bio
37	Sarshad, M., Campbell, R., Pitts, P. J., & Vanderpuye-Orgle, J. (2018). The need for distinct nomenclature for originator and biosimilar products. In <i>GaBI Journal</i> (Vol. 7, Issue 4, pp. 152–157). <a href="https://doi.org/10.5639/gabij.2018.0704.031">https://doi.org/10.5639/gabij.2018.0704.031</a>	GaBI Journal	Cuartil: Q2 SJR 2020: 0,217 H.INDEX: 11 ISSN: 20336403, 20336772	Diferentes países y region trazabilidad precisa del pro se nombran los biosimilar mundial. Los hallazgos su farmacovigilancia y una minimizar la sustitución in
38	Strand, V., Balsa, A., Al-Saleh, J., Barile-Fabris, L., Horiuchi, T., Takeuchi, T., Lula, S., Hawes, C., Kola, B., & Marshall, L. (2017). Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. <i>BioDrugs</i> , 31(4), 299–316. <a href="https://doi.org/10.1007/s40259-017-0231-8">https://doi.org/10.1007/s40259-017-0231-8</a>	BioDrugs	Cuartil: Q1 SJR 2020: 1,919 H.INDEX: 67 ISSN: 11738804, 1179190X	Se realizó una revisión sist agentes biológicos y su inmunogenicidad difiere c altas con infliximab y adal aumentar el riesgo de pé agents es una consideraci sobre el tratamiento.
39	Klein, K., Scholl, J. H. G., Vermeer, N. S., Broekmans, A. W., van Puijenbroek, E. P., de Bruin, M. L., & Stolk, P. (2016). Traceability of Biologics in The Netherlands: An Analysis of Information-Recording Systems in Clinical Practice and Spontaneous ADR Reports. <i>Drug Safety</i> , 39(2), 185–192. <a href="https://doi.org/10.1007/s40264-015-0383-8">https://doi.org/10.1007/s40264-015-0383-8</a>	<i>Drug Safety</i>	Cuartil: Q1 SJR 2020:1,377 H.INDEX: 124 ISSN: 01145916, 11791942	Los requisitos de farmaco los Estados miembros de biológico que sea objet medicamentos (RAM) sea de lote. Se evaluó el regis entorno hospitalario holan las marcas y los números principalmente a las defici práctica.