

Productos bioterapéuticos similares (PBS)
Panorama actual en América Latina en el contexto de la Artritis Reumatoide
Revisión sistemática de la literatura

Trabajo de grado
Especialización en epidemiología.
Universidad del Rosario – Universidad CES
2012

Presentado por:

Zayrho Desanvicente-Célis, MD.

Co-autores:

Mateo Enciso –Zuluaga
Julián Caro-Moreno
Juan-Manuel Anaya, MD, DrSc.

Con la participación:

Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA).
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario.

INTRODUCCION

- Los productos bioterapéuticos (PB) han revolucionado el manejo de las enfermedades crónicas, siendo cada vez más utilizados para el tratamiento de enfermedades crónicas, como la Artritis Reumatoide (AR).
- Recientemente, los PBS se han incluido dentro de las opciones terapéuticas disponibles en AR en varios países y la tendencia apunta hacia el ingreso al mercado de más PBS para este propósito.
- Existen documentos diversos sobre esta situación, pero ninguno compila las diferentes perspectivas y documentos existentes



INTRODUCCION

VARIOS FENOMENOS HAN PROMOVIDO EL INGRESO AL MERCADO DE PBS:

- Mayor inversión en la industria de biotecnología
- Vencimiento de las patentes de los Productos Bioterapéuticos de Referencia (PBR)
- Necesidad creciente de gobiernos y sistemas de salud de reducir costos relacionados con medicamentos de alto costo como los PB.
- Creación de regulaciones que plantean los requisitos para el ingreso de PBS al mercado



PREGUNTA DE INVESTIGACION

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el estado actual (a Octubre de 2012) referente a los PBS en Latinoamérica en el contexto de la AR?

2.1. Preguntas de investigación secundarias

- ¿Qué PBS se encuentran aprobados en LA en el contexto de la AR?
- ¿Qué países de LA cuentan con regulaciones específicas sobre PBS?
- ¿Qué estudios clínicos existen sobre los PBS aprobados en LA el contexto de la AR?
- ¿Cuáles son las controversias existentes en LA relacionados con PBS aprobados en el contexto de la AR?

MARCO TEORICO

Término	Definición (es)	Términos relacionados (sinónimos)	Abreviatura
Biotecnología	Cualquier aplicación de la tecnología que utiliza sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados, para la creación o modificación de productos o procesos para propósitos específicos (13).		
Productos Bioterapéuticos	Medicamentos, predominantemente proteínas recombinantes grandes, que son sometidas a modificaciones post-traslacionales complejas y son típicamente producidas y manufacturadas utilizando organismos vivos (7, 8). Definición de la OMS: Medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos vivos, cuyo proceso de manufactura incluyó uno de los siguientes elementos: crecimiento de microorganismos, cepas en diferentes tipos de sustrato, uso de células eucariotas, sustancias biológicas extraídas de tejidos, incluyendo tejidos humanos, animales o de plantas, y también productos obtenidos a través de ADN recombinante o tecnología de hibridoma, y la propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros (12).	Productos biológicos Terapia biológica Medicamentos biológicos Productos bio-farmacéuticos Productos biotecnológicos Biológicos	PB
Producto Bioterapéutico de Referencia	Definición de la OMS: Un PBR es utilizado como el comparador para estudios de comparabilidad cabeza-a-cabeza con el PBS con el objetivo de mostrar similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia. Únicamente un producto original que haya sido aprobado con base en un dossier completo de registro puede servir como PBR. No se refiere a estándares de medida como los internacionales, los de farmacopea los nacionales o a estándares de referencia (10).	Producto biofarmacéutico original Producto biofarmacéutico innovador Producto biológico original Producto biológico innovador	PBR
Productos Biofarmacéuticos de segunda generación	PB estructuralmente diferentes a los PBR, los cuales buscan mejorar el rendimiento preservando el mismo mecanismo de acción (8).		

	Definición	Términos relacionados (sinónimos) – País		Abreviatura
Producto Bioterapéutico Similar	Definición de la OMS:	Producto biosimilar Producto biológico medicinal similar Biológico de entrada subsecuente Biocomparable Producto biológico conocido	Estados Unidos (18) Unión Europea (19) Canadá (13) México (11) Cuba (14)	PBS
	Un PB el cual es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un PBR (10).	Otros términos (2, 9, 10, 15): Biosimilar Agente biosimilar Biológico de segunda entrada Biocompetidor		

Tabla 1. Resumen de los términos y las definiciones relevantes en el contexto de los PBS. OMS: Organización Mundial de la Salud. Estas abreviaturas se utilizan para el entendimiento del presente trabajo de grado, algunas de ellas se utilizan de forma frecuente en la literatura y otras no. Las abreviaturas toman la forma de plural o singular según la frase y su contexto dentro del texto.

Principio activo	Abreviatura	Nombre comercial	Compañía farmacéutica	Fecha de vencimiento	
				EMA	FDA
Etanercept	ETN	Enbrel®	Wyeth/Amgen	2010	2012
Adalimumab	ADL	Humira®	Abbott		2010
Infliximab	INF	Remicade®	Johnson & Johnson	2011	2018
Rituximab	RTX	Mabthera®	Genentech/Roche	2013/2018	2015

Tabla 2. Fecha de vencimiento de las patentes de PB utilizados en AR en Estados Unidos y la Unión Europea. PB: Producto Bioterapéutico. AR: Artritis Reumatoide. FDA: Food and Drug Administration. EMA: European Medicines Agency. Modificada de: (13).

PBR	Nombre	País productor	Productor	Estado actual	Comentarios	Referencia
ETN	Yisaipu® (China)	China	Shangai CP Guojian pharmaceutical Co. and Ltd.	Aprobado	Comercializado en China y Colombia	(8)
	Etanar® (Colombia)	Israel	Protalix Biotherapeutics, Inc.	ED		(8)
		Taiwan	Mycenax Biotech	ED		(8)
		Corea del Sur	LG Life Sciences	ED		(8)
		India	Avesthagen	Aprobado	Este PBS ya recibió patente en India	(8)
INF		Corea del Sur	Celltrion	ED		(8)
		Corea del Sur	Avegen	ED		(8)
		Corea del Sur	LG Life Sciences	ED		(8)
RTX		Israel	Teva Pharmaceutical industries	ED		(8)
		Suiza	Sandoz	ED		(8)
	Reditux®	India	Dr. Reddy's Laboratories Ltd.	Aprobado	Comercializado en India, Chile, Bolivia y Perú	(8, 27)
	Kikuzubam®	México	Probiomed®	Aprobado	Comercializado en México	(28)

Tabla 3. Iniciativas actuales en PBS utilizados en el contexto de AR. PBS: Productos Bioterapéuticos Similares. AR: Artritis Reumatoide. ETN: Etanercept. INF: Infliximab. RTX: Rituximab. ED: En Desarrollo.

Categorías y subcategorías del EC		Descripción/Propósito	Características objeto de análisis
Evaluación de calidad			
Caracterización Físico-química	Identidad (Estructura química)	Caracterización de la estructura primaria de las proteínas	Composición de amino-ácidos Secuencia de amino-ácidos y secuencias terminales Mapeo de péptidos Puentes di-sulfuro
	Propiedades Físico-químicas	Caracterización de la EOS: Estructura secundaria, terciaria y cuaternaria de las proteínas	Coefficiente de extinción Peso y tamaño molecular Patrones electroforéticos Patrones de cromatografía líquida Perfiles espectroscópicos
Actividad Biológica		Análisis de la función de la proteína y análisis del nivel de actividad de las variantes del producto	Mecanismo de acción de la proteína Confirmación de la EOS de la proteína Rango de actividad de la proteína Potencia
Propiedades Inmuno-químicas		Caracterización de las propiedades adicionales de anticuerpos y productos basados en anticuerpos	Especificidad Afinidad Cinética de unión Actividad funcional de la Fc
Perfil de impurezas		Identificación y cuantificación de las impurezas del producto y el proceso	Impurezas del producto y el proceso
Evaluación No-Clinica			
Estudios No-Clinicos	Estudios <i>In vitro</i>	Evaluación del perfil toxico-farmacológico	Actividad farmacodinámica Perfiles de unión al receptor
	Estudios <i>In vivo</i>		Actividad biológica y farmacodinámica Toxicidad: toxicidad de dosis repetida y medidas tóxico-cinéticas
Evaluación Clínica			
Estudios de FC/FD		Evaluación del perfil de FC/FD	Absorción/Biodisponibilidad Vida media de eliminación Efectos del PB
Ensayos Clínicos		Evaluación de eficacia y seguridad	Eficacia Seguridad – Inmunogenicidad

Tabla 4. Descripción y características objeto de análisis de las diferentes categorías del EC. EC: Ejercicio de comparabilidad. FC: Farmacocinética FD: Farmacodinamia. EOS: Estructura de orden superior. PB: Producto Bioterapéutico

Agencia regulatoria	Documento	Año de publicación	Referencia
EMA	Guideline on similar biological medicinal products	2005	(19)
	Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived-proteins as active substance: non-clinical and clinical issues	2006	(31)
	Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived-proteins as active substance: quality issues	2006	(32)
	Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology derived therapeutic proteins	2007	(35)
	Concept paper on the revision of the guideline on similar biological medicinal products	2011	(38)
	Concept paper on the revision of the guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues	2011	(37)
	Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues - Draft guideline	2012	(39)
	Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues	2012	(34)
FDA	Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009	2009	(40)
	Guidance for industry - Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product	2012	(18)
	Guidance for industry - Quality Considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product	2012	(41)
OMS	Guideline on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)	2009	(10)

Tabla 5. Resumen de documentos regulatorios relevantes publicados sobre PBS. EMA: European Medicines Agency. FDA: Food and Drug Administration. OMS: Organización Mundial de la Salud. PBS: Productos Bioterapéuticos Similares. Los nombres de las regulaciones aparecen en esta tabla en el idioma original.

OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Presentar el panorama actual de los PBS en Latinoamérica en el contexto de la AR

5.2 Objetivos específicos

1. Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre los documentos referentes a PBS en Latinoamérica en el contexto de la AR.
2. Presentar el estado actual referente a los PBS aprobados en Latinoamérica para su utilización en AR.
3. Presentar el estado actual referente a regulaciones vigentes concernientes a la aprobación y legislación de PBS en Latinoamérica.
4. Explorar la existencia de estudios clínicos y ensayos clínicos de los PBS que han sido aprobados en Latinoamérica en el contexto de AR.
5. Documentar las controversias y situaciones actuales en los países en donde han sido aprobados PBS en el contexto de AR.

METODOLOGIA

6.1 Diseño. Revisión sistemática de la literatura. La realización y presentación de la presente revisión se apoya en los lineamientos de las guías PRISMA para la realización de revisiones sistemáticas y meta-análisis.

FUENTES DE INFORMACIÓN Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN

1. Búsqueda en bases de datos
2. Sitios web gubernamentales oficiales de todos los países de Latinoamérica
3. Documentos de opinión pública
4. Registro internacional de ensayos clínicos
5. Sitios web de los laboratorios farmacéuticos productores y/o comercializadores de los PBS aprobados en Latinoamérica
6. Otros documentos relevantes (Informes de asociaciones, documentos sugeridos por expertos, revisión de listados de referencias, otros resultados de la búsqueda manual)

BIOTECNOLOGÍA	REGIÓN	BASES DE DATOS	COMBINACIONES
MeSH-DeCS Biosimilar Pharmaceuticals (Biosimilares Farmacéuticos) Biotechnology (Biotecnología) Biological therapy (Terapia biológica) Keywords – Palabras claves Biosimilar (Biosimilar) Biosimilars (Biosimilares) Biosimilar drugs (Medicamentos biosimilares) Biosimilar cost (Biosimilar costo) Biosimilar review (Biosimilar revisión) Follow on biological* Follow on biologicals* Biocompetitor (Biocompetidor) Similar biological product (Producto biológico similar) Similar biotherapeutic product (Producto bioterapéutico similar) Subsequent entry biologicals (Biológicos de entrada subsiguiente) Biocomparables (Biocomparables) Second entry biologic (Biológico de segunda entrada)	MeSH-DeCS Latin America (América Latina) Argentina Bolivia Brazil (Brasil) Chile Colombia Costa Rica Cuba Dominican republic (República Dominicana) Ecuador El Salvador Guatemala Haiti (Haití) Honduras Mexico (México) Nicaragua Panama (Panamá) Paraguay Peru Puerto Rico Uruguay Venezuela	Internacionales Pubmed Scopus Embase Latinoamericanas Lilacs Scielo BVS	Únicamente términos MeSH/DeCS /Palabras claves (Ej. Biosimilar) MeSH/DeCS /Palabras claves AND Arthritis Reumatoide (Ej. Biosimilares AND Arthritis Reumatoide) MeSH/DeCS /Palabras claves AND Reumatología (Ej. Biocompetidor AND Reumatología) MeSH/DeCS /Palabras claves AND Region (Ej. Biosimilar AND México) Arthritis Reumatoide AND Región (Ej. Arthritis Reumatoide AND Costa Rica) Reumatología AND Región (Ej. Reumatología AND cuba)

SITIOS WEB GUBERNAMENTALES

- Búsqueda de PBS aprobados en el contexto de AR
- Búsqueda de regulaciones vigentes concernientes a PBS
- En los países que no se encontró información se contactó por correo electrónico la persona o dependencia correspondiente. Solo se obtuvo respuesta parcial de la república de Haití

REGISTRO INTERNACIONAL DE ENSAYOS CLÍNICOS



World Health
Organization



International Clinical Trials
Registry Platform
Search Portal

[Home](#)

[Advanced Search](#)

[Search Tips](#)

[UTN](#)

[ICTRP website](#)

[Contact us](#)

Example: liver cancer OR breast cancer NOT genetic

[Search](#)

[Search tips](#)

Welcome

- The Clinical Trials Search Portal provides access to a central database containing the trial registration data sets provided by the registries listed on the right. It also provides links to the full original records.
- To facilitate the unique identification of trials, the Search Portal bridges (groups together) multiple records about the same trial.
- Please note: This Search Portal is not a clinical trials registry. [How to register a trial](#)
- For mobile users, please use this link <http://apps.who.int/trialsearch/ictrpmob.aspx>. It can be opened from any smartphone
- It is now possible to export the results of the search into XML. [More information](#)

Data Providers

Data sets from [data providers](#) are updated every Tuesday evening according to the following schedule:
Every week:

- Australian New Zealand Clinical Trials Registry, last data file imported on **12 November 2012**
- ClinicalTrials.gov, last data file imported on **12 November 2012**
- ***New*** EU Clinical Trials Register (EU-CTR), last data file imported on **12 November 2012**
- ISRCTN, last data file imported on **13 November 2012**

Every 4 weeks:

- Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec), last data file imported on **12 November 2012**
- Chinese Clinical Trial Registry, last data file imported on **12 November 2012**
- Clinical Trials Registry - India, last data file imported on **12 November 2012**
- Clinical Research Information Service - Republic of Korea, last data file imported on **12 November 2012**
- Cuban Public Registry of Clinical Trials, last data file imported on **13 November 2012**

- Búsqueda de ensayos clínicos de los PBS aprobados en Latinoamérica

SITIOS WEB DE LOS LABORATORIOS FARMACÉUTICOS PRODUCTORES Y/O COMERCIALIZADORES DE LOS PBS APROBADOS EN LATINOAMÉRICA



Dr. Reddy's brand of rituximab

Reditux™, Dr. Reddy's brand of rituximab was launched in 2007 and is marketed in India and several other countries.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

6.3.1. Criterios de inclusión

1. Documentos generales sobre experiencias, perspectivas, regulaciones y situación actual de PBS en Latinoamérica o en alguno de sus países.
2. Documentos específicos relacionados con PBS en el contexto de AR, que incluyeran en la discusión a Latinoamérica o alguno de sus países.

6.3.2. Criterios de exclusión

1. Artículos de revisión, comentarios o perspectivas sobre PBS que no incluyeran a Latinoamérica o alguno de sus países en la discusión. Estos son excluidos incluso si son escritos por autores latinoamericanos, en el caso que solo describan conceptos teóricos sin plantear ninguna reflexión sobre la situación actual sobre PBS en Latinoamérica o alguno de sus países.
2. Documentos relacionados con el tema de biotecnología (incluso en Latinoamérica o alguno de sus países) pero que no abordaran directamente el tema de los PBS.
3. Documentos relacionados con terapia biológica en AR pero que no abordaran de forma directa el tema de los PBS.
4. Documentos que abordaran el tema de los PBS pero no dentro del contexto de AR (PBS utilizados para otras patologías o indicaciones).

RESULTADOS

Pubmed: 4760
Embase: 7785
Scopus: 6965
Lilacs: 487
Scielo: 185
BVS: 1350
Resultados combinados de la búsqueda (n= 21532)
(Sin descartar duplicados)

Revisión de títulos y abstracts en bases de datos, filtrando según
criterios de inclusión
(n=66)

Documentos excluidos
(n= 36): Duplicados

Documentos seleccionados para revisión detallada
luego del descarte de duplicados
(n=30)

Documentos excluidos
(n= 13)
Criterio de exclusión # 1: (n=5)
Criterio de exclusión # 2: (n=4)
Criterio de exclusión # 3: (n=2)
Criterio de exclusión # 4: (n=2)

Documentos incluidos en la revisión sistemática
(n=17)

Referencias adicionales encontradas en
otras fuentes de información
(n=45)

Consolidado de documentos incluidos en la revisión sistemática
(n=62)

Autor(es)/Referencia	Título	Año	País/ Región	Tipo de referencia	Fuente	Nivel de evidencia
Saavedra <i>et al</i> - (44)	Intercambiabilidad de medicamentos de origen biológico (biofármacos): Consideraciones acerca de la aprobación de formulaciones biosimilares (biogénicos) en Chile	2006	Chile	Perspectiva	Base de datos	5
Ministerio de Salud - (45)	Decreto ejecutivo No 340	2007	Panamá	Decreto/ Regulación	Búsqueda manual	No aplica
Forero - (46)	Terapia Biológica. Su realidad científica y social	2007	Colombia	Editorial	Búsqueda manual	5
(47)	Medicina para la artritis genera fuerte polémica	2007	Colombia	Noticia/ Página web	Búsqueda manual	No aplica
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA - (48)	Acta 28/2007	2007	Colombia	Acta	Búsqueda manual	No aplica
(49)	Dr Reddy's Launches Reditux (TM) – Monoclonal Antibody Treatment for Non-Hodgkin's Lymphoma	2007	Internacional	Noticia/ Página web	Búsqueda manual	No aplica
Ministerio del poder popular para la salud - (50)	Norma para el registro, liberación de lotes y control de los productos biológicos	2008	Venezuela	Regulación	Búsqueda manual	No aplica
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA - (51)	Acta 28/2008	2008	Colombia	Acta/ Página web	Búsqueda manual	No aplica
Pombo <i>et al</i> - (6)	Review of regulation of biological and biotechnological products in Latin American and Caribbean countries	2009	América Latina	Perspectiva/ Encuesta	Base de datos	5
Presidente de los Estados Unidos Mexicanos - (52)	Decreto por el que se adiciona un artículo 222 Bis a la Ley General de Salud	2009	México	Regulación	Búsqueda manual	No aplica
Guanghong <i>et al</i> - (53)	The Change of TNF Level in RA Patients before and after Treatment with YISAIPU and Its Significance.	2009	China	Estudio de antes- después/ Abstract	Búsqueda manual	4
Azevedo - (54)	Are we prepared to prescribe biosimilars?	2010	Brasil	Editorial	Base de datos	5
Boardman - (55)	Mexico at the vanguard: A new era in medicines of biotechnological origin.	2010	México	Perspectiva	Base de datos	5

Tabla 7. Características de los resultados de la revisión sistemática. La clasificación de niveles de evidencia para los documentos que aplica, se basa en la clasificación del Centro de medicina basada en la evidencia de la Universidad de Oxford (99).

País	PBS Aprobados	Regulación específica sobre PBS
México	Kikuzubam® (RTX) (2010)*	Disponible
Cuba	NO	Disponible
República Dominicana	INE	INE
Puerto Rico	INE	INE
Haití	INE	INE
Guatemala	NO	Disponible
Honduras	INE	INE
El Salvador	NO	INE
Nicaragua	NO	INE
Costa Rica	NO	Disponible
Panamá	INE	Disponible
Colombia	Etaner® (ETN) (2006)**	Disponible
Venezuela	NO	Disponible
Ecuador	INE	INE
Perú	Reditux® (RTX) (2008)	Disponible
Brasil	INE †	Disponible
Bolivia	Reditux® (RTX) (2009)	INE
Paraguay	INE	INE
Uruguay	INE	INE
Chile	Reditux® (RTX) (2010)	Disponible
Argentina	NO	Disponible

Tabla 8. PBS Aprobados en el contexto de AR y estado de regulaciones sobre PBS en Latinoamérica. Productos Bioterapéuticos Similares (PBS); Artritis Reumatoide (AR); Rituximab (RTX); Etanercept (ETN); Productos Bioterapéuticos (PB). Información No Encontrada (INE). *: El año de aprobación aparece en paréntesis; en el caso de Perú el año de aprobación no se encontró en fuentes oficiales, aparece el año de aprobación encontrado en fuentes no oficiales: noticias revisadas (95, 96). Los sitios web gubernamentales oficiales de todos los países de Latinoamérica fueron consultados buscando PBS aprobados en el contexto de AR y buscando regulaciones específicas sobre PBS. (26, 27, 45, 50, 58-60, 67-71, 73, 74, 101, 102, 106-124). **: En el caso de Colombia corresponde a un borrador de decreto. †: El sitio web gubernamental oficial del Brasil fue consultado pero los registros de PB utilizados en AR no pudieron ser visualizados por inconvenientes en el sitio web del portal de búsqueda (125).

REGULACIONES VIGENTES

- 10 países latinoamericanos mostraron tener regulaciones específicas sobre PBS. En Colombia el borrador de la regulación se encuentra en construcción.
- Países como Guatemala, Costa Rica, Panamá, Perú, Chile y Argentina tienen regulaciones que siguen lineamientos de agencias como la OMS y la EMA.
- Países como México, Cuba, Venezuela y Brasil tienen regulaciones que siguen estándares internacionales adaptados a los entornos locales.
- El borrador de decreto en Colombia se encuentra en desarrollo

País/ Institución	Documento regulatorio/ Institución responsable (s)	Año de publicación	Término para designar PBS	Definición de PBS	Requerimientos para la aprobación de PBS	Consideraciones/Comentarios
OMS	<i>Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)(2)</i>	2009	Producto bioterapéutico Similar	Un PB el cual es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un PBR (2).	<i>Evaluación de Calidad</i> <i>Evaluación No-Clínica</i> <i>Evaluación Clínica: EE son preferidos</i> <i>Programa de Farmacovigilancia (2)</i>	La guía puede ser adoptada de forma parcial o total por ARNs, o puede ser utilizada como un base para establecer marcos regulatorios nacionales (2).
Unión Europea	<i>Guideline on similar biological medicinal products/EMA (16)</i>	2005	Producto biológico medicinal similar	Un producto biológico medicinal que busca ser similar a otro PB ya comercializado en términos de calidad, seguridad y eficacia (30, 31).	<i>Evaluación de Calidad</i> <i>Evaluación No-Clínica</i> <i>Evaluación Clínica: EE son requeridos</i> <i>Programa de Farmacovigilancia :</i> <i>Programa de manejo del riesgo (30, 36).</i>	Los solicitantes deben tener en cuenta que el EC de un PBS vs un PBR es un elemento adicional a los requerimientos normales del dossier de calidad (31). Los requerimientos de la evaluación clínica dependen del conocimiento existente sobre el PBR y dependen de las indicaciones clínicas solicitadas para aprobación. Las guías específicas de la clase terapéutica deben ser consultadas cuando aplique (30). Si EFD altamente sensibles y de dosis comparativa no pueden demostrar comparabilidad de forma convincente entre el PBS y el PBR en una manera clínicamente relevante, entonces la eficacia clínica similar entre PBS y PBR debe ser demostrada en ensayos clínicos comparativos, aleatorizados, de grupos paralelos, con adecuado poder y preferiblemente doble ciego (33). En 2012 se publicó una guía sobre aspectos no clínicos y clínicos de los AMC. Esta recomienda un abordaje paso-a-paso donde la cantidad y la naturaleza de la evaluación no-clínica y clínica depende del nivel de similitud obtenida en el paso previo (33).
México	<i>Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud/ Presidente de los Estados Unidos Mexicanos(3, 55, 67)</i>	2011	Biocomparable	Medicamento biotecnológico no innovador que pruebe ser biocomparable en términos de seguridad, calidad y efectividad, basado en las pruebas específicas determinadas por la ley para este propósito (67).	<i>Evaluación de Calidad</i> <i>Evaluación No-Clínica: los estudios in vitro pueden no ser requeridos si lo determina la autoridad competente.</i> <i>Evaluación Clínica: se determinará según la evaluación de calidad.</i> <i>Programa de Farmacovigilancia (67)</i>	Abordaje caso-a-caso: entre mejor se demuestre la comparabilidad en la evaluación de calidad, se solicitará menos evidencia clínica para la aprobación del biocomparable (3, 67).
Cuba	Resolución número 56/2011: <i>Requisitos para el registro de productos biológicos conocidos</i> /Ministerio de salud pública (68)	2011	Producto biológico conocido	Producto biológico producido por múltiples fabricantes, cuya sustancia activa posee estructura, perfil de seguridad y eficacia comparables a la sustancia activa de otro producto biológico	<i>Evaluación de Calidad</i> <i>Evaluación No-Clínica</i> <i>Evaluación Clínica:</i> <i>Programa de Farmacovigilancia:</i> seguimiento activo post-comercialización.	La magnitud de los datos no-clínicos y clínicos dependerá del conocimiento previo sobre el PBR, la clasificación farmacológica, la indicación específica solicitada y las diferencias detectadas durante la evaluación de calidad. El diseño del ensayo clínico puede ser un EE, un ENI o podrá ser el de estudios de FC/FD en algunos casos (68).

Tabla 9. Características de las regulaciones latinoamericanas vigentes y otros documentos de referencia. PB: Producto Bioterapéutico. PBS: Producto Bioterapéutico Similar. PBR: Producto Bioterapéutico de Referencia. OMS: Organización Mundial de la Salud. EE: Ensayos clínicos de equivalencia. ARNs: Autoridades regulatorias nacionales. EMA: European Medicines Agency. EC: Ejercicio de comparabilidad. AMC: Anticuerpos monoclonales. FDA: Food and Drug Administration. ENI: Estudios de no inferioridad. CIH: Conferencia internacional de armonización. FC: Farmacocinética. FD: Farmacodinamia. INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. ANVISA: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. ANAMED: Agencia Nacional de Medicamentos. ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Los nombres de los documentos regulatorios aparecen en el idioma original. Esta tabla expone las principales características y contenidos de los documentos regulatorios, para mayores detalles y consulta adicional se deberá consultar el documento regulatorio específico del país de interés. †: Una segunda versión de borrador de decreto fue publicada en Mayo del 2012 (74).

REGISTRO INTERNACIONAL DE ENSAYOS CLÍNICOS



World Health
Organization



International Clinical Trials
Registry Platform
Search Portal

[Home](#)

[Advanced Search](#)

[Search Tips](#)

[UTN](#)

[ICTRP website](#)

[Contact us](#)

Example: liver cancer OR breast cancer NOT genetic

Search

[Search tips](#)

Welcome

- The Clinical Trials Search Portal provides access to a central database containing the trial registration data sets provided by the registries listed on the right. It also provides links to the full original records.
- To facilitate the unique identification of trials, the Search Portal bridges (groups together) multiple records about the same trial.
- Please note: This Search Portal is not a clinical trials registry. [How to register a trial](#)
- For mobile users, please use this link <http://apps.who.int/trialsearch/ictrpmob.aspx>. It can be opened from any smartphone
- It is now possible to export the results of the search into XML. [More information](#)

Data Providers

Data sets from [data providers](#) are updated every Tuesday evening according to the following schedule:
Every week:

- Australian New Zealand Clinical Trials Registry, last data file imported on **12 November 2012**
- ClinicalTrials.gov, last data file imported on **12 November 2012**
- ***New*** EU Clinical Trials Register (EU-CTR), last data file imported on **12 November 2012**
- ISRCTN, last data file imported on **13 November 2012**

Every 4 weeks:

- Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec), last data file imported on **12 November 2012**
- Chinese Clinical Trial Registry, last data file imported on **12 November 2012**
- Clinical Trials Registry - India, last data file imported on **12 November 2012**
- Clinical Research Information Service - Republic of Korea, last data file imported on **12 November 2012**
- Cuban Public Registry of Clinical Trials, last data file imported on **13 November 2012**

- No se encontraron ensayos clínicos registrados en el contexto de AR de los PBS aprobados en Latinoamérica

CONTEXTOS ESPECÍFICOS

LATINOAMÉRICA

- La OPS viene realizando esfuerzos para la armonización de las regulaciones sobre PB y PBS en los países de América Latina (AL)
- En 2009 Pombo *et al*, estudió las regulaciones sobre PB y PBS en AL y el Caribe.
- En 2010 Kang, miembro de la OMS, realizó una encuesta sobre el estado regulatorio de PBS en algunos países, en la cual participaron Brasil y Cuba
- En 2011 Iñesta *et al*, publica una revisión sobre la industria farmacéutica y la sostenibilidad de los sistemas de salud en LA

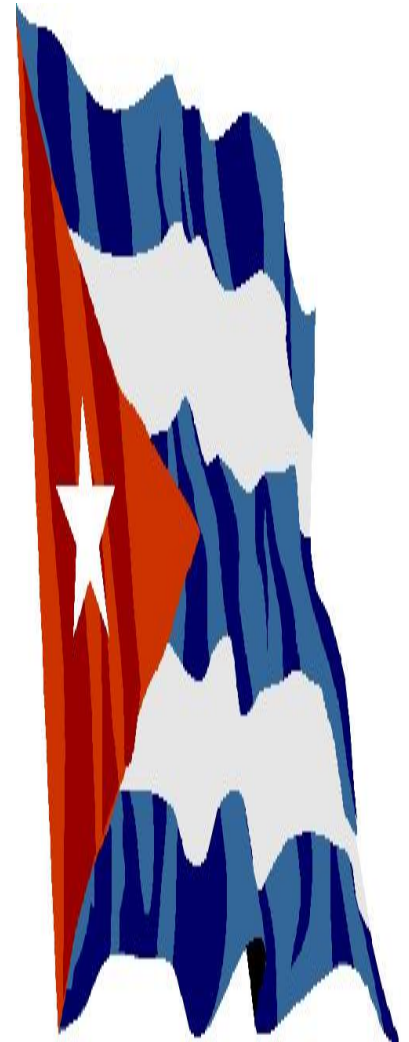
MEXICO

- Este país ha estado a la vanguardia en la regulación y la manufactura de PBS
- En 2010 Boardman, un senador Mexicano publicó un artículo donde destaca a su país por tener una regulación e infraestructura que favorece la seguridad y eficacia de los PBS y promueve la competitividad en el mercado.
- El PBS de Rituximab (Kikuzubam), manufacturado por la empresa local Probiomed se encuentra aprobado en México desde 2010.
- Este hecho ha generado disputas legales entre la multinacional Roche y la empresa nacional probiomed, las cuales aún se encuentren en tribunales



CUBA

- La industria Cubana presenta un gran nivel de innovación. Actualmente se comercializan PBS manufacturados localmente.
- Regulación actual: aprobación según la clasificación del PB
- Desde Octubre del 2010 133 PB se han aprobado en Cuba, de los cuales 67 se han manufacturado localmente.
- Ningún PB o PBS ha sido aprobado en el contexto de AR
- Presenta alianzas estratégicas con Brasil para el desarrollo de PBS



COLOMBIA

- El decreto de regulación de PB y PBS se encuentra en construcción y debate actualmente.
- En 2006 fue aprobado Etanar, un PBS de Etanercept, producido en China.
- Este hecho ha generado opiniones divididas entre los diversos actores involucrados



BRASIL

- La regulación actual establece dos rutas principales de aprobación para PBS: Independiente y comparativa
- En 2010 Azevedo publicó una editorial donde plantea la cuestión: Estamos preparados para prescribir PBS?. El autor resalta que el papel del médico es esencial para una aplicación eficaz y segura de PB y PBS
- En 2011 Azevedo estudió los conocimientos de los reumatólogos brasileños sobre PBS. Este estudio evidenció la falta de información en la materia, haciendo necesarios espacios de discusión al respecto.



CHILE

- Actualmente este país cuenta con guías consistentes sobre PBS que siguen estándares internacionales
- En 2006 Saavedra *et al*, escriben una editorial cuestionando la intercambiabilidad entre PBR y PBS.
- En 2010 la Sociedad Chile de Reumatología redacta su postura frente a PBS, considerando que debe seguirse un proceso de aprobación que garantice seguridad y eficacia.
- Disputas legales entre la multinacional Roche y el laboratorio CPR Recalcine han llegado al tribunal de libre competencia de Chile



DISCUSION

- La regulación y aprobación de PBS no es un tema sencillo, ya que se debe garantizar seguridad y eficacia y además debe garantizarse acceso y estrategias costo efectivas para acceder a estos medicamentos.
- Por otro lado se deben satisfacer ganancias adecuadas para los productores de los PBR y los PBS.
- En AL, esta situación se hace más compleja dado que muchos de los países son de ingresos medios y bajos.
- Algunos países como México, Cuba y Brasil han mostrado un importante crecimiento de su industria en biotecnología.

DISCUSION – CONCLUSIONES

- El advenimiento de PBS se puede considerar beneficioso, dado que promueve la competencia y mejora el acceso y la sostenibilidad de los sistemas de salud, lo cual cobra mayor relevancia en AL.
- Sin embargo, las regulaciones en AL deben seguir estándares internacionales, favoreciendo la seguridad y eficacia de los PBS.
- La situación regulatoria alrededor de PBS ha mejorado en AL en los últimos 5 años, sin embargo se deben ahondar esfuerzos en regulaciones más claras y en establecer regulaciones y directrices claras en los países que carecen de ellas

LIMITACIONES

- La mayoría de resultados de la búsqueda corresponden a documentos descriptivos de los cuales no se pueden extraer datos cuantitativos
- Difícil acceso a estudios presentados por farmacéuticas a autoridades regulatorias para recibir aprobaciones
- Hay que tener en cuenta la constante actualización y cambio de las legislaciones y las autorizaciones de medicamentos

REFERENCIAS

1. McBride S, Sarsour K, White LA, Nelson DR, Chawla AJ, Johnston JA. Biologic disease-modifying drug treatment patterns and associated costs for patients with rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2011 Oct;38(10):2141-9.
2. Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs*. 2011 Aug 20;71(12):1527-36.
3. Benucci M, Li Gobbi F, Sabadini L, Saviola G, Baiardi P, Manfredi M. The economic burden of biological therapy in rheumatoid arthritis in clinical practice: cost-effectiveness analysis of sub-cutaneous anti-TNFalpha treatment in Italian patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009 Oct-Dec;22(4):1147-52.
4. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):964-75.
5. Simoens S. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2011;3:29-36.
6. McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs*. 2011 Mar-Apr;3(2):209-17.
7. Roger SD. Biosimilars: current status and future directions. *Expert Opin Biol Ther*. 2010 Jul;10(7):1011-8.
8. Kay J. Biosimilars: a regulatory perspective from America. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):112.
9. Scheinberg MA, Kay J. The advent of biosimilar therapies in rheumatology-"O Brave New World". *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Jun 5.
10. World Health Organization (WHO). Expert Committee On Biological Standardization. Guideline on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Geneva: World Health Organization.; 2009 [cited 2012 June 1]; Available from: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/BS2110Dft_guidelines_Final_HK_IK_29July_09.pdf.
11. Silva CL. Mexico takes on regulatory leadership biotech drugs and biocomparables. *Gaceta Médica de México*. 2012;148(1):83-90.
12. Pombo ML, Di Fabio JL, Cortes Mde L. Review of regulation of biological and biotechnological products in Latin American and Caribbean countries. *Biologicals*. 2009 Oct;37(5):271-6.
13. Dorantes Calderon B, Montes Escalante IM. Medicamentos Biosimilares. Controversias científicas y legales. *Farm Hosp*. 2010;34(Supl 1):29-44.
14. Hechavarria Nunez Y, Perez Massipe RO, Orta Hernandez SD, Munoz LM, Jacobo Casanueva OL, Perez Rodriguez V, et al. The regulatory framework for similar biotherapeutic products in Cuba. *Biologicals*. 2011 Sep;39(5):317-20.
15. Genazzani AA, Biggio G, Caputi AP, Del Tacca M, Drago F, Fantozzi R, et al. Biosimilar drugs : concerns and opportunities. *BioDrugs*. 2007;21(6):351-6.
16. Beck A. Biosimilar, biobetter and next generation therapeutic antibodies. *MAbs*. 2011 Mar-Apr;3(2):107-10.
17. DeSanVicente-Célis Z, Salazar JC, Pineda-Tamayo R, Anaya JM. Sobre la necesidad de la farmacoeconomía. Comenzar por los principios. *Rev Col Reu*. 2011;18(3):187-202.
18. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration FDA. Guidance for industry - Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Silver Spring 2012 [cited 2012 July 5]; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>.
19. European Medicines Agency EMA. Guideline on similar biological medicinal products. London 2005 [cited 2012 July 5]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf.
20. Augustsson J, Neovius M, Cullinane-Carli C, Eksborg S, van Vollenhoven RF. Patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor antagonists increase their participation in the workforce: potential for significant long-term indirect cost gains (data from a population-based registry). *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):126-31.
21. Wu E, Chen L, Birnbaum H, Yang E, Cifaldi M. Cost of care for patients with rheumatoid arthritis receiving TNF-antagonist therapy using claims data. *Curr Med Res Opin*. 2007 Aug;23(8):1749-59.
22. So AD, Katz SL. Biologics Boondoggle New York 2010 [updated March 8; cited 2012 July 20]; Available from: <http://www.nytimes.com/2010/03/08/opinion/08so.html>.
23. Asociación de Industrias Farmacéuticas Colombianas ASINFAR, Generación BIO. Propuesta de decreto para la aprobación de medicamentos biotecnológicos en Colombia. Bogotá 2011 [cited 2012 June 4]; Available from: http://asinfar.com/Archivos/PROPUESTA_DE_REGULACION_BIOTECNOLOGICOS.pdf.
24. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration FDA. National drug code query-active ingredient. Silver Spring 2012 [cited 2012 July 5]; Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ndc/activeingredient.cfm>.
25. European Medicines Agency EMA. Biosimilar medicines authorised via the agency London 2012 [cited 2012 July 5]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&url=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericKeywordSearch=Submit.
26. Zuniga L, Calvo B. Biosimilars approval process. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010 Apr;56(3):374-7.
27. Ministerio de salud y deportes. Unidad de medicamentos y tecnología en salud UNIMED. Registro sanitario de medicamentos nacionales e importados. La Paz 2012 [cited 2012 July 12]; Available from: <http://www.sns.gob.bo/aplicacionesweb/unimed/unimed/consultas-reg-san.htm#>.
28. Gobierno federal. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS. Registro sanitario de medicamentos México D.F. 2012 [cited 2012 July 2]; Available from: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/RegistroSanitarioMedicamentos.aspx>.

28. Gobierno federal. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS. Registro sanitario de medicamentos México D.F.2012 [cited 2012 July 2]; Available from: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/RegistroSanitarioMedicamentos.aspx>.
29. Kalman-Szekeres Z, Olajos M, Ganzler K. Analytical aspects of biosimilarity issues of protein drugs. J Pharm Biomed Anal. 2012 May 3.
30. Berkowitz SA, Engen JR, Mazzeo JR, Jones GB. Analytical tools for characterizing biopharmaceuticals and the implications for biosimilars. Nat Rev Drug Discov. 2012 Jul;11(7):527-40.
31. European Medicines Agency EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived-proteins as active substance: non-clinical and clinical issues London 2006 [cited 2012 July 5]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf.
32. European Medicines Agency EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived-proteins as active substance: quality issues. London 2006; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf.
33. Beatty W. In: Beatty W, editor. Stedman bilingüe: dictionary of medical sciences. 1a ed. Buenos aires Lippincot Williams & Wilkins; 2007. p. 1119.
34. European Medicines Agency EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. London2012 [cited 2012 July 5]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf.
35. European Medicines Agency EMA. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology derived therapeutic proteins. London 2007 [cited 2012 July 5]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf.
36. European Medicines Agency EMA. Multidisciplinary: Biosimilar. London 2012 [cited 2012 July 5]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c.
37. European Medicines Agency EMA. Concept paper on the revision of the guideline on similar biological medicinal products containing biotechnologyderived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. London 2011 [cited 2012 July 5]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/10/WC500115611.pdf.
38. European Medicines Agency EMA. Concept paper on the revision of the guideline on similar biological medicinal product. London 2011 [cited 2012 July 5]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500117987.pdf.
39. European Medicines Agency EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues - Draft guideline. London 2012 [cited 2012 July 5]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf.
40. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration FDA. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. Silver Spring2012 [cited 2012 July 5]; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM216146.pdf>.
41. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration FDA. Guidance for industry - Quality Considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Silver Spring 2012 [cited 2012 July 5]; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf>.
42. Knezevic I, Griffiths E. Biosimilars--global issues, national solutions. Biologics. 2011 Sep;39(5):252-5.
43. World Health Organization WHO. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. 2012 [cited 2012 Oct 27]; Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>.
44. Samsung Electronics Co. Ltd. A Randomized, Double-blind, Parallel Group, Multicenter Trial to Compare the Efficacy, Safety, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of SAI101 to MabThera® in Subjects with Severe Rheumatoid Arthritis (RA). 2012 [cited 2012 Oct 27]; Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004171-36-CZ>.
45. Saavedra S I, Quiñones S L. Intercambiabilidad de medicamentos de origen biológico (biofármacos): Consideraciones acerca de la aprobación de formulaciones biosimilares (biogénicos) en Chile. Rev méd Chile. 2006;134(12):1583-8.
46. Presidencia de la república. Ministerio de Salud. Decreto ejecutivo No 340. Ciudad de Panamá 2007 [cited 2012 July 11]; Available from: [http://www.minsa.gob.pa/minsa/tl_files/documents/informacion_salud/farmacias_drogas/registro_sanitario/marco_legal/reg_sanitario/Decreto%20340%20\(modifica%20el%20178%20sobre%20biotecnologicos\).pdf](http://www.minsa.gob.pa/minsa/tl_files/documents/informacion_salud/farmacias_drogas/registro_sanitario/marco_legal/reg_sanitario/Decreto%20340%20(modifica%20el%20178%20sobre%20biotecnologicos).pdf).
47. Forero E. Terapia Biológica. Su realidad científica y social. Rev Col Reu. 2007;14(1):7-8.
48. Medicina para la artritis genera fuerte polémica. Bogotá: El tiempo; 2007 [cited 2012 Oct 27]; Available from: <http://www.eltiempo.com/archivo/documento/MAM-2670302>.
49. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Acta 28/2007. Bogotá2007 [cited 2012 Oct 27]; Available from: <http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root/Acta28%202007.pdf>.
50. Dr Reddy's Launches Reditux (TM) – Monoclonal Antibody Treatment for Non-Hodgkin's Lymphoma. 2007 [cited 2012 Oct 28]; Available from: http://www.redorbit.com/news/health/919220/dr_reddys_launches_redituxtm_monoclonal_antibody_treatment_for_nonhodgkins/.
51. Ministerio del poder popular para la salud. Instituto nacional de higiene "Rafael Rangel". Norma para el registro, liberación de lotes y control de los productos biológicos. Caracas 2008 [cited 2012 July 11]; Available from: http://www.inhrr.gob.ve/pb/pdf/Norma_PB.pdf.

51. Ministerio del poder popular para la salud. Instituto nacional de higiene "Rafael Rangel". Norma para el registro, liberación de lotes y control de los productos biológicos. Caracas 2008 [cited 2012 July 11]; Available from: http://www.inhrr.gob.ve/pb/pdf/Norma_PB.pdf.
52. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Acta 03 del 2008. . Bogotá2008 [cited 2012 Oct 27]; Available from: http://www.invima.gov.co/Invima/consultas/docs_actas/medicamentos/2008/acta3_2008_medicamentos.htm.
53. Presidente de los Estados Unidos Mexicanos. Decreto por el que se adiciona un artículo 222 Bis a la Ley General de Salud. México D.F.2009 [cited 2012 July 5]; Available from: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5094117&fecha=11/06/2009.
54. Guanghong S, Xiu'e S, Guojing L. The Change of TNF Level in RA Patients before and after Treatment with YISAIPU and Its Significance. 2009 [cited 2012 Oct 27]; Available from: http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-YXLL200809015.htm.
55. Azevedo VF. Are we prepared to prescribe biosimilars? Rev Bras Reumatol. 2010 May-Jun;50(3):221-4.
56. Boardman ES. Mexico at the vanguard: A new era in medicines of biotechnological origin. Journal of Generic Medicines. 2010;7(1):4-7.
57. Declaración de la Sociedad Chilena de Reumatología frente a la autorización otorgada por el Instituto de Salud Pública (ISP) de medicamentos biosimilares. Rev chil reumatol. 2010;26(3):218-9.
58. Yoshida WB. Studies on biosimilar medications. J Vasc Bra. 2010;9(3):141-4.
59. Ministerio de salud pública y asistencia social. Departamento de regulación y control de productos farmacéuticos y afines. Norma técnica 67-2010. Registro sanitario de referencia de productos biológicos y biotecnológicos. Guatemala 2010 [cited 2012 July 5]; Available from: http://www.mspas.gob.gt/images/stories/informacion_servicios/productos_farmaceuticos/normativas/nt_67-2010.pdf.
60. Presidencia de la república. Ministerio de salud. RTCR 440: 2010. Reglamento de inscripción y control de medicamentos biológicos. San José de Costa Rica 2012 [cited 2012 July 10]; Available from: http://www.pgr.go.cr/Scii/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_repartidor.asp?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=72232&nValor3=88031&strTipM=TC.
61. Agência nacional de vigilância sanitária ANVISA. Resolução RDC n. 55 de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e da outras providências. Brasília 2010; Available from: http://www.desenvolvimento.gov.br/portalmidic/arquivos/dwnl_1307385325.pdf.
62. Rondon F, Bautista A, Salazar J, Casas N, Santos P, Vargas F. *et al.* Etaner Therapy in Real-Life Patients with Rheumatoid Arthritis. [abstract]. Arthritis Rheum 2010;62 Suppl (10):1811.
63. Azevedo VF, Felipe LR, Machado DM. Opinion of some Brazilian rheumatologists about biosimilars. Revista Brasileira de Reumatologia. 2011;51(6):667-71.
64. Castanheira LG, Barbano DB, Rech N. Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil. Biologicals. 2011 Sep;39(5):308-11.
65. Geiler J, Buch M, McDermott MF. Anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis. Curr Pharm Des. 2011;17(29):3141-54.
66. Iñesta A, Oteo LA. La industria farmacéutica y la sostenibilidad de los sistemas de salud en países desarrollados y América Latina
The pharmaceutical industry and the sustainability of healthcare systems in developed countries and in Latin America. 2011:2713-24.
67. Kang HN. Summary of the diverse situation of similar biotherapeutic products in the selected countries (August 2010). Biologicals. 2011 Sep;39(5):304-7.
68. Presidente de los Estados Unidos Mexicanos. Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud. México D.F.2011 [cited 2012 July 5]; Available from: www.cofepris.gob.mx/MJ/Documents/Reglamentos/rtoinsumos.pdf.
69. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos CECMED.Requisitos para el registro de productos biológicos conocidos. La Habana, Cuba2011 [cited 2012 July 10]; Available from: <http://www.cecmed.sld.cu/Docs/Pubs/AmbReg/2011/AmbReg-126.pdf>.
70. Presidente constitucional de la república. Ministerio de Economía y finanzas. Ministerio de Salud. Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Capítulo V: de los productos biológicos Lima 2011 [cited 2012 July 12]; Available from: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/OPMSCMS/Archivos/DS016-2011-MINSA.pdf>.
71. Ministerio de Salud. Instituto de Salud Pública. Agencia Nacional de Medicamentos ANAMED. Propuesta de norma y aspectos técnicos para la evaluación de productos farmacéuticos biotecnológicos derivados de técnicas ADN recombinantes Santiago de Chile 2011 [cited 2012 July 5]; Available from: http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2011/11/Pro_Norma_Biotecnologicos.pdf.
72. Ministerio de salud. Secretaría de políticas, regulación e institutos. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica ANMAT. Disposición 7075. Buenos Aires2011 [cited 2012 July 12]; Available from: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2011/Dispo_7075-11.pdf.
73. Pombo ML. Biotechnological products in Pan American Health Organization (PAHO): Regional efforts towards harmonization of regulation. Biologicals. 2011;39:348.
74. Dorvignit D, Palacios JL, Merino M, Hernandez T, Sosa K, Casaco A, *et al.* A case study: Expression and biological characterization of an anti-CD20 biosimilar candidate antibody. MAbs. 2012 Jul 1;4(4).
75. Ministerio de salud y protección social. Presidencia de la república. Segunda propuesta decreto para la reglamentación de productos biotecnológicos en Colombia. Bogotá2012 [cited 2012 June 25]; Available from: http://www.minsalud.gov.co/Politicasy%20Farmaceuticas/Biotecnol%C3%B3gicos/23052012_Segunda%20versi%C3%B3n_Biotecnologicos.pdf.

76. Gobierno federal. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS. Diario oficial publica lineamientos para medicamentos biotecnológicos biocomparables. México D.F.2012 [cited 2012 July 2]; Available from: <http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Inicio.aspx>.
77. Coronel M, R. Los biocomparables del futuro y el papel de Probiomed. México D.F.2012 [cited 2012 July 5]; Available from: <http://eleconomista.com.mx/columnas/columna-especial-empresas/2012/03/25/biocomparables-futuro-papel-probiomed>.
78. Probiomed®. Kikuzubam®. México D.F.2012 [cited 2012 June 24]; Available from: http://www.probiomed.com.mx/detLib.php?ID_kb=207&Cat=Pacientes&SubCat=119&Secc=Medicamentos.
79. Ministerio de salud y protección social. Presidencia de la república. Propuesta decreto para la reglamentación de productos biotecnológicos en Colombia. Bogotá2012 [cited 2012 June 12]; Available from: <http://www.minsalud.gov.co/Normatividad/Proyecto%20Decreto%20Biológico%20-Biotecnológicos.pdf>.
80. Ministerio de Salud y Protección Social. Boletín de Prensa No 110 de 2012 - Se abre la segunda ronda de discusión del decreto sobre biológicos y biotecnológicos. Bogotá2012 [cited 2012 June 27]; Available from: <http://www.minsalud.gov.co/Paginas/Se%20abre%20la%20segunda%20ronda%20de%20discusi%C3%B3n%20del%20decreto%20sobre%20biol%C3%B3gicos%20y%20biotecnol%C3%B3gicos.aspx>.
81. Correa J. Puja por biotecnológicos pone en juego \$ 1,4 billones Bogotá2012 [updated February 17; cited 2012 July 21]; Available from: <http://www.portafolio.co/economia/puja-biotecnologicos-pone-juego-14-billones>.
82. Afirmaciones de Afidro son temerarias: Minsalud. Bogotá 2012 [updated February 3]; Available from: <http://www.portafolio.co/economia/minsalud-rechaza-afirmaciones-afidro-biotecnologico>.
83. Sardi E. Bioterrorismo. Bogotá2012 [updated February 7; cited 2012 July 21]; Available from: <http://www.portafolio.co/columnistas/bioterrorismo>.
84. Correa P. La guerra por los medicamentos biotecnológicos en Colombia. Bogotá 2012 [updated February 12; cited 2012 July 5]; Available from: <http://m.elespectador.com/impreso/temadeldia/articulo-326234-estimado-philippe-convenido>.
85. Lara R. Escandaloso monopolio. Bogotá 2012 [cited 2012 July 20]; Available from: <http://www.elespectador.com/impreso/opinion/columna-325355-escandaloso-monopolio>.
86. Lafranco S.A. Estudios clínicos. Bogotá2012 [cited 2012 Oct 27]; Available from: http://www.lafranco.com/espanol/estudios_clinicos/.
87. Shanghai CP Guojian Pharmaceutical Co., Ltd. (CPGJ). Yisaipu. Shanghai2011 [cited 2012 Oct 27]; Available from: <http://www.cpgj-pharm.com/front/english/pdf/yisaipumore.pdf>.
88. Fedesarrollo. Pertinencia de incentivar la competencia en el mercado de medicamentos biotecnológicos en Colombia y su impacto sobre las finanzas del sector de la salud - Informe final. Bogotá2012 [cited 2012 Oct 27]; Available from: <http://www.fedesarrollo.org.co/wp-content/uploads/2011/08/Pertinencia-de-incentivar-la-competencia-Informe-Final-Versi%C3%B3n-17-de-Febrero-2012.pdf>.
89. Wu B, Wilson A, Wang FF, Wang SL, Wallace DJ, Weisman MH, et al. Cost effectiveness of different treatment strategies in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in china. PLoS One. 2012;7(10):e47373.
90. Mysler E, Scheinberg M. Biosimilars in rheumatology: a view from Latin America. Clin Rheumatol. 2012 Sep;31(9):1279-80.
91. Dr. Reddy's. Reditux. Hyderabad2012 [cited 2012 Oct 28]; Available from: <http://www.drreddys.com/products/pdf/bio/Reditux-splash.pdf>.
92. Yang P. Roche – an innovator's perspective and position on biosimilars. [cited 2012 Oct 28]; Available from: <http://www.roche.com/irp101005.pdf>.
93. Corporación Farmacéutica Recalcine CFR. Reditux. Santiago de Chile2012 [cited 2012 Oct 28]; Available from: <http://www.recalcine.cl/index.php?mod=2&id=331>.
94. TDLC rechaza demanda de Laboratorios Recalcine en contra de Roche Chile por competencia desleal. 2012 [cited 2012 Oct 28]; Available from: <http://www.latercera.com/noticia/negocios/2012/10/655-488565-9-tdlc-rechaza-demanda-de-laboratorios-recalcine-en-contra-de-roche-chile-por.shtml>.
95. Republica de Chile. Tribunal de la libre competencia. SENTENCIA Nº 125/2012. Santiago de Chile 2012 [cited 2012 Oct 28]; Available from: http://www.tdlc.cl/Sentencia_125_2012.pdf.
96. Sandoval P. Cuestionan cualidades de fármaco usado en tratamientos oncológicos. Lima2011 [cited 2012 Oct 28]; Available from: http://elcomercio.pe/lima/724847/noticia-cuestionan-cualidades-farmaco-usado-tratamientos-oncologicos_1.
97. Monzon A. Farmacéuticas frustraron las compras corporativas de 27 medicinas oncológicas. San Borja2012 [cited 2012 Oct 28]; Available from: <http://diariomedico.pe/?p=2982>.
98. Valadez B. Medicamento biotecnológico del ISSSTE desata pleito legal Mexico2011 [cited 2012 Oct 28]; Available from: <http://jalisco.milenio.com/cdb/doc/impreso/9043982>.
99. Farminindustria. Biomedical Sciences. Principales productos - Reditux. Santiago de Chile2012 [cited 2012 Oct 28]; Available from: <http://www.farminindustria.com.pe/division/biomedical-sciences/>.
100. Centre for Evidence Based Medicine CEBM. University of Oxford. Levels of evidence. Oxford2012 [cited 2012 Oct 25]; Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.

101. Ministerio de Salud. Instituto de Salud Pública. Agencia Nacional de Medicamentos ANAMED. Sistema de Consulta de Productos Registrados: Reditux concentrado para solución para infusión 10 mg/ml Santiago de Chile Agencia Nacional de Medicamentos ANAMED - Instituto de Salud Pública - Ministerio de Salud; 2010 [cited 2012 July 2]; Available from: <http://200.68.11.21/RegistrosSP/fiFichaProducto.asp?RegistroSP=B-2142/10>.
102. Dirección general de medicamentos, insumos y drogas - Ministerio de Salud. Sistema integrado (Si-digemid). Registro de productos farmacéuticos (Ex-perudis). Reditux 100 mg/10mL. Lima 2012 [cited 2012 July 2]; Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/detalle-b.asp?id=BE00553>.
103. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Etanar®. Bogotá2012 [cited 2012 June 27]; Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabum.jsp.
104. Dr. Reddy's Mode of Discovery. 2008 [cited 2012 Oct 28]; Available from: <http://www.businessweek.com/stories/2008-03-17/dr-dot-reddys-mode-of-discoverybusinessweek-business-news-stock-market-and-financial-advice>.
105. Dr Reddy's. Biosimilars. Hyderabad2012 [cited 2012 Oct 28]; Available from: <http://www.drreddys.com/products/biosimilars.html>.
106. Indian biosimilars market. 2011 [cited 2012 Oct 28]; Available from: <http://www.biosimilarnews.com/indian-biosimilars-market>.
107. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos CECMED. Medicamentos y biológicos aprobados. La Habana 2012 [cited 2012 June 24]; Available from: <http://www.cecmed.sld.cu/Pages/RegSan.htm>.
108. Ministerio de salud pública. Dirección general de drogas y farmacias DGDF. Consulta medicamentos Santo Domingo 2012 [cited 2012 July 5]; Available from: http://drogasyfarmacias.gov.do/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=101.
109. Ministerio de salud pública. Dirección general de drogas y farmacias DGDF. Requisitos medicamentos Santo Domingo 2012 [cited 2012 July 5]; Available from: http://drogasyfarmacias.gov.do/index.php?option=com_rubberdoc&view=category&id=43%3Arequisitos-medicamentos&Itemid=87.
110. Departamento de salud gobierno de Puerto Rico. San Juan 2007 [cited 2012 July 5]; Available from: <http://www.salud.gov.pr>.
111. Departamento de salud gobierno de Puerto Rico. Reglamentos San Juan 2007 [cited 2012 July 5]; Available from: <http://www.salud.gov.pr/Publicaciones/Reglamentos/Pages/default.aspx>.
112. Republique D'Haití. Ministère de la Santé et de la population. Recherche. 2012 [cited 2012 July 5]; Available from: http://www.mspp.gouv.ht/site/index.php?searchword=enbre&ordering=newest&searchphrase=all&option=com_search.
113. Ministerio de salud pública y asistencia social. Departamento de regulación y control de productos farmacéuticos y afines. Registros sanitarios de medicamentos vigentes. Guatemala 2012 [cited 2012 July 5]; Available from: http://www.mspas.gob.gt/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=186.
114. Gobierno de unidad nacional. Secretaria de salud Honduras. Tegucigalpa 2012 [cited 2012 July 5]; Available from: <http://www.salud.gob.hn/#>.
115. Ministerio de Salud. Dirección de Medicamentos y Productos Sanitarios. Listado oficial de medicamentos 10a versión. San Salvador2012 [cited 2012 July 5]; Available from: http://asp.mspas.gob.sv/regulacion/pdf/listados/Listado_oficial_de_medicamentos_10a.pdf.
116. Ministerio de Salud. Dirección de Medicamentos y Productos Sanitarios. Inclusiones al listado oficial de medicamentos 10a versión San Salvador2012 [cited 2012 July 5]; Available from: http://asp.mspas.gob.sv/regulacion/pdf/listados/Listado_Oficial_de_medicamentos_10a_version_Adendas_2011_2.pdf.
117. Ministerio de Salud. Dirección de Medicamentos y Productos Sanitarios. Documentos regulatorios San Salvador2012 [cited 2012 July 5]; Available from: <http://www.salud.gob.sv/index.php/temas/politicas-de-salud/dir-med-prod-sanitarios>.
118. Ministerio de salud de Nicaragua. Dirección general de regulación sanitaria. Dirección de farmacia. Managua2011 [cited 2012 July 9]; Available from: http://www.minsa.gob.ni/index.php?option=com_remository&Itemid=52&func=select&id=1842.
119. Ministerio de salud. Productos registrados. San José de Costa Rica 2012 [cited 2012 July 10]; Available from: <http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/empresas-servicios-productos-registrados-ms>.
120. Ministerio de salud república de Panamá Ciudad de Panamá 2012 [cited 2012 July 11]; Available from: <http://www.minsa.gob.pa/>.
121. Ministerio del poder popular para la salud. Instituto nacional de higiene "Rafael Rangel". Productos biológicos aprobados en Venezuela. Caracas 2012 [cited 2012 July 2]; Available from: http://190.202.114.146:7474/pb/aprobados_pb/aprobados.html.
122. Ministerio de salud pública del Ecuador. Quito2012 [cited 2012 July 12]; Available from: <http://www.msp.gov.ec/>.
123. Ministerio de salud pública y bienestar social. Presidencia de la república del Paraguay. Asunción 2012 [cited 2012 July 12]; Available from: <http://www.mspps.gov.py/v2/index.php>.
124. Ministerio de salud pública. Montevideo2012 [cited 2012 July 12]; Available from: http://www.msp.gub.uy/index_1.html.
125. Ministerio de salud. Presidencia de la nación. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica ANMAT. Vademecum farmacológico de la ANMAT. Buenos Aires 2012 [cited 2012 July 12]; Available from: http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/vademecum/vademecum.asp.
126. Agência nacional de vigilância sanitária ANVISA. Consulta a Bancos de Dados - Medicamentos. Brasília2012 [cited 2012 July 2]; Available from: <http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/Medicamento.HTM>.
127. Probiomed®. México D.F.2012 [cited 2012 June 24]; Available from: <http://www.probiomed.com.mx>.