

# **SECRETARÍA DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA**

Centro de Altos Estudios en  
Farmacopolíticas (CAEFAR)

Informe Técnico

## **Retos y oportunidades de los biológicos y biosimilares**

**Autores:** Gónzalo Calvo Rojas;  
Juan V. Esplugues;  
Caroline R. Weinstein Oppenheimer;  
Gustavo Casado;  
Freddy José Faccin Lazo

**2021**



*Citar como:* Retos y oportunidades de los biológicos y biosimilares (2021). Universidad ISALUD. Centro de Altos Estudios en Farmacopolíticas (CAEFAR). RID ISALUD. <http://rid.isalud.edu.ar/handle/1/1875>



**Retos y oportunidades de los biológicos y biosimilares © 2021 por Centro de Altos Estudios en Farmacopolíticas (CAEFAR) se encuentra licenciada bajo [CC BY-NC-ND 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)**

Para ver una copia de esta licencia, visita <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

## RESUMEN

En el marco de las actividades del Centro de Altos Estudios en Farmacopolíticas (CAEFAR), de la Universidad ISALUD, y con el espíritu de incidir en la generación de un debate público sobre distintos temas de interés en el sector farmacéutico, convocamos a expertos de diferentes países a participar del ciclo de charlas “Retos y Oportunidades de los Biológicos y Biosimilares”.

Los medicamentos biológicos, comprenden una amplia variedad de productos tales como las vacunas, antivenenos, derivados de la sangre o plasma humano o animal, productos obtenidos a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos, anticuerpos monoclonales, y medicamentos para terapias avanzadas. Por las características de su material de partida y los procesos involucrados para su producción, se encuentran sometidos a un marco regulatorio específico que presenta un desafío en todos los países de la región. Por esta razón, se reunió a destacados expertos en el área para que compartieran sus experiencias en el campo de los “biológicos y biosimilares”, como comúnmente se los denomina.

Este evento científico reunió profesionales de distintas disciplinas del sector salud con especial interés en el debate de la temática propuesta y se desarrolló durante los meses de Junio y Julio del año 2021 en modalidad virtual, cada uno de los encuentros fue moderado por Rubén Torres, actual Rector de nuestra Universidad y por Nora Bär, editora y columnista argentina, pionera del periodismo científico en nuestro país.

El primer encuentro, contó con la participación del Dr. Gonzalo Calvo Rojas y la Dra. Patricia Aprea, ambos expertos disertaron acerca del marco normativo en la aprobación de biosimilares. En el segundo encuentro los expertos participantes fueron la Dra. Caroline R. Weinstein-Oppenheimer y el Dr. Juan V. Esplugues que expusieron sobre las temáticas de intercambiabilidad y sustitución automática.

Por último, en el tercer encuentro se abordó el tema de farmacovigilancia con la disertación llevada adelante por el Dr. Gustavo Casado y el Dr. Freddy José Faccin Lazo.

En el presente informe los expositores sintetizaron los conceptos e ideas que fueron presentadas por cada uno de ellos durante el Ciclo de charlas. El documento se esquematiza por tipo charla respetando el orden cronológico.

## TABLA DE CONTENIDO

|   |    |
|---|----|
| MARCO NORMATIVO EN LA APROBACIÓN DE BIOSIMILARES – Dr. Gonzalo Calvo Rojas .....  | 1  |
| DESAFÍOS DEL ENTORNO REGULATORIO DE LOS BIOSIMILARES Y SU IMPACTO EN EL SISTEMA DE SALUD – Dra. Patricia Aprea.....                   | 2  |
| Reglamentación vigente de biosimilares en Argentina .....   | 3  |
| Aspectos relevantes de la normativa .....   | 4  |
| Actualización de recomendaciones internacionales para la evaluación y autorización de biosimilares .....                              | 5  |
| BASES PARA LA INTERCAMBIABILIDAD Y SUSTITUCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS - Juan V. Esplugues .....                                      | 6  |
| Comparación de moléculas biológicas: un enfoque basado en el riesgo.....  | 7  |
| Cambio e intercambiabilidad.....  | 8  |
| MEDICAMENTOS BIOSIMILARES E INTERCAMBIABILIDAD – Dra. Caroline R.Weinstein-Oppenheimer.....   | 9  |
| Referencias.....  | 12 |
| FARMACOVIGILANCIA – Dr. Gustavo Casado .....  | 13 |
| LA IMPORTANCIA DE LA TRAZABILIDAD Y LA FARMACOVIGILANCIA PARA LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS – Dr. Freddy José Faccin Lazo.....          | 14 |
| Farmacovigilancia de medicamentos biológicos: aspectos claves a considerar .....  | 14 |
| La importancia de la transferencia correcta y completa de la información de exposición a las bases de datos de farmacovigilancia..... | 15 |
| Denominación de los biosimilares.....   | 16 |
| Farmacovigilancia y trazabilidad; un producto de referencia y múltiples biosimilares.....   | 17 |
| Resumen ejecutivo .....   | 18 |
| Referencias.....  | 19 |

## MARCO NORMATIVO EN LA APROBACIÓN DE BIOSIMILARES



### Dr. Gonzalo Calvo Rojas

MD, PhD, Farmacólogo Clínico, Presidente del Comité de Evaluación de Medicamentos en Circunstancias Especiales, Coordinador del Comité de Terapias Avanzadas y de la Unidad de Evaluación de Seguridad y Eficacia de Medicamentos (UESEM).

Ocupó varias posiciones en la Agencia Europea del Medicamento y fue el Representante Español en el Committee for Human Medicinal Products (CHMP), Chairman of the Cardiovascular Drafting Group (EMA-CVWP), Chairman of Respiratory Drafting Group (EMA-RDG).



### Dra. Patricia Aprea

Directora Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos - ANMAT Sub-Rogante de la Dirección Nacional del Instituto Nacional de Medicamentos-ANMAT .Coordinadora Sub- Comisión de Biológicos- Farmacopea Argentina - Integrante de la Comisión Asesora en Medicina Regenerativa y Terapias Celulares- Ministerio de Salud-MINCYT .Directora Proyecto FONARSEC Centro para el Control de Biológicos y Radiofármacos.

Participa como Experto de la Organización Panamericana de la Salud para la evaluación de Autoridades Reguladoras de Referencia en el marco del Proyecto de Medicamentos esenciales y del sistema de Precalificación de Medicamentos.

### MARCO NORMATIVO EN LA APROBACIÓN DE BIOSIMILARES – Dr. Gonzalo Calvo Rojas

Se definen los medicamentos biosimilares como aquellos medicamentos biológicos cuyo principio activo es esencialmente parecido a un medicamento biológico de referencia, aunque, debido a la variabilidad intrínseca de este tipo de medicamentos, puedan detectarse pequeñas diferencias respecto al producto de referencia.

El desarrollo de un medicamento biosimilar debe demostrar que cualquier diferencia detectada no tiene impacto en la seguridad y en la eficacia del medicamento biosimilar respecto al producto de referencia.

Europa (la Agencia Europea de Medicamentos) fue pionera en el desarrollo normativo para este tipo de medicamentos a principios del presente siglo. El primer medicamento biosimilar aprobado en la Unión Europea fue una hormona de crecimiento recombinante en el año 2006. Hay por tanto una larga tradición de medicamentos biosimilares en el ámbito de la regulación europea.

Durante años solo unos pocos medicamentos biotecnológicos fueron objeto del desarrollo de biosimilares (hormona de crecimiento, insulina rápida, epoetinas y factores de crecimiento hematopoyéticos). En la segunda década de este siglo, el número de medicamentos biológicos cuya patente ha expirado ha crecido de forma exponencial, de manera que afecta ya a todas las áreas terapéuticas y a los ámbitos intra y extrahospitalario.

El desarrollo de medicamentos biosimilares es un proceso paso a paso, en el que se han de cubrir las siguientes etapas:

- **Caracterización estructural** de la molécula biosimilar y comparabilidad con la de referencia. Este ejercicio es cada día más exhaustivo y completo a medida que mejoran las técnicas analíticas. Al final de esta etapa han de quedar completamente caracterizadas las pequeñas diferencias estructurales que puedan existir entre el medicamento de referencia y su copia.

- **Caracterización *in vitro* y *ex vivo*** (excepcionalmente *in vivo*) **de la actividad biológica** de ambas sustancias, realizando un ejercicio comparativo de equivalencia de tal actividad.
- **Equivalencia clínica** en términos de cinética, dinámica, eficacia y seguridad en pacientes que constituyan la población diana en al menos una de las indicaciones del medicamento de referencia.

Una vez finalizado dicho ejercicio, el biosimilar puede obtener la autorización de comercialización para todas las indicaciones para las que se hubiese aprobado el medicamento innovador.

En el marco de la Unión Europea los medicamentos biosimilares han de presentar un plan riguroso de farmacovigilancia y de gestión de riesgos que permita identificar la posible aparición de toxicidades atribuibles a cada uno de ellos, incluyendo las ligadas a la inmunogenicidad.

## DESAFÍOS DEL ENTORNO REGULATORIO DE LOS BIOSIMILARES Y SU IMPACTO EN EL SISTEMA DE SALUD – Dra. Patricia Aprea

La Agencia de Medicamentos Europea fue la primera autoridad reguladora en definir e implementar un marco reglamentario para los biosimilares. En el año 2011 la ANMAT hizo lo propio, autorizando en el año 2014 el primer biosimilar nacional totalmente desarrollado y producido en el país.

Desde el punto de vista regulatorio, los medicamentos biológicos, innovadores o biosimilares, deben cumplir con cinco requerimientos esenciales: calidad, seguridad, eficacia y, los menos mencionados, accesibilidad y disponibilidad.

El advenimiento de los biosimilares tuvo y tiene como expectativa lograr expandir el acceso a las terapéuticas biológicas a partir de la estimulación de la competitividad, y con ello a una disminución de los altos precios de los medicamentos biológicos, garantizar la disponibilidad de la terapéutica biológica, evitando la discontinuidad de protocolos de tratamientos críticos ante eventualidades tales como la discontinuación del medicamento original por razones regulatorias o problemas con su producción, faltantes sistemáticas en el canal farmacéutico, disponibilidad o entrega limitada de unidades del medicamento por capacidad productiva insuficiente de un único productor para abastecer las necesidades a nivel mundial.

No obstante, a pesar de los avances en el desarrollo sistemas regulatorios adecuados y de la experiencia adquirida en la evaluación y posterior uso de bioterapéuticos similares, aún persisten ciertos elementos que influyen directa o indirectamente en logro de una mejor disponibilidad y accesibilidad de estos productos tales como: la vía de la judicialización para evitar que una ARN se abstenga de otorgar el registro sanitario de un biosimilar o diferir su otorgamiento, suspenda el registro otorgado o se anule o declare la nulidad de un registro sanitario emitido, la falta de confianza que aún persiste en algunos prescriptores y profesionales de la salud respecto a la seguridad y eficacia de los biosimilares. Marco Regulatorio de biosimilares en la Argentina

Conceptualmente, cuando nos referimos al marco regulatorio de medicamentos biológicos, debemos considerar que este comprende no solo el marco reglamentario al cual se encuentran sujetos la industria y otros actores regulados, sino también las funciones reguladoras esenciales establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El marco reglamentario, constituido por el conjunto de leyes, decretos, resoluciones y disposiciones, es el que establece los requerimientos a ser cumplimentados por la industria para poder producir, importar y controlar medicamentos e ingredientes farmacéuticos activos de origen biológico. Asimismo, establece la competencia de la Autoridad de Aplicación para conducir las funciones reguladoras, dictar reglamentaciones y aplicar sanciones.

Por su parte, las funciones reguladoras esenciales son aquellos procesos necesarios establecidos por las ARNs para poder verificar que los requerimientos definidos sean cumplidos. Las funciones reguladoras esenciales establecidas por la OMS comprenden: licenciamiento de establecimientos, inspecciones reguladoras, registro sanitario y autorización de comercialización de productos, la vigilancia post comercialización, la farmacovigilancia, la autorización de estudios clínicos, el laboratorio de control y la liberación de lotes de vacunas.

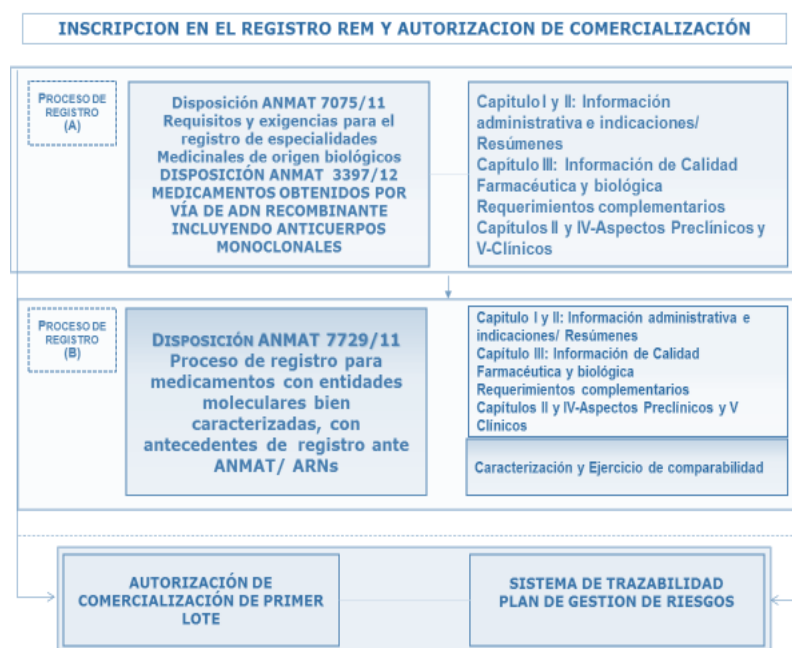
Podemos resumir entonces que, mientras el marco reglamentario es el lenguaje común entre la ARN y los sujetos regulados que permite comprender los requerimientos exigidos, dando previsibilidad y transparencia al entorno regulatorio al no haber “objetivos móviles”; las funciones reguladoras constituyen la herramienta de verificación utilizadas por las ARN para constatar su cumplimiento.

### Reglamentación vigente de biosimilares en Argentina

El marco reglamentario implementado por la ANMAT en el año 2011 fue acompañado por una reingeniería de los procesos regulatorios orientándolos a las necesidades y requerimientos específicos para estos productos.

La Disposición marco para los medicamentos biosimilares es la Disposición 7075/11. La misma establece los requerimientos generales y el proceso para el registro sanitario para todos los medicamentos biológicos, estando complementada con la Disposición 7729/11 específica para los biosimilares.

Una tercera disposición (Disposición 3397/12) fue emitida en el año 2012, estando destinada a definir aspectos para los medicamentos obtenidos vía



Fuente: ANMAT

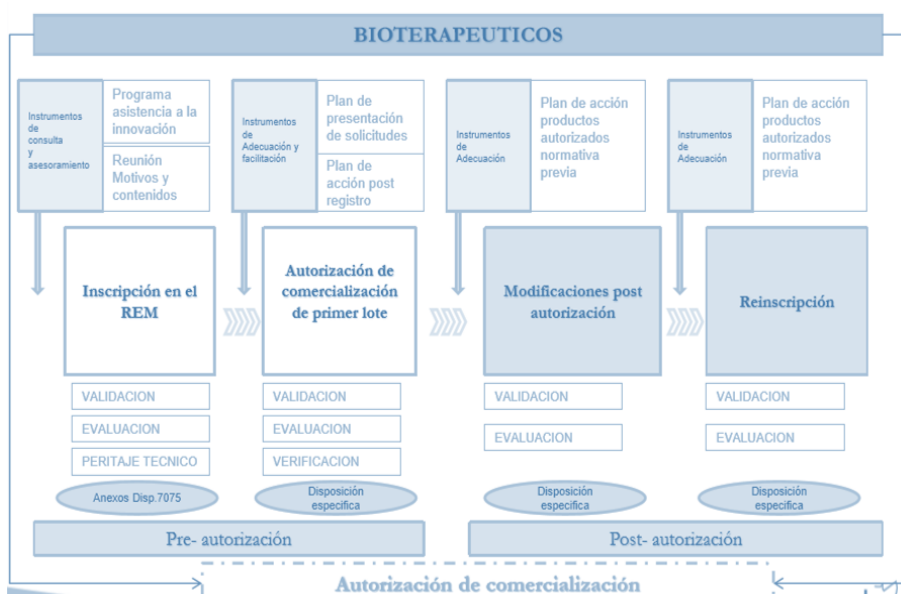
ADN recombinante incluyendo los anticuerpos monoclonales.

La autorización de comercialización de un biosimilar, como para el resto de los medicamentos, abarca todo el ciclo de vida del producto.

La Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos (Centro para la Evaluación y Control de Biológicos, biotecnológicos y Productos Radiofarmacéuticos) estableció una serie de mecanismos y de herramientas utilizadas para lograr una temprana interacción con la industria de forma de facilitar el registro sanitario y la resolución de situaciones que pudieran suscitarse.

Estas herramientas incluyen la Asistencia a los desarrollos innovadores de productos que se consideren estratégicos para el sistema de salud, reuniones previas a la presentación de las solicitudes para discusión y mejor comprensión de las futuras presentaciones; la realización de peritajes técnicos

durante la evaluación; la solicitud de plan de acción post – autorización a ser cumplimentado antes de la solicitud de la autorización efectiva de comercialización. Fue también contemplada la posibilidad de considerar Planes de adecuación de medicamentos biológicos autorizados bajo el anterior concepto de similitud (Decreto 150/92).



Fuente: ANMAT

En el año 2019 se introdujo una nueva plataforma para la gestión electrónica de todas las solicitudes correspondientes al ciclo de vida del producto de medicamentos biológicos, con la adopción del dossier en formato CTD (Common Technical Document).

### Aspectos relevantes de la normativa

- Iguales requisitos para Productos de origen nacional e importados.
- No discriminación de origen de los productos por Anexos de países.
- Presentación de dossier completos de productos.
- Adopción de formato CTD.
- Similitud demostrada a través de un ejercicio de comparabilidad y no meramente declarada.
- Calidad altamente similar y similar comportamiento en términos de seguridad y eficacia del medicamento propuesto como biosimilar respecto a su medicamento referente.

- Un medicamento autorizado como biosimilar no puede ser utilizado como medicamento referente para el desarrollo de otro biosimilar.
- Un medicamento propuesto como biosimilar no puede ser autorizado bajo las previsiones de registros especiales establecidas por la ANMAT.
- Las plantas/ sitios involucrados en los diferentes pasos productivos, de control y de liberación deben contar con la autorización de ANMAT.
- Los sitios productivos localizados en el exterior pueden ser autorizados a través de una inspección de verificación de buenas prácticas de fabricación conducida por el inspectorado de la Dirección de Biológicos; por intercambio de reportes/actas de inspección provenientes de otras ARNS miembros del Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) del cual ANMAT forma parte; por acuerdos bilaterales o regionales o inspecciones realizadas por la OMS dentro del esquema de precalificación. Por último, dado que la Dirección de Biológicos adoptó el concepto de Reliance, en términos de convergencia regulatoria, desde el año 2012 son considerados Certificaciones de GMP emitidas por otras autoridades sanitarias, siempre en el contexto antes citado.
- Los términos “biocopias”, “biogénicos” “copias de biológicos” NO son considerados términos regulatorios.

#### Actualización de recomendaciones internacionales para la evaluación y autorización de biosimilares


La Organización Mundial de la Salud está llevando adelante la revisión de la Guía para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (SBPSs) (Proposed revisión of Annex 2 of WHO Technical Report Series, No. 977) sobre la base de la recomendación emitida por el Comité de Expertos en Estandarización de Biológicos en su reunión de octubre de 2020. La recomendación instaba a que se llevara a cabo una revisión de la evidencia científica actual y la experiencia en el campo de los bioterapéuticos con el objetivo de “examinar nuevos desarrollos e identificar áreas en las que la orientación actual podría ser más flexible sin comprometer sus principios básicos, y en las que podría proporcionarse una explicación adicional sobre la posibilidad de reducir la cantidad de datos necesarios para la aprobación reglamentaria”. Los principales cambios estarían dirigidos a:

- Actualizar la Introducción con las discusiones mantenidas para la revisión;
- Posibilidad de considerar Medicamentos Referentes no locales
- Revisar exhaustivamente las secciones de Calidad, No Clínicas y Clínicas para hacerlas más consistentes con las prácticas actuales y con otras pautas, así como para proporcionar más claridad y flexibilidad. Esto incluye, entre otros, el uso de estándares internacionales de la OMS y reactivos de referencia, consideraciones analíticas para la cantidad, consideraciones sobre el impacto de los atributos de calidad en la evaluación clínica, consideraciones estadísticas para establecer los rangos de similitud en los datos de atributos de calidad, determinación de la necesidad de estudios en animales in vivo, aplicación de los principios de las 3R y consideraciones para el tipo de datos clínicos necesarios.


- Actualización de las secciones de Farmacovigilancia, Información de prescripción y rótulos

La revisión propuesta representa una iniciativa interesante toda vez que, en línea con la resolución de la WHA67.21 de la Asamblea Mundial de la Salud sobre acceso a los bioterapéuticos, responde la posibilidad de reducir la carga reglamentaria requerida para la autorización de los biosimilares, manteniendo la garantía de la calidad, la seguridad y la eficacia de los mismos.

**INTERCAMBIABILIDAD - SUSTITUCIÓN AUTOMÁTICA**



**Dr. Juan Vicente Esplugues Mota**  
 Doctor en Medicina y Cirugía con mención de Sobresaliente Cum Laude y Premio Extraordinario de Doctorado. Especialista en Farmacología Clínica. Catedrático de Farmacología desde 1993. Participa como Investigador Principal en diferentes grupos de Investigación en Biomedicina. Director de la Unidad Mixta de Investigación en Biomedicina FISABIO/Hospital Dr. Peset-Universitat de València-Universitat Jaume I de Castellón y Presidente de la Fundación Juan Esplugues.



**Dra. Caroline Weinstein Oppenheimer**  
 Licenciada en Química y Farmacia, Doctora en Filosofía (Ph.D.) en Microbiología e Inmunología, East Carolina University. Es miembro del Spanish Translation Panel Expert de la United States Pharmacopeia, de la Comisión de Productos Nuevos de ANAMED, Instituto de Salud Pública de Chile, de la American Association of Cancer Research, de la Sociedad de Honor Phi Kappa Phi, de la Sociedad de Farmacología de Chile, entre otras sociedades. Actualmente es Profesora Titular, de la Escuela de Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso y se desarrolla en la línea de investigación de Cultivos celulares en ingeniería de tejidos e investigación en cáncer.

### BASES PARA LA INTERCAMBIABILIDAD Y SUSTITUCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS - Juan V. Esplugues<sup>1</sup>

Comparar productos biológicos requiere anticipar un cierto grado de microheterogeneidad molecular. Dada la complejidad del campo de los bloqueadores del TNF- $\alpha$ , y de otros biológicos empleados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias sistémicas, las agencias reguladoras deben poner a disposición del médico, de una manera simple pero completa, todos los datos disponibles sobre los estándares de calidad de ambos y biosimilares. A fecha de hoy no hay ningún biosimilar que tenga la designación de intercambiable con el original, y la mayoría de las directrices de las Sociedades Científicas están en contra de la sustitución automática y de la intercambiabilidad de biológicos, y más aún si involucran a un biosimilar.

Los medicamentos están sujetos a estrictas normativas para garantizar su seguridad y eficacia. El proceso mediante el cual se aprueba un fármaco tradicional, sintetizado químicamente, permitiéndole entrar y permanecer en el mercado, se ha ido perfeccionando a lo largo de las décadas y ahora deja poco espacio para la improvisación. La llegada de los productos biológicos, sin embargo, representó un cambio en este panorama familiar, ya que ni los fabricantes ni las agencias reguladoras habían tratado antes con moléculas tan complejas y estructuralmente grandes. Además, y a diferencia de las versiones genéricas de los medicamentos tradicionales, la capacidad de copiar la molécula de un

<sup>1</sup> Catedrático de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, España

biológico una vez vencida su patente de cobertura se ve obstaculizada por la necesidad de desarrollar un proceso de fabricación alternativo, ya que el procedimiento original estará protegido por patentes adicionales que son válidos por períodos de tiempo sustancialmente más largos. El término "biológicos" abarca una variedad de sustancias compuestas de mezclas intrincadas de azúcares, proteínas y ácidos nucleicos y de fuentes biológicas (humanas, animales, vegetales, fúngicas, o microbiano). En esta conferencia nos centramos principalmente en los desarrollados en células y utilizados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias sistémicas, en particular los bloqueadores del TNF- $\alpha$ . El enorme tamaño molecular de estos productos biológicos, combinado con la variabilidad siempre presente asociada con las fuentes biológicas, determina que un paradigma de la fabricación de fármacos convencionales sintetizados químicamente, es decir, que las moléculas de un compuesto dado son indistinguibles, no se aplica. Aunque la estructura química básica puede ser idéntica, una vez que una proteína se "traduce", sufre modificaciones adicionales (glicosilación, sulfatación, metilación, etc.) que pueden generar sutiles diferencias en la estructura 3D. Estas alteraciones serán únicas para cada molécula en particular y, por lo tanto, al igual que las huellas dactilares de los humanos, no habrá dos moléculas completamente idénticas en un vial dado de ningún innovador comercializado. Por lo tanto, la evaluación reguladora de los productos biológicos en general debe adaptarse a un cierto grado de divergencia estructural molecular intrínseca que teóricamente es capaz de generar disparidades funcionales, algo inaudito antes en la evaluación de medicamentos tradicionales, y cuanto más grande es la molécula en cuestión, más relevante es. Esto no es intrascendente; los reguladores validan tanto el compuesto como su procedimiento de fabricación, y las empresas que actualmente están copiando productos biológicos no tienen acceso a la significativa experiencia interna adquirida a lo largo de los años por los creadores de innovadores. Esta perspectiva industrial evidentemente agrega una capa adicional de complejidad al campo. Además de garantizar la consistencia del producto comercializado, tanto las agencias reguladoras como las empresas farmacéuticas necesitan reevaluar constantemente los productos biológicos después de su entrada en el mercado, ya que cada modificación o mejora en su proceso de fabricación posterior a la aprobación tiene el potencial de resultar en cambios en las propiedades básicas de estas moléculas y necesitarán aprobación oficial.

#### [Comparación de moléculas biológicas: un enfoque basado en el riesgo](#)

Es necesario volver a afirmar que, al evaluar los cambios de fabricación o al demostrar la biosimilitud, el objetivo final es demostrar que las moléculas evaluadas son tan similares que cualquier diferencia potencial en los atributos de calidad no tendrá un impacto adverso sobre su seguridad o eficacia. En consecuencia, cualquier evaluación de un biológico requiere un análisis en proporción al riesgo anticipado de microheterogenicidad molecular. En principio, los procesos que se espera que tengan una influencia menor en el compuesto solo requieren pruebas analíticas (cromatografía líquida, espectrometría de masas, inmunoensayos y otros enfoques in vitro). Sin embargo, cuando existe una probabilidad remota de alteraciones más significativas, los reguladores aumentan el nivel de las pruebas en consecuencia, solicitando métodos analíticos o ensayos funcionales cada vez más sofisticados. Estos métodos se consideran capaces de diferenciar pequeñas características en la estructura terciaria o cuaternaria, detectar variantes estructurales (formas desnaturalizadas,

partículas) y discrepancias en los patrones de glicosilación, o descubrir cambios en las actividades funcionales, evaluadas tanto in vitro como en modelos animales. Sin embargo, incluso con la tecnología más sofisticada, todavía hay espacio para la incertidumbre, ya que los métodos analíticos, los ensayos funcionales avanzados y los modelos in vivo son incapaces de predecir con absoluta certeza qué diferencias moleculares podrían terminar influyendo en la respuesta clínica de estas grandes moléculas moleculares 3D. El tiempo y la experiencia acumulada tal vez conduzcan en el futuro a la selección de una serie de factores clave capaces de predecir una respuesta con mayor precisión, pero, en este momento, si un parámetro alterado por el proceso de fabricación se considera "mayor", insisten los reguladores. sobre el método de prueba más exigente: los ensayos clínicos.

El concepto de Biosimilitud es el término normativo utilizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y representa el escenario de comparabilidad considerado más complejo; es decir, copiar la molécula de un fármaco biológico, como un bloqueador del TNF- $\alpha$ , y evaluar su similitud biológica y clínica frente al compuesto original. Implica una vía regulatoria predefinida definida durante los últimos 10-15 años y que ha establecido los estándares a los que se adhieren actualmente la mayoría de las agencias reguladoras. La demostración de "biosimilaridad" implica un "ejercicio de comparabilidad extenso" que requiere una caracterización fisicoquímica y biológica completa, así como una comparación clínica con el biológico de referencia [13]. El objetivo de los ensayos clínicos realizados en este escenario de comparabilidad no es demostrar efectividad, algo acreditado con el fármaco original, sino identificar posibles disimilitudes en la eficacia global, ya sea como consecuencia de fallas básicas en el perfil de acciones de la nueva molécula, o como resultado de alteraciones que pudieran tener un efecto indirecto sobre este parámetro; por ejemplo, farmacocinética. La seguridad es, como siempre, la principal preocupación, pero el potencial de inducir nuevos resultados adversos relevantes debe considerarse menor con un biosimilar que con un biológico nuevo y original, del cual se sabrá mucho menos. Sin embargo, la inmunogenicidad sigue siendo una preocupación primordial, ya que puede desencadenarse por ligeras modificaciones estructurales, como lo demuestra el sombrero precedente establecido por la epoetina- $\alpha$  (EPO) humana [14]. Este temor justifica las demandas de los reguladores de una evaluación sistemática de la inmunogenicidad con énfasis en los datos humanos y alimenta las demandas de farmacovigilancia post-comercialización estricta.

Un detalle muy relevante en una situación donde existen varios biosimilares de un biológico original es que las agencias exigen comparar cada uno de ellos con el original, pero no entre los distintos biosimilares pudiendo, al menos teóricamente, existir una situación donde las diferencias entre algunas de las distintas copias fueran mayores que con el original.

### Cambio e intercambiabilidad

Basado en lo definido anteriormente hay que definir unos conceptos sobre su aplicabilidad en el cambio de tratamiento.

El cambio médico suele ser un intento de los médicos de optimizar los beneficios del tratamiento cuando existe una necesidad clínica.

El cambio no médico no está impulsado por criterios clínicos sino por razones económicas.

Sustitución automática es a menudo, una práctica impulsada por el farmacéutico de dispensar un medicamento en lugar de otro (¿equivalente e intercambiable?) A nivel de farmacia sin consultar al prescriptor.

Intercambiabilidad: designación de autoridad sanitaria o reguladora. Principalmente un estándar estadounidense: la FDA puede designar un biosimilar como intercambiable si el producto intercambiable propuesto “puede esperarse que produzca el mismo resultado clínico que el producto de referencia en cualquier paciente”. Esta afirmación está sustentada en estudios específicos y se ha aplicado solo a productos de síntesis química.

A fecha de hoy no hay ningún biosimilar que tenga la designación de intercambiable con el original y la mayoría de las directrices de las Sociedades Científicas están en contra de la sustitución automática y de la intercambiabilidad de biológicos, y más aun si involucran a un biosimilar.

## **MEDICAMENTOS BIOSIMILARES E INTERCAMBIABILIDAD – Dra. Caroline R. Weinstein-Oppenheimer<sup>2</sup>**

Este documento presenta los contenidos de la charla: “Medicamentos Biosimilares e Intercambiabilidad” presentada en el marco del seminario: “Retos y Oportunidades de los Biológicos y Biosimilares” efectuada el 1 de julio de 2021.

En Chile se cuenta desde 2014 con la norma técnica 170 que regula el registro de productos biotecnológicos. En esta se define que los productos biosimilares deben presentar estudios de comparabilidad con respecto al innovador en aspectos de calidad, estudios no clínicos y clínicos.

Con el advenimiento de los productos biosimilares emerge la preocupación sobre la posibilidad de intercambiar el uso de productos innovadores con sus biosimilares. Es así como surge la diferencia entre el cambio autorizado por el clínico a cargo del tratamiento con conocimiento del paciente versus la sustitución que ocurre en la farmacia.

Las agencias internacionales toman posturas distintas sobre la intercambiabilidad. Sin duda, es una historia en evolución en que las investigaciones y la experiencia clínica contribuirán a asumir posiciones más definitivas y armonizadas a nivel mundial.

Los medicamentos biológicos incluyen, según el decreto supremo 3/2010 del Ministerio de Salud de Chile que aprueba el reglamento del sistema nacional de control de productos farmacéuticos de uso humano a todos aquellos que para su preparación requieren organismos vivos, sus fluidos o tejidos. Es así como los medicamentos biotecnológicos o producidos por ingeniería genética son clasificados en esta categoría. Luego, de que se promulgara este decreto, se firmó en agosto de 2014 la norma técnica N°170 sobre registro sanitario de productos biotecnológicos derivados de técnicas de ADN recombinante. En esta norma se definen los requisitos establecidos tanto para los productos biotecnológicos de referencia (PBR) -innovador- como para los productos que solicitan aprobación de

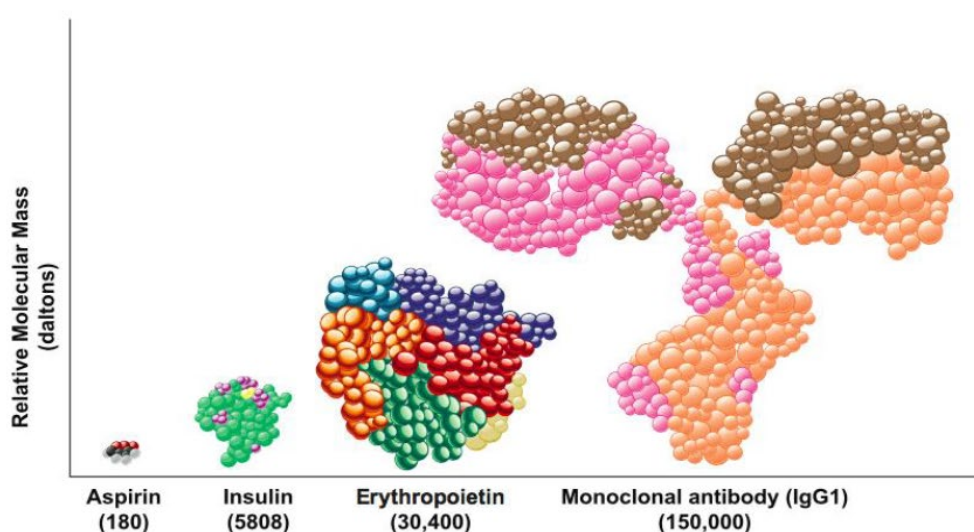
---

<sup>2</sup> Las opiniones vertidas en este documento representan mi opinión personal. Weinstein-Oppenheimer, Ph.D. - Escuela de Química y Farmacia/Centro de Investigación Farmacopea Chilena-Universidad de Valparaíso

registro en calidad de biosimilares. Mientras los primeros deben presentar un expediente completo, los segundos deben presentar estudios de **comparabilidad** con el PBR en cuanto a su calidad, aspectos no clínicos y clínicos, incluyendo su inmunogenicidad, que es la propiedad de inducir anticuerpos anti-medicamento.

Los productos biotecnológicos poseen estructuras complejas, se trata de péptidos o proteínas que son al menos treinta veces más grandes que las moléculas de síntesis que se utilizan convencionalmente en farmacoterapia, tal como se representa en la Fig.1. Además, su método de producción se sustenta en la obtención del gen que codifica la proteína, su inserción en el genoma de una célula hospedera y luego su expansión y producción masiva en biorreactores. Toda esta complejidad dificulta que los procesos de producción de diferentes laboratorios terminen con moléculas exactamente idénticas o superponibles. Es así como los expertos acuñaron el término **biosimilares** para productos que se refieren a un innovador porque, al menos con las técnicas disponibles, no se puede garantizar que sea idéntico estructuralmente al innovador. Sin embargo, se puede demostrar su comparabilidad estructural y funcional a través de ensayos de calidad, no clínicos y clínicos.

**Gráfico 1.** Comparación de la masa molecular entre un típico medicamento de síntesis y varios medicamentos biotecnológicos



Fuente: Mellstedt, 2013

Los medicamentos biosimilares representan un aporte al arsenal terapéutico para enfermedades de alto costo, como es el cáncer y las enfermedades autoinmunes, entre otras. Por otra parte, se predice que los productos biotecnológicos seguirán incorporándose en forma progresiva y significativa al arsenal terapéutico y en la medida que caduquen las patentes de los PBR, se irán incorporando nuevos productos biosimilares. En Europa, la European Medicines Agency (EMA) ha sido la pionera en asuntos regulatorios relacionados con los medicamentos biosimilares y cuenta con 10 años de experiencia en

esta materia, los que han permitido avalar la seguridad y eficacia de este tipo de medicamento para las indicaciones que esta agencia ha autorizado.

La incorporación de los medicamentos biosimilares trae aparejado el concepto de intercambiabilidad entre el PBR y el producto biosimilar. Es un concepto que posee varias definiciones, ya que incluye el “switching” y la sustitución. El primero, que se podría traducir como **cambio** -del PBR por el biosimilar- en un tratamiento, es efectuado por el prescriptor por una razón médica o financiera, con conocimiento del paciente. En cambio, la sustitución es efectuada por la farmacia en desconocimiento de las partes involucradas. Los distintos organismos a nivel mundial toman posturas distintas respecto a este tema. Es así como la OMS y EMA, delegan la responsabilidad a cada país. Diferente es la situación de la Food and Drug Administration (FDA), en EE.UU. Esta agencia ha definido dos categorías para la aprobación de productos biosimilares. Aquellos que son autorizados como productos biosimilares y los que son biosimilares intercambiables. Para esta última categoría se requiere presentar un estudio de intercambiabilidad que sea aleatorizado, con un brazo sin intercambio y otro en que exista al menos tres intercambios. A la fecha, en este país no se ha aprobado ningún producto biosimilar en categoría de intercambiable. Por otra parte, en Holanda y Finlandia se encuentra aceptado el cambio bajo supervisión del médico y con conocimiento del paciente.

En Chile, el aspecto de intercambiabilidad quedó con ciertas inconsistencias tal como se puede apreciar en el texto extraído de la norma técnica 170 que se transcribe a continuación:

- “la autorización sanitaria de un producto biosimilar posibilita **intercambiabilidad** o **sustitución** entre productos, siempre que se realice mediante un proceso escalonado, procedimentado y bajo estrecha vigilancia médica”. Desafortunadamente, en este párrafo se ubica el intercambio y sustitución en un mismo nivel, cuando evidentemente no lo están si comparamos con los conceptos internacionales. Esto se enmienda de cierta forma en el párrafo siguiente que señala: “La intercambiabilidad se realizará, **por decisión del médico**, quien evaluará los riesgos y beneficios e informará al paciente sobre estos últimos. Los pacientes deberán estar en conocimiento de la sustitución de sus medicamentos biotecnológicos”. Es así como finalmente, en Chile, la intercambiabilidad se encuentra bajo la responsabilidad del médico, tal como ocurre en países como Finlandia y Holanda. La Tabla 1 presenta una comparación de la postura de los organismos referentes internacionales respecto a la intercambiabilidad de PBR con sus biosimilares.

**Tabla 1.** Intercambiabilidad según referentes internacionales

| OMS                               | FDA   | EMA   |
|-----------------------------------|---|---|
| Delega en los países la decisión. | Aprobación diferencial como biosimilar solamente o además intercambiable (se debe demostrar*) | La decisión legal se delega a los estados miembros <sup>b</sup> . |

\* Al menos un ensayo clínico aleatorizado en que un brazo no se intercambia y el otro tiene al menos tres cambios.

<sup>b</sup> Holanda y Finlandia aceptan cambio bajo supervisión médica y conocimiento del paciente.

Los medicamentos biotecnológicos son relativamente nuevos en el arsenal terapéutico y más aún sus contrapartes biosimilares. Es así como la ponderación de riesgos/beneficios y condiciones de su intercambiabilidad es una pregunta parcialmente abordada, cuya respuesta deberá validarse caso a caso en la medida que se vaya progresando con la disponibilidad de herramientas bioanalíticas y a su vez, ganando experiencia clínica que muestre su seguridad y eficacia.

## Referencias

1. Mellstedt H. Clinical considerations for biosimilar antibodies. *EJC supplements*, 2013:11(3), 1–11. doi: 10.1016/S1359-6349(13)70001-6
2. Ministerio de Salud (2010). Aprueba reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano. [Decreto Supremo N° 3]
3. *Norma técnica 170 sobre Registro Sanitario de Productos Biotecnológicos derivados de Técnicas de ADN recombinante*. Santiago de Chile: Ministerio de Salud; 2014
4. Szekanecz Z. Biosimilars: to switch or not to switch - that is the question. *Reumatologia*, 2020:58(1), 1–3. doi: 10.5114/reum.2020.93111

## FARMACOVIGILANCIA



### **Dr. Gustavo Casado**

Reumatólogo, Miembro Internacional del Colegio Americano de Reumatología. Actual Jefe del Servicio de Reumatología & Jefe de la Sección Metabolismo Fosfocálcico del Servicio de Reumatología del Hospital Militar Central, CABA. Secretario de la Sociedad Argentina de Reumatología y Presidente de la Comisión Directiva de la Asociación de Reumatología de la Ciudad de Buenos Aires. Participa activamente en Investigación Fármaco clínica en múltiples estudios clínicos randomizados internacionales.



### **Dr. Freddy Faccin**

Médico, egresado con mención de Summa Cum Laude de la Universidad Central de Venezuela y Oftalmólogo de la misma universidad. En 1998 se unió a la industria farmacéutica trabajando en diferentes roles médicos; y en 2008 comenzó su expertise en Bioterapéuticos iniciando como Gerente Médico líder de equipo en el laboratorio Abbott, continuando como Director Médico de Bioterapéuticos para Latinoamérica y Líder Global del Área Bioterapéuticos en Inmunología en el laboratorio Abbvie, cargo en el que se desempeña desde 2014. Ha sido orador y consultor para agencias reguladoras y otros públicos relevantes como KFDA (FDA de Corea del Sur), TFDA (FDA de Taiwán), Comité Asesor de Drogas (Hong Kong), el Departamento de Desarrollo Médico (Malasia), SFDA (Arabia Saudita Arabia's FDA), JFDA (Jordan's FDA), United Arab Emirates, entre otros.

### FARMACOVIGILANCIA – Dr. Gustavo Casado

Los registros de fármacos son generadores de evidencia científica de interés basada en el mundo real. Son fuentes generadoras de datos para estudios de evaluación económica en salud, evaluaciones de eficacia en práctica real y se incluyen en planes de farmacovigilancia post-comercialización, debido a que evalúan cuestiones de seguridad, mediante el estudio de acontecimientos adversos infrecuentes o que tienen lugar a largo plazo.

Generalmente, son voluntarios y promovidos por las sociedades médicas de los países, que reflejan la práctica clínica real. Se incluyen a todos los pacientes (usualmente más cantidad que en los ensayos clínicos) y se pueden abordar múltiples interrogantes.

Pero como desventajas pueden faltar datos, haber sub-registros, factores confundidores, sesgos y dificultad en la elección del grupo control o comparador, por lo tanto cobra vital importancia el control de la calidad de los datos.

En el año 2000 se crea el BIOBADASER, en España, estudio longitudinal prospectivo, multicéntrico, cuyo objetivo es estudiar la seguridad de los pacientes con enfermedad reumática tratados con terapia biológica. En 2007 se crea BIOBADAMÉRICA, con la colaboración internacional entre la Sociedad Española de Reumatología y las sociedades latinoamericanas de Reumatología, compartiendo la estructura de la base de datos. Participan activamente en el proyecto: Argentina, Paraguay, Uruguay, Brasil, México, Colombia y ha mostrado su interés Ecuador.

En Agosto del 2010 se incluye el 1er paciente en BIOBADASAR, registro de eventos adversos de agentes biológicos de la Sociedad Argentina de Reumatología, tanto en centros públicos como privados de todo el país y en octubre de 2017 se migra base a fase III, donde se incluyen a los biosimilares.

Hasta el último corte de análisis de datos, existían 8430 tratamientos, en 5884 pacientes: 3438 expuestos a biológicos, biosimilares y drogas sintéticas dirigidas y 2446 en el grupo control de no expuestos.

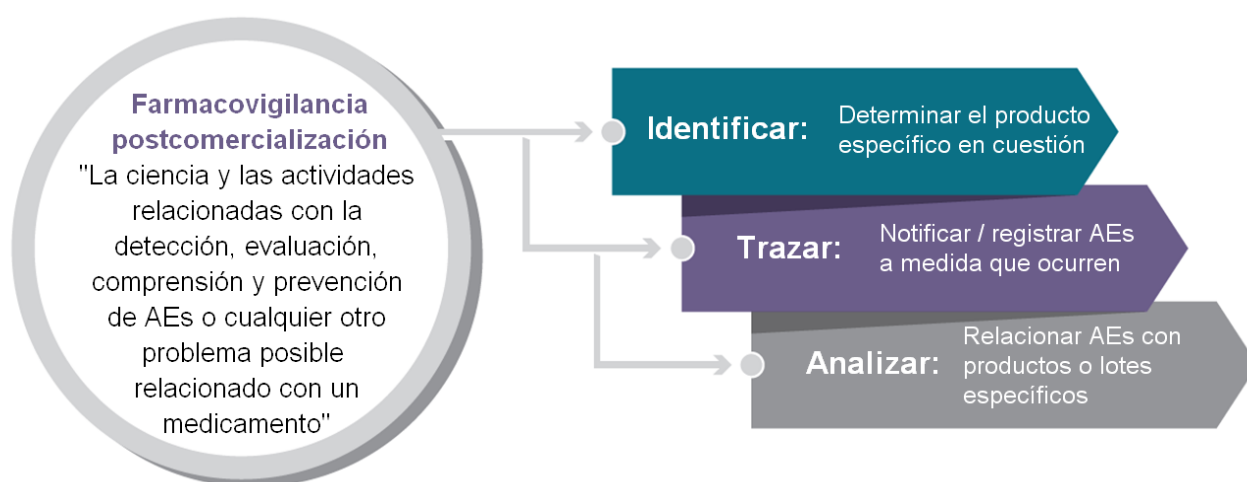
Los invito a continuar aprendiendo de los datos que nos muestran los registros, para comprender la importancia de los mismos, particularmente del BIOBADASAR en la farmacovigilancia, así como en la eficacia, calidad de vida, patrones de prescripción de medicamentos y *switch* a biosimilares y, a través de los datos de la práctica clínica habitual, seguir contribuyendo a la mejoría del cuidado de nuestros pacientes.

## LA IMPORTANCIA DE LA TRAZABILIDAD Y LA FARMACOVIGILANCIA PARA LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS – Dr. Freddy José Faccin Lazo<sup>3</sup>

### Farmacovigilancia de medicamentos biológicos: aspectos claves a considerar

Una vez que los medicamentos han recibido la aprobación regulatoria, ingresan al mercado, donde el manejo y las condiciones de su uso pueden variar un poco de las condiciones estrictamente controladas que se observan en los ensayos clínicos. Este grado de variación natural puede afectar el perfil riesgo-beneficio del medicamento observado previamente. Por lo tanto, es esencial que todos los medicamentos se tracen con exactitud para identificar cualquier AEs u otras señales de seguridad que puedan estar asociadas con el producto terminado. La siguiente figura destaca las 3 etapas principales de la farmacovigilancia:

Gráfico 1. Etapas principales de la farmacovigilancia



Fuente: Elaboración propia

<sup>3</sup> Director médico senior, Investigación Japón, mercados emergentes y Australia (JEM&A), Asuntos médicos globales (GMA) AbbVie.



## Denominación de los biosimilares

Los medicamentos de molécula pequeña se pueden recetar o dispensar por su denominación común o nombre "genérico", porque se consideran idénticos a sus productos de referencia. Aunque los biosimilares no se consideran idénticos a sus productos de referencia, también se les suele dar la misma denominación común que su producto de referencia.

A la luz del impacto que las convenciones de nomenclatura de biosimilares pueden tener sobre la trazabilidad y la farmacovigilancia, se han planteado preguntas relacionadas con si la ausencia de identificadores distinguibles para los bioterapéuticos puede afectar la capacidad de atribuir un AE al agente apropiado. Para abordar esto, se han propuesto varias convenciones para las denominaciones de los biológicos.

En 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó recomendaciones para evitar la proliferación de diferentes modificaciones de la denominación común internacional (DCI) y facilitar una prescripción, un seguimiento y una trazabilidad más exactos. La OMS propuso que un sufijo de 4 letras aleatorio y difícil de memorizar y una suma de verificación opcional de 2 dígitos, conocidos colectivamente como calificador biológico (BQ), se deben usar junto con la denominación común. El BQ sería aplicable a todos los bioterapéuticos, incluidos los biosimilares, y podría aplicarse retrospectivamente a los bioterapéuticos ya aprobados si las agencias regulatorias locales eligen hacerlo, hasta el día de hoy en muy pocas partes. La Tabla 1 muestra 3 posibles ejemplos de cómo se podría aplicar esta convención de nomenclatura; hasta el día de hoy, la incorporación de estas recomendaciones en las guías o regulaciones nacionales ha sido variada.

**Tabla 1.** Propuesta de la OMS para sufijos BQ<sup>9</sup>

| Nombre comercial | DCI              | BQ     |
|------------------|------------------|--------|
| GROKINO          | anonotropin alfa | bxsh   |
| GROKINO          | anonotropin alfa | bxsh08 |
| GROKINO          | anonotropin alfa | bx08sh |

Fuente: OMS

Posteriormente, la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EEUU (US FDA) publicó una recomendación similar a la de la OMS, en su guía 2017 sobre denominación común. La US FDA propuso un sufijo de 4 letras, sin significado y compuesto por 4 letras minúsculas. La FDA no tiene la intención de modificar retrospectivamente los nombres propios de los productos biológicos que fueron autorizados bajo la ley PHS sin un sufijo designado por la FDA en sus nombres propios.

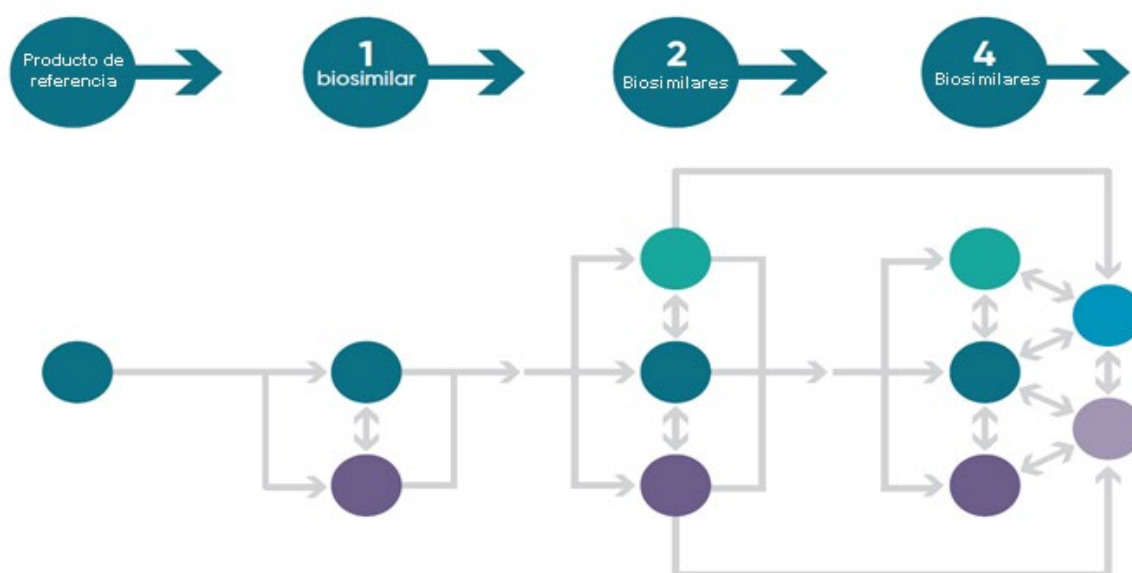
A diferencia de las propuestas anteriores, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no respalda el uso de DCIs únicas, sino que recomienda que todos los productos biológicos se prescriban por nombre comercial. Recomienda que, si se identifica un AE sospechoso para un medicamento biológico, los profesionales de la salud deben informarlo, teniendo cuidado de incluir el nombre comercial y el número de lote del producto involucrado. En la UE, la mayoría de los productos biológicos

recientemente aprobados (incluidos los biosimilares) están marcados con un triángulo negro para indicar que se necesita una farmacovigilancia mejorada durante 5 años, o hasta que el comité para la evaluación de riesgos de farmacovigilancia de la EMA decida eliminarlo de la lista de medicamentos monitoreados adicionalmente.

### Farmacovigilancia y trazabilidad; un producto de referencia y múltiples biosimilares

A menos que se establezcan procesos sólidos para identificar y trazar productos biológicos, la atribución oportuna y precisa de los AEs se volverá cada vez más compleja a medida que más medicamentos biológicos lleguen al mercado. Hay una serie de desafíos potenciales de farmacovigilancia y trazabilidad que plantea este panorama en evolución:

Gráfico 3. Panorama de Evolución



Fuente: FDA

#### Desafíos de farmacovigilancia:

- La sustitución a nivel de farmacia puede llevar a que el médico tratante desconozca el medicamento que se dispensa a los pacientes.
- En algunos entornos hospitalarios, los nombres comerciales y los números de lote de los productos biológicos no se registran de manera rutinaria o adecuada.
- Se requiere la adopción generalizada de sistemas adecuados de registro de información (por ej., bases de datos electrónicas).

- En muchos casos, solo los farmacéuticos tendrían acceso al número de lote del medicamento recetado, mientras que la mayoría de los AEs son informados por los médicos.
- ¿Habrá una denominación común diferente para el mismo medicamento o diferentes sistemas de nombres en diferentes países, y qué complicaciones podría suponer esto para los pacientes que viajan?

#### Desafíos de trazabilidad:

- La ausencia de identificadores distinguibles puede aumentar el riesgo de sustitución inapropiada o involuntaria.
- La sustitución y el cambio pueden afectar la PV:
  - La intercambiabilidad puede subvertir la capacidad de atribuir AEs al agente apropiado.
  - El cambio puede obstaculizar la capacidad de atribuir una ADR con un inicio tardío (las reacciones inmunológicas pueden desarrollarse solo después de varios meses de tratamiento).
- La posibilidad de cambiar entre varios biosimilares del mismo producto de referencia puede complicar la capacidad de la PV para identificar señales de seguridad.

#### Resumen ejecutivo

- Con la expansión esperada del mercado de productos biológicos, incluidos varios biosimilares del mismo producto de referencia, existe una necesidad urgente de mejorar la trazabilidad de los productos biológicos en las bases de datos de PV.
- Distinguir entre productos biológicos es clave para garantizar una identificación clara de la sustancia farmacéutica.
- Deben existir procedimientos para garantizar que los médicos estén al tanto de los medicamentos a los que han estado expuestos los pacientes, y que los identificadores únicos se registren y transfieran a las bases de datos de PV.
- Múltiples biosimilares del mismo producto de referencia pueden aumentar el riesgo de atribución incorrecta de AEs, lo que hace que la situación sea más compleja.

## Referencias

1. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A. *Nature Rev Drug Discovery* 2011;10:495–506.
2. Vermeer NS, Spierings I, Mantel-Teeuwisse AK, et al. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:63–72.
3. WHO. The Importance of Pharmacovigilance, Safety Monitoring of Medicinal Products, 2002. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf> Accessed May, 2017.
4. Vermeer NS, Duijnhoven RG, Straus SM, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:723–31.
5. Vermeer NS, Straus SM, Mantel-Teeuwisse AK, et al. *Drug Saf* 2013;36:617–25.
6. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Pharmacovigilance Planning E2E, 2004. Disponible en [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf) Accessed June, 2017.
7. Jefferis R. *J Immunol Res* 2016; doi: 10.1155/2016/5358272.
8. Kuhlmann M, Covic A. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21 Suppl 5:v4–8.
9. WHO. Biological Qualifier An INN Proposal, 2015. Disponible en [http://www.who.int/medicines/services/inn/bq\\_innproposal201506.pdf](http://www.who.int/medicines/services/inn/bq_innproposal201506.pdf)
10. FDA. Nonproprietary Naming of Biological Products, Guidance for Industry, 2017. Disponible en <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm459987.pdf>
11. EMA. Medicines Under Additional Monitoring, 2013. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/04/WC500142430.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142430.pdf)
12. European Commission. Biosimilars in the EU Information Guide for Healthcare Professionals, 2017. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf)
13. Health Canada. Release of Revised Guidance Document: Information and Submission Requirements for Biosimilar Biologic Drugs, 2016. Disponible en <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/information-submission-requirements-biosimilar-biologic-drugs-1.html> Accessed June, 2017.
14. Zornoza L. Regulatory Affairs Professionals Society, 2014. Disponible en <http://www.raps.org/regulatoryDetail.aspx?id=9883>
15. ANVISA: Resolucao RDC N° 55, de 16 de Dezembro de 2010; Diario Oficial da Uniao-Secao 1; N° 241. Disponible en [http://www.lex.com.br/doc\\_16992302\\_RESOLUCAO\\_N\\_55\\_DE\\_16\\_DE\\_DEZEMBRO\\_DE\\_2010.aspx](http://www.lex.com.br/doc_16992302_RESOLUCAO_N_55_DE_16_DE_DEZEMBRO_DE_2010.aspx)
16. GaB Online. Naming and Interchangeability for Biosimilars in Japan, 2016. Available at <http://gabionline.net/Reports/Naming-and-interchangeability-for-biosimilars-in-Japan>
17. TGA Australia. Evaluation of Biosimilars, Naming Conventions for Biosimilar, 2015. Disponible en <https://www.tga.gov.au/book-page/naming-conventions-biosimilars>
18. Casadevall N, Edwards IR, Felix T. *New Engl J Med* 2002;346:469–75.
19. FDA. Questions and Answers on FDA’s Adverse Event Reporting System (FAERS), 2016. Disponible en <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugeffects/> Accessed May, 2017.
20. EMA. Pharmacovigilance. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000258.jsp&mid=WC0b01ac05800241de](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000258.jsp&mid=WC0b01ac05800241de)
21. EMA. EudraVigilance. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5)
22. Biosimilars/Biobetters Pipeline Directory, 2017. Disponible en <http://www.biosimilarspipeline.com>
23. WHO Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products. Geneva: WHO, 19–23 Oct 2009;
24. Zuñiga and Calvo. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:661–9; 3.
25. Casadevall et al. *Exp Opin Biol Ther* 2013;13:1039–47
26. Vermeer et al. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:63–72
27. WHO Proposal for Assignment of Biological Qualifiers (BQ), Geneva: WHO, 2015, INN working document 14.342
28. Nonproprietary Naming of Biologic Products: Update Guidance for Industry. US Department of Health and Human Services; FDA; CDER; CBER. March 2019. Disponible en
29. Grampp and Felix. *BioDrugs* 2015;29:309–321
30. Casadevall et al. *Exp Opin Biol Ther* 2013;13:1039–47
31. Dörner & Kay. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:713–24
32. Gershon et al. *N Engl J Med* 2002;346:1584–6