

*Medicamentos Bioterapéuticos  
Sustitución e Intercambiabilidad*

**Creado por:**

Comité de Asuntos  
Regulatorios

**Dirigido a:**

Gerentes y Grupos de País

**Fecha:**

Mayo, 2023

**¿Quiénes Somos?**

*FEDEFARMA es una entidad gremial que agrupa en su seno 20 compañías farmacéuticas de investigación y desarrollo que comercializan sus productos en la región de América Central y el Caribe, apoyando, desde los años 70, a las autoridades y gobiernos a través de la cooperación técnica para el bienestar de la población.*

*Nuestra Misión es “promover el acceso a medicamentos innovadores y de alta calidad para Centroamérica y el Caribe, fomentando un entorno de libre competencia y respeto a la propiedad intelectual, dentro de los más altos estándares éticos”.*

*El presente documento establece la posición oficial de la Federación Centroamericana de Laboratorios Farmacéuticos (en adelante “FEDEFARMA), en relación a la intercambiabilidad y sustitución automática de los productos bioterapéuticos innovadores y biosimilares; los cuales han contribuido al restablecimiento de la salud de muchos pacientes de la región al utilizarse como parte integral del manejo de enfermedades complejas y varias condiciones médicas, especialmente las enfermedades crónico degenerativas que representan un reto para los sistemas de salud pública en los diferentes países de la región.*

*Es importante hacer la distinción entre las diferentes clases de productos bioterapéuticos que mediante el desarrollo de diferentes técnicas científicas se encuentran disponibles para el tratamiento de muchas condiciones clínicas que requieren de terapias avanzadas. Son considerados medicamentos biológicos las vacunas, hemoderivados procesados y afines, medicamentos biotecnológicos y otros biológicos como alérgenos de origen biológico y sueros inmunes.*

*Los medicamentos bioterapéuticos requieren para su producción de procesos altamente complejos y, por lo tanto, su caracterización, elucidación y mecanismos de acción son también complejos. La determinación de su calidad depende de la combinación de análisis físicos, químicos, y biológicos en conjunto con su proceso de producción y control, estandarizado y validado que cumpla con los requerimientos de autoridades estrictas y entes de referencia mundial.*

*Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (en adelante “OMS”) define a los productos biosimilares como un producto bioterapéutico que es similar al producto de referencia previamente autorizado, en términos de calidad, seguridad y eficacia. A diferencia de un genérico, los productos biosimilares son únicamente similares al medicamento bioterapéutico innovador de referencia, y no llegarán a ser igual a este.*

La intercambiabilidad es el atributo de un producto que le permite ser prescrito en lugar de otro producto equivalente, cuando están indicados para el mismo propósito terapéutico o profiláctico, sin generar en el paciente un riesgo adicional debido al cambio<sup>1</sup>. La intercambiabilidad para biosimilares no puede ser basada en los mismos criterios que para moléculas pequeñas de síntesis química<sup>2-3</sup>.

La sustitución automática es la decisión de despachar un medicamento biosimilar (BSM) en lugar del producto biológico de referencia (PBR) sin la autorización del médico tratante.

Esta sustitución a nivel de la farmacia podría tener implicaciones importantes para la farmacovigilancia, ya que podría dificultar la trazabilidad del medicamento, así como la evaluación local de la eficacia y seguridad del producto.<sup>4</sup>

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA)<sup>5</sup> y Health Canada<sup>6</sup> no han exigido que los productos biosimilares demuestren intercambiabilidad para su aprobación, dejando a criterio de cada estado miembro la decisión de cómo manejar la incorporación de productos biosimilares al sistema de salud en términos de intercambiabilidad y sustitución automática.

SwissMedic en sus comentarios relacionados a la intercambiabilidad menciona que la autorización expedida por esta agencia no contiene ninguna declaración sobre si se puede usar un biosimilar indistintamente con el producto de referencia. Tal decisión debe ser hecha exclusivamente por el prescriptor, es decir, el médico tratante<sup>7</sup>.

---

<sup>1</sup> FDA. *Considerations in Demonstrating Interchangeability with a Reference Product - Guidance for the Industry (Official)*. May. 2019.

<sup>2</sup> GUIDANCE FOR SPONSORS: *Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs)*. s.l. : Health Canada Publications. Ministry of Public Works and Government Services Canada, 2008.

<sup>3</sup> *Biosimilars: Policy, clinical, and regulatory considerations*. Gottlieb, Scott. s.l. : Am J Health-Syst Pharm., 2008, Vol. 65. DOI 10.2146/ajhp080210)

<sup>4</sup> *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products*.

<sup>5</sup> European Medicines Agency. “Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals”. Recuperado el 13 de mayo de 2019 de: [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)

<sup>6</sup> Health Canada. Biosimilars: Fact Sheet. Recuperado el 13 de mayo de 2019 de: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/fact-sheet-biosimilars.html>

<sup>7</sup> Swissmedic. HD Guidance document Authorization Biosimilar. Recuperado el 13 de mayo de 2019 de: [https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/zulassung/zl\\_hmv\\_iv/zl101\\_00\\_012d\\_wlverwaltungsverordnunganleitungzulassungaeahnliche.pdf.download.pdf/ZL101\\_00\\_012e\\_WL%20Guidance%20document%20Authorisation%20Biosimilar.pdf](https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/zulassung/zl_hmv_iv/zl101_00_012d_wlverwaltungsverordnunganleitungzulassungaeahnliche.pdf.download.pdf/ZL101_00_012e_WL%20Guidance%20document%20Authorisation%20Biosimilar.pdf)

*Por su parte, la FDA emitió en mayo del 2019 el documento guía para demostrar intercambiabilidad, la cual tiene como objetivo dar asistencia técnica a los patrocinadores (fabricantes) de una proteína terapéutica biosimilar en la generación de evidencia para demostrar que puede ser intercambiable con el producto de referencia<sup>8</sup>.*

*Bajo esta guía, la FDA pretende considerar la totalidad de la evidencia propuesta por el patrocinador al momento de evaluar la demostración de intercambiabilidad. Como soporte para esta demostración de intercambiabilidad, se debe demostrar que el producto propuesto como intercambiable:*

- Es biosimilar al producto de referencia;
- Se puede esperar que se produzca el mismo resultado clínico que el producto de referencia en cualquier paciente; y
- Para un producto biológico que se administra más de una vez a un paciente individual, el riesgo en términos de seguridad o eficacia disminuida con la alternación o cambio entre el uso del producto biológico y el de referencia, no es mayor que el de usar el producto de referencia sin ser alternado o cambiado.

*De acuerdo con FDA, existen varios factores que van a afectar la cantidad de datos o información que se requieren para demostrar la intercambiabilidad, entre ellos están aquellos relacionados directamente a la naturaleza del producto y los datos de post mercado del producto biosimilar.<sup>9</sup>*

*Entre los factores relacionados a la naturaleza del producto cabe mencionar: 1) la complejidad del producto y la extensión de caracterización comparativa y funcional; 2) el riesgo de inmunogenicidad específico para el producto y; 3) totalidad de los factores que puede requerir un análisis caso por caso en lugar de evaluaciones generalizadas.*

*Hoy en día, dentro de los biosimilares aprobados por la FDA, ninguno cuenta con la designación de intercambiable.*

*Con base en lo establecido previamente, y considerando que un producto biosimilar no es idéntico a su PBR, la determinación de la biosimilitud no es una declaración de equivalencia terapéutica y por ende no implica intercambiabilidad de la terapia biológica. Considerando también lo que indican diferentes regulaciones a nivel regional e internacional, únicamente el médico tratante, que tiene acceso al historial médico completo de un paciente, y que haya estudiado cuidadosamente las consecuencias de intercambiar la terapia biológica en conjunto*

---

<sup>8</sup> **FDA.** Considerations in Demonstrating Interchangeability with a Reference Product - Guidance for the Industry (Official). May. 2019

<sup>9</sup> **FDA.** Considerations in Demonstrating Interchangeability with a Reference Product - Guidance for the Industry (Official). May. 2019

*con el paciente, podría llegar a tomar esta decisión y la práctica de sustitución automática no debe ser aplicada para los productos biológicos.*

*La respuesta a un medicamento biológico puede variar entre los pacientes. De la misma forma esta respuesta a un medicamento biológico puede variar según las diferentes versiones de este. Considerando esto, el criterio médico debe considerarse al momento de la decisión de escoger un primer medicamento o al pensar en un cambio entre el PBR y un BSM. En caso de que se vaya a realizar un cambio de terapia biológica a un paciente con buena respuesta a la misma y clínicamente estable, este cambio es competencia únicamente del médico tratante, posterior a una evaluación individual de cada paciente, basándose en la historia médica, las preferencias y posibilidades de dicho paciente.*

*En este sentido, la Asociación Médica Mundial expresamente recomienda que:*

*“Los médicos no deben prescribir un medicamento biosimilar a los pacientes que ya utilizan satisfactoriamente un fármaco de origen, al menos que se haya demostrado y establecido claramente la equivalencia clínica y que se haya informado de manera adecuada a los pacientes y que éstos hayan otorgado su consentimiento. No debe haber una sustitución entre los biosimilares y otros medicamentos sin considerar la autorización del médico”<sup>10</sup>.*

*Adicionalmente, el IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations), ha establecido sobre este mismo tema que la sustitución en la farmacia de medicamentos bioterapéuticos no es apropiada excepto cuando se cumplan ciertos criterios, entre ellos que el BSM haya recibido la designación formal de intercambiable por parte de una autoridad regulatoria competente en este tema realizando una evaluación donde se establezca que el BSM es intercambiable con el PBR. Además, se considera que las bases para la evaluación de la intercambiabilidad deben ser transparentes tanto para los pagadores, así como para los pacientes y profesionales en salud<sup>11</sup>.*

*Por su parte, la Sociedad Europea de Oncología Médica menciona que el médico es quien debe tomar la decisión de cambiar a un biosimilar, comprendiendo a profundidad el producto e*

---

<sup>10</sup> Declaración sobre los Medicamentos Biosimilares”, adoptado en la 69° Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, en Islandia, Octubre 2018. Recuperado el 04 de marzo de 2019 de: <http://www.medicosypacientes.com/sites/default/files/declaracion-sobre-sobre-los-medicamentos-biosimilares.pdf>

<sup>11</sup> International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations, Farmacovigilancia Principios y Consideraciones sobre Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para los Medicamentos Bioterapéuticos. [Archivo PDF] Recuperado el 12 de mayo de 2019 de: <https://www.ifpma.org/resource-centre/pharmacovigilance-good-pharmacovigilance-principles-and-considerations-for-biotherapeutic-medicines/>

informando posteriormente al paciente (basándose en toda la información objetiva) y supervisando al paciente en todo momento, en colaboración con los equipos multidisciplinares.

Esto es crucial ya que permitirá al médico y sus colegas rastrear cualquier evento adverso al producto apropiado. Dada la complejidad de los biosimilares, el cambio puede generar diferentes resultados, dado que cada biológico es único.<sup>12</sup>

Finalmente, con relación a la vigilancia de los medicamentos bioterapéuticos en fase de comercialización es necesario un sistema de farmacovigilancia robusto que permita a las autoridades sanitarias continuar evaluando la relación riesgo/beneficio durante el ciclo de vida de un medicamento y detectar potenciales reacciones adversas graves e infrecuentes del medicamento que no hayan sido detectadas antes. Este sistema debe incluir la participación de todas las partes interesadas como las agencias reguladoras, comercializadores, profesionales de salud, pacientes, industria farmacéutica, a fin de reportar las reacciones adversas, implementar medidas de minimización de riesgos, trazabilidad, etc.

Ante este panorama la trazabilidad de los medicamentos constituye una herramienta fundamental y esto implica entre otros aspectos, que los medicamentos bioterapéuticos posean un nombre distinguible que lo diferencie claramente de otros medicamentos bioterapéuticos para asegurar una clara identificación, prescripción y dispensación segura a los pacientes, de tal forma que posibilite informes y análisis precisos de los datos de reacciones adversas<sup>13</sup>.

#### AUDIENCIA PARA COMPARTIR

##### Sector Público

- Caja Costarricense de Seguro Social
- Ministerio de Salud
- Defensoría de los Habitantes
- Oficina FDA en Costa Rica
- OPS

---

<sup>12</sup> Taberero J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open* 2016;1:e000142. doi:10.1136/esmoopen-2016-000142

<sup>13</sup> International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations, Farmacovigilancia Principios y Consideraciones sobre Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para los Medicamentos Bioterapéuticos. [Archivo PDF] Recuperado el 12 de mayo de 2019 de: <https://www.ifpma.org/resource-centre/pharmacovigilance-good-pharmacovigilance-principles-and-considerations-for-biotherapeutic-medicines/>

**Sector Privado**

- Colegios profesionales (Colegio de Médicos y Cirujanos, Colegio de Farmacéuticos, etc)
- Academia: universidades públicas y privadas
- Cámaras y organizaciones empresariales (CICR, CCCR, AmCham, UCCAEP)
- Asociaciones de Pacientes

**MENSAJES CLAVE POR PÚBLICO META****Sector público**

1. *La intercambiabilidad es el atributo de un producto que le permite ser prescrito en lugar de otro producto equivalente, cuando están indicados para el mismo propósito terapéutico o profiláctico, sin generar en el paciente un riesgo adicional debido al cambio.*
2. *SwissMedic menciona que la autorización expedida por esta agencia no contiene ninguna declaración sobre si se puede usar un biosimilar indistintamente con el producto de referencia. Tal decisión debe ser hecha exclusivamente por el prescriptor, es decir, el médico tratante.*
3. *FDA emitió en mayo del 2019 el documento guía para demostrar intercambiabilidad, la cual tiene como objetivo dar asistencia técnica a los patrocinadores (fabricantes) de una proteína terapéutica biosimilar en la generación de evidencia para demostrar que puede ser intercambiable con el producto de referencia. Bajo esta guía, se debe demostrar que el producto propuesto como intercambiable: 1) es biosimilar al producto de referencia, 2) se puede esperar que se produzca el mismo resultado clínico que el producto de referencia en cualquier paciente y 3) para un producto biológico que se administra más de una vez a un paciente individual, el riesgo en términos de seguridad o eficacia disminuida con la alternación o cambio entre el uso del producto biológico y el de referencia, no es mayor que el de usar el producto de referencia sin ser alternado o cambiado.*
4. *Hoy en día, dentro de los biosimilares aprobados por la FDA, ninguno cuenta con la designación de intercambiable.*
5. *Con base en lo establecido previamente, y considerando que un producto biosimilar no es idéntico a su PBR, la determinación de la biosimilitud no es una declaración de equivalencia terapéutica y por ende no implica intercambiabilidad de la terapia biológica.*
6. *Considerando también lo que indican diferentes regulaciones a nivel regional e*

*internacional, únicamente el médico tratante, que tiene acceso al historial médico completo de un paciente, y que haya estudiado cuidadosamente las consecuencias de intercambiar la terapia biológica en conjunto con el paciente, podría llegar a tomar esta decisión y la práctica de sustitución automática no debe ser aplicada para los productos biológicos.*

7. *En caso de que se vaya a realizar un cambio de terapia biológica a un paciente con buena respuesta a la misma y clínicamente estable, este cambio es competencia únicamente del médico tratante, posterior a una evaluación individual de cada paciente, basándose en la historia médica, las preferencias y posibilidades de dicho paciente.*

8. *La Asociación Médica Mundial expresamente recomienda que:*

*“Los médicos no deben prescribir un medicamento biosimilar a los pacientes que ya utilizan satisfactoriamente un fármaco de origen, al menos que se haya demostrado y establecido claramente la equivalencia clínica y que se haya informado de manera adecuada a los pacientes y que éstos hayan otorgado su consentimiento. No debe haber una sustitución entre los biosimilares y otros medicamentos sin considerar la autorización del médico”.*

9. *IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations), ha establecido que la sustitución en la farmacia de medicamentos bioterapéuticos no es apropiada excepto cuando se cumplan ciertos criterios, entre ellos que el BSM haya recibido la designación formal de intercambiable por parte de una autoridad regulatoria competente en este tema realizando una evaluación donde se establezca que el BSM es intercambiable con el PBR.*

10. *La Sociedad Europea de Oncología Médica menciona que el médico es quien debe tomar la decisión de cambiar a un biosimilar, comprendiendo a profundidad el producto e informando posteriormente al paciente (basándose en toda la información objetiva) y supervisando al paciente en todo momento, en colaboración con los equipos multidisciplinares.*

11. *Esto es crucial ya que permitirá al médico y sus colegas rastrear cualquier evento adverso al producto apropiado. Dada la complejidad de los biosimilares, el cambio puede generar diferentes resultados, dado que cada biológico es único.*

12. *En relación con la vigilancia de los medicamentos bioterapéuticos en fase de comercialización es necesario un sistema de farmacovigilancia robusto que permita a las autoridades sanitarias continuar evaluando la relación riesgo/beneficio durante el ciclo de vida de un medicamento y detectar potenciales*

reacciones adversas graves e infrecuentes del medicamento que no hayan sido detectadas antes. Este sistema debe incluir la participación de todas las partes interesadas como las agencias reguladoras, comercializadores, profesionales de salud, pacientes, industria farmacéutica, a fin de reportar las reacciones adversas, implementar medidas de minimización de riesgos, trazabilidad, etc.

13. La trazabilidad de los medicamentos constituye una herramienta fundamental, implicando que los medicamentos bioterapéuticos posean un nombre distinguible que lo diferencie claramente de otros medicamentos bioterapéuticos para asegurar una clara identificación, prescripción y dispensación segura a los pacientes, haciendo posibles los informes y análisis precisos de los datos de reacciones adversas.

#### **Sector Privado (empresas, cámaras, asociaciones de pacientes)**

1. Es importante hacer la distinción entre las diferentes clases de productos bioterapéuticos que mediante el desarrollo de diferentes técnicas científicas se encuentran disponibles para el tratamiento de muchas condiciones clínicas que requieren de terapias avanzadas. Son considerados medicamentos biológicos las vacunas, hemoderivados procesados y afines, medicamentos biotecnológicos y otros biológicos como alérgenos de origen biológico y sueros inmunes.
2. Los medicamentos bioterapéuticos requieren para su producción de procesos altamente complejos y, por lo tanto, su caracterización, elucidación y mecanismos de acción son también complejos. La determinación de su calidad depende de la combinación de análisis físicos, químicos, y biológicos en conjunto con su proceso de producción y control, estandarizado y validado que cumpla con los requerimientos de autoridades estrictas y entes de referencia mundial.
3. A diferencia de un genérico, los productos biosimilares son únicamente similares al medicamento bioterapéutico innovador de referencia, y no llegarán a ser igual a este.
4. La intercambiabilidad es el atributo de un producto que le permite ser prescrito en lugar de otro producto equivalente, cuando están indicados para el mismo propósito terapéutico o profiláctico, sin generar en el paciente un riesgo adicional debido al cambio.
5. La sustitución automática es la decisión de despachar un medicamento biosimilar (BSM) en lugar del producto biológico de referencia (PBR) sin la autorización del médico tratante. Esta sustitución a nivel de la farmacia podría tener implicaciones importantes para la farmacovigilancia, ya que podría dificultar la trazabilidad del medicamento, así como la evaluación local de la eficacia y seguridad del producto.



6. *SwissMedic en sus comentarios relacionados a la intercambiabilidad menciona que la autorización expedida por esta agencia no contiene ninguna declaración sobre si se puede usar un biosimilar indistintamente con el producto de referencia. Tal decisión debe ser hecha exclusivamente por el prescriptor, es decir, el médico tratante.*
7. *La FDA emitió en mayo del 2019 el documento guía para demostrar intercambiabilidad, la cual tiene como objetivo dar asistencia técnica a los patrocinadores (fabricantes) de una proteína terapéutica biosimilar en la generación de evidencia para demostrar que puede ser intercambiable con el producto de referencia.*
8. *Según FDA debe demostrar que el producto propuesto como intercambiable: 1) si es biosimilar al producto de referencia, 2) se puede esperar que se produzca el mismo resultado clínico que el producto de referencia en cualquier paciente y 3) Para un producto biológico que se administra más de una vez a un paciente individual, el riesgo en términos de seguridad o eficacia disminuida con la alternación o cambio entre el uso del producto biológico y el de referencia, no es mayor que el de usar el producto de referencia sin ser alternado o cambiado.*
9. *Hoy en día, dentro de los biosimilares aprobados por la FDA, ninguno cuenta con la designación de intercambiable.*
10. *Considerando también lo que indican diferentes regulaciones a nivel regional e internacional, únicamente el médico tratante, que tiene acceso al historial médico completo de un paciente, y que haya estudiado cuidadosamente las consecuencias de intercambiar la terapia biológica en conjunto con el paciente, podría llegar a tomar esta decisión y la práctica de sustitución automática no debe ser aplicada para los productos biológicos.*
11. *La respuesta a un medicamento biológico puede variar entre los pacientes. De la misma forma esta respuesta a un medicamento biológico puede variar según las diferentes versiones de este.*
12. *En caso de que se vaya a realizar un cambio de terapia biológica a un paciente con buena respuesta a la misma y clínicamente estable, este cambio es competencia únicamente del médico tratante, posterior a una evaluación individual de cada paciente, basándose en la historia médica, las preferencias y posibilidades de dicho paciente.*
13. *La Asociación Médica Mundial expresamente recomienda que:*

*“Los médicos no deben prescribir un medicamento biosimilar a los pacientes que ya utilizan satisfactoriamente un fármaco de origen, al*

menos que se haya demostrado y establecido claramente la equivalencia clínica y que se haya informado de manera adecuada a los pacientes y que éstos hayan otorgado su consentimiento. No debe haber una sustitución entre los biosimilares y otros medicamentos sin considerar la autorización del médico”.

14. *IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations), ha establecido que la sustitución en la farmacia de medicamentos bioterapéuticos no es apropiada excepto cuando se cumplan ciertos criterios, entre ellos que el BSM haya recibido la designación formal de intercambiable por parte de una autoridad regulatoria competente en este tema realizando una evaluación donde se establezca que el BSM es intercambiable con el PBR.*
15. *La Sociedad Europea de Oncología Médica menciona que el médico es quien debe tomar la decisión de cambiar a un biosimilar, comprendiendo a profundidad el producto e informando posteriormente al paciente (basándose en toda la información objetiva) y supervisando al paciente en todo momento, en colaboración con los equipos multidisciplinarios. Dada la complejidad de los biosimilares, el cambio puede generar diferentes resultados, dado que cada biológico es único.*
16. *En relación con la vigilancia de los medicamentos bioterapéuticos en fase de comercialización es necesario un sistema de farmacovigilancia robusto que permita a las autoridades sanitarias continuar evaluando la relación riesgo/beneficio durante el ciclo de vida de un medicamento y detectar potenciales reacciones adversas graves e infrecuentes del medicamento que no hayan sido detectadas antes.*
17. *La trazabilidad de los medicamentos es fundamental, por ello los medicamentos bioterapéuticos deben poseer un nombre distinguible que lo diferencie claramente de otros medicamentos bioterapéuticos para asegurar una clara identificación, prescripción y dispensación segura a los pacientes, de tal forma que posibilite informes y análisis precisos de los datos de reacciones adversas.*