

# REVISIÓN DEL USO DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES VS. BIOLÓGICOS: IMPLICACIONES PARA LA SALUD EN COLOMBIA.

**Autores:**

**Martín Alonso Ramírez Campos**

**Gina Melissa Guzmán Ramírez**

**Camila Andrea Delgado Montero.**

**RESUMEN:** Este documento tiene como objetivo describir las implicaciones para la salud con el uso de medicamentos biosimilares en comparación con los medicamentos biológicos en Colombia. Así mismo, describir el contexto normativo acerca del uso de medicamentos biosimilares, las recomendaciones y lineamientos sobre seguridad y efectividad del uso de medicamentos Biosimilares y Biológicos, partiendo de sus diferencias biomoleculares. Para esto, se desarrolló una revisión documental electrónica y manual de la literatura en bases de datos, revistas y libros limitada a términos MeSH. La selección de los artículos incluyo documentos completos publicados en revistas indexadas de los últimos 10 años, en español e inglés; la información recolectada se organizó para la construcción del presente documento. Concluyendo, se encontró que las patentes de muchos medicamentos biológicos han vencido o están próximas a caducar y varios biosimilares están desarrollándose y comercializándose incluso en países sin regulaciones estrictas. Los biosimilares nunca podrán ser iguales al original por su complejidad molecular, por ello debemos integrarlos a los sistemas de farmacovigilancia mejorando trazabilidad e identificando su origen mientras se establecen denominaciones comunes distinguibles. La evidencia actual sugiere que la regulación de medicamentos biosimilares debe ser evaluada y armonizada en todo el mundo.

**PALABRAS CLAVE:** Biosimilares, biológicos, farmacovigilancia, trazabilidad, inmunogenicidad.

**ABSTRACT:** This paper aims to describe the health implications with the use of biosimilars compared with biological drugs in Colombia. Also, described the regulatory context about the use of biosimilars, recommendations and guidelines on safety and effectiveness of using biosimilar and biological medicines, based on their biomolecular differences. For this, an electronic document review and manual literature databases, magazines and books limited MeSH terms was developed. The selection of items included full papers published in indexed journals from last 10 years, in Spanish and English; the information collected was organized for the construction of this document. In conclusion, we found that many biological drugs patents have expired or are close to expiring and several biosimilars are being developed and marketed even in

countries without strict regulations. Biosimilars can never be equal to the original by their molecular complexity, so we must integrate pharmacovigilance systems to improve traceability and identify their origin while distinguishable nonproprietary names are set. Current evidence suggests that regulation of biosimilar medicines should be evaluated and harmonized worldwide.

**KEYWORDS:** Biosimilars, Biologicals, Pharmacovigilance, traceability, immunogenicity.

**INTRODUCCIÓN:** En las últimas décadas se han venido desarrollando nuevos medicamentos debido al avance biotecnológico de las ciencias. Estas nuevas moléculas fueron llamadas “Biológicos” ya que nacen a partir de proteínas de organismos vivos. Los Medicamentos Biológicos han sido utilizados por muchos pacientes en el mundo para el tratamiento de numerosas enfermedades crónicas graves, como el cáncer, la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad de Crohn y la esclerosis múltiple, entre otras. Recientemente se han empezado a vencer las patentes de los medicamentos biológicos, motivo por el cual muchas casas farmacéuticas han centrado su atención en la creación de moléculas parecidas a las moléculas de referencia llamadas: Biosimilares (1). Un biosimilar es un producto biológico que es altamente similar al producto de referencia pero, como su nombre lo indica, no son exactamente iguales ya que es imposible que estos medicamentos copien exactamente el ingrediente activo de un medicamento biológico. (2–4) Esto se debe a que, al igual que los copos de nieve y las huellas digitales, no hay dos moléculas biológicas que sean iguales hasta el último átomo. Al igual que los medicamentos biológicos, los medicamentos biosimilares también están elaborados a partir de organismos vivos. Sin embargo, los medicamentos biosimilares se fabrican con células diferentes y mediante un proceso diferente al de los fármacos biológicos que pretenden imitar. Por esta razón, son sólo “similares” y no “iguales”. (5)

Los medicamentos biosimilares son tratamientos relativamente nuevos: las primeras aprobaciones gubernamentales europeas de medicamentos biosimilares se realizaron en abril de 2006, cuando la Comisión Europea aprobó dos hormonas humanas del crecimiento, Omnitrope® y Valtropin®. (6) De hecho, a agosto de 2011, sólo se habían aprobado siete medicamentos biosimilares distintos en la Unión Europea. Por otra parte, en los Estados Unidos, una nueva ley emitida en 2010 autorizó a la FDA a aprobar medicamentos biosimilares. Las pautas de la FDA para los medicamentos biosimilares fueron anunciadas en 2012. (7) Por este motivo, en la actualidad, este tema es uno de los retos más importantes y tema de discusión en el mundo entero, incluyendo los estándares de farmacovigilancia, y el establecimiento de marcos normativos nacionales e internacionales frente al desarrollo y comercialización de estas medicinas. (8–10) También la unión Europea y la EMEA han desarrollado vías legales con directrices reguladoras para la aprobación e ingreso de los medicamentos Biosimilares. Estas directrices van a ser diferentes para cada producto del que se requiera su evaluación, esto debido a las grandes diferencias moleculares que tienen los productos de origen Biológico. La aprobación de los medicamentos Biosimilares se centra en la demostración de su seguridad y eficacia con respecto al medicamento innovador, en otras palabras que tan parecido es al medicamento innovador, entre más parecido más sencilla va a ser su aprobación. Esto puede ser verificable a partir de los datos de seguimiento clínico que se tenga del medicamento, la cantidad de datos clínicos que se tengan del medicamento también van a depender de variables como su seguridad y eficacia. (11)

Dentro del desarrollo de medicamentos se debe cumplir con el desarrollo de las fases de estudios clínicos las cuales de un resultado de generación de data de seguridad exitosa en cada una de las fases de aprobación antes de que cualquier medicamento pueda salir a comercializarse, sin embargo en Colombia a pesar que se ha avanzado en temas legislativos al respecto se contempla a diferencia de otras regulaciones mundiales la creación de una tercera vía de aprobación de comercialización para estos productos, facilitando el ingreso de estas nuevas terapias al sistema de una manera más rápida y sencilla. Como parte de la creación de la tercera vía se permite la aprobación de comercialización de estas moléculas usando la información del soporte de los estudios clínicos, seguridad post-comercialización y toda la literatura científica del Biológico de referencia agilizando la aprobación de los medicamentos Biosimilares con el posible riesgo de no poder garantizar durante el desarrollo de los biotecnológicos la presencia de los mecanismos que garanticen el control de calidad y seguridad en el desarrollo de estas moléculas. (12)

Por lo anteriormente expuesto la presente investigación beneficiará a todos los actores del sistema de salud Colombiano, no solo con la generación del conocimiento sino además por la identificación de posibles implicaciones en la salud con el uso de medicamentos Biológicos y Biosimilares dentro el mercado Colombiano con el posible riesgo de no cumplimiento de los mecanismos que garanticen la trazabilidad, el adecuado entendimiento de la sustitución entre estos productos con extrapolaciones de indicaciones y sin programas de Farmacovigilancia robustos que permitan la colección de data para el análisis y reporte, con lo cual se puede estar en peligro de no detectar a tiempo señales de seguridad que puedan evitar daños irreparables en la salud de los pacientes. (13)

Al realizar esta revisión bibliográfica el objetivo fue hacer un análisis de las posibles implicaciones que podría tener para la salud en Colombia el uso de medicamentos Biosimilares, para esto se realizó una revisión y análisis de la información sobre el contexto normativo nacional e internacional en lo referente al uso y la aprobación de medicamentos Biosimilares, diferencias biomoleculares, mercado colombiano actual de medicamentos innovadores, recomendaciones y lineamientos en seguridad y eficacia de estos medicamentos así como las implicaciones y uso de estos en la salud pública de Colombia y Latinoamérica. También se describieron las recomendaciones y lineamientos que garantizan la calidad, efectividad y seguridad de los medicamento Biosimilares, desde su desarrollo hasta su fabricación y uso.

De acuerdo a Pineda y Caballero sobre el tema de la fabricación y el uso de medicamentos Biosimilares se necesita fortalecer los programas de farmacovigilancia para lograr realizar un seguimiento efectivo sobre el uso de los medicamentos Biosimilares y los posibles efectos secundarios que pueden producir, esto genera seguridad en el uso de los medicamentos. (13) Otra de las conclusiones encontradas durante la revisión fue tener mayor evidencia e información disponible para sustentar la seguridad, calidad y eficacia sobre el uso de medicamentos biosimilares para su aprobación.

A continuación se describirá la estrategia metodológica empleada para realizar la revisión documental, posteriormente se expondrán las diferencias biomoleculares entre medicamentos biológicos y biosimilares, así como el contexto normativo nacional e internacional, seguido de las recomendaciones y lineamientos para garantizar la seguridad y efectividad del uso de

medicamentos Biosimilares y Biológicos. Para finalizar nos centraremos en el uso de los medicamentos Biosimilares vs. Biológicos y las implicaciones de estos para la salud en Colombia y Latinoamérica y describiremos en detalle el mercado colombiano de biotecnológicos.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** El tipo de estudio que se desarrolló en esta investigación fue de tipo cualitativo con un diseño documental. Al ser un estudio de tipo revisión documental que no involucra la participación de sujetos de investigación se determinó como un estudio de investigación sin riesgo por lo cual no requirió aprobación de Comité de Ética ni uso de un consentimiento informado para la búsqueda de información de la literatura médica. El estudio se desarrolló de acuerdo a las siguientes fases: (Ver Figura 1).

1. Fase 1: Método Teórico – Levantamiento preliminar de la información: Se pretendió hacer una revisión de la literatura científica para la construcción del marco conceptual identificando el estado del arte y la información relacionada con el uso de medicamentos biológicos vs. Medicamentos biosimilares. El alcance de la búsqueda se focalizó en dar respuesta a los objetivos planteados de acuerdo a los criterios de calidad, seguridad, farmacovigilancia, estructuras biomoleculares, regulación, uso y manejo de los medicamentos biológicos y biosimilares.

Como estrategia de búsqueda dentro de la revisión documental se incluyeron los siguientes términos MeSH: Medicamentos Biosimilares, medicamentos biológicos, identificación de medicamentos, trazabilidad, Farmacovigilancia, reacción adversa a medicamentos, seguimiento a biológicos, inmunogenicidad, planes de manejo del riesgo, equivalencia, comparabilidad y regulaciones. Las bases de datos electrónicas consultadas fueron PubMed, Scielo y EBSCO. Además, se consultaron otras fuentes como Tesis de Maestrías, páginas gubernamentales, decretos legislativos, así como el Centre for Reviews and Dissemination (CDR) de la Universidad de York. Por otra parte se realizó la búsqueda de la información en los siguientes recursos electrónicos: Instituto Nacional de vigilancia y control de Medicamentos y alimentos – INVIMA. (14) y el decreto 1782 del 18 de septiembre de 2014 del Ministerio de Salud y Protección Social. (15)

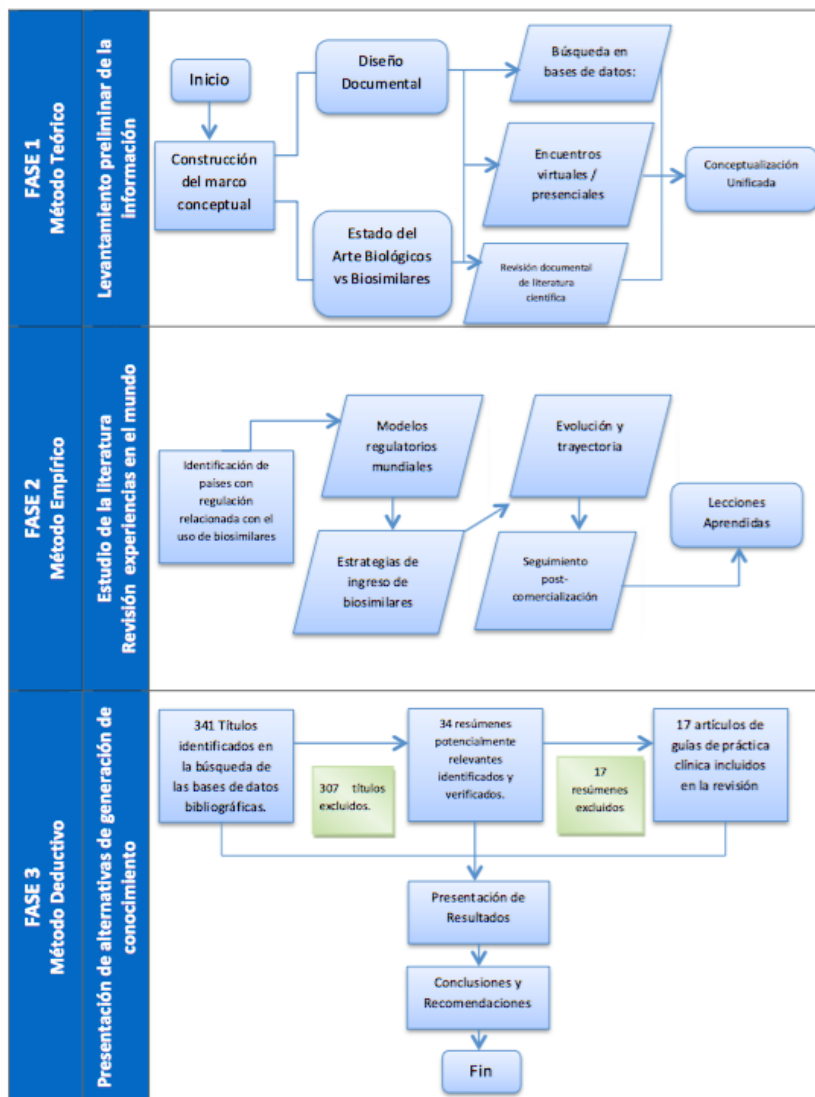
La selección de los artículos para la conceptualización unificada, se llevó a cabo de forma independiente por parte de los tres investigadores, teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión: documentos completos publicados en revistas indexadas dentro de las bases de datos descritas, publicados en los últimos 10 años en idiomas Inglés y Español.

No fueron tenidos en cuenta artículos incompletos con disponibilidad solo de abstracts, posters, o resúmenes de ponencias.

2. Fase 2: Método Empírico – Estudio de la literatura: Revisión experiencias en el mundo: Como parte del estudio de la literatura, se realizó la identificación de países con regulación vigente relacionada con el uso de biosimilares, identificando los modelos regulatorios y estrategias de ingreso de biosimilares al mercado, se estudió su evolución y trayectoria haciendo énfasis en el seguimiento post-comercialización como parte de la búsqueda de lecciones aprendidas, ejemplo para nuestro país.

3. Fase 3: Método Deductivo - Presentación de alternativas de generación de conocimiento: La búsqueda realizada en las bases disponibles (Ver Figura 2.) arrojó 341 títulos, de las cuales 329 se consiguieron a partir de las bases de datos y 12 mediante búsqueda manual. Posteriormente 307 no cumplieron los criterios de inclusión, pero sí con algunos criterios de exclusión, razón por la que no fueron considerados dentro de esta revisión. Se revisaron 34 resúmenes de títulos potenciales, de los cuales 17 no cumplieron con los criterios de inclusión, 17 fueron seleccionados para hacer lectura completa del artículo. Con estos artículos se procedió a crear el presente documento presentando los resultados y las conclusiones. En el Anexo 1 se muestra el listado de los artículos seleccionados sobre biológicos vs. Biosimilares.

Figura 1. Fases Metodológicas



**Fig.2. Revisión de artículos científicos relevantes para la revisión.**



**Diferencias biomoleculares entre Biológicos y Biosimilares:** Un medicamento es un preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. El principio activo de un medicamento es el compuesto o la mezcla de compuestos que tienen una acción farmacológica para el tratamiento de una enfermedad.

En el caso de los medicamentos Biológicos, el principio activo es una sustancia que no se obtiene por síntesis química como en la mayoría de los medicamentos que se comercializan. El principio activo de esta clase de medicamentos se obtiene a partir de materiales de origen biológico como microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células de origen humano o animal y diseños celulares y otros de origen biotecnológico que se obtienen a partir de una proteína por tecnología de DNA recombinante. (16,17)

Para poder determinar la calidad de los principios activos de los medicamentos de origen Biológico, se requiere de una serie de ensayos físicos, químicos y biológicos que establezcan la caracterización y pureza de la molécula de interés.(18) Un medicamento biológico similar (Biosimilar) es un medicamento similar a otro medicamento Biológico o innovador, el cual ya se encuentra aprobado para su comercialización y consumo. Los medicamentos Biológicos y los medicamentos Biosimilares son muy parecidos en su estructura molecular, por lo tanto sus indicaciones, contraindicaciones, advertencias, posología y demás características farmacológicas son similares. (19) Para garantizar la biosimilitud de los medicamentos Biosimilares estos deben ser comparables con los Biológicos de referencia en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia, en caso que los medicamentos Biosimilares presenten un tipo de variación en los aspectos anteriores será necesario que se haga una justificación de este cambio a partir de

estudios clínicos adicionales que permitan sustentar el cambio. (20) Teniendo en cuenta que ambos medicamentos pueden ser utilizados en un paciente para el tratamiento de la misma patología, la información debe ser proporcionada a los profesionales de salud encargados de la prescripción para permitir una adecuada toma de decisiones. (21,22) Entre las diferencias más significativas que han sido encontradas entre los medicamentos Biológicos y los Biosimilares se encuentran:

- Patrón de glicosilación diferente: Abseamed, Binocrit, Epoetina alfa Hexal, Retacrit y Silapo.
- Composición de la formulación: Retacrit, Silapo, Biograstim, Ratiograstim, Tevagrastim Zarzio y Filgrastim Hexal.
- Contenido de impurezas: Zarzio, Filgrastim Hexal, Abseamed, Binocrit, Epoetina alfa Hexal.

Teniendo en cuenta las diferencias encontradas anteriormente descritas, y debido a la gran complejidad y tamaño de las estructuras moleculares de los productos Biológicos, los medicamentos Biosimilares no pueden ser considerados ni tratados de igual manera que los productos genéricos obtenidos por síntesis química. (23) Por esta razón es necesario que los medicamentos Biosimilares que quieran ser comercializados, tengan que someterse a una serie de ensayos y procedimientos que garanticen la calidad, seguridad y efectividad antes de ser administrados en pacientes. (20,22) Una de las tantas preocupaciones que existe alrededor de los medicamentos Biosimilares, está relacionada con la seguridad, esto debido a que cualquier cambio en el proceso de fabricación por mínimo que sea, puede afectar la acción farmacológica del medicamento Biosimilar, por lo tanto puede ocasionar eventos adversos que no se presentaban con el medicamento Biológico innovador. (24) Los estudios de Bioequivalencia no aseguran que el medicamento Biosimilar sea seguro y eficaz en humanos, esto demuestra que dos medicamentos Biotecnológicos nunca van a ser idénticos (25), motivo por el cual el control de la seguridad en el periodo posterior a la aprobación, será crítico para detectar posibles diferencias en las señales de seguridad entre un biosimilar, su punto de referencia y otros biosimilares. (26)

Como se dijo anteriormente, los medicamentos de origen Biológico son más complejos que los medicamentos de síntesis química, esto basado en su compleja estructura molecular (ADN recombinante, derivados de sangre o plasma, inmunológicos, productos de terapia génica/celular, etc.). Debido a esto también se hace más difícil su identificación y cuantificación. Estas dificultades también se trasladan al proceso de fabricación, ya que cualquier modificación o cambio en los procesos de producción, pueden alterar las características del nuevo medicamento debido a su alta complejidad molecular y sensibilidad a cambios en parámetros como su estructura tridimensional, cantidad de variantes ácido-base o modificaciones post-traducción tales como el perfil de glicosilación pueden alterarse y por consiguiente ocurrirá un cambio en las propiedades físicas, químicas y farmacológicas. (22) Incluso pequeños cambios en los procesos de producción pueden estar asociados con la aparición de efectos secundarios imprevisibles de productos biosimilares. Las diferencias en las impurezas y/o productos de degradación pueden tener graves consecuencias para la salud de los pacientes. (8)

No solamente el principio activo del medicamento Biosimilar es el importante en cuanto a la seguridad y eficacia de este, la formulación del medicamento también adquiere gran importancia, es necesario utilizar los excipientes adecuados y de la más alta calidad para que se logre obtener el resultado esperado para el medicamento. (27,28)

Todos los procesos involucrados en la fabricación de medicamentos se encuentran sujetos a variantes, las variantes pueden ser de las condiciones durante el proceso de fabricación (Temperatura, Humedad, presión,) y también en la calidad de los insumos, debido a que los productos Biológicos son muy sensibles a estas variantes, se debe establecer un rango de variabilidad de estas características en donde no se afecte la calidad, seguridad y efectividad de los medicamentos. (29,30)

Todas estas características de los medicamentos de origen biológico, plantean un panorama difícil para a la entrada y regulación de nuevos medicamentos Biosimilares, en cuanto al diseño de herramientas que permitan llevar un seguimiento estricto de este tipo de medicamentos y su uso en las instituciones clínicas. Para poder llevar a cabo un seguimiento y control de la calidad, que asegure la efectividad y seguridad de los medicamentos Biosimilares es necesario contar con tecnologías de análisis que permitan realizar un estricto control de calidad y una comparación con el medicamento de referencia (biológico). Esto está despertando un interés especial en grandes compañías dedicadas al desarrollo de tecnologías de análisis, enfocándose en los medicamentos de origen Biológico. (31)

Un análisis inicial que debe realizarse, es evaluar el estado actual de las tecnologías con las que se cuenta, para la producción y el análisis de productos Biofarmacéuticos. Se han identificado 3 características a tener en cuenta para el desarrollo y evaluación de las tecnologías encaminadas al desarrollo y análisis de productos Biosimilares, estas características son las siguientes: modificaciones posteriores a la traducción, estructuras tridimensionales y la agregación de proteínas. (29)

**Contexto Normativo Nacional e Internacional:** En Colombia los medicamentos biosimilares para poder obtener el registro sanitario, deben cumplir con lo reglamentado en el decreto 1782 del 18 de Septiembre de 2014 expedido por el Ministerio de Salud y Protección Social, por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario.

El ámbito de aplicación del decreto 1782 del 18 de Septiembre de 2014 son los medicamentos Biológicos, que son Medicamentos derivados de organismos o células vivas o sus partes. Se pueden obtener de fuentes tales como tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal (como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y factores de coagulación), virus, microorganismos y productos derivados de ellos como las toxinas. Estos productos son obtenidos con métodos que comprenden, pero no se limitan a cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus, procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) recombinante, y técnicas de hibridoma. Los medicamentos que resultan de estos tres últimos métodos se denominan



biotecnológicos. Los medicamentos que se encuentran excluidos del decreto son: los alérgenos, los medicamentos magistrales y las preparaciones homeopáticas (origen biológico).

El decreto establece que se debe realizar una evaluación farmacológica basada en la seguridad y eficacia. Dentro de la eficacia se evaluarán los siguientes parámetros: las indicaciones, contraindicaciones, interacciones, precauciones y advertencias, farmacodinamia, dosificación, relación beneficio-riesgo. Dentro de la seguridad se evaluarán: efectos adversos, inmunogenicidad, Condiciones de comercialización, restricciones especiales, relación beneficio-riesgo (artículo 4 del decreto 1782 de 2014).

Para solicitar la evaluación de la información farmacológica de un medicamento Biosimilar ante el ente regulador, para asegurar que el medicamento cumple con las características de calidad, seguridad y eficacia, el interesado en solicitar la evaluación farmacológica, puede optar por tres rutas: 1- Ruta de expediente completo. 2- Ruta de la comparabilidad. 3- Ruta abreviada de comparabilidad (artículo 5 del decreto 1782 de 2014).

En Singapur el registro de medicamentos se encuentra a cargo de la Autoridad de Ciencias de la Salud, HSA por sus siglas en inglés. Para otorgar la concesión de una licencia en Singapur, es necesario realizar una evaluación previa de riesgo-beneficio antes de su comercialización. El HSA, toma una decisión con base en esta evaluación Riesgo-Beneficio, las normas Internacionales vigentes y el criterio de expertos sobre medicamentos Biológicos. La HSA luego de realizar este estudio previo y determinar que el nuevo medicamento que está solicitando la licencia, es seguro y no representa un mayor riesgo para la salud de las personas, desarrollado 3 rutas para la evaluación y aprobación de solicitudes de nuevos medicamentos Biológicos, al igual que en Colombia, esto tomando como referente la aprobación previa de medicamentos por agencias de referencia como la EMA, Health Canada, FDA, United Kingdom Medicines and HealthCare products regulation Agency (MHRA). (17,32)

En Colombia lo establecido por el decreto para la evaluación farmacológica, independiente de la ruta que el interesado escoja, debe cumplir con un mínimo de requisitos que son comunes a las tres opciones de evaluación, aparte de estos requerimientos mínimos cada ruta tiene una serie de requisitos de información adicionales que debe presentar. La información común a las tres rutas que se debe presentar es la siguiente: 1.- Descripción detallada del proceso y lugar de producción. 2- Sistema de expresión. 3- Pruebas de identidad biológica. 4- Evaluación de la potencia. 5- Propiedades fisicoquímicas. 6- Evaluación de la actividad biológica. 7- Evaluación de la pureza. 8- Pruebas de inmunogenicidad. 9- Plan de gestión de riesgo (artículo 6 del decreto 1782 de 2014).

Los requisitos de información que se deben presentar para la ruta del expediente completo son: Información común + Estudios preclínicos (in-vivo y/o in-vitro) y ensayos clínicos con el medicamento OE desenlaces clínicos relevantes, dando cuenta de los atributos (artículo 7 del decreto 1782 de 2014)

Los requisitos de información que se deben presentar para la ruta de comparabilidad son: Información común + Ejercicio de comparabilidad producto biológico y PBR, dando cuenta de

los atributos (calidad+seguridad+eficacia) Las diferencias encontradas deberán ser explicadas y justificadas por el solicitante y la sala especializada de Medicamentos y Productos biológicos (SEMPB) evaluará la relevancia clínica (artículo 8 del decreto 1782 de 2014)

Los requisitos de información que se deben presentar para la ruta de comparabilidad abreviada son: información común + evidencia global de calidad, seguridad y eficacia. La evidencia global de calidad, seguridad y eficacia se demuestra si el ingrediente farmacéutico activo del medicamento objeto de la solicitud está caracterizado, tiene un perfil de seguridad y eficacia (definido y altamente documentado), cuenta con evidencia clínica y posee información de farmacovigilancia (artículo 9 del decreto 1782 de 2014).

Los criterios para la evaluación farmacológica, independiente de la ruta por la que opte el interesado son los siguientes: - Evidencia global: Información de farmacovigilancia disponible en los países en los que se comercializa el medicamento objeto de evaluación y su referente. - Marco de referenciación internacional: A la fecha se han adelantado intercambios con: FDA, México, Chile, Canadá, Brasil y Perú (artículo 10 del decreto 1782 de 2014).

Debido a los grandes avances en las tecnologías y el desarrollo de nuevas moléculas medicinales se hace necesario el desarrollo de nuevas medidas regulatorias que permitan una complementación en la regulación de los aspectos técnicos para el aseguramiento de la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos biológicos. La regulación de estas nuevas moléculas puede ser identificada en Colombia en la ley 100 de 1993 en el artículo 245 donde se estableció la reglamentación del régimen de registro sanitario de los productos los cuales requerían vigilancia por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de medicamentos y Alimentos- INVIMA dentro de los cuales se encuentran contemplados los medicamentos.

Así mismo se identificó que el ingreso de las nuevas moléculas biotecnológicas es de gran interés para la salud pública ya que son medicamentos que deben estar ampliamente regulados con el establecimiento de requisitos y desarrollo de procedimientos que garanticen la calidad, seguridad y eficacia. Por lo anterior el gobierno Colombiano ha venido trabajando en el desarrollo de estas regulaciones con las cuales se pueden identificar la ley 1438 de 2011 en el artículo 89 donde se establece que el Gobierno nacional expedirá la reglamentación para el proceso de aprobación de los productos biológicos y biotecnológicos.

Por otro lado el Gobierno ha avanzado en la emisión de la política farmacéutica en la cual se establece como meta estratégica la inversión del sector biotecnológico como lo descrito en el Consejo Nacional de Política Económica y Social (CONPES) 3697 de 2011 y 155 de 2012. Llegando al desarrollo del establecimiento del decreto 1782 del 18 de septiembre de 2014 en el cual claramente se establecen los requisitos regulatorios para el ingreso y comercialización dentro del territorio colombiano de productos biológico y biosimilares. Y sobre el cual el gobierno sigue trabajando en el establecimiento de la nueva guía de Farmacovigilancia para los productos Biotecnológicos (Biosimilares y Biológicos) establecida por la Autoridad Regulatoria de Colombia encargada de la seguridad, vigilancia y control de medicamentos y productos biológicos. (Noviembre 2015).

**Recomendaciones y lineamientos para garantizar la seguridad y efectividad del uso de medicamentos Biosimilares y Biológicos:**

Los sistemas actuales de Farmacovigilancia pueden permitir una trazabilidad inicial por parte de los fabricantes en la identificación sobre los sitios de venta directa inicial, sin embargo posteriormente es menos factible conservar un seguimiento, los sistemas de Farmacovigilancia actuales se basan en el reporte o notificación de tipo espontaneo por lo cual existe el riesgo de tener data que no se está notificando, con base en lo anterior se sugiere llevar a cabo esfuerzos adicionales o implementación de medidas nuevas que garanticen una mejor trazabilidad para estos medicamentos donde se pueda generar una cultura de reporte tanto en los pacientes como en los profesionales de la salud además el desarrollo de nuevas tecnologías que permitan un registro o identificación del medicamento que permitan un seguimiento sistemático del mismo y la creación de programas para colección de datos que puedan robustecer la Farmacovigilancia. (12,33)

Se deberá llevar a cabo un adecuado seguimiento de los productos Biosimilares no solo en la parte de pre-comercialización sino además en la fase post-marketing desarrollando estrategias eficaces de seguimiento y vigilancia para de esta manera garantizar la seguridad y efectividad del uso de biosimilares en Latinoamérica. Para poder garantizar un adecuado plan de seguimiento de los medicamentos biosimilares en Latinoamérica se deberán tener en cuenta el desarrollo de aspectos como: Identificación del medicamento con nombre claro y propio, Trazabilidad, Farmacovigilancia, Entendimiento de la sustitución, Extrapolación de indicación, Colección de data, análisis y reporte. (13,18) Por otra parte es importante destacar que de acuerdo a los parametros de la FDA los medicamentos biosimilares estan obligados a desarrollar y proporcionar un plan de manejo de riesgo que debe incluir los datos de seguridad para todas las indicaciones aprobadas incluyendo seguridad a largo plazo, actividades para identificar problemas de seguridad y datos adicionales de inmunogenicidad. (34,35) Dentro de las actividades para garantizar el plan de seguimiento se encuentra:

- Denominación: Las autoridades reguladoras deberían considerar la adopción de nombres o identificadores únicos para los biosimilares.
- Trazabilidad: La Legislación en Farmacovigilancia debe insistir en la importancia de la trazabilidad a los medicamentos biosimilares, y todos los países Latinoamericanos deben unir fuerzas para llevar a cabo actividades para mejorar los procesos de trazabilidad. Dada la importancia de la identificación precisa de los medicamentos biológicos y biosimilares prescritos, con el fin de apoyar el monitoreo de Farmacovigilancia, todos los medicamentos deben ser claramente definidos por el uso de un identificador específico. Cada biosimilar debe tener un identificador único que es de serie en toda la región. El identificador único debe ser incluido en reacción adversa la presentación de informes. (36)
- Sustitución e Intercambiabilidad: Si un producto es intercambiable con otra, la implicación es que ambos han demostrado tener seguridad y eficacia similares. Si ese es el caso, la sustitución de uno por el otro es aceptable. Pero si hay algunas dudas en la similitud, sólo un médico debe autorizar la sustitución de un producto por otro. (37,38)

- Recolección de datos, análisis y presentación de informes: La farmacia debe reportar toda la información de dispensación a las autoridades nacionales. La autoridad nacional debe recopilar al menos la siguiente información en cada receta para biológicos y biosimilares dispensados por las farmacias: Nombre de la droga, dosis y frecuencia, la duración del tratamiento, identificador del paciente.

Todos los efectos secundarios de estos medicamentos o los efectos adversos potenciales deben ser informados a las autoridades nacionales por un profesional de la salud y todos los datos reportados deben enviarse a la agencia regulatoria específicamente al área de Farmacovigilancia.

Las autoridades nacionales de Farmacovigilancia deben evaluar los datos recibidos regularmente y analizar estos datos (específicamente los pertenecientes a eventos adversos) debe ser publicado regularmente.

Con el fin de facilitar la comunicación de los datos de medicamentos biológicos y biosimilares a la entidad regulatoria y de Farmacovigilancia de cada país:

- El reporte en línea debe establecerse.
- Las escuelas de medicina deben hacer hincapié en la importancia de Farmacovigilancia con apoyo de sociedades nacionales.
- Los gobiernos deben promover activamente y regularmente las actividades de Farmacovigilancia.

En la actualidad, la mayoría de los países de América Latina tienen múltiples agencias u organizaciones que reciben reportes de eventos adversos. Estos múltiples sistemas deben integrarse en un único sistema nacional de Farmacovigilancia de modo que exista solo una base de datos en la que todos los eventos adversos son capturados.

Todos los países latinoamericanos deberían establecer un programa de certificación con el fin de capacitar a expertos de Farmacovigilancia. Estos expertos serían entrenados para gestionar todos los aspectos de recolección y / o análisis de los datos del país relacionados con el uso de los productos farmacéuticos. La implementación exitosa de nuevos y mejores sistemas de Farmacovigilancia requiere que profesionales de la salud y las agencias reguladoras sean entrenados en la necesidad, el valor, y el funcionamiento del Sistema de Farmacovigilancia del país. Esto requiere la educación continua de los procesos de Farmacovigilancia y sus procedimientos, así como el cambio de comportamiento mediante el aumento de la conciencia de la importancia de Farmacovigilancia.

El desarrollo de un Plan de Gestión de Riesgos debe ser obligatorio para todos los productos biológicos.

**Uso de los medicamentos Biosimilares vs. Biológicos y las implicaciones de estos para la salud pública en Colombia y Latinoamérica:**

En el mundo entero existe, actualmente, gran expectativa e inquietud sobre la creación de políticas de legislación sobre el uso de medicamentos biosimilares en cada país. (8) Por este motivo, es de vital importancia conocer las tendencias reguladoras del mundo y en particular la experiencia Latinoamericana, analizando las implicaciones del uso de medicamentos biosimilares y su impacto en el ejercicio de la profesión médica y en la salud de pacientes y la comunidad en general. (25)

En Latinoamérica, no se dispone de gran variedad de reporte de casos específicos, que evidencien las fortalezas y debilidades del cambio de medicamentos biológicos a medicamentos biosimilares; la mayoría de las publicaciones y cambios regulatorios establecidos obedecen al análisis de casos y la experiencia de otras regiones y continentes, principalmente Europa y Estados Unidos. (13)

En América Latina, la regulación de los biosimilares varía considerablemente entre los diferentes países, y en algunos, los medicamentos biosimilares se aprobaron antes de la realización de pruebas clínicas adecuadas; otros están en el proceso de creación de sus regulaciones y algunos han decidido abrir el debate con la comunidad académica, como el caso Colombiano. (5,39,40)

Argentina ha producido dos normas diferentes: 7075 y la 7729 de 2011 donde se establece con exactitud el requisito de información clínica y no clínica para los productos biológicos aprobados y el 7729, donde se establecen los requisitos para los biosimilares. La resolución 55/2010 en Brasil abrió el camino para la aprobación de biosimilares. A pesar de que se basa en la OMS (Organización Mundial de la Salud), permite que las autoridades reguladoras tomen la decisión sobre el tipo de estudio que será necesario y otros requisitos que son cruciales para producir un fármaco seguro y eficaz. México tiene como referencia normativa el Artículo 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal y 222 Bis de la Ley General de Salud, que es aún más vaga en los requisitos. Deja a las autoridades reguladoras la decisión sobre la necesidad y tipo de los estudios clínicos para la aprobación de fármacos individuales. Hay incluso una declaración que establece que cuanto más cerca las características bioquímicas del biosimilar al innovador menos pruebas clínicas sobre la eficacia serán necesarias y todavía no es un requisito para los estudios clínicos que comparen el innovador con el biosimilar. Costa Rica (Decreto 37006 del Poder Ejecutivo Jueves 22 de marzo 2012, punto 5.6) ha aprobado recientemente la regulación de los biosimilares. Aunque afirma que la Autoridad de Costa Rica va a seguir los lineamientos de la FDA, la OMS, o la EMA, también da poder a la autoridad reguladora para decidir si otras directrices podrían utilizarse en algunas circunstancias para aprobar un determinado fármaco. La regulación chilena, es la más cercana a la OMS, requiere estudios preclínicos y clínicos para la aprobación de la mayoría de los biosimilares, pero también deja a la autoridad reguladora la decisión final sobre el tipo de estudios que deben ser necesarios y la posible extrapolación de las indicaciones. (5,41)

Europa tiene más experiencia en cuanto a la aprobación de medicamentos Biosimilares, ya que en Estados Unidos esta vía de aprobación se encuentra aún en desarrollo, en otras partes del mundo se encuentran muy bien establecidos las vías y los requisitos necesarios para la aprobación y entrada de los medicamentos Biosimilares, en especial en la Unión Europea. La unión Europea representa el 80 % del gasto mundial de estas moléculas. Para la unión Europea la reglamentación para la entrada de los medicamentos Biosimilares se estableció por primera vez

en el 2005 y después de esta reglamentación la aprobación del primer medicamento Biosimilar en Europa se dio en el año 2006. (24)

**Mercado colombiano de los Biotecnológicos:** De acuerdo con los indicadores de mortalidad del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) entre los años 1985-2015 en Colombia se ha evidenciado un aumento en la expectativa de vida, lo cual se ha derivado en un mayor diagnóstico y tratamiento de enfermedades crónicas, muchas de estas enfermedades denominadas de alto costo. Igualmente se ha evidenciado un incremento en la prescripción y uso de nuevas tecnologías como son los medicamentos biotecnológicos. (31,42)

Según datos del Ministerio de Salud y Protección Social: los medicamentos biotecnológicos, financiados principalmente con recursos públicos, constituyen el segmento del mercado farmacéutico que más crece en Colombia, en concordancia con lo que ocurre a nivel global. En el 2013 cerca del 30% del mercado total farmacéutico en Colombia (2 billones de pesos colombianos anuales 598.354.525,06 USD tasa de cambio actual) correspondió a medicamentos de origen biológico. De los 10 principales medicamentos recobrados al sistema público de salud, Fondo de Solidaridad y Garantía (Fosyga) 8 son de origen biológico. (42,43) (Ver Tabla 1)

**Tabla 1. Principales medicamentos recobrados al sistema público de salud.**

	<b>Principio activo</b>	<b>Marca</b>	<b>Laboratorio</b>	<b>Ventas COP</b>	<b>Ventas USD</b>
<b>1</b>	Rituximab	Mabthera	Roche	560.428	177.478.354
<b>2</b>	Adalimumab	Humira	AbbVie	413.963	131.095.291
<b>3</b>	Trastuzumab	Herceptin	Roche	406.064	128.593.808
<b>4</b>	Etanercept	Enbrel	Pfizer-Wyeth	316.533	100.240.808
<b>5</b>	Factor VIII complejo coagulante Antiinhibidor	Feiba	Baxter	256.770	81.314.847
<b>6</b>	Infliximab	Remicade	Janssen	241.552	76.487.225
<b>7</b>	Meropenem	Meronem	Astrazéneca	236.355	74.841.600
<b>8</b>	Bevacizumab	Avastin	Roche	230.425	72.963.871
<b>9</b>	Insulina Glargina	Lantus	Sanofi-Aventis	214.649	67.968.414
<b>10</b>	Factor VIIa recombinante	Novoseven	Novo-Nordisk	208.069	65.884.863

Fuente: Observamed. Ventas del 2008 al 2013 en millones de pesos COP y dólares USD.

En la base de datos de ventas de medicamentos del Sistema de Información de Precios de medicamentos (SISMED) 2014 – 2015 para el primer trimestre del año 2015 se registraron 55 diferentes presentaciones de productos biotecnológicos para el tratamiento de patologías crónicas de alto costo como la Artritis Reumatoide, Oncológicas, Gastro, entre otras correspondientes a 11 principios activos en total. De acuerdo con la sumatoria del canal comercial y el canal institucional, en el 2014, las ventas totales de estos 11 productos en sus diferentes presentaciones

comerciales ascendieron a la suma de: \$421.445.261.842 pesos Colombianos equivalentes a \$ 126.086.839,74 USD para un total aproximado de 13.888 pacientes.

Con el ánimo de controlar los fallos del mercado propios del sector salud el Estado Colombiano ha desarrollado una política pública farmacéutica que tiene entre sus estrategias el control de los precios de estos medicamentos, pero sería comprensible que esta medida fuera solo temporal por razones mismas del mercado.

Los medicamentos biosimilares ingresarían al mercado colombiano compitiendo con los medicamentos biotecnológicos disponibles en el mercado actual. En condiciones de competencia, los precios de estos medicamentos podrían disminuir, en promedio, entre un 30% y un 60% de los costos en salud asumidos con los recursos públicos. Sin embargo, no existe claridad en el impacto clínico que pueda presentarse en la población colombiana ni en los sobrecostos en que se incurriría, pues como se ha mencionado previamente, se desconoce a nivel nacional la seguridad y eficacia de los medicamentos biosimilares. (43)

**RESULTADOS Y CONCLUSIONES:** De acuerdo a la revisión bibliográfica realizada se encontró que en la mayoría de los artículos hacen referencia que debido a que muchas de las patentes de medicamentos Biológicos han vencido o están próximas a caducar, el uso de las nuevas tecnologías de medicamentos biosimilares ha abierto un nuevo campo en el mercado farmacéutico permitiendo la escogencia de estos medicamentos versus los medicamentos biológicos originales. Uno de los puntos en común dentro de los artículos revisados es la complejidad estructural de las moléculas Biológicas, debido a esta complejidad estructural del principio activo de los medicamentos biológicos originales, los medicamentos biosimilares nunca serán iguales a estos, por otra parte no se ha identificado ampliamente la calidad, seguridad y eficacia de estos nuevos medicamentos y el control en la remisión de las patologías a largo tiempo en comparación con los medicamentos biológicos originales. Sin embargo, en algunos artículos de revisión no se ha encontrado una diferencia significativa entre el uso del biosimilar y el medicamento biológico de referencia en términos de eficacia clínica y seguridad. (44) Por lo tanto una de las conclusiones posterior a la revisión bibliográfica es que se deben integrar los sistemas de farmacovigilancia mejorando la trazabilidad e identificando su origen mientras se establecen denominaciones comunes distinguibles.

A pesar que los principales entes regulatorios internacionales han avanzado en el establecimiento de normatividad para el desarrollo e ingreso de los medicamentos biosimilares con el objetivo de garantizar la calidad, seguridad y eficacia en el uso de estos medicamentos, se evidencia que actualmente en Latinoamérica se tiene una normatividad un poco laxa, permitiendo que el ingreso de estos biosimilares tenga una vía más corta y rápida para su aprobación de comercialización en comparación con los medicamentos biológicos originales; sin embargo existen discrepancias en cuanto a que estos medicamentos así tengan una vía más corta de aprobación, al presentar los mismos estudios del medicamento innovador Biológico, el medicamento Biosimilar puede garantizar una similar calidad, seguridad y eficacia, lo cual permite su aprobación en un tiempo más corto. Por lo cual es evidente que la regulación de medicamentos biosimilares debe ser evaluada y armonizada con las regulaciones internacionales. (45–47)

Una de las prioridades de los Gobiernos a nivel mundial es realizar un control a los crecientes costos en Salud y de este modo garantizar la optimización de los recursos invertidos, cobertura, accesibilidad y ofrecimiento de tratamientos de alto costo para los usuarios. En este punto hay una gran controversia debido a que muchos de los autores como Miller, Taylor et al, consideran que la inversión de los gobiernos en la compra de los medicamentos Biosimilares, puede garantizar un mejor aprovechamiento de los recursos con lo cual se conseguiría una mayor cobertura y uso de estos en la población, (4,10) por otro lado otros autores como Stewart, Aubrey, Belsey & Declerck defienden la postura que antes del ingreso, aprobación y comercialización de un medicamento biosimilar, es más relevante identificar y demostrar la costo-efectividad, costo-seguridad, y costo-utilidad del medicamento biosimilar comparado con el Biológico original. (48,49) Lo anteriormente mencionado debe ser tenido en cuenta para la toma de decisiones de las instituciones y profesionales de salud durante la compra y el uso de los medicamentos Biosimilares. Teniendo en cuenta que tanto un medicamento Biológico como un medicamento Biosimilar pueden ser utilizados en un paciente para el tratamiento de la misma patología, el criterio del profesional de salud encargado de la prescripción juega un rol importante en la toma de esta decisión. (22,50)

Para finalizar otro punto en común fue la necesidad de realizar una adecuada inspección, vigilancia y control de los medicamentos Biosimilares autorizados a comercialización que permitan mediante los programas de Farmacovigilancia garantizar una buena trazabilidad, intercambiabilidad y control de la sustitución automática entre estos medicamentos con el fin de garantizar la seguridad del paciente manteniendo un perfil riesgo-beneficio favorable. (23,51) Sin embargo en Colombia nuestros programas de Farmacovigilancia no están lo robustamente establecidos para ejercer este control y seguimiento del perfil de seguridad con el uso e inclusión de estas moléculas a los pacientes. Posterior a esta revisión surgen otras preocupaciones como la preparación de nuestros entes Regulatorios y entidades de salud en cuanto a llevar a cabo las correspondientes aprobaciones y controles de estas nuevas moléculas en el mercado Colombiano utilizando la tercera vía con el fin de reducir gastos en el sector Salud pero sin la certeza sobre los resultados de efectividad, seguridad y eficacia en nuestra población. Las agencias regulatorias requerirán suficiente justificación científica para extrapolar los datos clínicos que soporten la biosimilaridad para cada indicación que se este buscando la aprobación comercial. (52) Por lo tanto surge la necesidad de continuar con la revisión de los puntos anteriormente descritos que permita ejercer un juicio objetivo de acuerdo a las experiencias que se vayan a obtener con el ingreso de estas nuevas moléculas.



## REFERENCIAS

1. Kay J, Feagan BG, Guirguis MS, Keystone EC, Klein A V., Lubiniecki AS, et al. Health Canada/BIOTEC Canada Summit on regulatory and clinical topics related to subsequent entry biologics (biosimilars), Ottawa, Canada, 14 May 2012. *Biologicals*. 2012;40(6):517–27.
2. Casadevall N, Edwards IR, Felix T, Graze PR, Litten JB, Strober BE, et al. Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. Informa UK, Ltd.; 2013;13(7):1039–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23527621>
3. Alerany C, Armellini A, Bosó V, Calvo G, Cruz E, Diego L et al. Libro Blanco de los medicamentos biosimilares en España: Calidad Sostenible. Fundación . Casal FG, editor. España; 2014.
4. Taylor P, Abraham I, Sun D, Bagalagel A, Altyar A, Mohammed A, et al. Biosimilars in 3D Biosimilars in 3D Definition , development and differentiation © 2013 Landes Bioscience . Do not distribute. 2013;(April 2015):37–41.
5. Mysler E, Scheinberg M. Biosimilars in rheumatology: A view from Latin America. *Clin Rheumatol*. 2012;31(9):1279–80.
6. Fazzolare DA, Brougher JT. What the patent dance of the biosimilars act means for biosimilars. *J Commer Biotechnol*. 2014;20(4):31–6.
7. CDER/CBER, FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. *Guid Ind*. 2015;(February).
8. Mazur M, Olek-hrab K, Karczewski J, Teresiak-mikołajczak E, Adamski Z. Biosimilars in dermatology. 2015;384–7.
9. Owens DR, Landgraf W, Schmidt A, Bretzel RG, Kuhlmann MK. The emergence of biosimilar insulin preparations--a cause for concern? *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2012;14(11):989–96. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3698679&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Miller BHI. Still Awaiting the “Biosimilars” Revolution. 2015;22–6.
11. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol*. 2008;19(3):411–9.
12. Uribe CVC. Triunfalismo del decreto de los biosimilares. *Salud Uninorte*. 2014;30(3):7–9.
13. Pineda C, Caballero-Uribe C V., de Oliveira MG, Lipszyc PS, Lopez JJ, Mataos Moreira MM, et al. Recommendations on how to ensure the safety and effectiveness of biosimilars in Latin America: a point of view. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):635–40.
14. INVIMA IN de V de M y A. Glosario de Términos - INVIMA [Internet]. 03 Enero 2012. 2016 [cited 2015 Oct 14]. Available from: [https://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=770&Itemid=242](https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=770&Itemid=242)
15. Ministerio de Salud y Protección Social. DECRETO 1782 DEL 18 DE SEPTIEMBRE DE

- 2014 [Internet]. 19 Septiembre 2014. [cited 2015 Oct 14]. Available from: [https://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=3597:decreto-1782-del-18-de-septiembre-de-2014&catid=144:decretos-medicamentos-&Itemid=200](https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3597:decreto-1782-del-18-de-septiembre-de-2014&catid=144:decretos-medicamentos-&Itemid=200).
16. Simoens S, Verbeken G, Huys I. Biosimilars and market access: A question of comparability and costs? *Target Oncol*. 2012;7(4):227–31.
  17. Strand V, Cronstein B. Biosimilars: How similar? *Intern Med J*. 2014;44(3):218–23.
  18. Crommelin DJA, Shah VP, Klebovich I, McNeil SE, Weinstein V, Flahmann B, et al. The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;76:10–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2015.04.010>
  19. Bocquet F, Paubel P, Fusier I, Cordonnier AL, Sinagra M, Le Pen C. Biosimilar Versus Patented Erythropoietins: Learning from 5 Years of European and Japanese Experience. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13(1):47–59.
  20. Martos Rosa A, Martínez de la Plata JE, Morales Molina JA, Fayet Pérez A, Acosta Robles PJ. Biosimilares, el camino ha comenzado. *Farm Hosp órgano Of expresión científica la Soc Española Farm Hosp* [Internet]. 2015;39(2):114–7. Available from: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5027043&info=resumen&idioma=ENG>
  21. Gascon P. Presently available biosimilars in hematology-oncology - Part II: G-CSF. *Oncologie*. 2011;13(5):213–7.
  22. Calvo B, Zúñiga L. Medicamentos Biotecnológicos: Requisitos Exigidos para el Desarrollo y Aprobación de Biosimilares. *Inf Tecnol*. 2010;21(6):125–32.
  23. Kramer I. Pharmacy and pharmacology of biosimilars. *J endocrinol Invest*. 2008;31(Table 1):479–86.
  24. Lucio SD, Pharm D. Biosimilars : Primer for the Health-System Pharmacist. *Am J Heal Pharm*. 2014;70(22):2004–17.
  25. Castro-ayarza JR, González C, Velásquez-lopera MM, Londoño M, Cárdenas ZB, Castro-ayarza JR. Actualización en biosimilares : una reflexión sobre la reglamentación en Colombia de los medicamentos biológicos y biosimilares. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2015;1:23–9.
  26. Grampp G, Felix T. Pharmacovigilance Considerations for Biosimilars in the USA. *BioDrugs* [Internet]. Springer International Publishing; 2015;29(5):309–21. Available from: "<http://dx.doi.org/10.1007/s40259-015-0137-2>
  27. Ramanan S, Grampp G. Drift, evolution, and divergence in biologics and biosimilars manufacturing. *BioDrugs*. 2014;28(4):363–72.
  28. Locatelli F, Roger S. Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(SUPPL. 5):13–6.
  29. Berkowitz S, Engen J, Mazzeo J, Jones G. Analytical Tools for Characterizing biopharmaceuticals and the Implications for Biosimilars. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;11(October 2010):527–40.
  30. Letelier OV, Vodnizza SI. Biosimilares : ¿ Qué tan similares ? 2014;30(2):52–8.
  31. Machado-Alba JE, Ruiz AF, Machado-Duque ME. Adverse drug reactions associated with the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Panam Salud Publica*. 2014;36(6):396–401.
  32. Poh J, Tam KT. Registration of similar biological products - Singapore's approach. *Biologicals* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;39(5):343–5. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biologicals.2011.06.011>

33. Vermeer NS, Spierings I, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Giezen TJ, Leufkens HG, et al. Traceability of biologicals: present challenges in pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2014;14(1):63–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25369769>
34. Ángel M, Hernández A, Luis J, Ángel M, Ruiz C, Ángel M, et al. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares. 2015;11(5):269–78.
35. Tothfalusi L, Endrenyi L, Chow SC. Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products. *Eur J Heal Econ*. 2014;15(SUPPL. 1):5–12.
36. Gatica Rossi HA. Bioequivalencia, Biosimilares, Biológicos Subsecuentes, Medicamentos Intercambia- bles o Sustituibles, ¿Son lo Mismo? 2014;30(3):119–21.
37. van de Vooren K, Curto A, Garattini L. Biosimilar Versus Generic Drugs: Same But Different? *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13(2):125–7.
38. Li E, Ramanan S, Green L. Pharmacist Substitution of Biological Products: Issues and Considerations. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(7):532–9.
39. Bennett CL, Chen B, Wyatt MD, Schulz RM, Georgantopoulos P, Kessler S, et al. Regulatory and clinical considerations for biosimilar oncology drugs. *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;15(13):e594–605. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70365-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70365-1)
40. Espinosa Morales R, Díaz Borjón A, Barile Fabris LA, Esquivel Valerio JA, Medrano Ramírez G, Arce Salinas CA, et al. Biosimilar Drugs in Mexico: Position of the Mexican College of Rheumatology, 2012. *Reumatol Clínica (English Ed [Internet]*. 2013;9(2):113–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173574313000269>
41. Castañeda-Hernandez G, Szekanecz Z, Mysler E, Azevedo VF, Guzman R, Gutierrez M, et al. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: Innovators, biosimilars, and intended copies. *Jt Bone Spine*. 2014;81(6):471–7.
42. Manrique López SM, Jimenez Barbosa WG. Mercado de Medicamentos Biotecnológicos en el Sistema General de Seguridad Social en Salud. *Cienc Tecnol para la salud Vis y Ocul* [Internet]. 2012;10 (2):59–78. Available from: [http://aprendeenlinea.udea.edu.co/lms/moodle/file.php/319/Lecturas\\_de\\_interes\\_en\\_Financiacion\\_del\\_SGSSS/Sostenibilidad\\_Financiera\\_del\\_SGSSS\\_Fernando\\_Ruiz\\_.pdf](http://aprendeenlinea.udea.edu.co/lms/moodle/file.php/319/Lecturas_de_interes_en_Financiacion_del_SGSSS/Sostenibilidad_Financiera_del_SGSSS_Fernando_Ruiz_.pdf)
43. Ministerio de Salud y Protección social de la República de Colombia. Sobre medicamentos biotecnológicos. 2014;1–5.
44. Baji P, Pentek M, Czirjak L, Szekanecz Z, Nagy G, Gulacsi L, et al. Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: A mixed treatment comparison. *Eur J Heal Econ*. 2014;15(SUPPL. 1).
45. Gascon P. The evolving role of biosimilars in haematology-oncology: a practical perspective. *Ther Adv Hematol* [Internet]. 2015;6(6):267–81. Available from: <http://tah.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/2040620715613715>
46. Gottlieb S. Biosimilars: Policy, clinical, and regulatory considerations. *Am J Heal Pharm*. 2008;65(14 SUPPL. 6):2–9.
47. S IS, S LQ. Intercambiabilidad de medicamentos de origen biológico (biofármacos): Consideraciones acerca de la aprobación de formulaciones biosimilares (biogénicos) en

- Chila. Rev Med Chile. 2006;134:1583–8.
48. Stewart A, Aubrey P, Belsey J. Addressing the health technology assessment of biosimilar pharmaceuticals. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(9):2119–26.
  49. Paul J Declerck SS. A European Perspective on the Market Accessibility of biosimilars. *Biosimilars.* 2012;2:33–40.
  50. DeVries JH, Gough SCL, Kiljanski J, Heinemann L. Biosimilar insulins: a European perspective. *Diabetes Obes Metab [Internet].* 2015;17(5):445–51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4403967&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  51. Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? *NDT Plus [Internet].* 2009;2(Suppl\_1):i27–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461855><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2638545>
  52. Lai Z, Noce A La. Key design considerations on comparative clinical efficacy studies for biosimilars : adalimumab as an example. 2016;1–13.

## ANEXOS

### **Anexo 1. Listado de Artículos de la literatura relacionados con el uso de medicamentos biológicos vs. Biosimilares. (HERRAMIENTAS, APOYO A LA INVESTIGACION, HERRAMIENTAS DE ANALISIS DE IMPACTO, WEB OF SCIENCEN SCIMAGO)**

No.	Nombre del artículo	Revista Fuente	Indexación de la revista	Conclusiones
1	Berkowitz SA, Engen JR, Mazzeo JR, Jones GB. Analytical tools for characterizing biopharmaceuticals and the implications for biosimilars. <i>Nature Reviews Drug Discovery.</i> 2012; 11(7): 527-540.	Nature Reviews Drug Discovery	Cuartil: Q1 SJR: 7,5 Cites per doc: 19,03 Total cites: 6047 H INDEX: 215 ISSN: 14741784, 14741776	Se necesita reunir la mayor evidencia e información disponible para poder tomar las mejores decisiones frente a las nuevas tecnologías, para esto es fundamental el desarrollo de Planes de manejo de riesgo y reunir toda la información que podamos.
2	Casadevall N, Edwards I, Felix T, Graze P, Warnock D. Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges. <i>Expert opinion on biological therapy.</i> 2013; 13(7):1039-47.	Expert opinion on biological therapy	Cuartil: Q1 SJR: 1,16 Cites per doc: 3,63 Total cites: 1625 H INDEX: 60 ISSN: 14712598	El ingreso de los biosimilares como biológicos de menor costo debe considerar cuidadosamente las cuestiones de seguridad, la eficacia y la trazabilidad. Se debe desarrollar un adecuado programa de Farmacovigilancia en el cual se puedan detectar diferencias potenciales en la seguridad señales entre los biosimilares y sus productos de referencia.
3	Crommelin DJ, Shah VP, Klebovich I, McNeil SE, Weinstein V, Flühmann B, et al. The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs. <i>European Journal Of Pharmaceutical Sciences.</i> 2015; 76:10-17.	European Journal of Pharmaceutical Sciences	Cuartil: Q1 SJR: 0,89 Cites per doc: 3,45 Total cites: 2399 H INDEX: 91 ISSN: 09280987, 18790720	Cuando se compara la situación entre biológicos y fármacos complejos no biológicos uno debe reconocer que hay, en principio, elementos comunes importantes entre estos dos grupos de medicamentos. Ambos son complejos, difíciles de caracterizar y el proceso de producción es clave para obtener los atributos del producto reproducibles y posterior de la deseada / definida en el rendimiento vivo.
4	Fazzolare D, Brougher J, (2014). What the patent dance of the biosimilars act means for biosimilars. <i>Commercial Biotechnology.</i> 2014; 20(4): 31–	<i>Commercial Biotechnology</i>	Cuartil: Q4 SJR: 0,21 Cites per doc: 0,27 Total cites: 34 H INDEX: 10	Está claro que una cantidad significativa de los litigios en virtud de la Ley de biosimilares está a punto de producirse, así como los litigios a interpretar la Ley de biosimilares y cómo implementa la FDA los biosimilares Acto.

	36.		ISSN: 1478565X, 14628732	
5	Gascon P. Presently available biosimilars in hematology-oncology: G-CSF. Target Oncol. 2012; 13(5): 213-217.	Oncologie	Cuartil: Q1 SJR: 1,31 Cites per doc: 3,75 Total cites: 370 H INDEXT: 21 ISSN:	Todos los productos han pasado los requisitos reglamentarios para la aprobación, sobre todo en fase I y fase III, con las evaluaciones PD / PK consiguientes y estudios sobre eficacia y seguridad. Sin embargo, como se ha discutido ampliamente, todavía hay algunas preocupaciones para la evaluación a largo plazo de estos productos, en particular, la experiencia limitada en el momento de la aprobación de estos productos en términos de eficacia, seguridad, y la inmunogenicidad. Por esta misma razón, la farmacovigilancia debe ser riguroso y es importante como un problema de salud pública. Directrices permitirán extrapolación de los datos a las indicaciones adicionales, por ejemplo, indicación pediátrica y PBPC en donantes sanos. Mucho trabajo queda por hacer en términos de aclaración con respecto a la sustitución de un biosimilar G-CSF para el producto innovador y, por último, la información debe ser proporcionada a los médicos, farmacéuticos y pacientes para permitir una adecuada toma de decisiones. En última instancia, sólo los ensayos clínicos y la farmacovigilancia post-comercialización efectiva proporcionarán evidencia definitiva de que un biosimilar es comparable con el producto de referencia en términos de eficacia y seguridad.
5	Grampp G, Felix T. Pharmacovigilance Considerations for Biosimilars in the USA. BioDrugs. 2015; 29(5):309-321	BioDrugs	Cuartil: Q2 SJR: 0,71 Cites per doc: 3,04 Total cites: 362 H INDEXT: 51 ISSN: 11738804, 1179190X	A largo plazo, los sistemas de tecnología deben avanzar para facilitar la transferencia de información para identificar el producto esencial en registros médicos del paciente y permitir el acceso interoperable a esta información por los pacientes, médicos y farmacéuticos. Aunque siguen existiendo varias deficiencias, los cambios asociados con la aplicación de la DQSA durante la próxima década proporcionan una oportunidad para tomar ventaja de estas tecnologías.
7	Kay J, Feagan B, Guirguis M, Keystone E, Klein A, Wang J, et al. Health Canada/BIOTECanada Summit on regulatory and clinical topics related to subsequent entry biologics (biosimilars), Ottawa, Canada, 14 May 2012. Biologicals. 2012; 40(6): 517-527.	Biologicals.	Cuartil: Q2 SJR: 0,46 Cites per doc: 1,32 Total cites: 316 H INDEXT: 40 ISSN: 10451056, 10958320	Esta reunión brindó a los actores canadienses la oportunidad de ganar claridad sobre las bases de la ciencia política de orientación de Health Canada en SEBs, y para discutir temas de interés desde su perspectiva.  Aunque Health Canada, EMA, FDA y las agencias de salud en otras jurisdicciones de reglamentación tengan enfoques similares a la evaluación de los biosimilares, existen requisitos y posiciones políticas específicas a Canadá que los interesados canadienses están empezando a apreciar. Se espera que esta brecha de conocimiento seguirá siendo un puente a través de la educación y el intercambio de información entre las partes interesadas canadienses clave y sus homólogos internacionales en curso.
8	Lucio SD, Stevenson JG, Hoffman JM. Biosimilars: Implications for health-system pharmacists. American Journal Of Health-System Pharmacy. 2013, Nov 15; 70(22): 2004-2017	American Journal Of Health-System Pharmacy	Cuartil: Q2 SJR: 0,54 Cites per doc: 3,46 Total cites: 6120 H INDEXT: 130 ISSN: 09310509, 14602385	En los próximos años, los biosimilares presentará oportunidades para que las organizaciones de atención de salud puedan gestionar el crecimiento de los gastos farmacéuticos. Los farmacéuticos pueden jugar un papel clave en la preparación de los sistemas de salud para una rápida expansión proyectada en el uso de los biosimilares y los medicamentos de uso retos políticos asociados.
9	Machado JE, Ruiz AF, Machado ME. Adverse drug reactions associated with the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis Rev panam salud pública. 2014; 36(6): 396-401.	Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health.	Cuartil: Q2 SJR: 0,42 Cites per doc: 0,95 Total cites: 408 H INDEXT: 40 ISSN: 10204989, 16805348	Para el tratamiento de la artritis reumatoide en la cohorte estudiada en la investigación publicada aquí (afiliados al SGSSS de Colombia y tratados a una IPS especializado en reumatología), los fármacos más utilizados son los DMARD, en particular la Cloroquina, Prednisolona Corticosteroides, Leflunomida, Metotrexato y Sulfasalazina, que se asocian con una incidencia ADR de entre 2,5 y 10,1 por 100 años-paciente. Esta incidencia es más baja que la de los efectos adversos en los que recibieron DMARD biológicos como tratamiento, para lo cual la incidencia ADR oscila desde 6,2 hasta 28,8 por 100 pacientes-año.
10	Martos RA, Martínez JE, Morales JA, Fayet A, Acosta, PJ. Biosimilares, el camino ha comenzado. Farmacia Hospitalaria. 2015; 39(2):114-117	Farmacia Hospitalaria	Cuartil: Q3 SJR: 0,2 Cites per doc: 0,45 Total cites: 98 H INDEXT: 18 ISSN: 21718695, 11306343	Actualmente el uso seguro de los Medicamentos Biosimilares está garantizado gracias al marco regulatorio establecido en términos de calidad, criterios preclínicos y clínicos por autoridades reguladoras como la EMA. La intercambiabilidad y sustitución terapéutica de estos medicamentos no deberá hacerse de forma automática y bajo criterios puramente económicos, el beneficio del paciente debe guiar siempre nuestras decisiones.

11	Mazur M, Olek-Hrab K, Karczewski J, Teresiak-Mikołajczak E, Adamski Z. Biosimilars in dermatology. Postepy Dermatol Alergolol. 2015; 32(5): 384-387.	Advances in Dermatology & Allergology / Postepy Dermatologii i Alergologii	Cuartil: Q3 SJR: 0,23 Cites per doc: 0,25 Total cites: 155 H INDEX: 9, ISSN: 1642395X	La etiopatogenia de la psoriasis no ha sido completamente aclarada. Hoy en día, la psoriasis se percibe como una enfermedad multifactorial de origen genético, en el que los trastornos inmunológicos complejos relativos a las modalidades específicas y no específicas de defensa juegan un papel clave.  Nuevas posibilidades de tratamiento para la psoriasis y otras enfermedades inflamatorias utilizando medicamentos biológicos ha dado a los pacientes la oportunidad de alcanzar la remisión en formas graves de la enfermedad. A medida que los nuevos medicamentos, que inicialmente cumplen las preocupaciones, como la seguridad y la eficacia de la terapia
12	Mysler E, Scheinberg M. Biosimilars in rheumatology: a view from Latin America. Clinical Rheumatology. 2012; 1279-1280.	Clinical Rheumatology	Cuartil: Q2 SJR: 0,59 Cites per doc: 1,82 Total cites: 1574 H INDEX: 59 ISSN: 07703198, 14349949	Los Medicamentos Biosimilares son un recurso muy necesario en los países latinoamericanos en los que tenemos una brecha significativa entre los pacientes que tienen y los que no tienen acceso a los medicamentos biológicos. Esa brecha debe y tiene que ser cerrada, pero sin poner en riesgo la misma población que estamos tratando de ayudar.
13	Owens DR, Landgraf W, Schmidt A, Bretzel RG, Kuhlmann MK. The Emergence of Biosimilar Insulin Preparations—A Cause for Concern?. Diabetes Technology & Therapeutics. 2012; 14(11): 989–996.	Diabetes Technology & Therapeutics	Cuartil: Q1 SJR: 1,13 Cites per doc: 2,52 Total cites: 1399 H INDEX: 61 ISSN: 15209156, 15578593	Insulinas biosimilares y análogos de insulina no son copias idénticas de productos innovadores, pero son productos de sus procesos de fabricación, la cría de potenciales desafíos de eficacia y seguridad clínica. Biofarmacéuticos se producen en los sistemas vivos y por lo tanto pueden tener el potencial de inducir respuestas inmunes inapropiadas y potencialmente conducir a la inmunogenicidad, a veces con consecuencias graves. La evidencia actual sugiere que la regulación de insulina y análogos de insulina recombinante biosimilares debe ser reevaluado y armonizado en todo el mundo. Hay en la actualidad no hay tales regulaciones para los biosimilares de análogos de insulina.
14	Pineda C, Caballero CV, De Oliveira MG, Lipszyc PS, Lopez JJ, Mataos MM, et al. Recommendations on how to ensure the safety and effectiveness of biosimilars in Latin America: a point of view. Clinical Rheumatology. 2015; 34(4):635-640.	Clinical Rheumatology	Cuartil: Q2 SJR: 0,59 Cites per doc: 1,82 Total cites: 1574 H INDEX: 59 ISSN: 07703198, 14349949	El grupo discutió los desafíos y las deficiencias actuales en la farmacovigilancia en América Latina, prestando especial atención a los principales problemas asociados con la trazabilidad y la farmacovigilancia de los biosimilares después de su aprobación. Las recomendaciones desarrolladas deberían permitir a los países para documentar con precisión la seguridad y el rendimiento de un biosimilar como las experimentadas por los pacientes en las condiciones de la vida real y tienen un impacto significativo en la implementación exitosa de la farmacovigilancia de los biosimilares en toda la región
15	Ramanan S, Grampp G. Drift, Evolution, and Divergence in Biologics and Biosimilars Manufacturing. Biodrugs. 2014; 28(4): 363-372.	Biodrugs	Cuartil: Q2 SJR: 0,71 Cites per doc: 3,04 Total cites: 362 H INDEX: 51 ISSN: 11738804, 1179190X	Los fabricantes de biosimilares pueden utilizar completamente diferentes procesos de producción que el fabricante del biológico originador y deben, por lo tanto, demostrar a las autoridades reguladoras que " no hay diferencias clínicamente significativas entre el producto biológico y el producto de referencia en cuanto a la seguridad, pureza, y la potencia "
16	Simoens S, Verbeke G, Huys I. Biosimilars and market access: a question of comparability and costs?. Targeted Oncology. 2012; 7(4):227–231	Targeted Oncology	Cuartil: Q2, Q1 SJR: 1,31 Cites per doc: 3,75 Total cites: 370 H INDEX: 21 ISSN: 17762596, 1776260X	Al considerar el uso de los biosimilares, la cuestión del grado de comparabilidad entre un biosimilar y la farmacéutica de referencia debe tenerse en cuenta a efectos de registro, precios y reembolsos, además de la cuestión de los costes. Hasta la fecha, esta cuestión no se ha resuelto.
17	Vermeer NS, Spierings I, Mantel AK, Straus SM, Giezen TJ, Leufkens HG, et al. Traceability of biologicals: present challenges in pharmacovigilance. Expert Opin Drug Saf. 2015; 14(1):63-72	Expert Opinion on Drug Safety	Cuartil: Q2 SJR: 0,85 Cites per doc: 3,1 Total cites: 782 H INDEX: 45 ISSN: 1744764X, 14740338	Con base a la revisión de los sistemas existentes, se concluye que la trazabilidad de los productos biológicos se asegura de forma rutinaria en los registros de farmacia de cada paciente.

