

Lo que debe saber el dermatólogo sobre los medicamentos biológicos y los biosimilares

What dermatologists should know about biologics and biosimilars

Gloria Sanclemente

1. Médica dermatóloga, M.Sc. en Epidemióloga Clínica, candidata a Ph.D., Universidad Autónoma de Barcelona, España; Grupo Cochrane Iberoamericano, España; coordinadora, Grupo de Investigación Dermatológica; profesora asociada, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia Medellín, Colombia

Resumen

Los medicamentos biológicos se han convertido en los últimos años en una de las principales alternativas para el tratamiento de diversas enfermedades graves y su uso futuro en otras enfermedades es aún más prometedor. A pesar de que estos productos son un arsenal terapéutico importante y novedoso, su costo de producción y desarrollo ha limitado su acceso a los pacientes, especialmente en los países en desarrollo. Por tal motivo, en la última década, y en respuesta a la caducidad de las patentes de diferentes biológicos en el mundo, se ha propiciado la introducción al mercado farmacéutico de lo que hoy se denominan biosimilares.

Teniendo en consideración que cada vez es mayor la introducción de los fármacos biosimilares en el arsenal terapéutico dermatológico, en este artículo de revisión se describe el proceso de producción de un producto biológico y las características que lo diferencian de uno biosimilar; además, se exponen algunos aspectos de la reglamentación mundial y local de estos productos.

PALABRAS CLAVE: biológicos, biosimilares, reglamentación.

Summary

In the last few years, biologics have turned into one of the main alternatives for the treatment of diverse serious illnesses and their future use in other diseases is even more promising. Although these products are important in therapeutics as a novel therapeutical armamentarium, their cost of production and development has limited their access to all patients, particularly in developing countries. Therefore, in the last decade, and in response to patent expiration of different biologics, the introduction to the pharmaceutical market of what today are named biosimilars has been propitiated.

Taking into consideration that yearly the introduction of biosimilar medicines in the therapeutic dermatologic arsenal will increase in the following years, in this review article we describe the process of production of biologics, as well as their differences with biosimilars, and some regulation issues.

KEY WORDS: biologics, biosimilars, regulation

Correspondencia:

Gloria Sanclemente

Email:sanclementegloria@gmail.com

Recibido: 9 de marzo de 2011

Aceptado: 5 de agosto de 2011

Conflicto de intereses. La autora ha recibido patrocinio para congresos por parte de laboratorios farmacéuticos fabricantes de biológicos, tales como Laboratorios Pfizer, Laboratorios Roche y Laboratorios Schering-Plough. Asimismo, ha recibido honorarios para dictar conferencias sobre el tema de los biológicos y biosimilares por parte de Laboratorios Pfizer. No obstante, ningún laboratorio farmacéutico ha participado o influido de ninguna manera en la elaboración de este artículo de revisión.

Introducción

Para lograr comprender el término de biosimilar, se

debe partir del conocimiento de los medicamentos biológicos o biotecnológicos. Los medicamentos biológicos se han convertido en los últimos años en una

de las principales alternativas para el tratamiento de diversas enfermedades graves y su uso futuro en otras enfermedades es aún más prometedor.

A pesar de que estos productos son un arsenal terapéutico importante y novedoso, su costo de producción y desarrollo ha limitado su acceso a los pacientes, especialmente en los países en desarrollo. Por tal motivo, en la última década, y en respuesta a la caducidad de las patentes de diferentes biológicos en el mundo, se ha propiciado la introducción al mercado farmacéutico de lo que hoy se denominan biosimilares (TABLA 1)¹⁻⁵. Paralelamente, y de la mano con la disponibilidad comercial de estos productos, las autoridades sanitarias de diferentes países se han visto abocadas a revisar los procedimientos actuales de registro de estos medicamentos, puesto que el origen biológico de los biosimilares implica una nueva reglamentación ya que la normativa actual sobre medicamentos genéricos no es aplicable a este tipo especial de moléculas⁶.

Por otra parte, y teniendo en cuenta que cada vez es mayor la introducción de los fármacos biosimilares en el arsenal terapéutico dermatológico, para el especialista en dermatología es importante conocer su proceso de producción y las diferencias que tienen con un medicamento biológico o biotecnológico.

Proceso de producción de un fármaco biológico

El proceso de producción de un producto biológico comprende las siguientes fases, todas ellas importantes para lograr obtener una sustancia de este tipo⁷.

AISLAMIENTO DEL GEN DE INTERÉS

La tecnología del ADN recombinante permite el aislamiento de un gen de un organismo para introducirlo en otro. Mediante esta técnica, se pueden producir grandes cantidades de la proteína codificada por dicho gen, para que se puedan obtener en una cantidad suficiente y ser utilizadas como fármacos. Las proteínas obtenidas por esta técnica se denominan proteínas recombinantes⁷.

INTRODUCCIÓN DEL GEN EN UN VECTOR DE EXPRESIÓN

Los primeros experimentos que tenían como finalidad producir proteínas humanas fracasaron por el hecho de que, a pesar de que se lograba introducir el gen en la célula huésped utilizada para fabricar la proteína humana, ésta, en lugar de llevar a cabo este proceso degradaba el gen que se le había introducido, o bien, a medida que la célula se dividía, sólo una de las hijas recibía copia del gen humano por lo que dicho gen iba diluyéndose. Fue así como surgió la idea de utilizar a los plásmidos de algunas bacterias (por ejemplo, *Escherichia coli*) y levaduras y a ciertos virus, aprovechando su permisividad para la

introducción de genes y su capacidad de replicarse o “reproducirse”, independientemente del genoma de la célula, lo que ha llevado a que se denominen moléculas transportadoras o vectores⁷.

TRANSFORMACIÓN DE LA CÉLULA HUÉSPED

Una vez seleccionada la célula huésped, ésta se pone en contacto con el vector al que se la ha incorporado el gen de interés. Entre las muchas células a las cuales se les ha introducido el vector, se seleccionan aquellas que realmente lo han incorporado y se hacen crecer y multiplicar en células hija que contienen el gen introducido y que sintetizarán la proteína de interés⁷.

MULTIPLICACIÓN DE LAS CÉLULAS EN UN FERMENTADOR

Luego de ser identificada la estirpe o clon de células hija que mejor expresan el gen de la proteína de interés, ésta se inocula a un fermentador o a botellas de cultivo en los que se le proporcionan a las células las condiciones más favorables de temperatura, humedad, y nutrientes⁷.

AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE LA PROTEÍNA

Al lograr obtener una suficiente cantidad de la proteína de interés, ésta se aísla del medio de cultivo celular ya descrito y se purifica mediante técnicas bioquímicas complejas⁷.

FORMULACIÓN DEL PRODUCTO PROTEICO

Para que la proteína recombinante obtenida en los procesos anteriormente mencionados pueda utilizarse como medicamento, debe prepararse en su forma farmacéutica final para que se logre la máxima estabilidad y eficacia del producto⁷.

Teniendo en cuenta la anterior descripción de la complejidad inherente a la producción de un medicamento biológico, se deben resaltar las siguientes premisas, de las que se debe partir para comprender la base científica de los productos biológicos y las implicaciones que tendría el no reunir los requisitos necesarios para la producción de un biosimilar.

1. Los medicamentos biosimilares no son a los biológicos, lo que los genéricos son a la molécula original. La aproximación genérica estándar (demostración de bioequivalencia con un medicamento de referencia mediante estudios adecuados de biodisponibilidad) que normalmente es aplicable a los productos obtenidos por síntesis química, no es científicamente apropiada para los productos biológicos-biotecnológicos debido a su complejidad⁸.

Un medicamento genérico proviene de una síntesis

Producto biológico (o biotecnológico)	Marca registrada	Laboratorio que lo produce	Caducidad en la Comunidad Europea	Caducidad en Estados Unidos
Eritropoyetina α	Eprex®	Amgen/ Johnson and Jonhson	Caducada	2012
Eritropoyetina b	Neorecormon®	Roche	Caducada	Caducada
Interferón b 1b	Betaferon®	Bayer	Caducada	Caducada
G-CSF	Neupogen®	Amgen	Caducada	2015
Interferón α 2b	Intron-A®	Schering-Plough	Caducada	Caducada
Receptor TNF α	Enbrel®	Amgen/Pfizer	2010	2012
Anti-TNF α	Remicade®	Schering-Plough	2012	2011
Anti-TNF α	Humira®	Abbott	2013	2016
Anti-CD20	MabThera®	Roche	2013	2015
Anti-Her2	Herceptin®	Roche	2014	2014
Anti EGFR	Erbitux®	Merck-Serono	2010	2015
Anti-VEGF	Avastin®	Roche	2019	2017
Interleucina-2	Proleukin®	Chiron	2005	2012
Insulina	Humulin®	Eli Lilly	Caducada	Caducada

Tabla 1. Lista de algunos productos biológicos con su fecha de caducidad, nombre comercial del producto y fabricante ³⁻⁶

química, en la que se mezclan ciertas sustancias químicas con algunos reactivos y se obtiene una sustancia activa químicamente equivalente a la molécula original.

A diferencia de la síntesis química propia de un genérico, este último proceso mencionado, el de un medicamento biológico, surge a partir de un microorganismo, una planta o una célula animal, lo que le confiere ciertas características en su origen y estructura que hace que no sean comparables y lo diferencian de la síntesis química de los medicamentos genéricos. Los productos biológicos se obtienen mediante la implantación de material genético en organismos vivos mediante tecnología de ADN recombinante, aprovechando estos organismos para la producción de la sustancia que requerimos, que suele corresponder a una proteína y que se denomina proteína recombinante ⁸⁻¹⁰.

2. Los biosimilares son semejantes a los medicamentos biológicos innovadores, mas no idénticos. Los biológicos (o medicamentos biotecnológicos) contienen proteínas de gran tamaño molecular producidas mediante la manipulación genética de organismos vivos (plantas, células animales, virus o bacterias). Además, su estructura molecular proteica depende de las cadenas de péptidos que la conforman y de la estructura tridimensional que forman tras los diferentes plegamientos

y configuraciones espaciales que se pueden producir en la molécula ¹¹. A esto se suma la variabilidad en las diferentes formas de glucosilación que experimentan este tipo de proteínas (dadas por cambios en el pH o en los estabilizadores empleados), asociada con reacciones de capacidad inmunógena que conducen a consecuencias clínicas imprevisibles ¹¹.

Por otro lado, las moléculas pequeñas raramente inducen una respuesta inmunitaria, mientras que, se ha encontrado que una macromolécula biotecnológica, como el interferón recombinante, interactúa con más de 100 genes diferentes en el organismo humano, lo que hace que su metabolismo y efecto sean difíciles de evaluar o predecir ¹¹.

Entre los medicamentos biotecnológicos que se vienen utilizando en los últimos años en el mundo, se encuentran: la hormona del crecimiento, la eritropoyetina, la insulina, el factor estimulador de colonias de granulocitos y los interferones. Por todo lo anterior, en los medicamentos biológicos o biotecnológicos se emplea la expresión “el producto es el proceso”, lo que hace referencia a la diversidad de factores que pueden variar durante la producción de este tipo de fármacos y que necesariamente alteran ese “engranaje” y conducen a diferencias en la actividad *in vivo* manifestadas por una posible reducción del efecto o por la presencia de

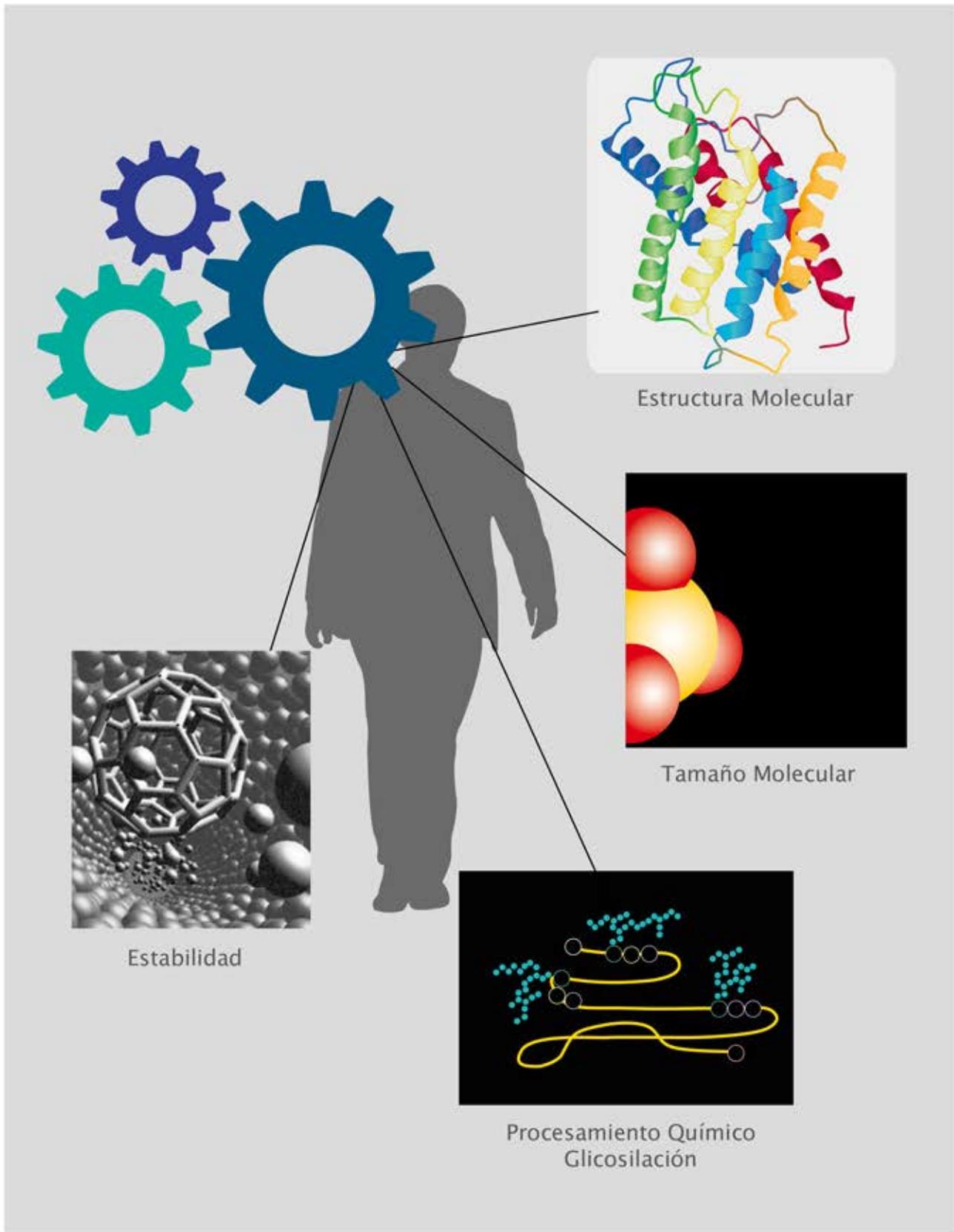


FIGURA 1. Diversidad de factores que pueden variar en el "engranaje" necesario para la producción de los medicamentos biológicos, y que se verían afectados en la obtención de un biosimilar

capacidad inmunógena, lo que induce reacciones graves en el organismo (FIGURA 1).

3. Un biosimilar debe necesariamente demostrar ser similar al biológico, en términos de calidad, eficacia y seguridad. Los biosimilares suelen ser producidos por un fabricante diferente al innovador, utilizando otras líneas celulares, otros procesos químicos y diferentes métodos analíticos. Es así como el desarrollo de un medicamento biosimilar comprende diferentes etapas que se inician con su comparación directa (cabeza a cabeza) con uno biológico de referencia¹. A su vez, este biológico de referencia debe cumplir con otros requisitos para ser seleccionado como tal¹. Si en este proceso de comparación entre ambos productos se encuentran diferencias relevantes en la calidad, ya sea en los estudios preclínicos o en los estudios clínicos, el biosimilar no califica como tal y, por tanto, al no reunir las características apropiadas, su uso representaría un gran riesgo para la salud de las personas, ya sea por disminución de su eficacia o por sus posibles efectos adversos.

La calidad de estos compuestos se garantiza en términos de similitud bioquímica y fisicoquímica, y de las propiedades biológicas del producto biosimilar con respecto al biológico de referencia. Esta comparación debe hacerse individualmente con cada producto, ya que diferencias sutiles en la estructura o en las características fisicoquímicas entre una proteína u otra, pueden tener diferentes efectos o implicaciones clínicas, por ejemplo, disminución en la actividad biológica o inmunogenicidad¹.

En este punto cabe mencionar que, como regla general, el producto biosimilar debe expresarse y producirse en el mismo tipo de célula huésped que el biológico, con el fin de garantizar su similitud y de disminuir al máximo la incorporación de impurezas en el proceso, lo que podría afectar de forma importante su efecto clínico y la capacidad inmunógena.

Lo anterior cobra relevancia cuando se producen glucoproteínas, debido a que los patrones de glucosilación cambian ostensiblemente entre el uso de una célula huésped y otra. Incluso, algunos medicamentos biológicos, a pesar de tener el mismo peso molecular o ser producidos por las mismas células o microorganismos, pueden tener propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes¹². De hecho, las diferencias en estas características pueden aparecer incluso entre lotes de un mismo medicamento innovador, por lo que se han establecido determinados márgenes que se consideran aceptables, tanto para un medicamento biotecnológico innovador como para el medicamento biosimilar.

En este mismo orden de ideas y debido a estas diferencias, la *European Medicines Agency* rechazó la aprobación del Alpheon (interferón α) como biosimilar, debido a un

gran número de efectos secundarios y a recurrencias más frecuentes de la enfermedad¹³.

4. La calidad metodológica y el rigor científico de los estudios clínicos son los que determinarían si un biosimilar es eficaz y seguro. La reglamentación de los biosimilares apunta hacia el requisito de estudios clínicos que demuestren la similitud del biosimilar con el biológico, siguiendo normas armonizadas internacionales, como las directrices de buenas prácticas clínicas de la *European Medicines Agency*, que busca proteger los derechos y garantiza la seguridad de los sujetos humanos evaluados y sigue el código ético para la investigación en seres humanos.

Los estudios clínicos controlados de asignación aleatoria se consideran el paradigma de la investigación epidemiológica, porque son los diseños que menos sesgo presentan, por el control de las condiciones bajo estudio y porque pueden establecer relaciones entre causa y efecto¹⁴. Por lo anterior, un estudio clínico debe reunir ciertas características y requiere una rigurosidad metodológica, que definirían la validez interna y externa del estudio¹⁵.

El estudio clínico es un experimento planificado que comienza por la formulación de una hipótesis o pregunta de investigación y la formulación de unos objetivos propuestos. Dicha pregunta será el principal determinante de los aspectos metodológicos de un estudio clínico controlado de asignación aleatoria, como los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, el tipo de estudio clínico, el número de pacientes incluidos, su duración y los parámetros o variables clínicas que se van a medir¹⁵.

Por otra parte, la adecuada asignación aleatoria permite equilibrar las diferencias entre los grupos en comparación, mientras que el enmascaramiento disminuye el sesgo de quienes reciben la intervención, de quienes la administran y de quienes procesan la información. Asimismo, en un estudio clínico controlado de asignación aleatoria es fundamental la determinación de la magnitud del efecto del medicamento evaluado (riesgo relativo, riesgo absoluto y número que es necesario tratar) y la aplicabilidad de los resultados obtenidos, en nuestros pacientes¹⁵.

Marco regulador mundial

Los medicamentos innovadores disponen de un periodo de patente tras el cual pueden solicitarse autorizaciones de medicamentos biosimilares tomando como referencia un producto biológico o biotecnológico ya autorizado. Sin embargo, tal como se mencionó anteriormente, es esencial que cualquier producto biosimilar cumpla con niveles adecuados de calidad, seguridad y eficacia.

Durante los últimos años, se han logrado avances en el

marco regulador por parte de las autoridades europeas, mediante la *Working Party on Biotechnology*, a partir de la cual se creó el *Working Group on Biosimilars*. Su labor ha sido establecer los procedimientos para orientar a la industria en los requisitos para el desarrollo y la aprobación de medicamentos biosimilares¹⁶⁻¹⁸.

Como sucede con cualquier medicamento, un biosimilar debe recibir la autorización de comercialización por parte de las autoridades sanitarias, antes de su introducción en el mercado. Dicha autorización, en otros países del mundo, la concede la autoridad sanitaria correspondiente, previa certificación de su bioequivalencia y previa evaluación científica de la eficacia, seguridad y calidad del medicamento. Es así como, en Europa, el ente regulador es la *European Medicines Agency* y, en Estados Unidos, la *Food and Drugs Administration* (FDA).

REGULACIÓN POR PARTE DE LA *EUROPEAN MEDICINES AGENCY*

La *European Medicines Agency* ha establecido requisitos mucho más específicos para la autorización de los medicamentos biosimilares que la exigida para un medicamento genérico. De acuerdo con lo anterior, y según su reglamentación, los fabricantes del biosimilar deben proveer obligatoriamente los estudios preclínicos realizados con el producto (estudios *in vitro* y en animales), los estudios farmacodinámicos y toxicológicos, y la evidencia clínica en la que se demuestra la similitud con el medicamento biológico de referencia¹¹. Además, y antes de su aprobación, el fabricante debe anexar información acerca de la inmunogenicidad del biosimilar y sus efectos secundarios¹⁹.

Con base en esta reglamentación mencionada, un biosimilar requiere de estudios clínicos de mayor duración (al menos, dos a tres años) y con un adecuado tamaño de muestra. Desde el año 2006, existen diferentes normativas específicas para la autorización de cada uno de los medicamentos biosimilares, con requisitos muy específicos para cada uno de ellos. Así, para cada uno de los medicamentos biosimilares para los que se solicite autorización, se deben hacer los estudios con base en la indicación específica que se establezca en la norma^{18, 20-22}.

Tal es el caso de la eritropoyetina: de acuerdo con la reglamentación de la *European Medicines Agency* vigente durante el 2007, el fabricante tuvo que presentar estudios en pacientes con anemia asociada a insuficiencia renal. En Europa cada país ha establecido su propia reglamentación para la comercialización y farmacovigilancia de estos productos, con el objeto de vigilar la posible incidencia de los efectos adversos o de reacciones inmunógenas imprevisibles.

Otro avance importante en este sentido es, la prohibición de sustituir o intercambiar, cuyo objetivo principal

es garantizar la protección de la salud de los pacientes. De hecho, en España, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha establecido que los medicamentos biotecnológicos no pueden ser sustituidos sin autorización expresa del médico²³. Según la reglamentación europea, corresponde a las autoridades sanitarias de cada país la regulación de la comercialización de estos medicamentos y de los sistemas de trazabilidad que se deben implantar para el desarrollo de una correcta farmacovigilancia, a fin de garantizar que los medicamentos biosimilares se utilicen de manera segura y adecuada en la práctica clínica.

REGLAMENTACIÓN POR PARTE DE LA *FOOD AND DRUG ADMINISTRATION*

La reglamentación de los biosimilares en Estados Unidos ha sido motivo de múltiples debates en el Congreso. La primera fue una propuesta conjunta presentada por el representante Waxman y el senador Schumer (HR 1427 y S 726), las cuales diferían considerablemente con la segunda propuesta del representante Eshoo (HR 1548)²⁴. Las propuestas de Waxman y Schumer eran vagas en lo que respecta a los estándares básicos de seguridad de los biosimilares y en lo que respecta a lo que le corresponde asumir a la *Food and Drug Administration* (FDA).

Por otra parte, la propuesta de Eshoo requiere estudios preclínicos y clínicos, y aunque le da la potestad a la FDA de definir si estos son necesarios o si no lo son, esta agencia sólo lo podría hacer siempre y cuando haya evidencia publicada de la capacidad inmunógena del producto.

No obstante, en todas las propuestas se expone el requisito de estudios de seguridad en la etapa posterior al mercadeo del producto. Además, aunque ambas propuestas permiten que la FDA defina si un biosimilar es intercambiable con un biológico, la propuesta de Waxman y Schumer es laxa en este aspecto, mientras que la de Eshoo lo permite siempre y cuando el fabricante del biosimilar adjunte suficiente evidencia clínica de la similitud del biosimilar con el producto biológico.

De la misma forma, ambas propuestas le dan la potestad a la FDA de manejar la nomenclatura del biosimilar [el *International Nonproprietary Names* (INN), que corresponde al número de referencia internacional del biológico], ya sea adoptando el mismo número del producto biológico o uno diferente²⁴.

En resumen, en la propuesta de Waxman y Schumer se requerirían múltiples estudios clínicos, mientras que la propuesta de Eshoo se quedaría "corta" en la exigencia de estos estudios. La propuesta de Waxman y Schuman se centra más en el ahorro que pudiera tener el público o los pacientes con la alternativa de un biosimilar, mientras que la propuesta de Eshoo se enfoca más en aspectos de la seguridad de las personas, y en la inversión que han hecho los fabricantes del biológico

para desarrollar el producto y proveer la adecuada seguridad a los pacientes²⁴.

Por otra parte, el pasado mes de noviembre de 2010, la FDA hizo un sondeo de opinión pública para llegar a un mejor consenso sobre la reglamentación de estos productos biosimilares. No obstante, continúan presentándose opiniones disímiles en lo que respecta al número de estudios clínicos requeridos, y al alto costo relacionado con el diseño y desarrollo de estos estudios²⁵.

REGLAMENTACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto un marco de principios generales en los que se exponen la base científica para la aprobación de los biosimilares y el proceso de estandarización biológica (*Biological Standardization Process*)²⁴. Para la OMS, un biosimilar es un producto bioterapéutico que debe ser similar a uno biológico de referencia debidamente patentado y registrado en términos de calidad, seguridad y eficacia.

La reglamentación de la OMS busca básicamente racionalizar los requisitos de evaluación clínica con un requisito mínimo de un estudio clínico en el que se incluya la evaluación de la capacidad inmunógena. Además, y antes de la aprobación de la comercialización, la OMS solicita al fabricante del biosimilar incluir el plan de evaluación de seguridad en la etapa posterior al mercadeo del producto; no obstante, la reglamentación de la OMS no es precisa en el aspecto de la posibilidad de intercambio y no incluye el tema de propiedad intelectual²⁴.

REGLAMENTACIÓN LATINOAMERICANA

En noviembre de 2008, en un evento auspiciado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en Argentina, se evaluaron los resultados de una encuesta diseñada por las Naciones Unidas a fin de identificar las debilidades y las fortalezas de las agencias reguladoras en Latinoamérica y el Caribe, con respecto a los medicamentos biotecnológicos; esto, con el fin de establecer las diferencias en la regulación de biotecnológicos en cada país y evaluar la posibilidad del reconocimiento mutuo entre los países latinoamericanos y del Caribe de licencias otorgadas, así como también, de condiciones de aceptabilidad y restricciones legales.

A pesar de que la mayoría de los 17 países encuestados (75%) posee regulaciones para productos biológicos, en muchos de ellos no existen diferencias entre los documentos solicitados para el registro sanitario de vacunas, de hemoderivados o productos biológicos terapéuticos. Es así como en países como Bolivia, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Perú y República Dominicana, los documentos solicitados para productos farmacéuticos y productos biológicos son los mismos. De estos países, sólo

Bolivia, Ecuador y República Dominicana solicitan documentos adicionales para el registro sanitario de vacunas.

Por otra parte, en la mayoría de los países encuestados, el registro sanitario debe ser renovado a los cinco años y el proceso implica una revisión exhaustiva de documentos, a excepción de Chile, Cuba y Ecuador, en donde es un proceso netamente administrativo. Las regulaciones actuales de Argentina, Brasil, la República Bolivariana de Venezuela y próximamente Costa Rica, consideran que todos los productos biológicos son nuevos, debido a su naturaleza y proceso de manufactura; en consecuencia, para el registro sanitario del producto, se requieren estudios completos de calidad, seguridad y eficacia, y anexar: estudios comparativos con el producto innovador, el perfil de impurezas del principio activo y del producto final, y, para algunos productos, se incluye un requisito de estudios de no inferioridad, como es el caso del Brasil, a través de su Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)²⁶.

Sin embargo, aunque en Argentina, Brasil, Chile y la República Bolivariana de Venezuela no se aprueba el uso del término "biosimilar" para productos biológicos, específicamente en Ecuador, Venezuela, Argentina y Chile, de acuerdo con L. Caicedo, falta decisión política, ya que allí se han presentado casos de autorización de biosimilares sin la exigencia de estudios clínicos y de farmacovigilancia²⁶.

Por otra parte, al conocer que hasta 41% de los países encuestados no poseen bases legales para establecer el mecanismo de reconocimiento mutuo, en este evento de la OPS se trazaron las bases para dicho reconocimiento, como la armonización de los documentos de registro para productos biológicos, el otorgamiento de reconocimiento de la capacidad reguladora de las autoridades nacionales reguladoras de la región, por parte de la OPS, y el establecimiento de mecanismos regionales para la certificación de productos biológicos o biotecnológicos.

REGLAMENTACIÓN EN COLOMBIA.

Colombia cuenta con el Decreto 677 de 1995, que regula la biodisponibilidad y bioequivalencia para fármacos comunes (genéricos), pero no existe una normativa especial para biosimilares.

Por una parte, la Comisión Reguladora de Medicamentos, aunque cuenta con una sala especializada, ésta no atiende de manera individual las particularidades que requiere este tipo de medicamentos²⁶.

El pasado 19 de enero de 2011, el gobierno colombiano expidió la Ley 1438, por medio de la cual se reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia. Sin embargo, su artículo 89 es poco explícito y se queda aún muy corto en este complicado tema (FIGURA 2).

Por otra parte, en un reportaje del pasado 9 de abril



FIGURA 2. Artículo 89 de la Ley 1438, por medio de la cual se reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia.

de 2011 del periódico "El Universal" de Cartagena, la viceministra colombiana de salud, Sol Beatriz Londoño, se comprometió a dar una mirada responsable a las características que tienen los biotecnológicos, asegurando que esa regulación sea comparable a la de países que ya lo han hecho²⁷. Además, la Directora del Invima en Colombia, Blanca Elvira Cajigas, se comprometió a fortalecer un sistema de vigilancia y control desde la etapa de producción hasta la etapa de comercialización y uso de estos biofármacos, teniendo especial cuidado con los productos de biotecnología, porque la evaluación de la tecnología en este país es aún incipiente²⁷.

Para concluir, el debate y la reglamentación de los biosimilares es y sigue siendo tortuosa, ya que aun en Europa, donde se encuentra el mayor avance mundial en estos aspectos, persisten algunos dilemas sin resolver. A esto se suma que confluyen necesariamente intereses tanto políticos como comerciales para dicha reglamentación.

En términos de mayor cobertura a un menor costo, los biosimilares son bienvenidos, siempre y cuando cumplan los requisitos de evaluación de eficacia, calidad y seguridad que se requieren. Por lo tanto, y siendo Colombia tan lábil en cuestión de las reglamentaciones en salud, debemos: propender por exigir una reglamentación con una base científica bien sustentada tanto del biológico como del biosimilar; velar porque se lleven a cabo los estudios clínicos necesarios con la rigurosidad y el método científico que ellos requieren; solicitar que se presenten los estudios de seguridad y la vigilancia farmacológica en la etapa posterior al mercadeo de los productos; y, lo que es más importante, también exigir que se preserve la autonomía médica para autorizar el intercambio de los productos, con un criterio científico basado en la calidad y eficacia del biosimilar, y priorizando la seguridad de los pacientes por encima del costo.

Además, aunque la realización y desarrollo de estos estudios requieren una inversión importante de recursos, se debe tener en cuenta que está en juego la seguridad de nuestros pacientes; por lo tanto, no se debe escatimar en esfuerzos o en recursos, a fin de preservarla.

Referencias

1. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Geneva, Switzerland: WHO Press; 2009. Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/Guidelines_Biotherapeutic_products_FINAL_HK_IK_12_June.pdf.
2. United States Patent and Trademark Office. Patents. Washington, USA, 2010. Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: <http://www.uspto.gov/patents/resources/terms/156.jsp>.
3. Wikipedia. The free Encyclopedia. List of best selling drugs. USA, 2010. Fecha de consulta: 7 de marzo de 2011. Disponible en: http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_bestselling_drugs.
4. Redford H. The same but different. *Nature*. 2007;449:274-6.
5. Schellekens H. When biotech proteins go off-patent. *Trends Biotechnol*. 2004;22:406-10.
6. Calvo B, Zúñiga L. Medicamentos biotecnológicos: requisitos exigidos para el desarrollo y aprobación de biosimilares. *Información Tecnológica*. 2010;21:125-32.
7. Amgen Inc. Recombinant DNA technology. Canada, 2011. Fecha de consulta: 7 de marzo de 2011. Disponible en: http://www.amgen.ca/english/science/about_biotechnology_recombinant_dna_technology.html.
8. Schellekens H. Biosimilar therapeutics –What do we need to consider? *NDT Plus*. 2009;2:i27-36.
9. Roger SD. Biosimilars: How similar or dissimilar they are. *Nephrology*. 2006;11:341-6.
10. Karpusas M, Whitty A, Runkel L, Hochman P. The structure of human interferon-beta: Implications for activity. *Cell Mol Life Sci*. 1998;54:1203-16.
11. Nowicki M. Basic facts about biosimilars. *Kidney Blood Press Res*. 2007;30:267-72.
12. Schellekens H. Follow-on biologics: Challenges of the "next" generation. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:iv31-6.
13. EMEA/H/C/000585. Refusal assessment report for Alpheon E. London, UK, 2006. Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000585/WC500070792.pdf.
14. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Ángeles-Llerenas A, Hernández-Garduño, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública de México*. 2004;46: 559-84.

15. Friedman LM, Furberg CD, De Mets DL. *Fundamentals of clinical trials*. Fourth edition. New York, USA: Springer; 2010.
16. EMEA/CHMP/437/04. Guideline on similar biological medicinal products. Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/\(2005\)](http://www.emea.europa.eu/(2005)).
17. EMEA/CHMP/BWP/49348/05. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Quality issues (CHMP adopted February 2006). Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/\(2006\)](http://www.emea.europa.eu/(2006)).
18. EMEA/CHMP/42832/05. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and clinical issues (CHMP adopted February 2006). Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/\(2006\)](http://www.emea.europa.eu/(2006)).
19. Wiecek A, Mikhail A. European regulatory guidelines for biosimilars. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:v17-20.
20. EMEA/CHMP/94528/05. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and clinical issues –Guidances on similar medicinal products containing Somatropin (CHMP adopted February 2006). Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/\(2006\)](http://www.emea.europa.eu/(2006)).
21. EMEA/CHMP/94526/05. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and clinical issues –Guidances on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins (CHMP adopted March 2006). Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/\(2006\)](http://www.emea.europa.eu/(2006)).
22. EMEA/CHMP/31329/05. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and clinical issues –Guidances on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (CHMP adopted February 2006). Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/\(2006\)](http://www.emea.europa.eu/(2006)).
23. ORDEN SCO/2874/2007 de 28 septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE núm. 239, de 5 octubre [RCL 2007, 1818]) Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcl_2007_1818-2009-1.pdf.
24. Chu R, Pugatch M. *Biogenerics or biosimilars: Discussing the present, considering the future*. Stockholm, 2009. Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: http://www.stockholm-network.org/downloads/publications/Biosimilars_FINAL.pdf.
25. Patent Docs. *Clinical Trials are top issue at FDA hearings on biosimilars*. USA, 2010. Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: <http://www.patentdocs.org/2010/11/clinical-trial-requirements-are-top-issue-at-fda-hearings-on-biosimilars.html>.
26. Caicedo L. *Biosimilares: otro reto de la medicina del futuro*. Bogotá, Colombia, 2007. Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: <http://www.biofarmacos.org/files/contenido/Biosimilares%20otro%20reto%20de%20la%20medicina%20del%20futuro.pdf>.
27. Colprensa. *Colombia avanza en la reglamentación de medicamentos biotecnológicos*. Cartagena, Colombia 2011. Fecha de consulta: 4 de abril de 2011. Disponible en: <http://www.eluniversal.com.co/cartagena/vida-sana/colombia-avanza-en-la-reglamentacion-de-medicamentos-biotecnologicos-18642>.