

**Productos Bioterapéuticos Similares (PBS).
Panorama actual en América Latina en el contexto de la Artritis Reumatoide
Revisión sistemática de la literatura**

Presentado por:

Zayrho Desanvicente-Celis

Trabajo de Grado

Especialización en Epidemiología
Universidad del Rosario – Universidad CES
2012

Entidad participante:

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

AUTOR PRINCIPAL

Zayrho Desanvicente-Celis, MD.

Asistente de investigación – Coordinador de la línea de investigación en farmacoeconomía. Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA) Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá. Mayo 2011 – Mayo 2012.

Mail de contacto: de.zayrho@ur.edu.co - zanvicente@hotmail.com

CO-AUTORES

Mateo Enciso–Zuluaga

Estudiante de octavo semestre de Medicina – Universidad del Rosario. Integrante del semillero de investigación del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA). Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá.

Mail de contacto: mateoencisoz@gmail.com

Julián Caro-Moreno

Estudiante de noveno semestre de Medicina – Universidad Nacional. Integrante del semillero de investigación del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA). Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá.

Mail de contacto: hirssalik1@hotmail.com

Juan-Manuel Anaya, MD, DrSc.

Reumatólogo. Director y Profesor titular. Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA). Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá.

Mail de contacto: juan.anaya@urosario.edu.co

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los productos bioterapéuticos han revolucionado la terapéutica de enfermedades como la artritis reumatoide (AR). Los altos costos y el vencimiento de las patentes de productos bioterapéuticos de referencia (innovadores) han promovido el interés en productos bioterapéuticos similares (PBS), también conocidos como biosimilares.

METODOLOGÍA: revisión sistemática con el objetivo de presentar el panorama actual (a Octubre del 2012) de los PBS en Latinoamérica (LA) en el contexto de AR. Consulta de: bases de datos internacionales y latinoamericanas, sitios web gubernamentales, registros de ensayos clínicos, noticias y páginas web relevantes. Se siguieron las guías PRISMA.

RESULTADOS: *Bases de datos:* Selección de 30 artículos según criterios de inclusión. Selección de 17 artículos según revisión detallada. *Búsqueda manual:* selección de 45 referencias. Consolidado de 62 documentos. *Regulaciones vigentes sobre PBS:* México, Cuba, Guatemala, Costa Rica, Panamá, Venezuela, Perú, Brasil, Chile y Argentina. En Colombia se encontró una propuesta en desarrollo. *PBS aprobados:* Colombia (Etaner[®], PBS de Etanercept), México (Kikuzubam[®], PBS de Rituximab), Perú, Chile y Bolivia (En estos últimos 3 países, Reditux[®], PBS de Rituximab).

DISCUSIÓN: La situación regulatoria sobre PBS en LA ha mejorado en los últimos 6 años, sin embargo las regulaciones deben buscar mayor claridad. Deben desarrollarse esfuerzos para establecer regulaciones en los países de LA que no las tienen. Países como México, Cuba y Brasil tienen una industria biotecnológica creciente. La aprobación de PBS en LA ha generado controversia y opiniones divididas entre los diferentes actores. El ingreso de PBS es beneficioso pero debe seguir regulaciones claras que garanticen eficacia y seguridad.

Palabras claves: terapia biológica, biotecnología, biosimilar, biosimilar farmacéutico, producto bioterapéutico similar, artritis reumatoide, américa latina.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Biotherapeutic products have changed the treatment of diseases like rheumatoid arthritis (RA). The high costs and the patent expiry of reference biotherapeutic products (innovators), have promoted the interest on similar biotherapeutic products (SBP), also known as biosimilars.

METHODS: systemic review which have the objective of presenting the current scenario (to October 2012) of SBP in Latin America (LA) within the context of RA. Review of: international and latin-american databases, governmental websites, registry of clinical trials, news and relevant websites. The PRISMA guidelines were followed.

RESULTS: *Databases:* selection of 30 articles according to inclusion criteria. Selection of 17 articles according to detailed review. *Manual search:* selection of 45 references. Total of 62 documents. Regulations on PBS: Mexico, Cuba, Guatemala, Costa Rica, Panamá, Venezuela, Peru, Brazil, Chile and Argentina. In Colombia there is a regulatory proposal that is in development. *Approved SBP:* Colombia (Etanar[®], SBP of Etanercept), Mexico (Kikuzubam[®], SBP of Rituximab), Peru, Chile and Bolivia (In these last 3 countries, Reditux[®], PBS de Rituximab).

DISCUSSION: the regulatory background on SBP in LA has been improved in the last 6 years, nevertheless regulations should seek to be clearer. Efforts should be developed to establish regulations in the Latin American countries that do not have them. Countries like Mexico, Cuba and Brazil have a growing biotechnology industry. Approval of SBP in LA has generated controversy and divided opinions among the various actors. Commercialization of SBP is beneficial, nevertheless clear regulations that ensure efficacy and safety must be followed for this purpose.

Keywords: Biological therapy, biotechnology, biosimilar, biosimilar pharmaceutical, similar biotherapeutic product, rheumatoid arthritis, latin america.

1. INTRODUCCION

La artritis reumatoide (AR) se ha asociado con un impacto económico importante; en 2006 la carga económica anual de la AR excedió los \$US 58 billones en Estados Unidos (EU) y los 45.3 billones de euros en Europa (1). Los Productos Bioterapéuticos (PB) han revolucionado la medicina moderna, siendo cada vez más utilizados para el tratamiento de enfermedades crónicas como la AR (2-4). Los PB representan uno de los sectores de mayor crecimiento dentro de la industria farmacéutica con un crecimiento esperado de un 20% por año (2, 5), sin embargo estos tratamientos se asocian con costos elevados para los gobiernos y los sistemas de salud; en 2009 las ventas anuales de PB alcanzaron los \$US 130 billones (2).

Recientemente, el ingreso de los productos bioterapéuticos similares (PBS), - conocidos como biosimilares - , ha generado debate y controversia. Los PBS permiten reducir costos pero también han sido cuestionados en relación a su eficacia y seguridad con respecto a los productos bioterapéuticos de referencia (PBR) - también denominados medicamentos originales o innovadores - (2). Los ahorros anuales relacionados con la utilización de PBS fueron estimados en 1.4 billones de euros para la Unión Europea (UE) en 2009 (5).

Varios fenómenos han promovido el ingreso al mercado de PBS: Mayor inversión en la industria de la biotecnología, vencimiento de las patentes de los PBR, necesidad creciente de gobiernos y sistemas de salud de reducir costos relacionados con medicamentos de alto costo como los PB y creación de regulaciones que plantean los requisitos para el ingreso de PBS al mercado (2, 5-7). Recientemente, los PBS se han incluido dentro de las opciones terapéuticas disponibles en AR en algunos países y la tendencia apunta hacia el ingreso al mercado de más PBS para este propósito (8, 9), por lo que resulta esencial investigar el panorama actual en Latinoamérica (LA).

La información sobre PBS en LA en el contexto de AR se puede consultar de forma aislada en noticias o artículos de revisión, siendo distinta la perspectiva con la cual se aborda el tema. El presente trabajo pretende compilar la información existente permitiendo identificar la situación actual de manera amplia: PBS aprobados, regulaciones vigentes, perspectivas y comentarios existentes, opinión pública, actores implicados, estudios disponibles y controversias actuales. Adicionalmente el presente trabajo permite identificar las fuentes de información relevantes y la información escasa en este tema para el planteamiento de futuras investigaciones, revisiones y reflexiones.

El tema de los PBS en LA es un tema relevante para la generación de políticas públicas por lo cual debe ser abordado accediendo a todas las fuentes de información disponible para clarificar la toma de decisiones y la profundización en el tema, abordando los conceptos científicos como también los aspectos regulatorios y de opinión pública.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el estado actual (a Octubre de 2012) referente a los PBS en LA 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?

3. MARCO TEORICO

La biotecnología es un campo en crecimiento dentro de las ciencias de salud el cual permite el desarrollo de productos terapéuticos nuevos y efectivos (2, 10). Actualmente la transición epidemiológica de enfermedades infecciosas a enfermedades crónicas ha promovido la investigación y la inversión en el desarrollo de nuevas terapias para enfermedades crónicas (11). Las terapias biológicas han revolucionado la medicina moderna, introduciendo moléculas como los anticuerpos monoclonales (ACM); los PB más grandes dentro de las nuevas líneas de desarrollo biofarmacéutico (7, 8, 10). Esta revolución ha abierto perspectivas científicas optimistas, sin embargo es un reto para los gobiernos y los sistemas modernos de salud dado los altos costos y el acceso limitado a estas terapias, especialmente en países en desarrollo (10). El reciente advenimiento de los PBS, ha desatado controversia a nivel mundial, en relación a las implicaciones de su regulación y posterior ingreso al mercado y los intereses de los diferentes actores implicados.

Los PB son predominantemente grandes proteínas recombinantes hechas o aisladas a partir de sistemas vivos (7, 8). En un sentido más amplio, los PB han sido definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como: *“Medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos vivientes, cuyo proceso de manufactura incluye 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). Dentro de los productos biológicos se incluyen: vacunas, alérgenos, antígenos, hormonas, citocinas, enzimas, derivados de sangre y plasma humanos, suero inmunológico, inmunoglobulinas monoclonales, anticuerpos, productos de fermentación y reactivos utilizados para diagnóstico in vitro (12). Dentro de los PB disponibles a nivel comercial se

incluyen: insulinas, hormona de crecimiento humano, factores estimulantes de colonias, interferones, AMC, entre otros (2).

Un PBS ha sido definido por la OMS como: “*Un PB el cual es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un PBR*” (10). Una gran variedad de términos se han utilizado para hacer referencia a estos productos, incluyendo el término biosimilares (9, 10, 13, 14). Existe algún grado de controversia sobre el término adecuado para designar estos productos, lo que ha sido claramente establecido es que todos estos términos no deben ser utilizados como sinónimos de “*genéricos*”, en ese sentido el término biogénico es actualmente obsoleto (15).

Los *productos biofarmacéuticos de segunda generación* son moléculas con una estructura química diferente de los PBR, modificados para mejorar los atributos funcionales conservando el mecanismo de acción (8). Los *bio-mejorados* son proteínas recombinantes que se encuentran dentro de la misma clase que un producto biofarmacéutico pero que han sido mejorados con respecto al original. En el caso de los anticuerpos los *bio-mejorados* actúan sobre el mismo epítipo que el anticuerpo comercializado pero han sido diseñados para tener mejores propiedades (16). Estos productos biofarmacéuticos no son considerados como PBS, sin embargo grandes cambios en el proceso de manufactura (PM) de PBR, también despiertan un grado de incertidumbre similar al despertado por los PBS (8). En el caso de los *productos biofarmacéuticos de segunda generación* el productor mantiene acceso a información detallada sobre los cambios en la producción que no están disponibles para los productores de PBS (8). La tabla 1 resume la terminología y las definiciones pertinentes para la comprensión del presente trabajo.

3.1. Escenario Actual

Los medicamentos de origen biológico representan uno de los sectores de mayor crecimiento dentro de la industria farmacéutica con un crecimiento esperado de un 20% por año (2, 5). Desde el lanzamiento de la primera generación de PB al comienzo de los ochentas, más de 150 PB han sido registrados en los mercados de Europa, Norte América, Japón y Australia (15). Un rápido aumento de la producción y aprobación de PB se ha visto en las últimas dos décadas; hacia la mitad de la última década, el número de PB aprobados por la *Food and Drug Administration (FDA)* de los EU superó el número de aprobaciones de moléculas pequeñas (2).

En 2009 las ventas anuales de PB alcanzaron los \$US 130 billones (2). Este crecimiento acelerado se asoció con algunos factores como mayor frecuencia de uso y mayores indicaciones clínicas para PB (5). Aproximadamente 30% de la investigación en desarrollo farmacéutica se destina a los PB, y cerca de un tercio de ésta se relaciona con AMC (6). No obstante, el crecimiento satisfactorio de esta industria se ha estado moviendo en paralelo con el reto para los sistemas de salud de pagar por estos productos (6).

Actualmente varios factores han promovido el interés en la industria de los PBS: El rápido crecimiento de la industria de la biotecnología, el enorme potencial lucrativo de esta industria, el vencimiento de las patentes de los PBR, el alto costo asociado con la utilización y comercialización de PBR, la imperiosa necesidad de gobiernos y sistemas de salud por contener costos y mejorar el acceso a estos productos y la construcción de marcos regulatorios que favorecen el ingreso de PBS al mercado (2, 5-7). En nuestros días, los sistemas modernos de salud enfrenten la necesidad de ahorrar recursos en un contexto de tecnología avanzada, población en envejecimiento y crisis económica, escenario que favorece bastante la entrada de PBS (5, 17). Evidencia de los factores mencionados son los ahorros anuales relacionados con la utilización de PBS: estos fueron estimados en 1.4 billones de euros para la UE en 2009 (5).

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

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, 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.

Los PB son efectivos como terapia en AR, teniendo un rol importante en la reducción de la progresión de la enfermedad y en la mejoría de la productividad laboral y la calidad de vida (4, 20). A pesar de estos beneficios, los PB tienen un alto costo unitario y se utilizan en condiciones crónicas como la RA que requieren tratamientos prolongados (6), representando gastos importantes para los presupuestos en salud (3, 21). Etanercept (ETN), Infliximab (INF) y Rituximab (RTX) se encontraron entre los 10 productos biofarmacéuticos con las mayores ganancias anuales en EU y Europa para el 2006 (5). En EU los 6 PB más vendidos incluyendo INF, consumieron el 43% del presupuesto en medicamentos del Medicare B, según la comisión asesora de pagos del Medicare (22). En Colombia, Adalimumab (ADL), RTX, INF y ETN fueron listados entre los 10 medicamentos más recobrados por el Fondo de Seguridad y Garantía (FOSYGA) para el 2008 (23). Por otro lado, algunas de las patentes de PB para AR ya se han vencido y algunos se encuentran próximas a vencerse (Tabla 2) (13).

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).

La industria de los PBS ha despertado el interés de muchas compañías farmacéuticas alrededor del mundo. Actualmente compañías en Asia han desarrollado y continúan desarrollando PBS de inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT) (8). En Asia y Europa se están desarrollando PBS de RTX. En India y LA ya se comercializan PBS de este medicamento (8). La tabla 3 describe las iniciativas actuales en el desarrollo de PBS el contexto de AR. A pesar de estos esfuerzos en EU y la UE no se ha aprobado ningún PBS para ser prescrito en AR (24, 25).

3.2. Proceso de Manufactura

Los PB son diferentes de los medicamentos convencionales en tres aspectos fundamentales: 1) Tienen un PM más complejo, 2) tienen sustancias activas con mayor complejidad estructural y mayor tamaño molecular, especialmente en el caso de AMC y 3) Los PB son más propensos a generar inmunogenicidad que los medicamentos convencionales (2, 7, 26). En el PM de los PB, una vez la proteína ha sido secuencia, la tecnología de ADN recombinante permite la producción de la molécula a una gran escala comercial (2).

La primera fase del PM corresponde a la *clonación y la expresión* de proteínas. Comienza con la clonación del gen de relevancia dentro de un vector complementario de ADN y la transferencia de este gen a una célula huésped, ej. *Escherichia coli* o levadura (2). Lo anterior se refiere a la introducción de un gen requerido para la producción de la proteína de interés dentro de una célula viva (9). Una vez la proteína es expresada, se selecciona la línea celular apropiada (2).

La segunda parte del PM corresponde a la *producción, purificación y validación* de la proteína. Luego de la selección de la línea celular apropiada, esta se expande en un medio de fermentación donde se produce la proteína (*expansión celular*) (2). Las células son cultivadas y producidas en volúmenes de miles de litros para una fermentación de gran escala en bio-reactores (producción celular) (2, 9). Estas células típicamente secretan el PB hacia el medio de cultivo, de donde es recuperada por filtración o centrifugación (*recuperación*) (2, 9).

Un complejo proceso de purificación y validación es requerido antes de la obtención del medicamento purificado (2). Dentro del proceso de purificación varios elementos como los buffers y las proteínas truncadas son removidas antes de la obtención del producto final (9). Un control de calidad para la confirmación de la secuencia de ADN del gen clonado es realizado antes y después de la fermentación a gran escala. El proceso termina con la caracterización y estabilización del medicamento purificado (2). Otras actividades adicionales relevantes dentro del PM son las relacionadas con almacenamiento y manipulación (7).

3.3. Desarrollo de un PBS

El objetivo principal del desarrollo de un PBS es el de desarrollar una molécula "*altamente similar*" al PBR correspondiente. En el caso de los PBR, es sabido que estos PB son sometidos a cambios durante el tiempo, por ejemplo cuando el PM es modificado (6). Estos cambios en el PB ofrecen una distribución de atributos que se puede considerar aceptable porque el producto ha sido administrado en pacientes de forma satisfactoria (6). Estos *límites aceptables* son utilizados como punto de partida para la comparación del PBS con el PBR. En ese sentido, si los atributos del PBS se encuentran dentro de los límites aceptables definidos para el PBR luego del PM, el PBS puede ser considerado "*altamente similar*" al PBR (6).

Un productor que desarrolle un PBS debe necesariamente garantizar calidad, seguridad y eficacia (6, 10). Adicionalmente el productor también debe garantizar eficiencia, desarrollando el PBS oportunamente a menores costos que los requeridos para la realización del PBR (6). Los factores mencionados corresponden a una combinación que permite competitividad en el precio, un acceso adecuado y un retorno económico adecuado por la inversión del productor en el desarrollo del PBS (6). El productor del PBS también debe demostrar la consistencia y robustez del PM, siguiendo controles de calidad exigentes y buenas prácticas de manufactura aplicables a todos los PB (7, 10). Estos estándares pueden seguir monografías relevantes de manufactura farmacéutica y también

pueden incluir parámetros adicionales solicitados por autoridades regulatorias nacionales (ARNs) (7).

El primer paso en el desarrollo de un PBS, es establecer los límites aceptables del PBR, los cuales serán utilizados en el ejercicio de comparabilidad (EC) entre el PBS y el PBR. Lo anterior es realizado por el productor del PBS a través de la evaluación de los atributos del PBR, obteniendo muestras del PBR distribuido comercialmente y analizando sus características. Hay que tener en cuenta que el productor del PBS no tiene acceso a los datos del productor del PBR (6). Dentro de este proceso es importante analizar múltiples lotes del PBR, esto se realiza escogiendo lotes de reciente manufactura y lotes de varios momentos en el tiempo desde la aprobación inicial del PBR, dado que el PM del PBR puede cambiar con el tiempo (6). En relación a lo mencionado la escogencia de la muestra y la evaluación del PBR distribuido comercialmente es una parte crítica dentro del desarrollo de un PBS (6).

La información de las características del PBR, provee las bases para establecer el perfil de calidad, eficacia y seguridad, con el cual se comparará el PBS dentro del EC. Además provee la base para la selección de la dosis y la ruta de administración (10). Las razones que sustenten la escogencia del PBR deben ser expuestas por el productor del PBR (10). Las ARNs deben establecer los criterios para guiar la aceptabilidad de la escogencia de los PBR, estableciendo si se aceptan PBR autorizados en el país o PBR autorizados en otros países (10). Las consideraciones generales para la escogencia del PBR y las consideraciones cuando el PBR se encuentra comercializado en otras jurisdicciones, son aspectos que se encuentran bien descritos en las guías de la OMS (10).

Una vez establecidos los límites aceptables del PBR, se desarrolla un proceso iterativo donde el PBS es comparado con el PBR a través de un proceso de caracterización biológica y físico-química (6). Cuando los atributos del PBS se alejan de los límites aceptables determinados para el PBR, entonces se modifican varios procesos para conseguir los atributos requeridos para que los atributos del PBS alcancen estos límites aceptables (6). El grado de similitud del PBS se basa en una caracterización analítica desarrollada en paralelo con actividades iterativas de producción (6).

Los estudios no-clínicos y clínicos de un PBS pueden ser abreviados de acuerdo al grado de similitud alcanzado en la comparación de los límites aceptables y de acuerdo a la experiencia clínica con el PBR (6, 10). Un abordaje caso-a-caso es necesario para cada clase de PB (10). Una vez un candidato de PBS muestra ser *“altamente similar”*, entonces las pruebas no-clínicas y clínicas se pueden racionalizar científicamente (6). Si cualquier atributo del PBS diverge de los atributos del PBR, entonces se requiere justificación científica del probable impacto en eficacia/seguridad que puedan tener estas diferencias, o se deben realizar estudios pre-clínicos y clínicos adicionales para demostrar similitud (6).

PBR	Nombre	País productor	Productor	Estado actual	Comentarios	Referencia
ETN	Yisaipu® (China) Etanar® (Colombia)	China	Shangai CP Guojian pharmaceutical Co. and Ltd.	Aprobado	Comercializado en China y Colombia	(8)
		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.

3.4. Ejercicio de Comparabilidad

El EC se refiere a una comparación cabeza a cabeza de un PB (como un PBS) con un PBR con el objetivo de establecer la similitud en calidad, eficacia y seguridad. Los productos deben compararse en el mismo estudio usando los mismos procedimientos (10). La tabla 4 describe las características y el propósito de los diferentes niveles del EC. En el desarrollo de medicamentos genéricos, únicamente debe reproducirse la estructura química, en este caso, la demostración de igualdad en la estructura química y la demostración de bioequivalencia son suficientes para demostrar equivalencia terapéutica (2, 10). Esta aproximación no es aplicable para la aprobación de PBS (10). En el caso de los PBS, la estructura primaria y la estructura de orden superior (EOS) de la proteína deben ser muy similares.

La EOS incluye plegamientos proteicos y patrones de glicosilación, entre otras características (2). Estas características son importantes para la estabilidad general de la molécula sin embargo pueden afectarse a lo largo del PM. Pequeños cambios en el PM pueden afectar la farmacocinética (FC), farmacodinamia (FD), eficacia y/o seguridad de los PB (2, 10). Las compañías que producen PBS no tienen acceso a los datos sobre el PM del PBR. En ese sentido el desarrollo de un PB que sea completamente intercambiable, es virtualmente imposible. Por esta razón la industria se ha enfocado en la producción de PBS que sean clínica y biológicamente comparables con los PBR y que se encuentren dentro de los límites aceptables de variabilidad establecidos para el PBR (2, 6).

El EC se comprende de diferentes niveles de comparabilidad: calidad (caracterización físico-química, caracterización biológica, propiedades inmunológicas e impurezas), evaluación no-clínica y evaluación clínica (26). Las exigencias y la rigurosidad de los requerimientos en cada nivel dependen de la regulación específica de cada jurisdicción, no obstante, algunos aspectos de la evaluación de calidad y la evaluación no-clínica corresponden a estándares universales que deberían ser considerados dentro de las regulaciones y requisitos de todas las jurisdicciones.

Hay que tener en cuenta que las pruebas y los niveles de caracterización que se realizan para la determinación de la comparabilidad también se requieren para la caracterización y evaluación de los PBR antes de su aprobación, aunque en este caso no buscan determinar similitud sino buscan caracterizar y describir las características pre-clínicas y clínicas del PBR. Para la realización del EC, la dosis y la forma de administración del PBS deben ser las mismas que para el PBR (10).

3.4.1. Calidad

Es importante reconocer que las diferencias en los atributos de calidad pueden tener un impacto potencial sobre la actividad clínica. La evaluación de calidad es esencial para determinar si un producto puede o no llamarse PBS (10). Dentro de

la evaluación de calidad, se deben tener en cuenta consideraciones sobre la estabilidad, las especificaciones del PM y las técnicas analíticas (TA) (10).

3.4.1.1. Caracterización físico-química. Dentro del EC la caracterización del PBR y el PBS debe llevarse a cabo utilizando TA bioquímicas, biofísicas y biológicas apropiadas y actualizadas (10, 29). Para los ingredientes activos, los siguientes aspectos deben describirse en detalle: estructura primaria y EOS, modificaciones post-traslacionales (MPT) (Incluye pero no se limita a glicofomas), actividad biológica, pureza, impurezas, sustancias relacionadas con el producto (activas y sus variantes) y propiedades inmuno-químicas cuando éstas sean relevantes (10). La estructura primaria de las proteínas corresponde a la secuencia lineal de amino-ácidos y la EOS corresponde a la estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria de las proteínas (29).

Con el advenimiento de los PBS las TA para el EC entre PBS y PBR están ganando especial interés (30). En ese contexto la evaluación de las MPT, de las estructuras tridimensionales y de la agregación de las proteínas de los PB, son aspectos que han sido resaltados por las autoridades regulatorias (30). Estos análisis son especialmente importantes y su realización representa un reto para el caso de moléculas grandes y complejas como los PB, para los cuales las TA son mucho más limitadas que para PB pequeños (30). Los cambios en las proteínas como resultado de las MPT pueden jugar un papel importante en la actividad de la proteína. Adicionalmente, las MPT pueden influenciar la inmunogenicidad de los PB.

Los cambios en las proteínas como resultado de las MPT pueden jugar un rol importante en la actividad de la proteína. Por otro lado las MPT pueden influenciar la inmunogenicidad de los PB. Los factores mencionados fundamentan la necesidad de caracterizar y entender las MPT dentro del PM de los PB (30). Por otro lado el análisis de la EOS de las proteínas, es un aspecto fundamental, ya que estas características determinan la forma tridimensional de las proteínas y en últimas afectan la función de la proteína.

Un grado inherente de heterogeneidad estructural ocurre en las proteínas debido al proceso de biosíntesis de los PB, el cual utiliza organismos vivos, lo que lleva a diferentes isoformas de proteínas con modificaciones post-traslacionales (23). Se deben desarrollar esfuerzos para caracterizar estas variaciones y estudiar, identificar y cuantificar estas isoformas (10). La presencia de isoformas no es necesariamente negativa, ya que estas isoformas pueden conservar su actividad terapéutica sin afectar la eficacia o seguridad de los PB (23). Las consideraciones y dificultades de la caracterización físico-química, las mediciones que deben realizar y la relevancia de los datos obtenidos, deben ser determinadas por los productores y las ARNs. Lo anterior permite la generación de datos claros para hacer correlaciones adecuadas entre la evaluación de calidad y la respuesta clínica (30).

3.4.1.2. Caracterización biológica. La actividad biológica es la habilidad específica del PB de alcanzar un efecto biológico definido (10). Un *ensayo biológico* es una medición de calidad de la funcionalidad de la proteína, la cual se utiliza para determinar si una variante del producto tiene un nivel adecuado de actividad o es inactiva (10). Idealmente el ensayo biológico puede reflejar el mecanismo de acción de la proteína el cual ayuda a inferir la actividad clínica. Éste también complementa la caracterización físico-química confirmando la correcta EOS de la proteína (10).

La utilización de ensayos biológicos acertados y adecuados proporciona un medio de confirmación de que no existe una diferencia funcional significativa entre el PBS y el PBR (10). En el caso de un PB con múltiples actividades biológicas, los productores deben desarrollar un set de ensayos funcionales como parte de la caracterización para evaluar el rango de actividad del PB (10). La *potencia* representa la medición cuantitativa de la actividad biológica. Un ensayo de potencia validado, debe ser parte de las especificaciones del PB y debe ser calibrado contra estándares nacionales e internacionales. Los resultados de este ensayo de potencia deben reportarse en unidades de actividad (10).

3.4.1.3. Propiedades inmuno-químicas. En algunos casos estas propiedades son parte de la caracterización, como en el caso de los anticuerpos y de los productos basados en anticuerpos. Cuando esto ocurre los siguientes aspectos entre el PBS y el PBR deben ser comparables: especificidad, afinidad, cinética de unión y actividad funcional de la Fc (10).

3.4.1.4. Perfil de impurezas. Este perfil es generalmente difícil de evaluar entre el PBS y el PBR, dado el acceso limitado a información relevante sobre el PM del PBR (10). Sin embargo, las impurezas relacionadas con el proceso y con el producto deben ser especificadas y cuantificadas a través de métodos actualizados y adecuados. Encontrar algunas diferencias es esperable, pero si se encuentran diferencias importantes entonces se debe establecer el impacto potencial de estas diferencias sobre la eficacia, seguridad e inmunogenicidad del PB (10). Es de vital importancia tener ensayos específicos para la línea celular de producción correspondiente. Detalles sobre los métodos específicos y sobre las especificaciones de cada una de las categorías mencionadas, pueden ser consultados en referencias especializadas en este tópico (29).

3.4.2. Evaluación no-clínica

Esta evaluación hace referencia a la evaluación tóxico-farmacológica del PBS (10). La determinación de la seguridad y eficacia del PBS usualmente requiere algunos datos no-clínicos. Si el PBS tiene un alto grado de similitud molecular con el PBR, entonces la necesidad de estudios no-clínicos se reduce de forma significativa, ya que ya se tiene bastante experiencia previa con el PBR (10). Estos estudios deben realizarse con la formulación final del PBS destinada para uso clínico. La información no-clínica adicional requerida para establecer seguridad y

eficacia depende altamente del producto y de los factores relacionados con el grupo farmacológico al cual pertenece el producto (10).

Existen algunos factores relacionados con la calidad y las propiedades tóxico-farmacológicas que determinan la necesidad de estudios no-clínicos adicionales (10). Dependiendo de estos factores, el espectro de los estudios requeridos para evaluar eficacia y seguridad varían considerablemente y deben definirse a través de un enfoque caso-a-caso.

Se deben realizar estudios *in vitro* para comparar la actividad farmacodinámica del PBS y el PBR [estudios de unión a receptor o ensayos basados en células (Ej. Ensayos de cito-toxicidad y de proliferación celular)] (10). Adicionalmente se deben realizar estudios *in vivo* para maximizar la información obtenida. Estos deben tener una naturaleza comparativa, se deben realizar en especies en las cuales el PBR ha mostrado actividad y se deben realizar aplicando tecnología y técnicas actualizadas (10).

Se deben desarrollar estudios *in vivo* relacionados con actividad biológica y farmacodinámica que sean pertinentes a aplicación clínica, así como también se deben realizar estudios no-clínicos de toxicidad en al menos un *estudio de toxicidad de dosis repetida* en especies relevantes incluyendo mediciones tóxico-cinéticas (10). Otros estudios toxicológicos de rutina como los de farmacología de seguridad, toxicología de reproducción, mutagenicidad y carcinogenicidad, no se requieren para PBS a menos que lo indiquen los resultados de los estudios de dosis repetida (31).

3.4.3. Evaluación clínica

El objetivo de esta evaluación es demostrar eficacia y seguridad comparables entre el PBS y su respectivo PBR. Los datos clínicos deben ser generados utilizando el producto derivado del PM final, el cual corresponde al producto que busca autorización para ser comercializado (10).

A pesar que la evaluación de la calidad de los PBS es un aspecto esencial dentro del EC, los aspectos dentro de esta evaluación deben considerarse en relación a cualquier implicación sobre la eficacia y la seguridad (32). La evaluación clínica es un proceso que se desarrolla paso a paso, el cual comienza con estudios de FC y FD, seguido de ensayos clínicos de eficacia y seguridad, o en algunos casos estudios de FC/FD que demuestren comparabilidad clínica (10).

3.4.3.1. Estudios de farmacocinética y farmacodinamia. La FC se refiere al movimiento de los medicamentos dentro de los sistemas biológicos, afectado por los procesos de absorción, distribución, unión, eliminación y bio-transformación (33). Los estudios farmacocinéticos (EFC) deben llevarse a cabo para las rutas de administración y la dosis terapéutica recomendadas para el PBR (10).

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-Clínica			
Estudios No-Clínicos	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

Los EFC comparativos deben permitir la detección de diferencias potenciales entre el PBS y el PBR. Lo anterior se alcanza mejor cuando se realizan EFC cruzados, de dosis única en una población homogénea y sensible, utilizando una dosis que aumente la sensibilidad para detectar diferencias (10). Si se considera ético y científicamente justificado, los EFC pueden realizarse en voluntarios sanos con el objetivo de reducir la variabilidad. Si los riesgos farmacológicos se consideran inaceptables para voluntarios sanos, entonces el estudio se puede realizar en pacientes (10).

En general los estudios de dosis única son suficientes, pero algunas veces diseños adicionales pueden ser necesarios. La comparación de FC entre el PBS y el PBR debe incluir la evaluación de: absorción/biodisponibilidad y vida media de eliminación. Otros estudios como los de interacción y los estudios en poblaciones especiales no son usualmente requeridos para los PBS (10).

La FD se refiere al estudio de la absorción, el movimiento, la unión y las interacciones de moléculas activas farmacológicamente en sus tejidos (sitios) de acción, es decir, la acción o efectos de los fármacos en los organismos vivos (33). En el caso de los estudios farmacodinámicos (EFD) el productor del PBS debe garantizar perfiles farmacodinámicos similares entre el PBS y el PBR antes de realizar ensayos clínicos, particularmente si se han encontrado diferencias farmacocinéticas de relevancia desconocida (10). En otras palabras, dado que las diferencias en FC y FD conllevan a incertidumbre sobre la seguridad y los efectos del PBS, el productor del PBS debe garantizar que la relación dosis-respuesta y el efecto del PBS evaluado a través de estudios de FC/FD en humanos, sea similar al del PBR.

En EFD comparativos, los efectos deben ser investigados en una población adecuada utilizando dosis que se encuentren en la parte empinada de la curva dosis-respuesta con el objetivo de detectar potenciales diferencias entre el PBS y el PBR. Los marcadores farmacodinámicos deben seleccionarse según su relevancia clínica (10). Los ensayos clínicos se requieren usualmente para demostrar eficacia similar entre el PBS y el PBR. Sin embargo, en algunas circunstancias estudios confirmatorios de FC/FD pueden ser apropiados y suficientes para este propósito, siempre y cuando se cumplan los siguientes requisitos: 1) las propiedades de FC y FD del PBR se encuentran bien caracterizadas, 2) al menos un marcador farmacodinámico del PBR se encuentra ligado a eficacia y 3) la relación dosis-respuesta, los marcadores farmacodinámicos relevantes y la respuesta/eficacia del PBR se encuentran bien establecidas (10).

3.4.3.2. Estudios de eficacia. La eficacia similar entre el PBS y el PBR debe ser demostrada en ensayos clínicos controlados, aleatorizados, con adecuado poder, preferiblemente ensayos doble ciego o al menos con cegamiento del observador (10). Estos se deben realizar utilizando un modelo clínico sensible y bien establecido que utilice la población adecuada dentro del contexto del PB que se quiere evaluar (10).

Los ensayos clínicos de equivalencia (EE) que requieren márgenes superiores e inferiores de comparabilidad son claramente preferidos para la comparación de eficacia y seguridad, como es solicitado por las guías de la EMA (10). Los ensayos de no inferioridad (ENI) que requieren un único margen de comparabilidad se consideran apropiados cuando se encuentran adecuadamente justificados (10). Para los PB con un amplio rango de seguridad los ENI son aceptables. Una eficacia similar implica que efectos terapéuticos similares pueden ser alcanzados utilizando las mismas dosis in ensayos clínicos comparativos cabeza-a-cabeza.

El hecho que un ENI demuestre no inferioridad no descarta una eficacia superior del PBS, lo que debe tenerse en cuenta (10). Es infrecuente que un PBS resulte más efectivo que un PBR dentro del EC, antes de la realización del ensayo clínico confirmatorio. Si lo anterior ocurre, se debe excluir que si el PBS se prescribe a las mismas dosis que el PBR, pueda presentar mayores efectos adversos (10). Si se encuentran diferencias clínicas relevantes, el nuevo PB no debe considerarse similar al PBR y se debe desarrollar de manera independiente, lo que significa que debe seguir el proceso de aprobación de un nuevo PB y no de un PBS. Este hecho también aplica para productos biofarmacéuticos de segunda generación y bio-mejorados, en cuyo caso se debe seguir un proceso de aprobación independiente (10).

En la práctica los PBS pueden tener la misma, o menor efectividad que el PBR, pero también puede ocurrir el fenómeno de medicina bio-mejorada si el PBS es más efectivo que el PBR (5). En la conducción de un EE, encontrar superioridad llevaría a la falla del ensayo, escenario en el cual no se podría establecer que esta superioridad clínica encontrada no es relevante. En este caso se deberá seguir un proceso de aprobación independiente susceptible requerimientos de estudios adicionales (10).

Un punto importante es que con los EE se tiene mayor experiencia en la aprobación de PBS y hay varios ejemplos de aprobación de PBS. La experiencia con los ENI en estos casos es limitada y fundamentalmente teórica (10). La demostración de equivalencia a través de EE ofrece una razón de peso para la extrapolación al PBS de las indicaciones para las cuales ha sido aprobado el PBR, lo cual no ocurre en el caso de demostración de no inferioridad (10). En contraste, los EE necesitan un mayor tamaño de muestra y se asocian con mayores costos para poder alcanzar el mismo poder que un ENI. Las consideraciones estadísticas en relación al diseño de los estudios clínicos pueden consultarse en las guías de la OMS (10).

3.4.3.3. Seguridad. Incluso si la eficacia ha mostrado ser comparable, el PBS puede mostrar diferencias en el perfil de seguridad con respecto al PBR (31). Los datos pre-autorización del PBS deben obtenerse a través del estudio de un número suficiente de pacientes que permite establecer la seguridad (10). Dependiendo del tamaño de muestra y de la duración, los ensayos clínicos de eficacia pueden ser suficientes o deberán ser extendidos para ofrecer una base de datos adecuada en relación a la seguridad. La comparación de seguridad con el PBR, debe incluir: tipo, frecuencia y severidad de las reacciones adversas (10).

3.4.3.4. Inmunogenicidad. Dado que los PB son moléculas biológicamente activas, pueden propiciar respuestas inmunes. Por lo tanto la inmunogenicidad puede ser un obstáculo para el desarrollo de PB y debe ser tomada en cuenta. Muchos factores pueden afectar la inmunogenicidad de los PB. Estos se relacionan con: el huésped, la ruta de administración, la composición de los PB y el PM (2, 10). La presencia de impurezas, los cambios estructurales secundarios

al PM y las condiciones sub-óptimas de almacenamiento pueden aumentar el riesgo de inmunogenicidad (2).

Los factores relacionados con el huésped incluyen: determinantes genéticos (Ej. Relacionados con el complejo mayor de histocompatibilidad), edad, comorbilidades y exposición previa a PB (2). En relación a la ruta de administración, la administración intravenosa ha demostrado ser menos inmunogénica que las rutas de administración intramuscular y subcutánea (2).

Cambios menores en la estructura de la molécula pueden resultar en consecuencias clínicas severas. Dado que el PM de PBS y PBR es diferente; esto genera preocupaciones frente a la seguridad de los PBS. Algunos ensayos de inmunogenicidad se pueden realizar durante el desarrollo del PB, no obstante el mejor ensayo para establecer la inmunogenicidad y la seguridad es el ensayo clínico (2). La inmunogenicidad de los PB siempre debe ser investigada antes de la autorización del medicamento y siempre se debe investigar en humanos, dado que los datos en modelos animales generalmente no son predictores de la respuesta inmunológica en humanos.

Incluso si la eficacia y seguridad de un PBS han mostrado ser similares con el PBR, la inmunogenicidad puede ser distinta (10). Las consecuencias de la inmunogenicidad pueden ir desde manifestaciones irrelevantes clínicamente hasta efectos adversos serios potencialmente letales. Por otro lado, se pueden desarrollar anticuerpos anti medicamento que pueden afectar la eficacia del PB. Este fenómeno puede tener una mezcla de efectos relacionados con FC, FD y seguridad (10).

En general la cantidad de datos obtenidas de los ensayos clínicos comparativos permitirá establecer si existe un aumento marcado de inmunogenicidad del PBS con respecto al PBR, lo cual será suficiente pre-autorización (10). Cuando efectos clínicos serios o desarrollo de anticuerpos anti medicamento han sido reportados con el PBR o con el grupo farmacológico del PBR, pero estos efectos sean muy difíciles de detectar o de aparición muy rara en los ensayos clínicos conducidos pre-autorización se debe construir un plan específico de manejo del riesgo para el PBR el cual deberá ser implementado para conocer el riesgo post-autorización (10).

Si el productor del PBS pretende extrapolar la eficacia y la seguridad de su producto a otras indicaciones aprobadas para el PBR, se debe tener cuidado en garantizar que la inmunogenicidad haya sido investigada en la población de pacientes con el mayor riesgo de desarrollar respuestas inmunes o eventos adversos relacionados con inmunogenicidad (10). El productor del PBS debe justificar los detalles de la estrategia para detección de anticuerpos.

Adicionalmente la generación de anticuerpos anti medicamento, en caso de ser encontrada, debe ser descrita en detalle y sus implicaciones clínicas potenciales deben ser evaluadas (10). El periodo de observación requerido para el estudio de

la inmunogenicidad depende de la duración de la terapia y el tiempo esperado para la generación de anticuerpos anti medicamento. En el caso de administración crónica un año de seguimiento es apropiado pre-autorización (10). En algunos casos periodos más cortos de observación pre-autorización podrán ser suficientes. Dado que los datos sobre inmunogenicidad son limitadas pre-autorización, mayor descripción del perfil de inmunogenicidad puede ser necesaria post-autorización (10).

3.4.3.5. Extrapolación de indicaciones. Según las guías de la OMS, si la similitud entre el PBS y el PBR ha sido demostrado de manera convincente, el PBS podría ser aprobado para otras indicaciones clínicas del PBR que no han sido evaluadas directamente en ensayos clínicos, si el productor del PBS ofrece justificación científica adecuada y si se satisfacen algunas especificaciones científicas que se exponen en la guía (10).

Según el borrador de la FDA, cuando los datos derivados de un estudio clínico son suficientes para demostrar seguridad, pureza y potencia en una condición apropiada de uso, existe el potencial para que el PBS sea autorizado en uno o más indicaciones adicionales de uso para las cuales está aprobado el PBR, sin embargo suficiente justificación científica para esta extrapolación debe ser ofrecida por el productor del PBS (18).

Para la EMA, en el caso que el PBR tenga más de una indicación, la eficacia y seguridad el PBS debe ser justificada, o de ser necesario demostrada de forma separada para cada una de las indicaciones (31). En algunos casos puede ser posible extrapolar la similitud terapéutica de una a otra indicación para la cual se encuentra autorizado el PBR. La justificación para ello dependerá de la experiencia clínica, de los datos de la literatura disponible y del hecho que los mismos mecanismos de acción o los mismos receptores se encuentren implicados en las diferentes indicaciones, etc. (31). Las posibles consideraciones de seguridad en diferentes subpoblaciones deben ser abordadas y evaluadas (31). En el caso de los AMC, la EMA considera posible la extrapolación de eficacia y seguridad clínica a otras indicaciones del PBR (no específicamente estudiadas durante el desarrollo clínico del PBS) según la evidencia ofrecida por el EC y con adecuada justificación (34).

3.4.3.6. Requerimientos post-aprobación – Fármaco-vigilancia. Como ocurre para la mayoría de PB, los datos pre-autorización generados por estudios clínicos son limitados para identificar todos los efectos adversos potenciales del PBS. En particular para el caso de efectos adversos raros, es poco probable que puedan ser encontrados en las poblaciones limitadas estudiadas en los ensayos clínicos realizados con el PBS (10). Se espera que los ensayos clínicos que evalúan seguridad detecten en mayor medida reacciones adversas frecuentes y a corto plazo. Estos datos son suficientes pre-autorización pero un monitoreo cercano posterior de la seguridad clínica del PBS es necesario en la fase post-autorización (10).

Un plan de fármaco-vigilancia (PF) que incorpore un monitoreo cercano de la seguridad clínica de los PB en todas las indicaciones aprobadas y una asignación permanente del riesgo-beneficio, son medidas esenciales en la fase post-comercialización de los PBS (10). En algunos casos medidas de minimización del riesgo como material educativo para pacientes y/o entrenamiento de médicos pueden mejorar el uso seguro de los PBS (10). Cualquier medida específica de monitoreo impuesta al PBR o al grupo terapéutico del PBR debe ser incorporada al PF del PBS, y si riesgos potenciales adicionales son encontrados con el PBS entonces medidas apropiadas para cubrir estos riesgos deben ser contempladas dentro del PF (10).

Los reportes de seguridad post-comercialización deben incluir toda la información sobre la tolerabilidad del producto recibida del titular de la autorización de la comercialización. Los productores deben garantizar que al momento de la comercialización del PBS, el PF específico ya se encuentre diseñado en detalle (10). Es responsabilidad de las ARNs monitorear de cerca la adherencia de los productores de PB con sus compromisos de comercialización y con los requerimientos post-aprobación (10).

3.5. Aspectos regulatorios

El primer organismo regulatorio en construir guías específicas fue la EMA. En 2005, el primer documento oficial sobre la materia fue publicado (19), y en 2006 y 2007 fueron publicadas guías complementarias de este primer documento (31, 32, 35). Adicionalmente han sido publicadas guías específicas para cada grupo terapéutico (36). La tabla 5 muestra un resumen de los documentos regulatorios relevantes. Hasta el momento PBS de hormona de crecimiento, eritropoyetina y factor estimulante de colonias, han sido aprobados en la UE (25).

Para la aprobación de un PBS la EMA exige estudios cabeza-a-cabeza a nivel de evaluación de calidad, no-clínica y clínica; en el caso de ensayos clínicos solicita EE (19, 31, 37). Actualmente la pauta general de la guía que fue publicada en 2005 y las guías publicadas en 2006 están siendo revisadas por la EMA con el objetivo de ser actualizadas y de revisar en detalle algunos aspectos como: terminología en relación a PBS, aspectos sobre la equivalencia de la eficacia y seguridad de PBS, posible reducción del número de experimentos animales, selección de marcadores de FC relevantes, recomendaciones para la selección de pacientes dentro de los ensayos clínicos fase III, extrapolación de indicaciones, alternativas al EE, etc. (37-39).

En mayo del 2012 la EMA publicó su guía sobre aspectos no-clínicos y clínicos en relación a AMC (34). Esta guía 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. Para la evaluación no-clínica se recomienda un abordaje caso-a-caso para decidir el grado y la cantidad de los estudios *in vitro* e *in vivo* (34). La necesidad de estudios *in vivo* es determinada por los estudios *in vitro*. El primer paso de la evaluación clínica de los AMC es un EFC comparativo.

Los datos sobre FC pueden ser útiles para extrapolar datos sobre eficacia y seguridad de las diferentes indicaciones clínicas del PBR (AMC) (34). 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 (34).

En EU, la ley de protección al paciente y cuidado accesible del 2010 [Patient Protection and Affordable Care Act of 2010 (Ley pública número 111-148)] a través de la sección 7002 del acta, la cual se conoce como la ley de innovación y competición de precios de biológicos del 2009 [Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 (BPCI Act)] estableció las directrices para la aprobación de PBS (18, 40).

En febrero del 2012 la FDA publicó los borradores de las guías para la industria en relación a la implementación del proceso de aprobación de PBS de la BPCI Act (18, 41). En estas guías la FDA considera la totalidad de la evidencia ofrecida por el patrocinador de un PBS para sustentar la demostración de biosimilaridad y recomienda a los patrocinadores la utilización de un proceso paso-a-paso in el desarrollo de los PBS (18). Biosimilaridad según la FDA se refiere al hecho que el PBS y el PBR *“Son altamente similares a pesar de pequeñas diferencias en componentes clínicamente inactivos y que no hay diferencias clínicamente relevantes entre los dos productos en términos de seguridad, pureza y potencia”* (18).

Según las guías la evaluación clínica debe incluir un estudio clínico (incluyendo evaluación de inmunogenicidad y FC o FD) suficiente para demostrar seguridad, pureza y potencia en una o más indicaciones apropiadas en las cuales el PBR se encuentra aprobado (18). La FDA establece que: *“El alcance y la magnitud de los estudios clínicos dependerá del grado de incertidumbre residual sobre la biosimilaridad de los dos productos, luego de realizar una caracterización funcional y estructural y posiblemente estudios animales”* (18). En las guías se establecen algunas consideraciones y especificaciones sobre EE y ENI y se establecen algunos factores que pueden influenciar el tipo de diseño para el estudio clínico (18).

En 2009 la OMS publica un documento con la intención de ofrecer una guía a las diferentes ARNs para el desarrollo y la evaluación de PBS, ayudando a la armonización de los requerimientos a nivel mundial, conduciendo a una mayor facilidad y velocidad de la aprobación de PBS, asegurando calidad, efectividad y seguridad (10). La OMS reconoce que algunos aspectos — aspectos de propiedad intelectual, intercambiabilidad, etiquetado e información de prescripción — deben ser definidas por las ARNs (10). Estas guías recomiendan evaluación de calidad, no-clínica y clínica (se prefieren EE) dentro del EC (10). La guía de la OMS puede ser adoptada de manera parcial o total por las ARNs o puede ser usada como una base para el establecimiento de marcos regulatorios nacionales. No obstante

algunos aspectos deben seguir las características locales de acuerdo al contexto particular de cada nación (10, 42).

Agencia regulatoria	Documento	Año de publicación	Referencia
	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)
EMA	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)
	Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009	2009	(40)
FDA	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.

4. PROPOSITO

El tema de los PBS en LA y sus países es un tema relevante a la generación de políticas públicas y privadas, dado que estos medicamentos son efectivos y su papel en varias enfermedades crónicas, incluyendo la AR tiene bastante importancia dentro de las alternativas terapéuticas. Sin embargo, como se ha mencionado, los PB se asocian con costos elevados por lo que es de relevancia para gobiernos, sistemas de salud, autoridades de salud pública, entidades prestadores de servicios (EPS) y otros especialistas del área de la salud (clínicos y administrativos) conocer el panorama regulatorio actual de los PB.

Adicionalmente es de relevancia para los actores mencionados conocer la existencia y las implicaciones del ingreso al mercado de PBS, como alternativas terapéuticas y como estrategia de reducción de costos. El presente trabajo investiga el panorama en LA y expone los principales conceptos teóricos y regulatorios al respecto siendo de utilidad para la toma de decisiones y la generación de políticas públicas en relación a PB y PBS. También es de utilidad para los interesados en conocer el panorama de los PBS en LA desde varios puntos de vista, teniendo en cuenta diversas fuentes de información.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Presentar el panorama actual (a Octubre del 2012) de los PBS en LA 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 LA en el contexto de la AR.
2. Identificar el estado actual referente a los PBS aprobados en LA para su utilización en AR.
3. Describir el estado actual referente a regulaciones vigentes concernientes a la aprobación y legislación de PBS en LA.
4. Explorar la existencia de estudios y ensayos clínicos de los PBS que han sido aprobados en LA 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.

6. 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.

6.2. Criterios de inclusión y exclusión

6.2.1. Criterios de inclusión

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

6.2.2. Criterios de exclusión

1. Artículos de revisión, comentarios o perspectivas sobre PBS que no incluyeran a LA 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 LA o alguno de sus países.
2. Documentos relacionados con el tema de biotecnología (incluso en LA 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).

Si bien algunos documentos que no cumplieron los criterios de inclusión o que cumplieron alguno de los criterios de exclusión, fueron útiles dentro del marco teórico del presente trabajo y pudieron tener alguna utilidad dentro de la discusión, no fueron incluidos dentro de los resultados de la revisión sistemática y fueron tenidos en cuenta para el marco teórico o la discusión según la discreción de uno de los investigadores (ZDC).

6.3. Fuentes de información y técnicas de recolección

6.3.1. Definición de los términos y el protocolo de búsqueda

Antes del inicio de la búsqueda fueron consultados los términos MeSH (Medical Subject Headings) relacionados con PBS y fueron extractadas las palabras claves relacionadas (durante la realización del marco teórico y de acuerdo a la revisión de la bibliografía) para seleccionar los términos que se utilizarían en la revisión sistemática. Para la realización de la búsqueda en español fueron consultados los términos DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y las palabras claves fueron traducidas al español.

Antes del inicio de la búsqueda se plantearon con claridad los objetivos y los criterios de inclusión y exclusión, los cuales fueron socializados, discutidos y finalmente definidos por consenso. Adicionalmente se definieron según acuerdo de los 3 investigadores (ZDC, JCM y MEZ) los términos de búsqueda y las

combinaciones del protocolo estandarizado de búsqueda que se llevaría a cabo. Se construyó un documento en Microsoft Excel (Ver anexo 1) para el registro y el seguimiento de los resultados de la búsqueda, con el objetivo de registrar en detalle las búsquedas y con el objetivo de seguir un orden lógico y secuencial dentro de la metodología de búsqueda. Este documento registraba los términos de búsqueda, el número de resultados, el número de resultados pertinentes según los criterios de inclusión establecidos y la presencia de límites o filtros (de ser el caso) para cada una de las combinaciones.

6.3.2. Búsqueda en bases de datos

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos internacionales (Pubmed, Scopus y Embase) y latinoamericanas [Lilacs, Scielo y Biblioteca Virtual en Salud (BVS)]. Esta se realizó entre el 25 de Mayo y el 25 de Junio del 2012. Se realizó con términos en inglés en las bases de datos internacionales y con términos en español en las bases de datos latinoamericanas.

Las combinaciones de búsqueda incluyeron términos relacionados con PBS y biotecnología, incluyeron los términos (MeSH/DeCS) adecuados para designar la región (términos aceptados para todos los países de LA y el término Latinoamérica de forma independiente) y términos MeSH/DeCS relacionados con la patología de interés: Artritis reumatoide y reumatología. Al desplegar un gran número de combinaciones se redujo la posibilidad de perder documentos relevantes. Los términos y las combinaciones utilizadas se ilustran de forma detallada en la Tabla 6. Todas las búsquedas, cuando incluían más de un término se hicieron con el conector booleano AND.

No se utilizó ningún filtro de búsqueda (temporalidad, idioma o tipo de documento) para la realización de la mayoría de combinaciones. Para el caso de algunas combinaciones de búsqueda en bases de datos internacionales (terapia biológica, biotecnología, terapia biológica AND Región, reumatología AND Región, artritis reumatoide AND Región) dada la enorme cantidad de resultados arrojados se utilizaron los siguientes filtros: año: 2000-2012, idiomas: inglés-español, con el objetivo de hacer viable y razonable la revisión de resultados con dichas combinaciones y teniendo en cuenta que el fenómeno de los PBS empieza desde la década del 2000. Para el caso de las búsquedas en bases de datos latinoamericanas no se utilizó ningún filtro de búsqueda.

La búsqueda en las bases de datos fue realizada por tres investigadores (ZDC, JCM y MEZ) siguiendo la estrategia estandarizada descrita previamente. La búsqueda fue guiada y verificada por uno de los investigadores (ZDC). El descarte de duplicados, las búsquedas en fuentes distintas a bases de datos, la selección final de los documentos, la realización de la discusión y la lectura y síntesis de información fueron realizadas por uno de los investigadores (ZDC). El flujo-grama de la búsqueda se ilustra en la imagen 1.

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 Artritis Reumatoide (Ej. Biosimilares AND Artritis Reumatoide) MeSH/DeCS /Palabras claves AND Reumatología (Ej. Biocompetidor AND Reumatología) MeSH/DeCS /Palabras claves AND Region (Ej. Biosimilar AND México) Artritis Reumatoide AND Región (Ej. Artritis Reumatoide AND Costa Rica) Reumatología AND Región (Ej. Reumatología AND cuba)

Tabla 6. Resumen de la estrategia de búsqueda en bases de datos. Los términos DeCS y palabras claves en español aparecen en paréntesis. *: Estos términos no tienen una traducción específica en español por lo que no se utilizaron en la búsqueda en bases latinoamericanas.

6.3.3. Búsqueda en otras fuentes de información

La búsqueda fue completada de manera manual, explorando en el buscador de internet Google (www.google.com.co). A través de este buscador se identificaron páginas web de interés y se indagó por otras fuentes de información relevantes. A continuación se exponen las fuentes de información consultadas:

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

6.3.3.1. Sitios web gubernamentales oficiales de todos los países de Latinoamérica

Para el cumplimiento del objetivo específico número 2 (Presentar el estado actual referente a los PBS aprobados en LA para su utilización en AR), se revisaron manualmente los portales gubernamentales oficiales de la agencia correspondiente en cada caso, en busca de los PBS aprobados en el contexto de AR, en cada uno de los países. Para el cumplimiento del objetivo número 3 (Presentar el estado actual referente a regulaciones vigentes concernientes a la aprobación y legislación de PBS en América Latina), se revisaron manualmente las páginas del Ministerio de salud (o de su entidad correspondiente) buscando regulaciones vigentes sobre PBS o que tuvieran lineamientos relevantes a PBS.

En el caso de los países en los que no se obtuvo información sobre PBS aprobados, o sobre regulaciones vigentes acerca de PBS, o en los cuales no se pudo acceder a la información, se escribió un correo electrónico a las personas y/o autoridades encargadas. Solo se obtuvo respuesta de la república de Haití, en la cual nos sugerían re direccionar el correo a otra dependencia del Ministerio de Salud de este país. Se envió un nuevo correo a la dependencia sugerida pero no se obtuvo respuesta. No se obtuvo ninguna respuesta de los demás países a los cuales se intentó contactar por correo electrónico (República Dominicana, Puerto Rico, Honduras, El Salvador, Nicaragua, Panamá, Ecuador, Bolivia, Paraguay y Uruguay). La búsqueda en estas páginas web y el envío de correos electrónicos se realizó entre el 20 de Junio y el 20 de Julio del 2012.

Varios resultados de la búsqueda en bases de datos y de la búsqueda manual (artículos, documentos de opinión pública, informes de asociaciones, páginas web, informes de asociaciones) contribuyeron de forma importante en la búsqueda y verificación de información sobre PBS aprobados en LA y sobre regulaciones vigentes sobre la autorización de PBS, sin embargo se priorizaron los resultados de la búsqueda hacia los encontrados en fuentes oficiales. En otras palabras, si un artículo o noticia mencionaba la aprobación de un PBS en algún país o mencionaba la puesta en marcha de una regulación sobre PBS, esta información fue verificada, contrastada, documentada y referenciada en fuentes gubernamentales oficiales, priorizando los resultados de la búsqueda hacia la información encontrada en estas fuentes oficiales.

6.3.3.2. Documentos de opinión pública

Dentro de la búsqueda manual se revisaron documentos de opinión pública (Noticias de la versión virtual de periódicos o noticias de periódicos únicamente virtuales), con los siguientes objetivos: 1) Profundizar en las perspectivas de la opinión pública sobre PBS aprobados y/o regulaciones vigentes sobre PBS, 2) Identificar los actores involucrados: farmacéuticas productoras y/o comercializadoras, organismos regulatorios, etc., 3) Conocer las opiniones de las diferentes partes y actores involucradas y/o afectados por la puesta en marcha de una regulación o la aprobación de un PBS, así como identificar controversias

generadas por este hecho, 3) Complementar la información extractada de los documentos encontrados en las bases de datos y la información extractada de las regulaciones vigentes revisadas (para el caso de los países en los cuales se encontró una regulación específica), 4) Contrastar los hallazgos encontrados en fuentes gubernamentales oficiales.

6.3.3.3. Registro internacional de ensayos clínicos

Se realizó una búsqueda extensa en el portal internacional de la OMS: International “*Clinical Trials Registry Platform Search Portal*” (43). Este portal es de especial utilidad ya que integra los registros internacionales más importantes en una sola plataforma. Recibe información del registro de los EU (ClinicaTrials.gov) y el registro de la UE (EU-CTR), además de recibir información de registros de otros países: Australia, Brasil, China, India, Irán, Japón, etc.

Se realizó la búsqueda con el objetivo de indagar sobre el registro de ensayos clínicos de los PBS aprobados en LA en el contexto de AR, o de otro tipo de registros relevantes a la discusión. La búsqueda se realizó utilizando los nombres comerciales de los PBS aprobados en LA en el contexto de AR, utilizando el nombre de los laboratorios productores de dichos PBS y combinando el principio activo de los PBS aprobados con los países productores y los países donde se encuentra comercializado el medicamento. Los detalles de la búsqueda se pueden observar en el Anexo 2.

6.3.3.4. Sitios web de los laboratorios farmacéuticos productores y/o comercializadores de los PBS aprobados en Latinoamérica

A través de la búsqueda de PBS aprobados en sitios web gubernamentales oficiales y a través de la revisión de documentos de opinión pública se identificaron los laboratorios farmacéuticos productores y/o distribuidores de estos PBS. Se revisaron las páginas web oficiales de estos laboratorios con los siguientes objetivos: 1) Verificar la existencia del PBS dentro del portafolio de productos del laboratorio y 2) Indagar por ensayos clínicos u otros estudios relevantes de estos medicamentos.

6.3.3.5. Otros documentos relevantes

En la realización de la búsqueda manual se encontraron otros documentos relevantes; informes de asociaciones, artículos distintos a los encontrados en la búsqueda de bases de datos, etc. Adicionalmente se revisaron documentos presentes en la lista de referencias de documentos revisados y se revisaron documentos producto de la sugerencia de expertos.

6.4. Variables de estudio

Las principales variables que se tuvieron en cuenta en la revisión sistemática son las siguientes:

- *PBS aprobados en LA en el contexto de la AR:* Un PBS se define como un PB el cual es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un PBR.
- *Regulaciones específicas sobre PBS:* decretos, regulaciones, otros documentos legislativos de acuerdo al país.
- *Estudios sobre los PBS aprobados en LA en el contexto de la AR:* estudios pre-clínicos y estudios clínicos (incluyendo ensayos clínicos)
- *Aspectos descriptivos y de opinión sobre la situación de los PBS en LA.*

6.5. Aspectos éticos

El Ministerio de Salud, según resolución 8430 de 1993 sobre normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, en su artículo 11 clasifica la investigación en humanos en tres categorías: Investigación sin riesgo, investigación con riesgo mínimo e investigación con riesgo mayor que el mínimo. El presente trabajo se puede considerar sin riesgo, ya que se trata de una revisión sistemática. Adicionalmente el presente trabajo sigue un manejo responsable de la información, referenciando las fuentes de obtención de información y haciendo un análisis de la temática de acuerdo a la revisión de las fuentes consultadas.

7. RESULTADOS

7.1. Revisión sistemática

El número de resultados combinados producto de la búsqueda en bases de datos fue de 21532 (Sin descartar duplicados). Luego de la revisión de títulos y abstracts se seleccionaron 66 artículos de acuerdo a los criterios de inclusión. Al descartar duplicados fueron seleccionados 30 artículos para la revisión detallada; todos los documentos fueron revisados en texto completo. Al realizar la revisión detallada fueron seleccionados 17 artículos para ser incluidos en la revisión sistemática. 13 artículos fueron excluidos según los criterios de exclusión. Los detalles y los pasos de la búsqueda y la selección de resultados se ilustran en la imagen 1. Producto de la búsqueda manual se seleccionaron 45 resultados, para un consolidado de 62 resultados incluidos en la revisión sistemática teniendo en cuenta ambas fuentes de información. Las características detalladas de los resultados de la revisión sistemática se ilustran en la Tabla 7.

7.2. Ensayos Clínicos

No se encontraron ensayos clínicos registrados de los PBS aprobados en LA en el contexto de AR (43). Para el caso de Reditux[®] y Kikuzubam[®] se encontraron ensayos clínicos registrados en el contexto de Linfoma y en el caso de Yisaipu[®] se encontró un ensayo clínico en el contexto de Espondilitis Anquilosante (43).

Se encontró un estudio multi-céntrico el cual involucra algunos países de LA. Este es desarrollado por la compañía Samsung Electronics Co. Ltd, con sede en el Reino Unido. El diseño del estudio es: ensayo clínico controlado, de grupos paralelos, multi-céntrico, aleatorizado, doble ciego. El objetivo del estudio es el de comparar la eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de la molécula SAIT101 (PBS de RTX) con respecto al PBR Mabthera[®]. Fue registrado en la plataforma de ensayos clínicos de la OMS en Noviembre del 2011 y en el momento se encuentra en desarrollo. Este estudio cuenta con un tamaño de muestra de 616 pacientes. Dentro de la muestra hay pacientes pertenecientes a centros de Argentina, Brasil y México (44).

Imagen 1. Flujo-grama de la búsqueda

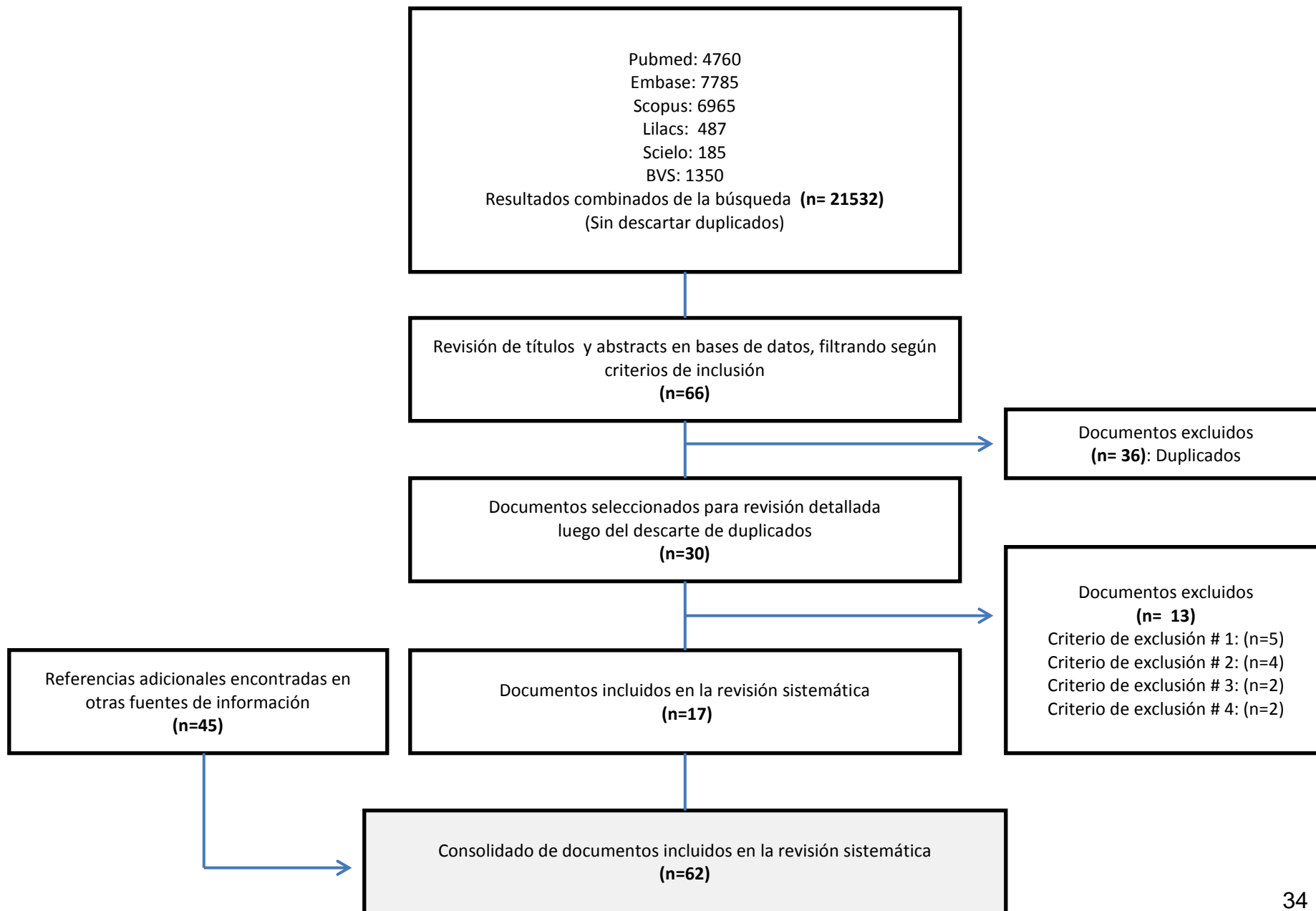


Tabla 7. Características de los resultados de la revisión sistemática.

Autor(es)/Referencia	Título	Año	País/Región	Tipo de referencia	Fuente	Nivel de evidencia
Saavedra <i>et al</i> - (45)	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 - (46)	Decreto ejecutivo No 340	2007	Panamá	Decreto/Regulación	Búsqueda manual	No aplica
Forero - (47)	Terapia Biológica. Su realidad científica y social	2007	Colombia	Editorial	Búsqueda manual	5
(48)	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 - (49)	Acta 28/2007	2007	Colombia	Acta	Búsqueda manual	No aplica
(50)	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 - (51)	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 - (52)	Acta 28/2008	2008	Colombia	Acta/Página web	Búsqueda manual	No aplica
Pombo <i>et al</i> - (12)	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 - (53)	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> - (54)	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 - (55)	Are we prepared to prescribe biosimilars?	2010	Brasil	Editorial	Base de datos	5
Boardman - (56)	Mexico at the vanguard: A new era in medicines of biotechnological origin.	2010	México	Perspectiva	Base de datos	5
Sociedad Chilena de Reumatología - (57)	Declaración de la Sociedad Chilena de Reumatología frente a la autorización otorgada por el Instituto de Salud Pública (ISP) de medicamentos biosimilares	2010	Chile	Perspectiva	Base de datos	5
Yoshida - (58)	Studies on biosimilar medications	2010	Brasil	Revisión	Base de datos	5
Ministerio de salud pública y asistencia social - (59)	Norma técnica 67-2010. Registro sanitario de referencia de productos biológicos y biotecnológicos	2010	Guatemala	Regulación	Búsqueda manual	No aplica
Ministerio de salud - (60)	RTCR 440: 2010. Reglamento de inscripción y control de medicamentos biológicos	2010	Costa Rica	Regulación	Búsqueda manual	No aplica
Agência nacional de vigilância sanitária ANVISA (61)	Resolução RDC n 55 de 16 de dezembro de 2010. Dispões sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e da outras providências	2010	Brasil	Regulación	Búsqueda manual	No aplica

Autor(es)/Referencia	Título	Año	País/Región	Tipo de referencia	Fuente	Nivel de evidencia
Rondón <i>et al</i> - (62)	Etaner Therapy in Real-Life Patients with Rheumatoid Arthritis	2010	Colombia	Abstract	Búsqueda manual	4
Azevedo <i>et al</i> - (63)	Opinion of some Brazilian rheumatologists about biosimilars	2011	Brasil	Perspectiva/Encuesta	Base de datos	5
Castanheira <i>et al</i> - (64)	Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil	2011	Brasil	Revisión	Base de datos	5
Geiler <i>et al</i> - (65)	Anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis	2011	Internacional	Revisión	Base de datos	5
Hechavarría Núñez <i>et al</i> - (14)	The regulatory framework for similar biotherapeutic products in Cuba	2011	Cuba	Revisión	Base de datos	5
Iñesta <i>et al</i> - (66)	La industria farmacéutica y la sostenibilidad de los sistemas de salud en países desarrollados y América Latina	2011	Internacional	Revisión	Base de datos	5
Kang <i>et al</i> - (67)	Summary of the diverse situation of similar biotherapeutic products in the selected countries (August 2010)	2011	Internacional	Revisión	Base de datos	5
Kay <i>et al</i> - (8)	Biosimilars: A regulatory perspective from America	2011	Internacional	Perspectiva	Base de datos	5
Knezevic <i>et al</i> - (42)	Biosimilars - Global issues, national solutions	2011	Internacional	Perspectiva	Base de datos	5
Asociación de Industrias Farmacéuticas Colombianas ASINFAR, Generación Bio - (23)	Propuesta de decreto para la aprobación de medicamentos biotecnológicos en Colombia	2011	Colombia	Libro/Propuesta	Búsqueda manual	5
Presidente de los Estados Unidos Mexicanos - (68)	Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud	2011	México	Decreto/Regulación	Búsqueda manual	No aplica
Ministerio de Salud Pública (69)	Requisitos para el registro de productos biológicos conocidos	2011	Cuba	Regulación	Búsqueda manual	No aplica
Ministerio de Salud - (70)	Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Capítulo V: de los productos biológicos	2011	Perú	Regulación	Búsqueda manual	No aplica
Ministerio de Salud - (71)	Propuesta de norma y aspectos técnicos para la evaluación de productos farmacéuticos biotecnológicos derivados de técnicas ADN recombinantes	2011	Chile	Regulación	Búsqueda manual	No aplica
Ministerio de salud - (72)	Disposición 7075	2011	Argentina	Regulación	Búsqueda manual	No aplica
Pombo - (73)	Biotechnological products in Pan American Health Organization (PAHO): regional efforts towards harmonization of regulation	2011	América Latina	Perspectiva	Búsqueda manual	5
Dorvignit <i>et al</i> - (74)	A case study: Expression and biological characterization of an anti-CD20 biosimilar candidate antibody	2012	Cuba	Estudio experimental	Base de datos	3b
López Silva - (11)	Mexico recovers leadership on regulation of biosimilar biotech drugs	2012	México	Revisión	Base de datos	5
Scheinberg <i>et al</i> - (9)	The advent of biosimilar therapies in rheumatology-"O Brave New World"	2012	Internacional	Perspectiva	Base de datos	5

Autor(es)/Referencia	Título	Año	País/ Región	Tipo de referencia	Fuente	Nivel de evidencia
Ministerio de salud y protección social - (75)	Segunda propuesta decreto para la reglamentación de productos biotecnológicos en Colombia	2012	Colombia	Propuesta decreto/ Regulación	Búsqueda manual	No aplica
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS - (76)	Diario oficial publica lineamientos para medicamentos biotecnológicos biocomparables	2012	México	Página web	Búsqueda manual	No aplica
Coronel - (77)	Los biocomparables del futuro y el papel de Probiomed	2012	México	Noticia/ Página web	Búsqueda manual	No aplica
Probiomed® - (78)	Kikuzubam®	2012	México	Página web	Búsqueda manual	No aplica
Ministerio de salud y protección social - (79)	Propuesta decreto para la reglamentación de productos biotecnológicos en Colombia	2012	Colombia	Propuesta decreto/ Regulación	Búsqueda manual	No aplica
Ministerio de Salud y Protección Social - (80)	Boletín de Prensa No 110 de 2012 - Se abre la segunda ronda de discusión del decreto sobre biológicos y biotecnológicos	2012	Colombia	Noticia/ Página web	Búsqueda manual	No aplica
Correa - (81)	Puja por biotecnológicos pone en juego \$ 1,4 billones	2012	Colombia	Noticia/ Página web	Búsqueda manual	No aplica
(82)	Afirmaciones de Afidro son temerarias: Minsalud	2012	Colombia	Noticia/ Página web	Búsqueda manual	No aplica
Sardi - (83)	Bioterrorismo	2012	Colombia	Noticia/ Página web	Búsqueda manual	No aplica
Correa - (84)	La guerra por los medicamentos biotecnológicos en Colombia	2012	Colombia	Noticia/ Página web	Búsqueda manual	No aplica
Lara - (85)	Escandaloso monopolio	2012	Colombia	Noticia/ Página web	Búsqueda manual	No aplica
Lafranco S.A. - (86)	Estudios clínicos	2012	Colombia	Página web	Búsqueda manual	No aplica
Samsung Electronics Co. Ltd (44)	A Randomized, Double-blind, Parallel Group, Multicenter Trial to Compare the Efficacy, Safety, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of SAIT101 to MabThera® in Subjects with Severe Rheumatoid Arthritis (RA)	2012	Internacional	Página web	Búsqueda manual/ Registro ensayos clínicos	No aplica
Shanghai CP Guojian Pharmaceutical Co. Ltd. (CPGJ) - (87)	Yisaipu®	2012	China	Página web	Búsqueda manual	No aplica

Autor(es)/Referencia	Título	Año	País/Región	Tipo de referencia	Fuente	Nivel de evidencia
Fedesarrollo - (88)	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	2012	Colombia	Informe/ Investigación económica	Búsqueda manual	No aplica
Wu <i>et al</i> - (89)	Cost effectiveness of different treatment strategies in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in china	2012	Internacional	Análisis de costo efectividad	Búsqueda manual	2b
Mysler - (90)	Biosimilars in rheumatology: a view from Latin America	2012	Internacional	Editorial	Búsqueda manual	5
Dr. Reddys Laboratories Limited - (91)	Reditux®	2012	India	Página web	Búsqueda manual	No aplica
Yang – Roche - (92)	Roche – an innovator’s perspective and position on biosimilars		Internacional	Página web	Búsqueda manual	No aplica
Corporación Farmacéutica Recalcine (CFR) - (93)	Reditux®	2012	Chile	Página web	Búsqueda manual	No aplica
(94)	TDLC rechaza demanda de Laboratorios Recalcine en contra de Roche Chile por competencia desleal	2012	Chile	Noticia/ Página web	Búsqueda manual	No aplica
Tribunal de la libre competencia - (95)	SENTENCIA Nº 125/2012	2012	Chile	Sentencia	Búsqueda manual	No aplica
Sandoval - (96)	Cuestionan cualidades de fármaco usado en tratamientos oncológicos	2011	Perú	Noticia/ Página web	Búsqueda manual	No aplica
Monzón - (97)	Farmacéuticas frustraron las compras corporativas de 27 medicinas oncológicas	2012	Perú	Noticia/ Página web	Búsqueda manual	No aplica
Valadez - (98)	Medicamento biotecnológico del ISSSTE desata pleito legal	2012	México	Noticia/ Página web	Búsqueda manual	No aplica
Farmindustria - (99)	Biomedical Sciences. Principales productos – Reditux®	2012	Perú	Página web	Búsqueda manual	No aplica

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 (100).

7.3. Regulaciones sobre PBS en Latinoamérica

Como resultado de la búsqueda sobre regulaciones vigentes sobre PBS en Latinoamérica se encontraron regulaciones vigentes en 10 países: México, Cuba, Guatemala, Costa Rica, Panamá, Venezuela, Perú, Brasil, Chile y Argentina. Todas fueron publicadas en los últimos 6 años. En Colombia se encontró la segunda versión de una propuesta de decreto publicada en Mayo del 2012, la cual se encuentra en revisión y debate (75). Los resultados de la búsqueda se muestran en la tabla 8. Las principales características de las regulaciones latinoamericanas encontradas y también las características de las regulaciones de referencia de la OMS, la EMA y la FDA se detallan en la tabla 9.

Países como Guatemala, Costa Rica, Panamá, Perú, Chile y Argentina (46, 59, 70-72), siguen y/o consideran estándares internacionales como los de la OMS y la EMA (10, 18, 19, 31). México, Cuba, Venezuela y Brasil tienen regulaciones que combinan lineamientos internacionales con las necesidades del país (51, 61, 64, 68, 69). En el caso brasilero aunque la regulación tiene en cuenta las necesidades del país, los principios científicos se basan en la guía de la OMS (64).

En 2012 Mysler *et al*, publicaron una editorial en la cual presentan una visión latinoamericana de la situación de PBS en reumatología (90). Mysler *et al* mencionan que las regulaciones latinoamericanas tienen el inconveniente que dejan a la autoridad regulatoria la potestad de exigir más estudios o de exigir un tipo de estudio con unas características y un diseño determinado según el criterio de la autoridad regulatoria (90).

7.4. Productos Bioterapéuticos Similares aprobados en Latinoamérica en el contexto de AR

En México, Perú, Bolivia y México se encuentran aprobados PBS de RTX. En el caso de Perú, Bolivia y Chile se encuentra aprobado el PBS Reditux[®], mientras en el caso de México se encuentra aprobado el PBS Kikuzubam[®]. En Colombia se encuentra aprobado Etanar[®], un PBS de ETN. Estos medicamentos fueron aprobados antes de la publicación de las regulaciones actuales en los casos de Chile (2010) y Perú (2008) (70, 71, 101, 102). En el caso de Colombia Etanar[®] (2006) fue aprobado antes de la publicación del borrador de decreto que se encuentra en debate actualmente (79, 103). En el caso de Bolivia fue aprobado en 2009; para este país no se encontró una regulación específica vigente sobre PBS (27).

Reditux[®], el PBS del original de RTX Mabthera[®], fue lanzando al mercado por la compañía Dr. Reddy's Laboratories Limited en 2007 (50, 91). La compañía productora es una compañía India que viene funcionando desde 1984 y que fundamentalmente se dedica a la producción de medicamentos genéricos y PBS (104). Esta viene creciendo de forma importante y actualmente tiene presencia en Europa, EU y otros países (104, 105). Adicionalmente contribuye a la comercialización local de PBS y al crecimiento de la industria India en

biotecnología (106). En este momento cuenta con 11 PBS en diferentes fases de desarrollo y comercialización (105). Por otro lado, la postura de la multinacional Roche (productora de Mabthera®) frente al Reditux® fue expresada en un informe de esta compañía (92). Roche señala que Reditux® es un intento de copia de Mabthera® y no un PBS probado, argumentando que existen diferencias significativas en los atributos de calidad (características físico-químicas) entre ambos PB y que un estudio clínico de FC/FD presentado por Reditux® tuvo un tamaño de muestra de 17 pacientes (92). Resaltan que una manufactura distinta representa un medicamento diferente y representa perfiles distintos de eficacia y seguridad (92). En la revisión sistémica no se encontraron estudios clínicos de Reditux® en el contexto de AR.

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	Etanar® (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) (96, 97). 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. (27, 28, 46, 51, 59-61, 68-72, 74, 75, 102, 103, 107-125). **: 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 (126).

Kikuzubam[®], es un PBS de RTX producido por la compañía Mexicana Probiomed[®] (78), el cual se encuentra comercializado en México y planea abrir otros mercados (28, 77, 78). Esta compañía también se encuentra desarrollando otros PBS, contribuyendo al crecimiento económico Mexicano como a su posicionamiento en la industria de biotecnología (9, 78, 127). En la revisión sistémica no se encontraron estudios clínicos de Kikuzubam[®] en el contexto de AR.

El PBS de ETN, del original Enbrel[®] es comercializado como Etanar[®] (nombre comercial en Colombia) y Yisaipu[®] (nombre comercial en Colombia) (8). Este es producido por la compañía China Shanghai CP Guojian Pharmaceutical Co., Ltd. (CPGJ) (87). Los desarrollos de CPGJ han contribuido de forma importante al crecimiento de la industria biotecnológica en China, además de contribuir a la reducción de costos para el sistema de salud (128); Yisaipu[®] ha representado importantes retornos financieros desde su lanzamiento en 2006 y ha contribuido al tratamiento de muchos pacientes en China (129).

En la búsqueda manual se encontró un estudio clínico con Yisaipu[®] como intervención, el cual fue publicado por Guanghong *et al*, en el “*Journal of Medical Theory and Practice*”, en la edición 2008-2009. Este evaluaba las concentraciones antes y después de TNF en pacientes Chinos con AR que recibieron Yisaipu[®] (n=45) (54). Los niveles de TNF fueron evaluados a través del método de ELISA y fueron comparados entre el grupo de pacientes con AR y un grupo control de pacientes sanos. Los niveles séricos de TNF fueron mayores en el grupo de pacientes con AR con respecto al grupo de pacientes sanos. Los niveles de TNF descendieron de forma significativa luego del tratamiento con Yisaipu[®] (valor *p* menor a 0.05). Los autores de este estudio concluyen que Yisaipu[®] puede reducir los niveles séricos de TNF además de mejorar los síntomas clínicos en pacientes con AR. La información descrita fue obtenida del abstract de la publicación, sin embargo el texto completo no pudo ser obtenido por lo que no se pudieron revisar detalles adicionales a los aquí descritos.

Recientemente (2012) se publicó un análisis de Costo Efectividad de diferentes estrategias de tratamiento para la AR en China (89). En este análisis se asumió la misma eficacia y seguridad entre Yisaipu[®] y Enbrel[®] para la estimación de las tasas de costo efectividad incremental. En este estudio se menciona que la secuencia primaria de aminoácidos entre Yisaipu[®] y Enbrel[®] es idéntica, sin embargo mencionan que la eficacia y la seguridad entre ambos productos requiere mayor investigación (89). Adicionalmente señalan que este análisis de costo-efectividad, deberá ser actualizado cuando se dispongan datos de un ENI entre ambos productos (Yisaipu[®] y Enbrel[®]) (89).

En 2011, Geiler *et al*, referencian un estudio clínico de Etanar[®] (65). Este estudio fue desarrollado por Rondón *et al* y fue presentado como abstract en la reunión anual del Colegio Americano de Reumatología en Noviembre del 2010 (62). Este estudio “*Terapia con Etanar[®] en pacientes de la vida real con AR*” era un estudio antes-después, observacional multi-céntrico, desarrollado en pacientes Colombianos con AR activa; 110 pacientes fueron seguidos por 20 semanas. Las

medidas de resultado fueron: cambios en el *Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)* y en el *Disease Activity Score (DAS) 28*. El DAS 28 se redujo de 5.76 ± 0.81 a 3.48 ± 1.12 (valor de $p < 0.001$) y el HAQ-DI se redujo de 2.5 ± 1.1 a 1.1 ± 0.9 (valor de $p < 0.001$). Se registraron efectos adversos en el 10% de los casos (62). Rondón *et al* concluyen que Etanar[®] puede controlar de forma efectiva la actividad de la enfermedad en pacientes con AR activa y concluyen que es un medicamento bien tolerado (62).

7.5. Contextos específicos

7.5.1. Latinoamérica

En 2010 Kang, miembro de la OMS, realizó una encuesta sobre el estado en relación a PBS en algunos países (67). De LA, participaron Brasil y Cuba. Esta encuesta indagaba sobre los siguientes aspectos: 1) base legislativa y regulatoria sobre PB y PBS, 2) terminología utilizada para definir PBS, 3) estado actual para la aprobación de PBS, 4) aspectos sobre PBR, 5) EC, incluyendo la evaluación de calidad, y las evaluaciones no-clínica y clínica y 6) la capacidad de las ARNs para evaluar PBS (67).

Las respuestas de los delegados de las ARNs de Brasil y Cuba se exponen a continuación. Primera pregunta: se encontraban en proceso de desarrollo de las regulaciones sobre PBS (67). Segunda pregunta: los PBS se categorizaban dentro de la categoría *productos biológicos* (Brasil) y *productos biológicos conocidos* (Cuba). En Brasil se requerían PBR aprobados en Brasil para realizar el EC, mientras en Cuba se aceptaban PBR aprobados en otros países para este propósito (Emiratos Árabes Unidos, UE, Japón, Australia, Canadá e Islandia) (67). Quinta pregunta: En Cuba los datos clínicos derivados de un proceso no comparativo (no cabeza a cabeza entre el PBS y el PBR) eran aceptables para la aprobación de productos biológicos conocidos, como sería el caso de los AMC. En Brasil los PBS se podían categorizar dentro de la categoría *productos biológicos* (67). En las regulaciones de Brasil y Cuba no se establece claramente un EC detallado cabeza a cabeza (67). Sexta pregunta: todos los países participantes respondieron que tienen adecuada experiencia para la aprobación de PBS, se resaltó la importancia de compartir experiencias entre diferentes jurisdicciones (67). Debe tenerse en cuenta que es posible que puedan existir algunas diferencias entre las respuestas dadas por los delegados de las ARNs de Brasil y Cuba y los contenidos de las regulaciones vigentes actuales de ambos países (61, 69).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha venido desarrollando esfuerzos para la armonización de las regulaciones sobre PB y PBS en Latinoamérica y el Caribe a través de objetivos específicos: 1) compilación de las regulaciones al respecto en los estados asociados, 2) establecimiento de un glosario de términos para facilitar el desarrollo de documentos relacionados, 3) identificación de documentos regionales y 4) desarrollando planes de trabajo,

herramientas y programas de entrenamiento para ARNs en relación a las regulaciones de PB y materias relacionadas (12, 73).

En 2009 Pombo *et al* estudiaron el estado de las regulaciones sobre BP en LA y el Caribe para ese año, a través de encuestas dirigidas a las ARNs de los estados miembros de la OPS (12). Encontraron que el 75% de los países encuestados tenían regulaciones establecidas para la autorización de PB; sin embargo no existían diferencias en estas regulaciones para aprobar distintos tipos de BP, como PBS (12). Adicionalmente encontraron que pocos países establecían definiciones específicas para los términos PB y PBS. Los autores concluyen que: *“A pesar que existe un gran interés por parte de los países encuestados en tener documentos armonizados para la autorización de PB, no existen conductas claras en la aceptación de mecanismos de mutuo reconocimiento como una alternativa para la aprobación de PB en países sin una infraestructura fuerte y definida para este propósito, sin demeritar el hecho que este reconocimiento debe establecerse por cada gobierno y en algunos casos por organizaciones entre países como la Mercosur, la Comunidad Andina de Naciones, entre otras”* (12).

En 2011 Iñesta *et al*, publican una revisión sobre la industria farmacéutica y la sostenibilidad de los sistemas de salud en LA (66). Iñesta *et al* señalan que: *“La crisis económica y su impacto en las finanzas públicas en la mayoría de los países desarrollados, están originando políticas de contención del gasto en los servicios de salud. Las leyes actuales del medicamento exigen calidad, seguridad y eficacia de estos productos. Algunos países incluyen criterios de eficiencia para los nuevos medicamentos que desean ser incluidos en la financiación pública. El consumo apropiado de genéricos y “medicamentos biosimilares” es muy importante para mantener el equilibrio financiero de los servicios de salud. El problema en América Latina es que no todos los productos multifuentes son bio-equivalentes y no todos los países tienen los recursos necesarios para realizar los estudios de bio-equivalencia in vivo”* (66).

Adicionalmente Iñesta *et al* afirman que sería importante que los países de LA siguieran la guía de la EMA para aprobación de PBS y afirman que: *“La influencia de la industria farmacéutica sobre las áreas políticas y administrativas es necesario controlarla. Las compañías farmacéuticas afirman que actúan con responsabilidad social corporativa, por ello, se debería garantizar el cumplimiento de la misma con la sociedad”* (66). Por otro lado Iñesta *et al* señalan que en algunos países de LA, la falta de garantía de intercambiabilidad en los PBS está generando problemas en los servicios de salud, dado que se han originado numerosas demandas judiciales cuando se trata de sustituir un PB de marca por un producto multi-fuente (66).

7.5.2. México

Esta nación ha estado a la vanguardia, asumiendo un rol de liderazgo en la manufactura y regulación de PB (11, 56, 78). En 2007 se desarrollaron foros y discusiones sobre PBS en el senado que concluyeron en 2009 con la adición del

artículo 222 bis a la ley general de salud, que estableció las bases generales para la aprobación y comercialización de PBS (11, 53, 56). En 2010, Boardman, un senador Mexicano, coordinador del comité de salud del estado de Coahuila escribió un artículo donde describe la negociación y regulación sobre BP y PBS en México, resaltando a su país por estar a la vanguardia (56). Boardman señala que México cuenta con una legislación que asegura eficacia y seguridad, permite adecuada disponibilidad y acceso y permite la competencia en la manufactura de PBS llevando a reducción de precios y promoviendo el desarrollo de la industria de la biotecnología (56).

En 2011 el gobierno Mexicano incorpora disposiciones adicionales a la regulación previa sobre PB y PBS (Tabla 9) (68). Al comienzo de 2012 la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), entidad encargada de regular los medicamentos en México, anuncia actualizaciones en las regulaciones sobre PBS, las cuales entrarían en vigencia en meses próximos (76, 77).

La autorización y comercialización de PBS ha generado controversias y opiniones divididas entre los diversos actores implicados y/o afectados por este hecho, además de generar disputas entre las casas farmacéuticas productoras de los PBR y las productoras y/o comercializadoras de los PBS. En México luego de la aprobación de Kikuzubam[®] de Probiomed[®], se han presentado disputas entre esa compañía y Roche, las cuales han alcanzado instancias legales (77, 98, 130). Según Roche, Kikuzubam[®] “*Jamás presentó estudios clínicos de seguridad y eficacia*”, a lo cual responde COFEPRIS apelando que Kikuzubam[®] “*cumplió con la normatividad vigente, contó con todos los requisitos científicos y técnicos*” y que el asunto entre Roche y Probiomed[®] debe verse como un pleito entre particulares en tribunales (98).

7.5.3. Cuba

Este país ha desarrollado una industria farmacéutica capaz de responder con las necesidades del sistema nacional de salud (14). La industria nacional es regulada por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), el cual ha asumido el reto de regular una industria nacional con gran potencial innovador y científico, la cual actualmente se enfrenta a la aprobación de PBS manufacturados localmente (14). Los polos científicos (PC) son organizaciones que unen ciencia, manufactura y servicios en un solo conjunto. En el caso de Cuba el *Polo científico del oeste de la Habana*, entrelaza varias instituciones en una estrategia que cubre todas las etapas de investigación, desarrollo, producción y comercialización de un producto farmacéutico (14).

Este PC ha promovido un importante crecimiento en la actividad científica y tecnológica de Cuba, llevando al desarrollo y exportación en algunos casos de PB como vacunas, citocinas y AMC, entre otros. Hasta Octubre de 2010, 133 PB han sido aprobados en Cuba, de los cuales 67 han sido manufacturados localmente. Las bases para la autorización de medicamentos se soportaban en la resolución ministerial: *reglas para la comercialización y autorización de productos*

medicinales para uso humano, la cual clasifica los medicamentos en categorías de acuerdo a su nivel de innovación; los PB corresponden a la categoría A (14). Luego de muchos años siguiendo esta clasificación la CECMED identificó la necesidad de rediseñarla, teniendo en cuenta calidad, seguridad y eficacia, así como tiempo en el mercado y efectos terapéuticos del producto (14). Como resultado hubo una actualización en 2009, la cual reclasificó los medicamentos de la siguiente manera: clase 1 (A y B) para productos medicinales nuevos y clase 2 (C) para productos medicinales conocidos (14). El primer borrador de la guía Cubana sobre regulación de PBS fue publicada para consulta y opinión en 2010 (14). En 2011 la regulación definitiva fue publicada (69) (Tabla 9). En el contexto de AMC solo Mabthera[®] ha sido aprobado para su utilización en cáncer. Ninguno de los PB utilizados en AR es comercializado en este país para esta indicación (14, 107).

En 2012, Dorvignit *et al* publicaron un estudio de expresión y caracterización biológica de una molécula anti CD20 (mecanismo de acción del RTX) candidata a PBS, realizado en el centro de inmunología de la Habana (74). La habilidad del candidato a PBS de reconocer la molécula CD20 en líneas celulares tumorales humanas y en células mononucleares de humanos y primates fue demostrada por citometría de flujo. El candidato a PBS indujo citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad dependiente de anticuerpos y apoptosis en líneas celulares humanas con una alta expresión de CD20 (74). Adicionalmente redujo la población de linfocitos positivos para CD20 en sangre periférica de monos. Dorvignit *et al* concluyen que los resultados del estudio indican que las propiedades biológicas de este candidato a PBS comparan favorablemente con las del RTX innovador, sugiriendo que esta molécula debe ser evaluada en ensayos clínicos futuros (74).

7.5.4. Colombia

La regulación definitiva sobre la aprobación de PBS se encuentra en desarrollo. En Enero del 2012 el primer borrador de decreto fue presentado y socializado por el Ministerio de Salud y Protección social (79). Luego de recibir comentarios sobre el primer borrador de decreto de las diferentes partes interesadas, en Mayo del 2012, se presentó la segunda versión, invitando a todos los interesados a analizar y comentar este documento (75, 80) (Tabla 9). Foros y debates sobre este documento aún se encuentran en desarrollo.

Esta segunda propuesta de decreto suscita inquietudes, dado que las pruebas no-clínicas y clínicas son contempladas como complementarias y opcionales en vez de considerarse como requisitos necesarios y obligatorios como ocurre en la mayoría de regulaciones latinoamericanas (Ver tabla 3). Algunos aspectos deberían ser complementados y revisados en esta propuesta de decreto: se menciona que la construcción del documento se basa en guías internacionales pero no se menciona cuáles. Las definiciones de PBS, PBR y EC deberían ceñirse a regulaciones aceptadas internacionalmente como las de la OMS (10). Los requisitos para la aprobación de PBR y PBS deberían establecerse por separado y

deberían diferenciarse claramente. El EC (evaluación de calidad y evaluación no-clínica y clínica) debería describirse en detalle, incluyendo los estudios de inmunogenicidad y los estudios clínicos, señalando qué tipo de estudios y en qué circunstancias deberían desarrollarse. Genera preocupación que este documento es ambiguo en su construcción y puede ser interpretado de distintas maneras. En un reciente estudio de Fedesarrollo (2012), los autores plantean lo siguiente en relación a la aprobación de PBS en Colombia: *“A diferencia de otros países, y como se detallará posteriormente, no se evidencia un mecanismo ni un procedimiento expedito en virtud del cual se aprueben medicamentos biotecnológicos en Colombia, independientemente si son innovadores o biocompetidores. Se encuentra que no hay un criterio uniforme, que se aplique a todos los solicitantes”* (88).

La propuesta de decreto ha suscitado opiniones divididas entre reumatólogos, asociaciones científicas, gremios farmacéuticos y agencias gubernamentales, sobre los requisitos que deberían exigirse para la aprobación de PBS, y las características que debería tener esta regulación (82-84). Existen opiniones divididas entre la industria farmacéutica nacional y las multinacionales: la industria nacional opina que es indispensable derribar barreras que eviten la competencia de medicamentos para promover la entrada de competidores y la reducción de precios, mientras la industria multinacional opina que deben realizarse con obligatoriedad pruebas no-clínicas y clínicas para promover la seguridad de los pacientes que reciban PB (81). En Colombia los precios de los PB son elevados por la falta de competencia, comprometiendo el 46% del gasto en recobros del Fondo de Seguridad y Garantía (FOSYGA), por lo que la construcción de una regulación que promueva la competencia y que al mismo tiempo garantice eficacia y seguridad representa un reto importante (85).

La aprobación de Etanar[®] en 2006 (103), ha suscitado controversia en Colombia (48). En 2007 Forero escribió una editorial en la Revista Colombiana de Reumatología en la cual plantea algunas preocupaciones con respecto a Etanar[®] (47): Forero plantea que este medicamento fue aprobado sin una legislación consistente sobre PBS en Colombia (47). Adicionalmente Forero señala que los estudios mostrados por la farmacéutica China CPGJ no fueron evaluados favorablemente ni tampoco fueron avalados por tres epidemiólogos de la asociación Colombiana de reumatología (47). El INVIMA recibió peticiones de la Asociación Colombiana de Reumatología y de firmas de abogados para revisar y verificar información en relación al registro sanitario otorgado a Etanar[®] (49, 52). En Acta de 2008 el INVIMA responde varias de las inquietudes planteadas por terceros sobre Etanar[®] (52). Por otro lado Rondón *et al*, concluyeron que Etanar[®] puede controlar de forma efectiva la actividad de la enfermedad en pacientes con AR activa, además de ser bien tolerado, luego de realizar un estudio cuyo detalles se explicaron previamente (62).

En la página web oficial de la compañía Lafrancol S.A., encargada de importar y comercializar Etanar[®] (103), en la sección de estudios clínicos, se reporta el estudio: *“Evaluación de respuesta clínica en pacientes con patología*

reumatológica con Etanar[®] (Etanercept) en condiciones de práctica real. Artritis Reumatoide; Espondilitis Anquilosante; Artritis Psoriásica”, el cual cuenta con un tamaño de muestra de 250 pacientes y en este momento se encuentra en curso (86).

7.5.5. Perú

En este país, Reditux[®], un PBS de RTX, fue aprobado en 2008 (96, 102). Posteriormente se presentaron controversias y litigios entre la multinacional Roche y la farmacéutica Farminustria S. A. (ésta última encargada de importar y distribuir el medicamento) (96, 97). Adicionalmente la opinión pública del Perú reporta opiniones divididas en este país sobre la calidad y la suficiencia de los estudios relativos a la aprobación del Reditux[®] (96).

7.5.6. Brasil

Los PB representan el 2% de las medicinas cubiertas y distribuidas por el gobierno del Brasil, sin embargo representan el 41% del rubro total que el ministerio de salud gasta anualmente en medicamentos a través de programas específicos de salud; los ACM representan el 32% del monto total que el ministerio de salud del Brasil gasta en PB (64). En 2002 fue publicada la primera regulación sobre PB; la misma ruta de aprobación era contemplada para PBR y PBS (64). Hacia el final del 2010, dado el interés nacional e internacional y las inquietudes alrededor del tema de los PBS, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) publicó la regulación actual vigente (61, 64) (Tabla 9). Esta guía establece dos caminos para la aprobación de PBS: un camino comparativo y un camino individual (61). Se le da una especial importancia a la evaluación clínica dentro de los dos caminos de aprobación mencionados; la evaluación no-clínica no es indispensable (64). ANVISA se ha encargado de debatir y abordar el tema de los estudios no-clínicos y los diseños de estudios clínicos necesarios para la aprobación de PBS (58). La regulación brasilera sigue los mismos principios científicos de las guías de la OMS, pero establece algunas diferencias de acuerdo a las necesidades específicas del país (64).

Desde 2005 las ARNs de Brasil (ANVISA) y Cuba (CECMED), a través de un acuerdo entre ambos países, crearon un comité técnico (CT) para seguir todas las actividades relacionadas con proyectos de transferencia de tecnología (42, 64). Este CT cuenta con miembros de diferentes áreas de las ARNs de Brasil y Cuba, así como miembros de las diferentes áreas de producción de biotecnología de ambos países (64). Un proyecto para el desarrollo de un interferón alfa 2b ya fue desarrollado por este CT (64).

En 2010, Azevedo publicó una editorial en la Revista Brasileira de Reumatología, abordando la pregunta: ¿Estamos listos para prescribir biosimilares?, Azevedo resalta la importancia de los procesos de formulación de PBS, los cuales van desde el tipo de administración hasta el uso final por parte del paciente (55). Azevedo argumenta que las posibles diferencias en estos aspectos

entre PBR y PBS deben ser establecidas públicamente y de manera clara por las compañías de manufactura de PBR y PBS (55).

Adicionalmente Azevedo concluye que la aplicación segura de los PB depende del uso apropiado y de la adecuada documentación al respecto de los profesionales de la salud, y que el papel de los médicos que prescriben estos medicamentos es de gran importancia, dado que el intercambio entre PBR y PBS es su responsabilidad, así como también es su obligación reportar y comunicar de manera pronta la pérdida de eficacia o los signos que evidencien diferencias de inmunogenicidad entre el PBR y el PBS (55).

En 2011, Azevedo *et al*, estudiaron la opinión y los conocimientos de algunos reumatólogos brasileños sobre los PBS (63). Un tercio de los profesionales reportaron no estar familiarizados con lo que eran los PBS, lo que es razonable, dado que este es un tema nuevo para los reumatólogos (63). La mayoría de los entrevistados indicaron que el bajo costo es una ventaja innegable de los PBS. Sobre la aprobación de PBS pocos profesionales consideraron importante tener una nomenclatura distinta para los PBS con respecto a los PBR (63). En general esta investigación evidenció la falta de documentación al respecto, lo que sugiere la necesidad de realizar discusiones sistemáticas en Brasil y otros países, especialmente entre los reumatólogos que prescriben PB (63). Un factor importante es que los médicos solo pueden tomar decisiones adecuadas sobre la prescripción de PBS si están suficientemente informados sobre las diferencias fundamentales entre PBR y PBS (63).

Tabla 9. Características de las regulaciones latinoamericanas vigentes y otros documentos de referencia.

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 biotechnological products (SBPs)</i> (10)	2009	Producto bioterapéutico similar	Un PB el cual es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un PBR (10).	<i>Evaluación de Calidad</i> <i>Evaluación No-Clínica</i> <i>Evaluación Clínica: EE son preferidos Programa de Farmacovigilancia</i> (10)	La guía puede ser adoptada de forma parcial o total por ARNs, o puede ser utilizada como un base para establecer marcos regulatorios nacionales (10).
Unión Europea	<i>Guideline on similar biological medicinal products/EMA</i> (19)	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 (31, 32).	<i>Evaluación de Calidad</i> <i>Evaluación No-Clínica</i> <i>Evaluación Clínica: EE son requeridos Programa de Farmacovigilancia : Programa de manejo del riesgo</i> (31, 37).	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 (32). 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 (31). 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 (34). 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 (34).
Estados Unidos	<i>Guidance for industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product /FDA</i> (18)	Borrador 2012	Producto biosimilar	Producto biológico que es altamente similar a un PBR a pesar de pequeñas diferencias en componentes clínicamente inactivos y que no muestra diferencias clínicamente relevantes en términos de seguridad, pureza y potencia (18).	<i>Evaluación de Calidad</i> <i>Evaluación No-Clínica</i> <i>Evaluación Clínica: Al menos un ensayo clínico. Evaluación de efectividad clínica, seguridad e inmunogenicidad. Programa de Farmacovigilancia</i> (18)	<i>Un abordaje de totalidad de la evidencia</i> es requerido para la aprobación de PBS (18). El tipo y la cantidad de estudio solicitados suficientes para demostrar biosimilaridad se determinarán según el producto específico (18).
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</i> (11, 56, 68)	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 (68).	<i>Evaluación de Calidad</i> <i>Evaluación No-Clínica: los estudios in vitro</i> pueden no ser requeridos si lo determina la autoridad competente. <i>Evaluación Clínica: se determinará según la evaluación de calidad. Programa de Farmacovigilancia</i> (68)	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 (11, 68).

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
Cuba	Resolución número 56/2011: <i>Requisitos para el registro de productos biológicos conocidos</i> /Ministerio de salud pública (69)	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 (producto biológico de referencia), registrado en Cuba o en el extranjero. Se presenta con la misma forma farmacéutica, fortaleza o concentración e indicaciones del producto biológico de referencia (69).	<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 (69).
Guatemala	<i>Norma técnica 67-2010.</i> <i>Registro sanitario de</i> <i>referencia de productos</i> <i>biológicos y biotecnológicos.</i> / Ministerio de salud pública y asistencia social (59).	2010	Biosimilar/ Biocomparable	Medicación biológica/biotecnológica que ha demostrado por un ejercicio de biosimilaridad que es similar o comparable en términos de calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad a la medicación de referencia (59).	<i>Evaluación de Calidad</i> <i>Evaluación No-Clínica</i> <i>Evaluación Clínica:</i> FC, FD, eficacia, seguridad e inmunogenicidad. <i>Programa de Farmacovigilancia:</i> programa de gestión del riesgo (59).	El tipo y la cantidad de estudios clínicos se determinarán según el conocimiento sobre el PBR y las indicaciones terapéuticas solicitadas. Un abordaje caso-a-caso se desarrollará siguiendo las guías de la OMS, la CIH, la EMA y la FDA (59).
Costa Rica	<i>RTCR 440: 2010. Reglamento</i> <i>de inscripción y control de</i> <i>medicamentos</i> <i>biológicos</i> /Presidencia de la república – Ministerio de salud (60).	2010	Medicamento biosimilar	Medicación biológica que ha demostrado por el ejercicio de biosimilaridad ser similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a la medicación biológica de referencia (60).	<i>Evaluación de Calidad</i> <i>Evaluación No-Clínica</i> <i>Evaluación Clínica</i> <i>Programa de Farmacovigilancia:</i> programa de gestión del riesgo	El tipo y la cantidad de estudios clínicos se determinarán según el conocimiento sobre el PBR y las indicaciones terapéuticas solicitadas. Un abordaje caso-a-caso se desarrollará siguiendo guías internacionales. En ausencia de guías internacionales podrán seguirse las guías de la CIH, la EMA y la FDA (60).
Panamá	<i>Decreto ejecutivo No 340</i> <i>Registro sanitario de</i> <i>productos biológicos y</i> <i>biotecnológicos</i> / Presidencia de la república – Ministro de salud (46).	2007	No se indica	No se define	<i>Evaluación de Calidad</i> <i>Evaluación No-Clínica</i> <i>Evaluación Clínica</i> <i>Programa de Farmacovigilancia:</i> programa de gestión del riesgo (46)	La dirección nacional de farmacia y medicamentos usará como referencia para el EC las guías de la OMS u otras guías como las de la FDS, CIH o EMA (46).

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
Colombia	<i>Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, se reglamenta el régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones/ Ministerio de salud y protección social – Presidencia de la republica (75).</i>	Borrador 2012 [†]	Medicamento de origen biológico sucesor	Medicamento de ingreso posterior a un medicamento de origen biológico de primera entrada aprobado por el INVIMA con base en la información propia de calidad, seguridad y eficacia. (75).	Información esencial: <i>Evaluación de Calidad</i> <i>Evaluación de inmunogenicidad:</i> De acuerdo a las guías establecidas por el ministerio de salud y protección social <i>Programa de Farmacovigilancia:</i> programa de gestión del riesgo	La comisión revisora del INVIMA establecerá la evidencia conclusiva de seguridad y eficacia del PBS de acuerdo a la información esencial ofrecida por el fabricante del PBS. Si esta evidencia no es conclusiva, se requerirá información complementaria: ejercicio de comparabilidad, evaluación no clínica y ensayos clínicos (75). No se establecen los diseños específicos para ensayos clínicos dentro de la evaluación clínica (75).
Venezuela	<i>Norma para el registro, liberación de lotes y control de los productos biológicos /Ministerio del poder popular para la salud – Instituto nacional de higiene “Rafael Rangel” (51).</i>	2008	No se indica	No se define de manera específica. Podría corresponder a producto nuevo A ₂ : Producto biológico cuyo principio activo o combinación de principios activos ya se encuentran registrados en el país, pero la solicitud corresponde a un laboratorio fabricante diferente al del producto aprobado. (51).	<i>Evaluación de Calidad</i> <i>Evaluación Clínica</i> <i>Programa de Farmacovigilancia:</i> farmacovigilancia activa durante el primer año (51)	Los PB son clasificados en diferentes categorías. Los requisitos para la aprobación dependen de la categoría específica. Todo PB será considerado como un producto nuevo para la obtención de su registro sanitario (51).
Perú	<i>Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Capítulo V: de los productos biológicos/ Presidente constitucional de la república – Ministerio de economía y finanzas – Ministerio de salud (70)</i>	2011	Producto biológico biosimilar	No se define	<i>Evaluación de Calidad</i> <i>Evaluación No-Clínica:</i> los estudios <i>in vitro</i> no serán requeridos si así lo determinan las autoridades competentes. <i>Evaluación Clínica</i> <i>Programa de Farmacovigilancia:</i> programa de gestión del riesgo (70).	Los estudios pre-clínicos y clínicos deberán demostrar comparabilidad entre el PBR y el PBS. El grado de similitud en la evaluación de calidad determinará la extensión de los estudios no-clínicos y clínicos exigidos (70). El EC se basará en la guía de la OMS (10, 70).

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
Brasil	<i>Resolução RDC n 55 de 16 de dezembro de 2010. Dispões sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e da outras providências/ANVISA (61)</i>	2010	Producto biológico*	No se define de forma específica (61)	<i>Evaluación de Calidad</i> <i>Evaluación No-Clínica</i> <i>Evaluación Clínica</i> <i>Programa de Farmacovigilancia</i> La cantidad de estudios solicitados en cada uno de los niveles depende de la ruta de aprobación (comparabilidad o individual) (64). Se le da más énfasis a los estudios clínicos. Los estudios no-clínicos no son esenciales (64).	Los PB son aprobados a través de una ruta comparativa o a través de una ruta individual (61, 64). En la ruta individual se puede presentar un dossier reducido. Al menos un ENI comparativo con el PBR debe ser presentado. A través de esta ruta de aprobación las indicaciones no podrán ser extrapoladas a las del PBR (64). Solo las copias aprobadas a través de la ruta de comparabilidad se consideran como PBS y pueden buscar extrapolación de indicaciones (64).
Chile	<i>Propuesta de norma y aspectos técnicos para la evaluación de productos farmacéuticos biotecnológicos derivados de técnicas ADN recombinantes /Comité de productos biológicos ANAMED – Instituto de salud pública de Chile (71)</i>	2011	Biosimilar	Es aquel medicamento biotecnológico que ha demostrado ser similar en calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad al PBR, basándose para ello en su caracterización exhaustiva, estudios de calidad comparativos y en estudios no clínicos y clínicos comparativos, es decir, un estudio de comparabilidad. (71).	<i>Evaluación de Calidad</i> <i>Evaluación No-Clínica:</i> al menos un estudio <i>in vitro</i> y un estudio de toxicidad de dosis repetida en un modelo animal. <i>Evaluación Clínica:</i> Incluyendo estudios clínicos de inmunogenicidad a menos que estos datos se puedan generar a través de estudios clínicos que evalúen seguridad. <i>Programa de Farmacovigilancia:</i> programa de gestión del riesgo (71)	Para clases específicas de productos como los AMC, serán seguidas las guías específicas para este propósito establecidas por la EMA (71). Los estudios pre-clínicos y clínicos serán solicitados de una manera caso-a-caso de acuerdo a la comparabilidad alcanzada en la evaluación de calidad; para los estudios no-clínicos (71). Para los estudios clínicos se deben desarrollar estudios de extensión y estudios de inmunogenicidad comparativa. Al menos un estudio comparativo de FC/FD debe ser presentado (71).
Argentina	<i>Disposición 7075/ Ministerio de salud. Secretaría de políticas, regulación e institutos. ANMAT (72).</i>	2011	No se indica	No se define	<i>Evaluación de Calidad</i> <i>Evaluación No-Clínica</i> <i>Evaluación Clínica</i> <i>Programa de Farmacovigilancia:</i> sistema integral de reporte, análisis epidemiológico y gestión del riesgo (72)	Dentro de la evaluación clínica se deben incluir estudios de fase I, II y III (72).

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 (75).

7.5.7. Chile

Actualmente Chile cuenta con guías para la aprobación de PBS, acordes con los estándares aceptados internacionalmente; como los de las guías de la OMS (Tabla 9) (71). En 2006, una editorial escrita por Saavedra *et al*, fue publicada en la Revista Médica de Chile. Saavedra *et al* describen las consideraciones sobre la intercambiabilidad entre PB y sobre la aprobación de PBS en Chile (45). Saavedra *et al* establecen que el Ministerio de Salud y el Instituto de Salud Pública de Chile deben considerar en relación a los PB que éstos no son genéricos intercambiables y que la bio-equivalencia de estos medicamentos debe ser evaluada de una manera caso-a-caso, siguiendo estudios no-clínicos y clínicos que demuestren eficacia y seguridad (45).

En 2010, la Sociedad Chilena de Reumatología publica su postura sobre la autorización de PBS (57). Esta postura establece que esta sociedad considera beneficioso el ingreso de los PBS al mercado, dado que este hecho mejora al acceso a estas medicinas para los pacientes, reduciendo costos (57). No obstante llaman la atención de las ARNs Chilenas, sugiriendo la consideración de la eficacia y seguridad de los pacientes antes de la aprobación de PBS y considerando que los PBS no pueden considerarse medicamentos genéricos, por lo cual se deben tener consideraciones especiales con ellos (57). Hay que tener en cuenta que la editorial de Saavedra *et al* y la postura de la Sociedad Chilena de Reumatología fueron publicadas antes de la publicación de la regulación chilena actual sobre PBS.

Reditux[®], el PBS de RTX, fue autorizado en Chile en 2010 (101). Este PB es distribuido por el laboratorio farmacéutico Corporación Farmacéutica Recalcine (CPR) (93). El ingreso de este medicamento no ha estado exento de discusión, ya que disputas entre la CPR y la multinacional Roche fueron debatidas en el tribunal de libre competencia de la república de Chile (94, 95).

8. DISCUSION

La regulación y comercialización de PBS es un aspecto que ha despertado controversia a nivel mundial, especialmente en relación con la exigencia de los requerimientos demandados para la aprobación de un PBS: número y características de los estudios, especialmente en el caso de los estudios que hacen parte de la evaluación clínica (2, 7). Otro aspecto que genera controversia es la nomenclatura con respecto a PBS, ya que algunos autores y documentos, como es el caso de las guías de la OMS, señalan que para considerarse como un PBS, un PB debe demostrar una similitud importante con el PBR respectivo, siguiendo un EC riguroso (10).

La aprobación y comercialización de PBS no es un tema sencillo, por el gran número de intereses involucrados: compañías multinacionales productoras de PBR, compañías farmacéuticas productoras y/o comercializadoras de PBS, mercados locales e importadores de PBS, gobiernos y autoridades en salud,

pacientes, profesionales de la salud y sociedades científicas (13). El debate al respecto no es sencillo, dado que un balance armónico entre efectividad, seguridad, contención de costos y ganancias razonables para los productores de PBR y PBS, no es algo fácil de alcanzar (5). Por un lado se debe garantizar la eficacia y la seguridad de los PBS y por otro lado se debe garantizar el acceso a estas medicinas.

La contención de costos es otro aspecto esencial, dado que la sostenibilidad de los sistemas modernos de salud en un escenario de tecnología avanzada e intervenciones costosas es un gran reto (17). En ese contexto, satisfacer la exclusividad de patentes y las ganancias razonables de los productores de PBR, debe ser sopesado con la sostenibilidad de los sistemas de salud y la entrada de PBS, también en el contexto de ganancias razonables para los productores de PBS (5). Lo anterior teniendo en cuenta lo costosos que resultan los gastos de investigación y manufactura para producir un PBR y también aunque en menor medida (menores costos) para producir un PBS. Por otro lado, autores como Dorantes-Calderón *et al*, consideran que la controversia actual es artificial y promovida, probablemente por las compañías productoras de PBR que perciben la entrada de los PBS como una amenaza para sus ganancias y monopolio (13). Dorantes-Calderón *et al* señalan que no debería existir controversia ya que la entrada de PBS es beneficiosa en la medida en que estos productos cumplan los requisitos de calidad y comparabilidad establecidos por agencias regulatorias serias como la EMA (13).

El debate puede ser más difícil cuando el contexto es el de naciones de ingresos medios y bajos como la mayoría de los países de LA (131). En este caso la necesidad de un acceso adecuado a PB es alta y la oportunidad para los pacientes de escasos recursos de acceder a un tratamiento costoso para tratar enfermedades como la AR y otras enfermedades crónicas es baja (90). En este escenario quedan en el aire algunas preguntas: ¿Qué tanta rigurosidad en la evaluación de PBS están los países latinoamericanos dispuestos a sacrificar, por promover la contención de costos y la sostenibilidad de los sistemas de salud?, ¿Qué tanta incertidumbre sobre la eficacia y seguridad de los PBS están las autoridades regulatorias latinoamericanas dispuestas a sacrificar por un mejor acceso a medicamentos de alto costo como los PB?

Algunos países de LA ya comercializan PBS de las terapias biológicas utilizadas en AR (Tabla 8). Según mencionan Mysler *et al*, algunos de estos PBS fueron aprobados sin la realización de una evaluación clínica adecuada (90). Como se describió previamente estas aprobaciones han suscitado controversias y opiniones divididas entre pacientes, profesionales de la salud, compañías farmacéuticas y entes gubernamentales. Incluso en algunos casos como México, Perú y Chile, las disputas entre las empresas farmacéuticas productoras de PBR y las empresas farmacéuticas productoras y distribuidoras de PBS han llegado a instancias legales y a litigios que en algunos casos aún se encuentran en curso (95, 130). Cabe resaltar que ningún PBS de los PBR utilizados en AR ha sido aprobado en EU o en la UE (2, 24, 25).

Si bien varios países latinoamericanos han establecido regulaciones específicas en los últimos 6 años (Tabla 8 y Tabla 9), lo cual sin duda esboza un mejor panorama para LA en cuestión de bases legislativas para la aprobación de PB y PBS, aún deben desarrollarse esfuerzos para mejorar la claridad de las regulaciones vigentes y para fortalecer la infraestructura en biotecnología de algunos países buscando mejorar el conocimiento sobre la evaluación de PBS y porque no, buscando promover esfuerzos para el desarrollo y manufactura de PB y PBS a nivel local (90). Por otro lado los países que carecen de regulaciones específicas deben ahondar esfuerzos para establecer bases legislativas claras para sus países, teniendo en cuenta regulaciones de referencia como las de la OMS y la EMA.

Concluyen Mysler *et al* en su editorial: *“Estamos viendo una mejor situación que la que teníamos hace 5 años, donde no existían regulaciones y algunos biosimilares fueron aprobados sin estudios claros que los respaldaran. Estas nuevas regulaciones son claramente bienvenidas pero se necesitan guías más claras. Los biosimilares son un recurso muy necesario en los países latinoamericanos, donde existe una brecha significativa entre los pacientes que tienen y los que no tienen acceso a medicamentos biológicos. Esta brecha debe y tiene que ser cerrada pero sin poner en riesgo a la misma población que estamos tratando de ayudar”* (90).

Algunos países de LA han mostrado un importante crecimiento en su industria biotecnológica. México a través de su compañía Probiomed[®] ya comercializa Kikuzubam[®] en este país y planea abrir otros mercados (78). Cuba, a través de una innovadora y estructurada industria local produce alrededor de la mitad de los PB que han sido aprobados y comercializados en este país, especialmente vacunas y además exporta algunos de estos PB (14). La caracterización biológica de un candidato de PBS del RTX fue publicada recientemente por investigadores Cubanos (74). Brasil ha mostrado un crecimiento importante en la inversión en biotecnología en los últimos años. Este país cuenta con productores nacionales de amplia experiencia en la producción de PB como vacunas y que recientemente han empezado a producir otros PB como eritropoyetinas e interferón (64). La alianza entre Cuba y Brasil para el desarrollo de PB es un ejemplo importante de la cooperación entre naciones en LA, la cual muestra como productores de PB y ARNs pueden cooperar beneficiando el crecimiento económico de sus países, además de favorecer sus sistemas de salud (42, 64).

El ingreso e PBS es sin duda beneficioso, ya que promueve la competencia en el mercado reduciendo costos y favoreciendo la sostenibilidad de los sistemas de salud, mejorando también el acceso a estas medicinas de los pacientes que lo requieren. No obstante este ingreso debe enmarcarse dentro de un escenario de regulaciones claras y consistentes que garanticen eficacia y seguridad, lo cual se alcanza más fácilmente siguiendo regulaciones estructuradas y objetivas como las de la OMS y la EMA (10, 19, 31, 32). Las perspectivas de la industria de la biotecnología apuntan hacia un crecimiento importante en las inversiones y en las iniciativas para la producción de PB, por lo que es esencial tener un marco

legislativo claro que permita aprovechar positivamente este crecimiento para el beneficio de los pacientes y de los sistemas modernos de salud.

La principal limitación de la presente revisión sistemática se relaciona directamente con la pregunta de investigación, la cual pretende establecer el panorama de los PBS en el contexto de AR en LA. Para responder esta pregunta de investigación el tipo de documentos existentes son en su mayoría documentos anecdóticos y descriptivos de los cuales no se pueden extraer datos cuantitativos. Estos documentos comprenden reflexiones, perspectivas, revisiones, regulaciones, noticias, páginas web, etc. Lo anterior hace que la respuesta de la pregunta de investigación planteada tenga un carácter descriptivo, producto de la compilación e interpretación de los diversos documentos que abordan el tema de los PBS en Latinoamérica, ya que la cantidad de estudios encontrados relevantes al tema que ofrecen datos cuantitativos son pocos. Otro aspecto a tener en cuenta dado el carácter descriptivo del trabajo es que la extracción y compilación de información relevante no se basa en ningún algoritmo o guía existente, sino se basa en el criterio de uno de los investigadores (ZDC).

Una limitación de la búsqueda en bases de datos es que no se realizó con términos en portugués, hecho por el cual podrían quedar fuera de los resultados documentos relevantes del Brasil.

Una limitación adicional es la dificultad existente para encontrar los estudios que los productores y/o comercializadores de PBS mostraron para obtener la autorización del medicamento, ya que estos documentos no son de fácil acceso y son manejados por agencias regulatorias siendo de difícil consulta para el público general. Adicionalmente dos de los estudios relevantes encontrados, uno de Yisaipu[®] y otro de Etanar[®], no se pudieron revisar en texto completo porque no se tuvo acceso a ellos, razón por la cual no se pudieron revisar los detalles de los mismos (54, 62).

Por otro lado hay que tener en cuenta que las regulaciones de los países y los procesos de aprobación de PBS son un aspecto constantemente cambiante, por lo que las regulaciones pueden ser modificadas o complementadas en cualquier momento y las aprobaciones de PBS en el contexto de AR también pueden ocurrir en cualquier momento.

10. 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 subcutaneous 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 farmacoconomía. 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&genericsKeywordSearch=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>.
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. London 2012 [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 biotechnology-derived 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 Spring 2012 [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. *Biologicals*. 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 SAIT101 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. Bogotá 2007 [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_reduxtm_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.
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 2010 [cited 2012 July 10]; Available from: http://www.pgr.go.cr/Scij/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. Dispões sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e da outras providências. Brasilia 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*. Etnar 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.cecmec.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/Politic%C3%A1s%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%20Biol%C3%B3gico%20-Biotecnol%C3%B3gicos.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. Bogotá 2012 [cited 2012 Oct 27]; Available from: http://www.lafranco.com/espanol/estudios_clinicos/.
87. Shanghai CP Guojian Pharmaceutical Co., Ltd. (CPGJ). Yisaipu. Shanghai 2011 [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. Bogotá 2012 [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. Hyderabad 2012 [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 Chile 2012 [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 N° 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. Lima 2011 [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 Borja 2012 [cited 2012 Oct 28]; Available from: <http://diariomedico.pe/?p=2982>.
98. Valadez B. Medicamento biotecnológico del ISSSTE desata pleito legal Mexico 2011 [cited 2012 Oct 28]; Available from: <http://jalisco.milenio.com/cdb/doc/impreso/9043982>.
99. Farmindustria. Biomedical Sciences. Principales productos - Reditux. Santiago de Chile 2012 [cited 2012 Oct 28]; Available from: <http://www.farmindustria.com.pe/division/biomedical-sciences/>.
100. Centre for Evidence Based Medicine CEBM. University of Oxford. Levels of evidence. Oxford 2012 [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/RegistrosISP/fiFichaProducto.asp?RegistrolSP=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®. Bogotá 2012 [cited 2012 June 27]; Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.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.cecmec.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=enbrel&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. Brasilia2012 [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>.
128. Chen C. Challenges and Opportunities of Monoclonal Antibody Manufacturing in China. San Francisco 2009 [cited 2012 Oct 28]; Available from: http://www.tbiweb.org/tbi/file_dir/TBI2009/Challenge%20in%20China.pdf.
129. Monoclonal antibody industry in China 2012 [cited 2012 Oct 27]; Available from: <http://healthwatchfromshuo.wordpress.com/2012/08/28/research-of-mono-clonal-antibody-industry-in-china/>.
130. Coronel M, R. Se enfrentan Roche y Probiomed México D.F.2010 [cited 2012 July 5]; Available from: <http://eleconomista.com.mx/industrias/2010/11/25/se-enfrentan-roche-probiomed>.
131. World Bank. GDP per capita (current US\$). 2009 [cited 2012 June 25]; Available from: <http://search.worldbank.org/data?qterm=gros%20domestic%20product&language=EN>.

Apartados del presente trabajo de grado se encuentran en proceso de publicación en las revistas internacionales: *Immunotherapy* y *Biosimilars*.