

Recomendaciones para la reglamentación de biosimilares y su implementación en Latinoamérica

Valderilio Feijó Azevedo, MD, PhD, Eduardo Mysler, MD; Alexis Aceituno Álvarez, PharmD, PhD; Juana Hughes, M.Sc.; Francisco Javier Flores-Murrieta, PhD, FCP; Eva María Ruiz de Castilla, MS, MAA, PhD

A partir del surgimiento de los biosimilares como una nueva clase de bioterapéuticos, el uso de estos productos en Latinoamérica ha recibido especial atención. Para ayudar a los encargados de diseñar las políticas y a las autoridades regulatorias, un grupo de expertos en biosimilares desarrolló una serie de recomendaciones para la reglamentación de biosimilares y su implementación en la región. Aunque, en general, la mayoría de los países latinoamericanos ha adoptado las recomendaciones de la OMS, algunos tienen reglamentaciones que difieren de las OMS. Desafortunadamente, la región se mueve a paso lento en lo que respecta a la posibilidad de contar con biosimilares seguros y eficaces. Los países en la región deben incrementar sus esfuerzos por mejorar la farmacovigilancia, incluir la capacitación de más personal regulatorio, mayor concientización de los profesionales y el público sobre la importancia de informar eventos adversos y mejorar los sistemas para capturar y analizar los datos. Las autoridades regulatorias deben también establecer un proceso a través del cual la rastreabilidad de un evento adverso de un biosimilar pueda ser determinada. Los productos previamente aprobados como “intentos de copia” de medicamentos deben evaluarse de acuerdo con las reglamentaciones específicas para biosimilares. No puede suponerse que un biofarmacéutico previamente aprobado sea en realidad un biosimilar, independientemente de la experiencia clínica actual. Latinoamérica no es la excepción al hablar de un ritmo más lento de lo esperado en el desarrollo de reglamentaciones sobre biosimilares. Las perspectivas del panel sobre el estado actual condujeron a seis recomendaciones importantes con el fin de incrementar el uso seguro de los biosimilares en la región.

Palabras clave: Biosimilares, productos biológicos, biosimilitud, Latinoamérica,

producto bioterapéutico de referencia (RBP), vías regulatorias

Autor para correspondencia: Valderílio Feijó Azevedo, MD, PhD, 224 Rua Alvaro Alvin, Casa 18 Seminário, Curitiba-Paraná PR-80740-260, Brasil

Presentado: 31 de marzo de 2014; Revisado: 27 de mayo de 2014; Aceptado: 4 de junio de 2014; Publicado en línea: 17 de junio de 2014

Introducción

A partir del surgimiento de los biosimilares como una nueva clase de bioterapéuticos, el uso de estos productos en Latinoamérica ha recibido especial atención. Para ayudar a los encargados de diseñar las políticas y a las autoridades regulatorias, la Fundación de Salud de las Américas (Americas Health Foundation - AHF)) reunió a un grupo de expertos en biosimilares para discutir los principales temas relacionados con el uso de estos productos en Latinoamérica. La AHF se basó en varias de fuentes para identificar a los más apropiados y potenciales miembros del panel. Se recibieron sugerencias de otras organizaciones y de individuos que habían sido recomendados por otros expertos. El Dr. Valderilio Azevedo fue el contacto principal y ayudó a recomendar y reclutar a otros miembros del panel con el fin de conformar un grupo variado de miembros. La AHF recibió una subvención no restrictiva de Roche, que no tuvo ninguna injerencia en la decisión al seleccionar los miembros del panel para el grupo de trabajo. La AHF fue responsable de la selección del tema y de los subsiguientes subtemas en conjunto con el miembro líder del panel. La AHF fue responsable de toda la logística y los gastos, incluidos viajes, hoteles y honorarios.

El facilitador para la discusión del grupo de trabajo fue el Dr. Richard Kahn, el anterior jefe científico y funcionario médico de la Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association), quien ha moderado varias conferencias de consenso para la AHF en el pasado. La reunión duró dos días y medio con jornadas intensivas y concentradas de 10 a 12 horas al día. Cada miembro del panel fue responsable de preparar un borrador sobre el subtema que se le había asignado. Estos documentos sirvieron de base para las discusiones subsiguientes y las recomendaciones finales. Al compilar los documentos individuales en un manuscrito unificado, cada frase fue leída, revisada, discutida y acordada por el grupo de trabajo en pleno. Las preguntas, comentarios, sugerencias y desacuerdos se ventilaron abierta y completamente hasta llegar a un consenso.

El resultado de esta discusión fue la producción de este manuscrito. En él revisamos los puntos críticos en el desarrollo de reglamentaciones para la aprobación de biosimilares en Latinoamérica y delineamos las recomendaciones para una óptima implementación de las reglamentaciones en toda la región.

El nombre biofarmacéuticos ha sido dado a aquellos medicamentos que contienen sustancias derivadas de la biotecnología o de la biología (principalmente proteínas y polisacáridos) como sus componentes activos. Existen muchos ejemplos de esta clase de productos, incluidos la eritropoyetina humana, la insulina, la hormona de crecimiento o somatotropina, las citosinas y un gran número de anticuerpos monoclonales [1, 2].

Los procesos de biotecnología como el ADN recombinante y la expresión controlada de genes y anticuerpos son los métodos más comunes para fabricar biofarmacéuticos [3]. El proceso de fabricación de biofarmacéuticos tiene un papel principal porque el proceso en sí mismo es crítico para la naturaleza del producto final. Las pequeñas diferencias en el diseño y ejecución de un proceso de fabricación pueden tener una enorme influencia sobre el perfil clínico del producto final. De hecho, debido a las complejidades asociadas con el proceso de fabricación, la mayoría de los fabricantes de biofarmacéuticos obtienen una patente para el proceso de producción y no necesariamente para el producto bioterapéutico mismo [4, 5].

Los biosimilares son medicamentos similares a los biofarmacéuticos que ya han sido aprobados. En otras palabras, un biosimilar es una versión de un medicamento biológico previamente aprobado, llamado el producto de referencia. Los biosimilares han recibido varios nombres en diferentes partes del mundo: biocomparables, productos biológicos, productos biológicos genéricos, productos proteicos genéricos o biológicos de entrada subsiguiente [1, 6, 7].

Los biosimilares no son lo mismo que las versiones genéricas de medicamentos derivados químicamente de síntesis. Esto se debe a que la complejidad del proceso de fabricación, la heterogeneidad del producto final, el componente activo mismo y otros factores pueden no ser idénticos al producto de referencia.[8]. Se espera que los biosimilares reduzcan el gasto en medicamentos, asumiendo que estos logran los mismos resultados clínicos que los productos de referencia [4].

Pasos para la aprobación de biosimilares

En general, un fabricante de biosimilares debe comprobar que su producto es suficientemente similar al producto de referencia para que sirva como una alternativa. Se requieren estudios de calidad comparativa, eficacia e inocuidad, los cuales deben efectuarse de forma escalonada para demostrar la biosimilitud.

Teniendo en cuenta la complejidad de los productos bioterapéuticos y las limitaciones impuestas por las técnicas analíticas para determinar si son de hecho idénticos al producto de referencia, la aprobación de biosimilares debe sustentarse en la demostración de la seguridad y eficacia clínica comparables.[2, 9]. Con el fin de evaluar la comparabilidad, el fabricante debe efectuar primero la caracterización fisicoquímica y biológica completa del biosimilar en una comparación mano a mano con el producto de referencia. Las propiedades fisicoquímicas se pueden evaluar por la estructura primaria o de orden superior usando métodos como la espectrometría de masas–HPLC o NMR, mientras que la actividad biológica, que es una medida de función, será complementaria a la descripción fisicoquímica[10]. Los ensayos basados en células y los estudios en animales que incluyen farmacodinámica y toxicidad deben llevarse a cabo en adición a la caracterización fisicoquímica y la unión a los receptores. Los métodos usados para establecer la comparabilidad entre el biosimilar y su producto de referencia deben ser suficientemente selectivos y específicos para detectar las diferencias entre los dos. La importancia de dichas diferencias solo puede establecerse en los estudios preclínicos y clínicos [11].

Para garantizar que un biosimilar que llega al mercado tenga la misma inocuidad y eficacia clínica del producto original, las autoridades regulatorias tienen que establecer pautas bien diseñadas para conseguir la aprobación. Para hacerlo, se ha recomendado un enfoque basado en riesgos al evaluar la biosimilitud [12]. Los estudios clínicos farmacocinéticos y farmacodinámicos son obligatorios y deben hacerse como un estudio independiente en Fase I o como la parte inicial de un estudio en Fase III [2]. Estos estudios pueden ayudar a identificar diferencias con el producto de referencia, si las hay.

La ruta de administración y la dosificación de un biosimilar deben ser iguales a las del producto de referencia. Debe existir una eficacia similar entre el biosimilar y el producto de referencia, la cual debe ser demostrada a través de ensayos clínicos controlados, aleatorios ciegos y con un adecuado poder estadístico. Es importante contar con sólidos criterios clínicos de valoración. Cualquier desviación importante de este diseño debe estar justificada. Los ensayos de equivalencia (los que requieren un límite comparativo superior e inferior) son la opción preferible para la comparación de datos. En ciertas circunstancias se podría utilizar un diseño de no inferioridad, de nuevo, cuando se justifique [13].

El margen de equivalencia o de no inferioridad debe estar pre- especificado y justificado ante las autoridades regulatorias con base en la importancia clínica. Las diferencias en los efectos del tratamiento deben ser aceptables para la comunidad médica y no deben tener impacto negativo alguno en la atención del paciente [14]. La indicación para el uso de un biosimilar debe reflejar los resultados de los ensayos clínicos que muestren eficacia e inocuidad. Otras indicaciones pueden ser extrapoladas de acuerdo con las guías actuales (Organización Mundial de la Salud), pero que un biosimilar sea apropiado para las enfermedades relacionadas (ej., entre varias enfermedades inflamatorias) es un tema complejo [15, 16]. Si un biosimilar consigue una indicación para una enfermedad, no puede suponerse automáticamente que el producto es seguro y eficaz para otras indicaciones simplemente porque eso es lo que existe para el producto de referencia. Por lo tanto, deben evaluarse las pruebas científicas para dicha extrapolación.

Otro tema importante al diseñar un ensayo clínico para biosimilares es la población a escoger. Por ejemplo, no todos los pacientes con linfoma tendrán la misma respuesta a un tratamiento específico; no todos los pacientes con artritis reumatoide tendrán la misma respuesta a los medicamentos que tienen la misma indicación. Los pacientes que son resistentes al metotrexato no tienen la misma respuesta a un producto biológico que los pacientes que nunca han recibido metotrexato [17–19]. Al decidir cuál población se va a estudiar, los productores de un biosimilar deben tener en cuenta la población más sensible que replicaría mejor los resultados originales del producto de referencia. La intención del estudio clínico no es mostrar la seguridad y eficacia del biosimilar per se, puesto que esto ya ha sido probado para el medicamento de referencia, sino garantizar que el biosimilar tiene una seguridad y eficacia similar.

Puesto que los agentes biológicos son a menudo inmunógenos, pueden presentarse diferencias entre un biosimilar y su producto de referencia. Por eso resulta esencial determinar la inmunogenicidad de un biosimilar antes de garantizar su seguridad y eficacia [20]. Debe evaluarse el tiempo hasta la aparición de una reacción inmunógena, tanto como el tipo de reacción obtenida. Las pruebas deben ser suficientemente sensibles y haber sido validadas previamente. Para establecer la inmunogenicidad de un biosimilar, se recomienda

normalmente un año de seguimiento de datos antes de otorgar la licencia. Un periodo de seguimiento más corto (ej., seis meses) debe estar justificado con base en el perfil inmunógeno del producto de referencia [21].

Los ensayos clínicos rara vez tienen la capacidad de identificar eventos adversos infrecuentes o inusuales, de manera que la vigilancia post-mercadeo es crítica para garantizar la seguridad del medicamento [2, 12, 21, 22]. Con el fin de establecer si los efectos adversos están asociados con un biosimilar o su producto de referencia después de la aprobación y el uso masivo, deben emplearse algunas formas que permitan diferenciar entre los dos medicamentos (ej., rastreabilidad). En particular, un médico podría en la práctica sustituir el producto de referencia con el biosimilar o, si se permite la sustitución automática, un farmacéutico podría cambiar un producto por el otro (biosimilar por el medicamento original o viceversa) sin informar al médico tratante o sin su consentimiento. En cualquier caso, es importante poder atribuir la causa de un evento adverso a uno u otro medicamento.

Reglamentaciones actuales para biosimilares en Latinoamérica

Con el fin de entender el marco regulatorio en Latinoamérica, es necesario conocer el trasfondo histórico y la situación mundial. A comienzos de los 80, la introducción de los biofarmacéuticos cambió dramáticamente el tratamiento de algunas enfermedades. Poco después, tres países latinoamericanos, Argentina, Cuba y México, comenzaron la producción de biofarmacéuticos. En ese momento, la mayoría de países latinoamericanos no tenían leyes de patentes, lo que dio lugar a que la industria fabricara medicamentos que eran copias del medicamento de referencia. Alrededor del año 2000, cuando los países pertenecientes a la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (incluidos EE.UU., Europa y Japón) empezaron a discutir sobre la forma de aprobar los “productos biológicos genéricos” porque las patentes estaban próximas a caducar, Latinoamérica tenía cerca de 100 productos en el mercado que eran copias de productos de referencia y estaban registrados como genéricos.

Bajo estas condiciones, la primera reglamentación necesaria fue definir la vía para aprobar un biofarmacéutico, distinta a la de un medicamento genérico. Brasil y Venezuela fueron los primeros países en Latinoamérica en distinguir entre el proceso de aprobación para genéricos y biofarmacéuticos [22]. Solo hasta el año 2010 otros países en Latinoamérica hicieron esta distinción y aun hoy hay países en la región que siguen funcionando bajo las pautas originales. Para los países en la región que tienen reglamentaciones para la aprobación de biosimilares, se han adoptado las pautas de la OMS [2]. Aunque los países han adoptado estas reglamentaciones en términos generales, hay muchos países cuyas reglamentaciones difieren de las de la OMS.

Un tema importante en Latinoamérica es cómo reevaluar productos que fueron aprobados previamente pero ya no cumplen con los criterios actuales para un biosimilar. Como se mencionaba anteriormente, las copias de productos biológicos se han usado en los países latinoamericanos por muchos años y en general no existían criterios para establecer la similitud entre estos productos y sus productos de referencia. En 2001, Brasil comenzó a exigir estudios clínicos más sólidos con el fin de renovar un producto como un producto

biológico. Hoy, ningún país en Latinoamérica requiere que un intento de copia de un medicamento biológico previamente aprobado cumpla con todos los requisitos actualmente vigentes para ser considerado un biosimilar, como lo contemplan las pautas de la OMS.

Quedan todavía dos retos importantes. Uno de ellos es mejorar el sistema de farmacovigilancia activa para biosimilares, en una región donde pocos efectos adversos de cualquier medicamento han sido informados. El otro desafío es que pese a contar con regulaciones amplias para la aprobación de biosimilares, la región tiene que desarrollar la infraestructura necesaria para evaluar la información analítica y clínica requerida para la aprobación.

El Futuro de los biosimilares en América Latina

Dado que los productos biológicos consumen una proporción sustancial de los presupuestos nacionales para la atención de salud, la presión financiera para adoptar biosimilares en cada país es alta. Sin embargo, la tendencia a aumentar el acceso a los biosimilares varía en cada uno de estos. La intención de promover la fabricación local de biosimilares no debería distorsionar la meta de garantizar la seguridad y eficacia de estos medicamentos.

En México, hasta hace poco, los criterios para la aprobación de una intención de copia de un medicamento biológico eran iguales a los de los genéricos, lo cual significa que no se exigían los datos preclínicos y clínicos. Por esa razón, en 2011 se registraron 23 intentos de copia de medicamentos biológicos en México como genéricos y más de 100 millones de dosis de tratamientos que usan estos medicamentos se habían vendido entre 1993 y 2012. Desafortunadamente, debido a la falta de farmacovigilancia, no ha sido posible establecer el riesgo de usar estos medicamentos inadecuadamente evaluados [23]. Sin embargo, de acuerdo con los nuevos criterios aprobados en México en 2011, la licencia de los medicamentos previamente licenciados deben renovarse cada cinco años y por lo tanto, estas intenciones de copia de medicamentos biológicos tendrán que demostrar una verdadera biosimilitud con estudios fisicoquímicos, preclínicos y clínicos, así como con estudios de farmacovigilancia, incluida la detección de inmunogenicidad. Por el momento, México no ha aprobado un biosimilar, pero existen actualmente varios productos bajo evaluación en diversos pasos del proceso y se espera que al menos uno de ellos sea aprobado este año.

En Brasil, han surgido dos vías para la aprobación de biosimilares: una vía de “comparabilidad” y una de “desarrollo individual”. La vía comparativa es casi idéntica a las pautas de la OMS sobre evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (SBP) [2]. En la vía de “desarrollo individual”, los temas de calidad y los requisitos de estudios clínicos se reducen con respecto a la vía comparativa, pero no está permitida la extrapolación de indicaciones, un punto importante y controvertido relacionado con los biosimilares. La vía de comparabilidad es más rigurosa y requiere ensayos comparativos en fase I y III con el producto bioterapéutico de referencia (RBP) que permitirán la extrapolación a otras indicaciones [24, 25]. Los productos de copia que son licenciados usando la vía de comparabilidad se consideran biosimilares. Con el apoyo del gobierno y la capacidad de producción local, el futuro comercial de los biosimilares en Brasil parece muy prometedor. Bajo el nuevo esquema de alianzas para el desarrollo de productos (PDP), las compañías

locales han hecho alianzas con compañías internacionales con experiencia en la producción de nuevos productos biológicos y de productos biológicos, (vea “Glosario” a continuación). Los productos resultantes tienen un plazo más corto hasta la aprobación y además tienen una exclusividad de cinco años para vender su producto al gobierno brasileño.

A diferencia de la mayoría de los países en la región, Argentina es un productor importante de biofarmacéuticos (productos biológicos nuevos o productos biológicos), no simplemente un distribuidor. Argentina tiene una vía reglamentaria bien establecida para biosimilares [26], aunque ninguno ha sido comercializado hasta la fecha. Otros países en Latinoamérica, como Ecuador, Perú, Panamá y Paraguay tienen reglamentaciones para la aprobación de biosimilares. Y otros, como Colombia, Chile, Uruguay y Venezuela tienen propuestas en borrador publicadas. Sin embargo, la implementación de las reglamentaciones ha probado ser un reto.

Todavía son necesarias en la región pautas y reglamentaciones bien definidas para la revisión, aprobación y farmacovigilancia de biosimilares, así como mayor transparencia en las acciones de los gobiernos. Sin embargo, un tema común con las pautas en Latinoamérica es que las autoridades regulatorias en todos los países requieren diferentes niveles de pruebas para la aprobación de los biosimilares.

Desafortunadamente, la región se mueve a paso lento en lo que respecta a la posibilidad de contar con biosimilares seguros y eficaces. Por supuesto, Latinoamérica no es la excepción al hablar de ritmo más lento de lo esperado que se da a nivel mundial. La introducción y utilización de biosimilares no ha sido óptima ni siquiera en mercados bien reglamentados como los de la Unión Europea, mientras que en Estados Unidos, la vía regulatoria para “biológicos genéricos” sugerida por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) sigue siendo confusa [27]. Vale la pena resaltar que ningún biosimilar ha sido aprobado en EE.UU. usando el proceso de aprobación reglamentaria estadounidense. Se han aprobado productos del tipo genérico, pero usando un enfoque individual.

Dada esta situación, la vía para armonizar las reglamentaciones en Latinoamérica sobre biosimilares ha probado ser difícil. El mecanismo principal para dicha vía es la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization (PANDRH)), que está presidida por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), pero es en esencia un ente asesor multisectorial sin autoridad directa. La armonización de reglamentaciones para productos biológicos y biosimilares es el objetivo del Grupo de Trabajo de Productos Biotecnológicos de PANDRH (PANDRH’s Biotechnological Products Working Group (WG BIO), fundado en 2010, el cual recomienda que la región siga las pautas de la OMS [28].

En el Séptimo Congreso de PANDRH en 2013, los resultados de una encuesta efectuada por la OPS, de al menos dos países en cada subregión de Latinoamérica, demostraron que más de la mitad no había incorporado las pautas de la OMS en absoluto, mientras que el 39 por ciento usaba solo partes del documento [29]. En la misma reunión de PANDRH, la OMS presentó resultados de una encuesta de 15 agencias regulatorias de medicamentos en Latinoamérica, demostrando diferencias importantes en el enfoque respecto a las consideraciones clínicas en la reglamentación de productos Bioterapéuticos [30]. Por esa

razón, aunque la convergencia reglamentaria a través del proceso de PANDRH se reconoce como una prioridad, la armonización podría estar todavía muy lejos.

A medida que el proceso avanza, les incumbe a los gobiernos latinoamericanos, a los organismos no gubernamentales y a las agencias líderes en salud adoptar un papel más activo, tanto en el desarrollo de reglamentaciones nacionales más fuertes, como en la armonización de las reglamentaciones en toda la región.

Los gobiernos latinoamericanos necesitan también reglamentaciones más completas y específicas relacionadas con los biosimilares. Una alineación mínima con el consenso internacional está lejos de ser una garantía de seguridad para la salud pública. Las reglas para los biosimilares que estén demasiado abiertas a la interpretación pueden favorecer a los productos de inferior calidad, bien sea importados o fabricados localmente, lo cual pone en riesgo la seguridad, calidad y eficacia del producto.

Los gobiernos en la región tendrán que invertir también más cuantiosamente en sus respectivas agencias regulatorias de medicamentos. Las reglamentaciones que sean imposibles de implementar por falta de recursos, por ejemplo, de personal, son de escaso beneficio. La apropiada reglamentación de biosimilares requiere agencias proactivas, bien provistas, tanto en la evaluación inicial del producto como en la vigilancia post-mercadeo y en la farmacovigilancia [31]. Los intentos de copia de productos biológicos (comparadas con biosimilares) siguen proliferando en la región. Los gobiernos deberían considerar inaceptable la continua aprobación de intentos de copia en lugar de biosimilares, puesto que los riesgos de estos productos son indeterminados.

La introducción y uso de biosimilares en Latinoamérica representa una gran oportunidad para los gobiernos, médicos y pacientes. Aunque se ha logrado algún progreso con las reglamentaciones, los países de la región siguen estando poco preparados en general. Las Organizaciones No Gubernamentales (ONG) tienen un papel importante en exigir la responsabilidad de los gobiernos en la protección de la salud pública y del bienestar de los pacientes. Las ONG de Latinoamérica deberían tener un mayor papel en el desarrollo, aprobación y vigilancia post - aprobación de biosimilares. Se les debe animar para que trabajen traspasando fronteras para desarrollar una perspectiva regional del paciente y demandar mayores niveles de coordinación entre los gobiernos de la región.

Dado el importante papel de la OPS, junto con el Consejo Suramericano de Salud de la Unión de Naciones Suramericanas (UNASUR) y el Instituto Suramericano de Gobierno en Salud (ISAGS) en asuntos de salud dentro de la región [32], recomendamos que cada una de estas organizaciones haga más esfuerzos por estimular el desarrollo de reglamentaciones de biosimilares basadas en las pautas de la OMS. Lo mismo puede decirse del Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica (COMISCA), que es el principal mecanismo de integración intergubernamental en salud para esa subregión y la República Dominicana [33].

La introducción y uso de biosimilares probados debería tener como resultado un mayor acceso a esta importante clase de tratamientos en las Américas. Lo más probable es que los biosimilares probados sean más económicos que los productos biológicos originales, lo cual los hace más asequibles para los sistemas de salud del sector público. A su turno, una mayor disponibilidad debería traducirse en un mayor uso por parte de los médicos, con esfuerzos

paralelos para mejorar la infraestructura del sistema de salud para atender dicho uso. El aumento en las tasas de utilización ayudarán a impulsar la competencia en el mercado beneficiando a los gobiernos (precios más bajos), a los médicos (más herramientas para combatir enfermedades) y a los pacientes (mayor acceso a tratamientos modernos).

Recomendaciones finales

Proponemos una serie de recomendaciones que deberían mejorar significativamente la revisión, aprobación y uso seguro de los biosimilares. Recomendamos encarecidamente a las partes interesadas que consideren la implementación de lo siguiente:

1. Mejora de la capacitación de las autoridades regulatorias sobre la forma de evaluar los biosimilares. Es importante tener el personal con las habilidades y experiencia apropiadas y poder intercambiar conocimientos entre las autoridades de salud de la región.
2. Establecimiento de un grupo de trabajo en toda la región, bajo los auspicios de la OPS, que incluya representantes de las autoridades regulatorias de diversos países latinoamericanos con experiencia en biosimilares, cuyo propósito sea compartir su experiencia regulatoria y los planes relacionados con biosimilares.
3. Todos los países de Latinoamérica deben crear su propio grupo de trabajo, que incluya gente con interés en biosimilares para colaborar con las autoridades regulatorias en su esfuerzo por desarrollar e introducir biosimilares en sus países respectivos.
4. Una sección específica en el sitio web PRAIS (la plataforma regional sobre acceso e innovación para tecnologías de salud de la OPS [34]) para promover la discusión sobre biosimilares enfocada en temas tales como estudios en desarrollo, aprobaciones recientes y problemas y asuntos de inquietud; y propugnar por la transparencia.
5. Los países en Latinoamérica deben incrementar sus esfuerzos por mejorar la farmacovigilancia e incluir la capacitación de más personal de las agencias regulatorias dedicado a esta tarea, mayor concientización de los profesionales y el público sobre la importancia de informar eventos adversos y mejores sistemas para capturar y analizar los datos. Las autoridades regulatorias deben también establecer un proceso a través del cual se pueda determinar la rastreabilidad de un evento adverso a un biosimilar o a su RBP.
6. Los productos previamente aprobados como “intentos de copia” de medicamentos biológicos deben evaluarse de acuerdo con las reglamentaciones específicas para biosimilares. No puede suponerse que un biofarmacéutico previamente aprobado sea en realidad un biosimilar, independientemente de la experiencia clínica actual. Es importante hacer una reevaluación y la industria farmacéutica debe efectuar los estudios necesarios en una forma oportuna.

Glosario

Argentina

- Biofarmacéutico = nuevo producto biológico o nuevo producto originador
- Productos biológicos = intentos de copia (biológica) de medicamentos

Brasil

- Nuevos productos biológicos = nuevo producto originador
- Productos biológicos = copias de nuevos productos biológicos

México

- Biocomparables = copias de nuevos productos biológicos (biosimilares)

Miembros del panel

Valderilio Feijó Azevedo, MD, PhD

Profesor adjunto, Universidad Federal de Paraná Adjunct Professor,
224 Rua Alvaro Alvin, Casa 18 Seminário, Curitiba-Paraná PR
80740-260, Brasil

Eduardo Mysler, MD

OMI (Organización Médica de Investigación), Argentina
OMI, Uruguay 725 PB, CABA, CP 1015, Argentina

Alexis Aceituno Álvarez, PharmD, PhD

Instituto de Salud Pública de Chile (ISPC), Facultad de Farmacia,
Universidad de Valparaíso, Chile
Instituto de Salud Pública de Chile
1000 Marathon, Ñuñoa, Santiago, Chile. Casilla 48 Correo 21,
Código Postal 7780050

Juana Hughes, MSc

Consultant on Pharmaceutical Affairs, Specialization on Biotech
Products
1721 Lido, Montevideo 11500, Uruguay

Francisco Javier Flores-Murrieta, PhD, FCP

Sección de Estudios de Posgrado e Investigación del Instituto
Politécnico Nacional and Unidad de Investigación en Farmacología,
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael
Cosío Villegas - México
4502 Calzada de Tlalpan, Colonia Sección XVI, 14080 México, Distrito Federal

Eva Maria Ruiz de Castilla, MS, MAA, PhD
International Alliance of Patients' Organizations
363 Calle Conde de la Monclova Dpto 1102, Torre Libertadores
San Isidro Lima, 27 Perú

Conflicto de intereses: Juana Hughes es una asesora contratada por Merck Serono y AbbVie le pagó por dictar conferencias. Dr Alexis Aceituno Álvarez – sin conflicto de intereses. Dr Eva Maria Ruiz de Castilla – sin conflicto de intereses. Dr Francisco Javier Flores-Murrieta – sin conflicto de intereses. Dr Valderilio Feijó Azevedo – miembro de la Junta del Consejo Mundial sobre Biosimilares (Global Advisory Board on Biosimilars) de AbbVie, Merck Serono y Pfizer. Ha hecho declaraciones y participado en ensayos clínicos para AbbVie, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, GSK, Janssen, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, UCB. Dr Eduardo Mysler – conferencista, consejero e investigador para AbbVie, AstraZeneca, Biogen Indec, Bristol-Myers Squibb, Janssen, mAbxience, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Samsung, Sanofi y UCB.

Procedencia y revisión científica: No se hizo por encargo; revisión científica externa.

Coautores

Eduardo Mysler, MD
Alexis Aceituno Álvarez, Farmacéutico, PhD
Juana Hughes, MSc
Francisco Javier Flores-Murrieta, PhD; FCP
Eva María Ruiz de Castilla, MS, MAA, PhD

Este artículo ha sido traducido al español en base a la versión inglés del manuscrito publicado en *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)* 2014;3(3):Publicación electrónica previa a la versión impresa. Ante cualquier consulta por favor referirse a la versión inglés para aclaración.

Bibliografía

1. Kresse GB. Biosimilars-science, status, and strategic perspective. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;72(3):479-86.2.
2. World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Geneva, 19-23 October, 2009 [homepage on the Internet]. 2010 Apr 6 [cited 2014 May 27]. Available from: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
3. Misra A. Are biosimilars really generics? *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10(4): 489-94.
4. Roger SD. Biosimilars: current status and future directions. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10(7):1011-8.
5. Wenzel RG. Current legal, regulatory, and scientific implications of biosimilars. Introduction. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(14 Suppl 6):S1. doi:10.2146/ ajhp080209
6. Strand V, Cronstein B. Biosimilars: How Similar? *Intern Med J.* 2014 Mar;44(3): 218-23. doi:10.1111/imj.12292
7. Minghetti P, Rocco P, Del Vecchio L, Locatelli F. Biosimilars and regulatory authorities. *Nephrol Clin Pract.* 2011;117(1):c1-7.
8. Declerck PJ, Darendeliler F, Góth M, Kolouskova S, Micle I, Noordam C, et al. Biosimilars: controversies as illustrated

- by rhGH. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(5):1219-29.
9. Scheneider C, Borg J, Ehmann F, Ekman N, Hienonen E, Ho K, et al. In support of the European Union biosimilar framework. *Nat Biotech.* 2012;30(8):745-8.
 10. Minghetti P, Rocco P, Cilurzo F, Del Vecchio L, Locatelli F. The regulatory framework of biosimilars in the European Union. 2012. *Drug Discovery Today.* 2012;17(1-2):63-70.
 11. Simoens S, Verbeken G, Huys I. Biosimilars and market access: a question of comparability and costs? *Target Oncol.* 2012;7(4):227-31.
 12. Shapiro M. Quality Considerations for biosimilars. Federal Drug Administration. Division of Monoclonal Antibodies/OBP/OPS. Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology. 8 Aug. 2012. Presentation [homepage on the Internet]. 2012 Aug 16 [cited 2014 May 17]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeeting-Materials/Drugs/AdvisoryCommitteeForPharmaceuticalScienceandClinical-Pharmacology/UCM315764.pdf>
 13. European Medical Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the choice of the non-inferiority margin. London, 27 July 2005. Doc. Ref. EMEA/CPMP/EWP/2158/99 [homepage on the Internet]. 2012 Aug 16 [cited 2014 May 17]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003636.pdf
 14. Joung J, Robertson JS, Griffiths E, Knezevic I. WHO informal consultation on regulatory evaluation of therapeutic biological medicinal products held at WHO Headquarters,
 15. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2001 Nov;121(5):1088-94.
 16. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007 Jan;132(1):52-65.
 17. Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall S, Miranda PC, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1129-35.
 18. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al; GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009 Jul 18;374(9685):210-21.
 19. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Aug;60(8):2272-83.
 20. Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs.* 2011;71:1527-36.
 21. European Medical Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. London, 22 February 2006. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 [homepage on the Internet]. 2006 Mar 8 [cited 2014 May 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf
 22. World Health Organization. Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for drug regulatory authorities. WHO/DMP/RGS/98.5. Pg. 105 [homepage on the Internet]. 2002 Jan 18 [cited 2014 May 27]. Available from: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/WHO_DMP_RGS_98_5_R.pdf
 23. Ibarra-Cabrera R, Mena-Pérez SC, Bondani-Guasti A, García-Arrazola R. Review on the worldwide regulatory framework for biosimilars focusing on the Mexican case as an emerging market in Latin America. *Biotechnol Adv.* 2013 Dec;31(8):1333-43.

24. Kirchlechner T. Current regulations of biosimilars in the Latin American region. 3rd Annual Drug Information Association (DIA) Latin American Regulatory Conference; 12-15 Apr 2011; Panama City, Panama.
25. Castanheira LG, Barbano DB, Rech N. Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil. *Biologicals*. 2011;39(5):308-11.
26. Mysler E, Scheinberg M. Biosimilars in rheumatology: a view from Latin America. *Clin Rheumatol*. 2012;31(9):1279-80.
27. Dalgaard K, Evers M, Santos da Silva J. Biosimilars seven years on: where are we and what's next? Insights into Pharmaceuticals and Medical Products. February 2013 [homepage on the Internet]. 2013 Feb 12 [cited 2014 May 27]. Available from: http://www.mckinsey.com/~media/mckinsey/dotcom/client_service/Pharma%20and%20Medical%20Products/PMP%20NEW/PDFs/Biosimilars%20Seven%20years%20on_White%20Paper.ashx
28. Pan American Health Organization. Red PARF Documento Técnico No. 7: Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS). (Español y portugués). June 2011 [homepage on the Internet]. 2011 Jun 29 [cited 2014 May 27]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=13592&Itemid=&lang=en
29. Saidon P. Level of adoption and implementation of technical document N°7. VII Conference of the Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization; 5–7 September 2013; Ottawa, Canada. [homepage on the Internet]. [cited 2014 May 27]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=22906&Itemid=270&lang=en
30. Knezevic I. WHO Survey on Biotherapeutic Products (focus on clinical issues). VII Conference of the Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization. September 5–7, 2013, Ottawa, Canada [homepage on the Internet]. [cited 2014 May 27]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=22904&Itemid=270&lang=en
31. IMS Institute for Health Informatics. The global use of medicines: outlook through 2017. November 2013 [homepage on the Internet]. 2013 Dec 12 [cited 2014 May 27]. Available from: http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS%20Health%20Institute/Reports/Global_Use_of_Meds_Outlook_2017/IIHI_Global_Use_of_Meds_Report_2013.pdf
32. ISAGS. Health Council [homepage on the Internet]. [cited 2014 May 27]. Available from: <http://www.isags-unasul.org/interna.asp?lang=2&idarea=37>
33. SICA. COMISCA en breve [homepage on the Internet]. [cited 2014 May 27]. Available from: http://www.sica.int/comisca/comisca_enbreve.aspx
34. Pan American Health Organization. Regional Platform on Access and Innovation for Health Technologies [homepage on the Internet]. [cited 2014 May 27.] Available from: <http://prais.paho.org/rscpaho/>