

AGRADECIMIENTOS

La Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA), deja constancia de su agradecimiento por su generosa contribución en la preparación de este documento, a las siguientes personas:

- Dr. Antonio Morris P., Gerente de Asuntos Regulatorios de GlaxoSmithKline. (Chile)
- Dra. Juana Hughes, Directora Regional de Asuntos Regulatorios de Serono. (Uruguay)
- Dr. Marie A. Vodicka, Assistant Vice President Biologics & Biotechnology, PhRMA. (U.S.A.)
- Dr. Juan Carlos López, Director Médico y de Asuntos Regulatorios de la Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación, AFIDRO. (Colombia)
- Dra. Marisela Poot, Directora de Asuntos Regulatorios Latina y Caribe, GlaxoSmithKline. (México)

Expresa además su reconocimiento al aporte efectuado por las Cámaras o Asociaciones afiliadas a FIFARMA, que contribuyeron con valiosos comentarios a enriquecer el documento.

BIOFÁRMACOS: LA POSICIÓN DE FIFARMA¹

El presente documento contiene la posición de las Compañías Farmacéuticas de Investigación, representadas en América Latina por la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA), sobre un tema del presente y del futuro próximo: los biofármacos.

El lector encontrará en estas páginas una visión interesante y actual de las particularidades de los productos biológicos / biotecnológicos. La alta complejidad de los biofármacos deriva de su homologación a las proteínas del organismo humano o de su altísimo grado de similitud con ellas. Al plantearse la posibilidad de tener biosimilares, surge un gran problema para las autoridades regulatorias del mundo y estas deben tomar importantes decisiones. El mundo académico, las autoridades sanitarias de países de alta vigilancia sanitaria y nuestra propia industria farmacéutica de investigación han señalado su posición en el sentido de que los productos biosimilares requieren validar su seguridad y eficacia en forma mucho más rigurosa que las terapias medicamentosas tradicionales. Surgen problemáticas en cuanto a cómo determinar si el producto es similar, así como sobre los tipos y cantidades de información clínica y de vigilancia post-venta que son requeridos. El procedimiento que se sigue para la aprobación de genéricos, derivados de procesos químicos, no es aplicable a los productos derivados de procesos biológicos / biotecnológicos.

Con la finalidad de contribuir, a nivel latinoamericano, a que las Autoridades Regulatorias, el Cuerpo Médico y Farmacéutico y el Sector Académico vinculadas con este tema, tomen la mejor decisión en beneficio de los pacientes que usan medicamentos biológicos / biotecnológicos, nuestra Federación ha decidido dar a conocer su posición sobre la materia basándose en la evaluación que han practicado, o que se encuentran haciendo, las autoridades regulatorias en todo el mundo.

FIFARMA, basándose en la recomendación de OMS y en la posición de las agencias regulatorias de ICH y muchas otras que ya han actualizado su regulación, manifiesta rotundamente que no hay genéricos en biomedicamentos. Los países que quieran habilitar un proceso simplificado de registro, para las moléculas conocidas, deberán basarse en la regulación de EMEA que es la única que existe para ello. Esta regulación debería servir como referencia para las autoridades regulatorias que planifican regular la materia, asunto de la mayor trascendencia. Los requisitos específicos de cada producto deberán definirse con fundamento en cada caso. Hay, sin embargo, otro tópico crítico por resolver que pone en riesgo la salud de la población. El tema de los biogénicos presentes en los mercados de Latinoamérica, y ya aprobados utilizando regulaciones para entidades químicas definidas, se ve agravado pues la región no tiene un sistema de investigación de farmacovigilancia. Lo que hay en algunos países es un requerimiento de reporte que aun no es parte de la cultura de los profesionales de la salud. Sin duda no es posible promover su intercambiabilidad por no disponerse de soporte técnico alguno para hacerlo.

En términos generales, la región latinoamericana aún maneja el tema de los productos de síntesis química sin estudios de bioequivalencia para su intercambiabilidad, pero en el caso de los productos biológicos / biotecnológicos no es solo un tema de eficacia, sino además uno de seguridad. Aun cuando la región regularice la situación de los productos que hoy tiene en el mercado sin respaldo alguno, y queden solamente los que tengan los estudios clínicos propios, deberá reconocerse -como la EMEA sostiene- que no son iguales. Debería reconocerse que los biológicos similares serán productos medicinales no genéricos, por lo que cabría esperar diferencias entre productos biosimilares de distintos fabricantes. Esto es fundamental para la farmacovigilancia en el sentido de que el producto específico administrado al paciente debería estar clara y precisamente identificado.

Nuestra Federación, al hacer público este trabajo, aspira a que sus páginas contribuyan a que el marco regulatorio biológico / biotecnológico latinoamericano otorgue en definitiva suficientes garantías de calidad, seguridad y eficacia a los usuarios de este tipo de medicamentos especiales.

Prof. José Manuel Cousiño
Coordinador Asuntos Regulatorios
FIFARMA

1/ El presente Documento fue aprobado por la Comisión Directiva de FIFARMA en su XXXV Asamblea General Ordinaria llevada a cabo el 2 de mayo de 2006.

BIOFÁRMACOS

➤ **INTRODUCCION**

Un biofármaco es un producto farmacéutico que ha sido elaborado con materiales de partida (materiales a partir de los cuales se fabrica o de los que se extrae el principio activo) de origen biológico, tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos de origen humano o animal y los diseños celulares (sustratos celulares, sean a no recombinantes, incluidas las células primarias); así como de origen biotecnológico que se obtienen a partir de una proteína o ácido nucleico por tecnología DNA recombinante.

Son muy lábiles y por lo general de administración parenteral. Si se tomaran oralmente, se destruirían por los ácidos y enzimas en el estómago antes de alcanzar el torrente sanguíneo. Son termosensibles, y deben almacenarse dentro de rangos de temperatura muy específicos.

Los biofármacos son, por lo general, homólogos a las proteínas humanas, o tienen un alto grado de similitud con las mismas, o son macromoléculas que reaccionan con ellas.

En 1982 Lilly obtuvo la aprobación para el primer producto farmacéutico de proteína recombinante en los Estados Unidos, su insulina recombinante humana, Humulin. Se estima que para 2004 la FDA había otorgado su aprobación para la comercialización de 100 productos biológicos.

Actualmente, los medicamentos biotecnológicos aprobados para su comercialización tratan o ayudan a prevenir: ataques cardíacos, infarto cerebral, esclerosis múltiples, leucemia, hepatitis, artritis reumatoide, cáncer mamario, diabetes, insuficiencia cardíaca, linfoma, cáncer renal, fibrosis quística y otras enfermedades.

La Biotecnología es actualmente la fuente más importante de nuevos medicamentos en la industria farmacéutica. En el 2003 existían 324 medicamentos biotecnológicos bajo desarrollo, que incluyen 154 medicinas para el cáncer, 43 para las enfermedades infecciosas, 26 para las enfermedades autoinmunes y 17 para AIDS/HIV y condiciones relacionadas, reafirmando este concepto. Se estima que en el año 2012 los medicamentos biotecnológicos representarán el 12% del total de las ventas mundiales de medicamentos de prescripción.

➤ **CARACTERÍSTICAS DE LOS PRODUCTOS CON BASE EN PROTEÍNAS**

Los productos con base en proteínas son más complejos y más lábiles que gran parte de los medicamentos compuestos de pequeñas moléculas. En comparación con estas pequeñas moléculas, que constituyen el principio activo principal de los medicamentos sintetizados químicamente, las proteínas tienen, la mayoría de las

veces, un peso molecular mucho más alto y una complejidad estructural mayor. Las proteínas pueden ser modificadas por los carbohidratos (en un proceso denominado glucosilación) y por otro tipo de elementos. Además, los productos en base a proteína pueden ser mezclas de muchas especies moleculares que tienen perfiles de impureza únicos, que invariablemente dependen del proceso de manufactura.

Por otra parte, la respuesta de estos productos depende de los materiales con los que se haya comenzado su producción. Los productos en base a proteínas generalmente son producidos por organismos vivos, que inherentemente son variables. Cualquier cambio en el proceso de manufactura, por menor que sea, conlleva a cambios en el producto que pueden no ser detectables por la tecnología actual.

Para asegurar la consistencia en las características de los productos finales, y los perfiles de seguridad y eficacia, la fuente del material, los procesos de manufactura, la formulación y las condiciones de almacenaje deben ser cuidadosamente seguidas y controladas, cumpliendo las exigencias GMP específicas para los productos biotecnológicos.

Otro elemento distintivo de los productos en base a proteínas es que en la mayoría de los casos son difíciles de caracterizar. La proteína más básica y simple es compleja en sí misma, y hay estructuras moleculares de las proteínas que no pueden ser diferenciadas con la tecnología disponible hoy en día. Pueden ocurrir cambios significativos en un producto a través de la más modesta de las alteraciones en el proceso de manufactura, no detectados en la calidad pero sí en el sistema inmunológico de algunos individuos. Más aún, lo más probable es que los avances en nuestra habilidad para caracterizar las proteínas a través de estudios analíticos revele un nuevo nivel de heterogeneidad y complejidad en los productos en base a proteínas aprobados.

Los productos medicinales biológicos suelen ser más difíciles de caracterizar que los productos medicinales derivados de procesos químicos. Además, existe un espectro de complejidad molecular entre los diversos productos (ADN recombinante, productos derivados de la sangre o el plasma, inmunológicos, terapia génica o celular, etc.). Amén de esto, parámetros como la estructura tridimensional, la cantidad de variantes ácido-base o modificaciones posteriores a la traslación como el perfil de glicosilación, pueden resultar alteradas en grado significativo por cambios que en principio se pueden considerar 'menores' en el proceso de manufactura. De tal suerte que el perfil de seguridad/eficacia de estos productos depende en alto grado de la solidez y la vigilancia de los aspectos de calidad con requerimientos GMP, que como ya se dijo, son específicos para esta industria.

En consecuencia:

- El desarrollo del genérico estándar (la demostración de bioequivalencia con un producto medicinal de referencia por medio de los estudios de biodisponibilidad apropiados) se debe aplicar a productos medicinales derivados de procesos químicos. Debido a la complejidad que revisten los productos derivados de procesos biológicos / biotecnológicos, desde el punto de vista científico un proceso de registro abreviado sin datos propios de seguridad y eficacia, no es adecuado para estos productos. Entonces se tendrá que adoptar el desarrollo 'biosimilar', basado en un conjunto distinto de criterios para establecer cuáles son los estudios clínicos necesarios.
- Los requisitos específicos para demostrar seguridad y eficacia son diferentes para cada clase de productos. En consecuencia, el dossier de datos no clínicos / clínicos se determina caso por caso, para aquellas situaciones en las cuales no se ha definido un lineamiento específico para la clase de productos.
- Debe reconocerse que, por definición, los productos medicinales biológicos similares no son productos medicinales genéricos, porque puede esperarse que haya diferencias sutiles entre los productos biosimilares de diferentes fabricantes o comparadas con productos de referencia, lo cual no puede evaluarse. Por tanto, con el fin de respaldar el monitoreo de farmacovigilancia, se debe identificar con toda claridad el producto específico que se le da al paciente.

En este contexto cabe preguntarse, tomando en consideración los aspectos químicos, de manufactura y de control de calidad:

- ✚ ¿Qué tan importantes son las comparaciones en las distintas etapas del proceso?
- ✚ ¿Son relevantes las comparaciones si se realizan sólo a nivel del producto farmacéutico final?
- ✚ ¿Cuáles son las consecuencias en la terapia de los productos farmacéuticos biológicos similares?

A continuación (tabla1) se presentan varios estudios de casos que consideran la composición, manufactura y control.

TABLA 1

CASOS	CONCLUSION
Dependencia de expresión en el medio de cultivo de células	Incluso dentro de la misma línea celular productora, la expresión específica de una proteína recombinante puede variar de acuerdo a los materiales clave en el medio de cultivo de las células
Los controles en proceso pueden ser más apropiados que el análisis de la sustancia medicamentosa para detectar componentes que son difíciles de medir a niveles muy bajos	Los criterios en el proceso pueden formar parte de la definición de los atributos del producto y pueden ser usados para asegurar la consistencia del producto
Efecto de los tiempos de espera sobre la generación de impurezas relacionadas con el producto	Diferencias finas en un proceso, como lo es un paso de espera durante la realización de un proceso, pueden afectar sutilmente los atributos del producto
La extensa experiencia en el desarrollo del proceso en la escala piloto puede ser útil para apoyar los datos limitados de la escala comercial en el momento de solicitar una autorización para comercialización	Sin una gran cantidad de datos sobre el desarrollo del proceso, a menudo es difícil determinar los criterios de consistencia en un número limitado de lotes fabricados a la escala comercial pretendida
Ejemplo relacionado con las condiciones del cultivo de células	Cambios en las condiciones del cultivo de las células pueden afectar significativamente los niveles de especies o impurezas relacionadas con el producto así como características de la proteína desde la perspectiva del procesamiento post-traducción
Ejemplo relacionado con las impurezas medidas en diferentes etapas de la purificación – Retos analíticos	Sin un conocimiento a fondo de las depuraciones obtenidas con el nuevo proceso de purificación, el productor no estará en posición de sacar conclusiones sobre la relación entre el biosimilar propuesto y el producto de referencia
Ejemplo relacionado con ensayos y procedimientos usados para determinar proteínas residuales de la célula huésped en la sustancia medicamentosa	Atributos del producto tales como proteína residual de la célula huésped, a menudo dependen del procedimiento analítico. De tal manera, las comparaciones sólo son válidas si se aplica la misma metodología a los dos grupos de muestras.
Ejemplo relacionado con datos presentados para justificar especificaciones	Las especificaciones del biosimilar propuesto y el producto de referencia pueden no ser las mismas

Dr. Chris Holloway .ERA Consulting Group

De estos ejemplos se puede concluir que:

-  Hay casos prácticos, algunos de los cuales se han presentado aquí, para demostrar que puede haber problemas reales, diversos y complejos asociados con los productos de biotecnología y biológicos.

- ✚ Dichos problemas por lo general no pueden ser identificados o resueltos basándose únicamente en consideraciones de composición, manufactura y control (especialmente en ausencia de pruebas “en proceso” como parte de un ejercicio de comparabilidad, de conformidad con ICH Q5E).
- ✚ Se requieren estudios clínicos para establecer la eficacia y seguridad de todos los productos farmacéuticos biológicos, incluso si afirman ser ‘similares’ desde la perspectiva de la composición, manufactura y control.
- ✚ Con las guías que están surgiendo en la Comunidad Europea, se aborda el tema en forma práctica, pero cautelosa, para el desarrollo de productos farmacéuticos biológicos ‘similares’

➤ CONSIDERACIONES CLINICAS

La ciencia y la tecnología han avanzado enormemente en el cambio de enfoques y exigencias de los estudios y pruebas clínicas y no-clínicas en general. Sin embargo, en el campo de los biofármacos las exigencias y necesidades para los biosimilares, permanecen aún limitadas.

Para un medicamento de síntesis química, compuesto de una pequeña molécula, puede ser suficiente un estudio de bioequivalencia que involucre un número pequeño de sujetos para demostrar “igualdad” de éste. Pero para un producto biotecnológico y biológico complejo, es decir, un biofármaco, se requiere mucho más que eso. Para establecer con un nivel de certeza razonable que las diferencias de los procesos de producción entre el producto original y el similar, no afectarán la seguridad y/o eficacia del producto para los pacientes, no es suficiente tener sólo la experiencia en la elaboración de dicho producto sino que se requieren de controles durante el proceso, estudios de toxicidad, farmacocinética in vivo, estudios de farmacodinámica y fundamentalmente estudios de inmunogenicidad y los otros estudios clínicos de seguridad y eficacia que en cada caso sean necesarios.

Los métodos analíticos actuales no pueden predecir totalmente la actividad biológica y no se puede asumir que un biosimilar tendrá el mismo perfil de inmunogenicidad del producto innovador. La alteración de un solo aminoácido, un radical, un enlace, una fracción de la macromolécula, etc, tiene el potencial para afectar significativamente la función, la farmacocinética, la farmacodinamia, inmunogenicidad y actividad de los productos de origen biológico/tecnológico.

La inmunogenicidad relativa sólo puede evaluarse totalmente realizando estudios clínicos extensos. Un producto biotecnológico o biológico complejo, es el resultante de un proceso de manufactura en particular, con estrictas exigencias GMP, específicas para esta industria, cuyo proceso incluye:

- ✚ Aislamiento y purificación del principio activo de un grupo selecto de células.
- ✚ Desarrollo y validación de un proceso de manufactura con consistencia en su estructura, pureza y potencia.

- ✚ Análisis del producto, para probar eficacia y seguridad realizando estudios clínicos con resultados estadística y clínicamente significativos.

El fabricante de un biosimilar, debe conducir estas pruebas separadamente y entregar a los entes regulatorios los datos de los estudios clínicos demostrando la seguridad y eficacia de ese producto con un proceso de manufactura en particular.

En la tabla 2 se muestran estudios de casos clínicos de relevancia para los productos farmacéuticos biológicos con cambios en el proceso realizados por un mismo fabricante y que tiene como propósito:

- ✚ Ilustrar cómo pueden surgir efectos inesperados con productos derivados de biotecnología sin diferencias analíticas obvias
- ✚ Ilustrar la importancia de estudios clínicos y no clínicos adecuados para el sustento de productos, incluso de aquellos que son “sustancias conocidas”
- ✚ Controlar y evaluar las consecuencias y conclusiones para los “productos farmacéuticos biológicos similares”

TABLA 2

CASOS CLINICOS	CONCLUSIÓN
Triptofano y Síndrome de eosinofilia - mialgia (SEM) -Cambio en la cepa de producción -Modificación del proceso de purificación -Impurezas no reconocidas causaron SEM > 1,300 casos, por lo menos 38 muertes	-El cambio en un proceso biológico, incluso en una pequeña molécula, puede producir problemas inesperados -El perfil de impurezas es altamente dependiente de la línea celular productora y del proceso
Inmunogenicidad de la trombopoyetina - rHuMGDF pegilada -Altamente inmunogénica -Desarrollo de trombocitopenia persistente -Abandono del programa de desarrollo	-Importancia de proceder con cautela -Potencial para inmunogenicidad
Inmunogenicidad del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos -No inmunogénico en pacientes inmunosuprimidos -En pacientes no inmunosuprimidos, un producto produjo anticuerpos contra GM-CSF, el otro contra HCP	-La inmunogenicidad puede no ser aparente en todas las indicaciones y en todas las poblaciones -La inmunogenicidad no se puede predecir a partir de consideraciones de composición, manufactura y control
Aplasia pura de células rojas asociada con eritropoyetina recombinante humana -Cambio en formulación -APCR asociada con la aparición de anticuerpos neutralizantes contra EPO -Causa probable = filtraciones por tapón no recubierto	Luego de una exhaustiva y larga investigación se llegó a encontrar que ciertos pacientes presentaban un problema asociado a la medicación. -Factores inesperados influyen sobre la inmunogenicidad y no pueden ser previstos -Se deben diseñar estudios clínicos para eliminar la posibilidad de inmunogenicidad grave/inesperada

➤ INMUNOGENICIDAD

La Inmunogenicidad se refiere al proceso, mediante el cual, el cuerpo humano se encarga de generar una respuesta a la introducción de una proteína u otra sustancia extraña. La respuesta humana a una sustancia extraña es típicamente producir anticuerpos que se ligan a las proteínas extrañas, desactivándolas y formando un complejo antígeno-anticuerpo, que puede llevar a serias complicaciones y efectos adversos

La Inmunogenicidad representa la preocupación actual de seguridad más importante relacionada con los productos biológicos no-vacunas. Principalmente, se asume que es imposible de caracterizar, en ausencia de pruebas clínicas en humanos. Inmunogenicidad sigue siendo el factor principal para el fracaso de medicamentos en pruebas pre-clínicas, y el impacto de los pequeños cambios en la conformación de la estructura de una proteína parece ser difícil, o imposible de predecir con la tecnología actualmente disponible.

Los problemas de Inmunogenicidad son quizás las razones más convincentes para la imposición de pruebas clínicas humanas en los biosimilares

Factores que afectan la inmunogenicidad

Los factores que afectan la inmunogenicidad pueden estar relacionados con el producto y son:

- ✚ Secuencia de Aminoácidos
- ✚ Glicosilación
- ✚ Pureza (material celular patrón)
- ✚ Excipientes
- ✚ Estabilidad

Los problemas también se pueden deber a la sustancia activa o a la formulación:

- ✚ Dosis y vía de administración
- ✚ Vía (sc > i.v.)
- ✚ Dosis, e intervalo entre dosis
- ✚ Sistema Inmune del Huésped
- ✚ Almacenamiento

La Inmunogenicidad puede ser diferente en diferentes poblaciones e indicaciones.

Consideraciones para la evaluación de la Inmunogenicidad:

- ✚ Ensayos

- ✚ Sensibilidad
- ✚ Detección de anticuerpos neutralizadores
- ✚ Correlación de resultados clínicos
- ✚ Caracterización de anticuerpos
- ✚ Condición inmunológica de los pacientes
- ✚ Relación de los resultados clínicos con
 - Cambios en la farmacocinética
 - Hipersensibilidad/anafilaxia
 - Autoinmunidad

➤ CONCLUSIONES

Dado que un productor de un biosimilar no puede replicar jamás con exactitud el proceso del productor del producto farmacéutico biológico/biotecnológico innovador, y porque las diferencias en estos procesos pueden resultar en cambios en el producto y sus efectos clínicos, la similaridad es más difícil de establecer por sus componentes bioactivos en productos biológicos/biotecnológicos en comparación con los productos obtenidos por síntesis química:

- ✚ Los productos desarrollados como “productos farmacéuticos biológicos similares” por derecho propio requieren una minuciosa documentación de calidad. Dichos productos requieren apoyo continuo de Investigación y Desarrollo desde la perspectiva de fabricación, caracterización y control.
- ✚ La “similitud” no puede establecerse basándose sólo en datos analíticos. La complejidad de los productos farmacéuticos de origen biológico/biotecnológicos es tal, que hay factores que afectan la eficacia y/o seguridad y no pueden ser detectados analíticamente.
- ✚ Es esencial una rigurosa prueba de eficacia y seguridad clínica con estudios clínicos diseñados adecuadamente. Dicha prueba debe ser establecida en estudios clínicos controlados bajo condiciones definidas, y no se puede inferir de datos derivados del mercado.

➤ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

En el “**Manual para las Autoridades Reguladoras de Medicamentos**”, en la parte de la evaluación genérica, la OMS excluye los Medicamentos Biotecnológicos, debido a la complejidad de aplicar el concepto de la intercambiabilidad a estos productos.

“Con algunas clases de producto, incluyendo -más evidentemente- las formulaciones parenterales de compuestos muy solubles en agua, la

intercambiabilidad está adecuadamente segura por la aplicación de buena práctica de manufactura y evidencia de conformidad con las especificaciones de farmacopeas pertinentes. ***Para otras clases de producto, incluyendo muchos biológicos como las vacunas, el suero animal, los productos derivados de sangre humana y plasma, y productos fabricados por biotecnología, el concepto de la intercambiabilidad tiene consideraciones complejas que no se registran en este documento, y estos productos se excluyen por consiguiente de esta consideración.***

Sin embargo, para los productos farmacéuticos nominalmente equivalentes (incluyendo más presentaciones de medicamentos orales sólidas), una demostración de equivalencia terapéutica puede y debe llevarse a cabo, y tales antecedentes deben ser incluidos en la documentación para solicitar la autorización de comercialización."

Con este documento la OMS, ya en el año 1998, entrega un mensaje en orden de promover la normativa correspondiente para abordar el tema de registro de los biosimilares, en consideración a que su intercambiabilidad no puede ser avalada por las mismas exigencias de equivalencia terapéutica aplicable a genéricos tradicionales.

LA POSICIÓN DE LAS AGENCIAS REGULATORIAS RESPECTO A LA PRODUCCIÓN DE PRODUCTOS SIMILARES DE LOS BIOFÁRMACOS

➤ TERMINOLOGÍA

- ✚ Productos Medicinales Biológicos Similares
 - Es el término oficial en Europa
 - A menudo se abrevia como 'productos biosimilares'
- ✚ Biológicos de continuación (follow-on)
 - Es el término usado actualmente en los EUA
 - En ocasiones se denominan 'proteínas de continuación'

Las autoridades de los EUA y la UE concuerdan en que la palabra 'genérico' no debe ser usada en este contexto, dado que los productos medicinales biológicos no pueden ser evaluados o regulados como los medicamentos genéricos.

- Comparabilidad

La Comparabilidad es un término técnico utilizado en el contexto regulatorio para significar Comparabilidad tal como está definida bajo ICH Q5E, Comparabilidad de Productos Biotecnológicos o Biológicos Sujetos a Cambios en su Proceso de Manufactura, que se refiere únicamente a cambios que se producen dentro de un proceso de manufactura dado y excluye a los productos biosimilares.

En sus lineamientos sobre biosimilares la EMEA emplea la frase "ejercicio de comparabilidad para determinar biosimilitud", pero establece una diferenciación explícita entre este ejercicio y el Protocolo de Comparabilidad para cambios efectuados por un productor particular en sus propios productos y procesos. Estos términos se diferencian tanto en el contexto científico como en el contexto regulatorio.

➤ CONSIDERACIONES

La FDA de los EUA, la EMEA de la UE y muchas otras autoridades regulatorias en Latinoamérica y el resto del mundo, están de acuerdo en que los productos farmacéuticos biológicos (biológicos que incluyen productos de tecnología de DNA recombinante y biotecnológicos) no pueden ser evaluados y regulados como los medicamentos genéricos.

La complejidad de estos productos significa que la calidad, semejanza y/o comparabilidad no pueden ser aseguradas sólo por medios analíticos.

Imponderables en el proceso de producción de productos biológicos pueden causar efectos inesperados, tales como inmunogenicidad. Por esta razón, estos productos deben ser probados en estudios clínicos comparativos de seguridad y eficacia, con seguimiento a través de programas de farmacovigilancia intensivos.

Existe consenso en la comunidad internacional en que los productos similares de los biofármacos (biosimilares) no tienen necesariamente el mismo perfil de seguridad y eficacia que los biofármacos originales. Las principales razones que se esbozan para esta aseveración son la complejidad de la molécula, tanto por las características del principio activo en sí, como por lo heterogéneo de los productos biológicos, los cambios derivados de procesos de producción distintos y otras variaciones de las cuales no se saben las razones pues no contamos con la tecnología apropiada para comprenderlas.

Ante tan complejo tema, las agencias regulatorias internacionales han buscado orientar y reglamentar procedimientos especialmente diseñados para los biofármacos. Sus posiciones se esbozan a continuación:

ESTADOS UNIDOS

En los Estados Unidos existen problemáticas regulatorias y legales complejas (incluso asociadas con la propiedad intelectual) adicionales a las problemáticas científicas que se describen en otras secciones del presente documento. Tomando en consideración la compleja situación regulatoria y legislativa, la introducción de los Biológicos de Continuación, no tiene una fecha clara prevista.

➤ AGENCIA NORTEAMERICANA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS (FDA)

La "Guía de la FDA Acerca de la Demostración de Comparabilidad de Productos Biológicos Humanos, Incluyendo los Productos Terapéuticos Biotecnológicos (Abril 1996)", describe los pasos que los fabricantes pueden realizar y que la FDA puede evaluar, para permitirles a los fabricantes hacer los cambios industriales en su propio producto sin realizar los estudios clínicos adicionales para demostrar seguridad y eficacia.

En el documento de 1996, la FDA reconoció que los cambios en el proceso de fabricación, equipo o medios podrían producir cambios en el propio producto biológico y a veces podrían requerir estudios clínicos adicionales para demostrar la seguridad del producto, la identidad, pureza y potencia.

La FDA también afirmó que, históricamente, los productos biológicos han sido mezclas complejas de especies moleculares que eran difíciles de caracterizar, a diferencia de las entidades individuales. En algunos casos, la parte activa específica no podría identificarse, o bien esa parte activa existió en un entorno con otros componentes que tenían el potencial para afectar muchas de sus

características. En otros casos, la fuente de los materiales tenía el potencial de transmitir agentes infecciosos. Debido a la capacidad limitada para caracterizar la identidad y estructura y medir la actividad de los componentes clínicamente activos, un producto biológico se definió a menudo por su proceso de fabricación.

Existen tres razones por las cuales las copias de los biofármacos representan un desafío en términos de asegurar su perfil de seguridad y eficacia:

- ✚ Los métodos analíticos actuales no pueden predecir en su totalidad las propiedades biológicas de los biofármacos.
- ✚ El sistema inmune puede detectar alteraciones en los productos que son indetectables para los métodos analíticos.
- ✚ La inmunogenicidad de los biofármacos puede tener serias consecuencias clínicas.

En Febrero de 2005 el organismo llamó a una consulta pública acerca del sustento científico para evaluar la capacidad de las copias de los biofármacos. Esta discusión se retomó en febrero de 2006.

Otro de los desafíos que enfrenta la FDA es determinar si las leyes que rigen sus actuaciones – el Federal Food, Drug and Cosmetic Act y el Public Health Service Act – pueden ser usadas para autorizar la comercialización de Biológicos de Continuación.

✚ Regulación de biológicos

- El Acta Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de los EUA (FD&C Act) define a los medicamentos de acuerdo con su uso pretendido
 - Algunos productos de biotecnología (p. Ej. insulina y hormona de crecimiento) están regulados bajo el Acta de FD&C
 - Las vías “abreviada” o “genérica” se encuentran disponibles bajo el Acta FD&C únicamente para productos innovadores
 - Aún no se ha decidido de manera definitiva si los productos de biotecnología pueden ser aprobados mediante procedimientos abreviados, p. j. Sección 505(b)(2) o 505(j)
- El Acta del Servicio de Salud Pública (Acta PHS) es aplicable para los productos biológicos
 - La mayoría de los productos de biotecnología (p. Ej. interferones, citocinas, monoclonales) están regulados bajo el Acta PHS
 - La mayoría de los productos biológicos requieren de licencia bajo Solicitudes de Licencia Biológica (BLA) según la Sección 351 del Acta PHS

- Los procedimientos abreviados no se encuentran actualmente disponibles bajo el Acta PHS

COMUNIDAD EUROPEA

Los productos biosimilares estarán disponibles mucho antes en la Unión Europea que en los Estados Unidos debido a que la UE ha puesto en vigencia una ley que autoriza las medicinas biosimilares, y la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA) ha emitido una guía general en el marco de dicha ley. La EMA también ha publicado un conjunto de proyectos de lineamientos para la aprobación de biosimilares (descriptas más adelante), que probablemente entrarán en vigor en 2006. De esta manera, la Unión Europea pronto contará con un marco legal y regulatorio para la aprobación de productos biosimilares.

➤ AGENCIA EUROPEA PARA LA EVALUACIÓN DE PRODUCTOS MÉDICOS (EMA)

Durante 2005, la EMA dio a conocer una serie de nuevos proyectos de lineamiento para establecer los estándares científicos destinados a la aprobación de biosimilares y para ayudar a las compañías productoras de biosimilares en la preparación de la documentación necesaria para que estos productos sean aprobados. Estos lineamientos son distintos de los lineamientos anteriores sobre Comparabilidad de productos medicinales que contienen derivados biotecnológicos de proteínas [CPMP/ICH/5721/03 (ICH Q5E)]. Aquellos Lineamientos de Comparabilidad, basados en ICH Q5E, fueron redactados para asegurar la comparabilidad de productos fabricados por un productor específico antes y después de efectuar cambios en el proceso. Explícitamente, excluyen la aplicación de estos lineamientos a productos fabricados por productores distintos, o a biosimilares. El proyecto de Lineamientos publicado más recientemente (2004-2005) está referido a Productos Medicinales Biológicos Similares, los cuales son fabricados por distintos productores y para los cuales el solicitante busca aprobación, sobre la base de una comparación con un producto que ya haya sido aprobado.

Uno de los Lineamientos emitidos recientemente por la EMA ha sido publicado en forma final, EMA/CHMP/437/04. Este Lineamiento ofrece una perspectiva y enfoque general a seguir para las aprobaciones de biosimilares. En este Lineamiento, la EMA estableció que los biosimilares, a diferencia de los farmacéuticos genéricos tradicionales, requerirán de la presentación de información clínica y no-clínica adicional. Estos datos deberán presentarse en forma complementaria al conjunto completo de calidad requerido para el producto biosimilar. El elemento crítico para la aprobación del biosimilar serán los "ejercicios de comparabilidad para establecer biosimilaridad" a través de los cuales la compañía que presenta el producto farmacéutico pruebe que su medicamento es "similar" al producto original. Es importante señalar que aunque la EMA ha utilizado el término "ejercicio de comparabilidad" para establecer la biosimilaridad, el criterio a utilizar y las comparaciones a efectuarse son distintos a las de la "Comparabilidad" descrita en ICH Q5E y en CPMP/ICH/5721/03.

Debido a la complejidad de los productos proteicos medicinales, tal como ha sido descrito previamente en este documento, mostrar "comparabilidad" o "similitud" entre productos proteicos representa un desafío mucho mayor que el de la sola demostración de bioequivalencia para una versión genérica de un medicamento de síntesis química. A fin de abordar esta complejidad, la EMEA ha preparado Lineamientos adicionales que aún están en etapa de borrador. Éstos incluyen un Lineamiento sobre asuntos relativos a la calidad y otro sobre temas clínicos y no-clínicos. Además, hay cuatro Anexos Clínicos/No-Clínicos específicos para cuatro clases de productos: insulina humana recombinante, factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), eritropoyetina y hormona de crecimiento, a fin de ofrecer mayores detalles sobre el tipo de datos que son requeridos. Tras un Taller celebrado en diciembre de 2005 a fin de recabar comentarios públicos adicionales sobre estos Lineamientos, la EMEA probablemente difundirá un nuevo Proyecto de Lineamiento dirigido a abordar de manera más plena los temas relacionados con la inmunogenicidad.

Resumen de los Lineamientos y Anexos de la EMEA sobre Productos Medicinales Biológicos Similares

- EMEA CHMP/437/04. 30 Octubre de 2005
 - Lineamientos sobre Productos Medicinales Biológicos Similares
 - Estatus: Vigente
 - Propósito:
 - Introduce el concepto de productos medicinales biológicos similares y ofrece una descripción general del proceso para su aprobación
 - Marca los principios básicos a ser aplicados
 - Proporciona a los solicitantes una 'guía del usuario' que muestra dónde encontrar los otros lineamientos relevantes

- EMEA/CHMP/BWP/49348/2005
 - Lineamiento sobre Comparabilidad de Productos Medicinales Biológicos que contienen proteínas derivadas de biotecnología como sustancia activa: aspectos de calidad
 - Estatus:
Borrador – fecha límite para comentarios: 30 de junio de 2005
 - Propósito:
 - Aspectos relacionados con la demostración de comparabilidad/biosimilitud
 - Notas sobre productos medicinales de referencia

- Consideraciones analíticas, etc.
- EMEA/CHMP/42832/2005 (Mayo de 2005)
 - Guía sobre Comparabilidad de Productos Medicinales Biológicos que contienen proteínas derivadas de biotecnología como sustancia activa: aspectos clínicos y no clínicos
 - Estatus:
Borrador – fecha límite para comentarios: octubre de 2005
 - Propósito:
 - Guía general sobre requisitos de datos no clínicos
 - Guía general sobre requisitos de estudios clínicos
 - Requisitos de seguridad clínica y farmacovigilancia
 - Discusión sobre inmunogenicidad
- EMEA/CHMP/32775/2005 (Mayo de 2005)
 - Guía sobre Productos Medicinales Biológicos Similares que contienen Insulina Humana Recombinante.
 - Estatus:
Borrador – fecha límite para comentarios, octubre de 2005
 - Propósito:
 - Guía general sobre requisitos de datos no clínicos
 - Guía general sobre requisitos de estudios clínicos
 - Requisitos de seguridad clínica y farmacovigilancia
 - Discusión sobre inmunogenicidad
- EMEA/CHMP/94528/2005 (Mayo de 2005)
 - Guía sobre Productos Medicinales Biológicos Similares que contienen Hormona de Crecimiento (Somatropina).
 - Estatus:
Borrador – fecha límite para comentarios, Octubre de 2005
 - Propósito:
 - Guía general sobre requisitos de datos no clínicos
 - Guía general sobre requisitos de estudios clínicos
 - Requisitos de seguridad clínica y farmacovigilancia
 - Discusión sobre inmunogenicidad
- EMEA/CHMP/31329/2005 (Junio de 2005)
 - Guía sobre Productos Medicinales Biológicos Similares que contienen factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante (**G-CSF**)

- Estatus:
Borrador – fecha límite para comentarios, Octubre de 2005
- Propósito:
 - Guía general sobre requisitos de datos no clínicos
 - Guía general sobre requisitos de estudios clínicos
 - Requisitos de seguridad clínica y farmacovigilancia
 - Discusión sobre inmunogenicidad

EMEA/CHMP/94526/2005 (Junio de 2005)

- Guía sobre Productos Medicinales Similares que contienen Eritropoyetina Recombinante
- Estatus:
Borrador – fecha límite para comentarios, Octubre de 2005
- Propósito:
 - Guía general sobre requisitos de datos no clínicos
 - Guía general sobre requisitos de estudios clínicos
 - Requisitos de seguridad clínica y farmacovigilancia
 - Discusión sobre inmunogenicidad

En base a todo este proceso y la documentación resultante, se pueden extraer algunas conclusiones relevantes de las guías de la Unión Europea sobre “productos medicinales biológicos similares”

1. Se requiere la información completa de la parte química, fabricación y control de calidad del producto biosimilar (al igual que un producto innovador)
 - Información altamente detallada sobre fabricación, validación del proceso, caracterización, prueba de liberación, estabilidad, etc.
2. Se requieren extensos estudios de comparabilidad entre los productos farmacéuticos 'biosimilares' y los de 'referencia'
 - El grado al cual se puede probar la comparabilidad determina la cantidad de trabajo clínico y no clínico requerido
3. Por lo general, el programa no-clínico puede ser abreviado, pero se requieren algunos estudios
 - Énfasis en estudios para demostrar que no haya 'sorpresas' usando modelos animales apropiados
4. Se requieren ensayos clínicos para demostrar la eficacia y seguridad del producto “biosimilar”
 - La extensión de dichos estudios se determina caso por caso, pero probablemente incluirán por lo menos varios cientos de pacientes

5. Generalmente cada nueva indicación tiene que ser investigada separadamente
 - Se tienen que realizar estudios sobre cada indicación, a menos que se justifique otra cosa; generalmente se requieren estudios separados cuando la etiología de la enfermedad, el estado de los pacientes, el esquema de dosificación, etc. difieren de otras indicaciones
6. Los estudios clínicos deben ocuparse del problema de inmunogenicidad
 - Esto requiere métodos analíticos sofisticados para detectar anticuerpos neutralizantes o no neutralizantes.
 - Se requerirá probablemente estudios de inmunogenicidad tanto antes del marketing como después de él.
7. Es poco probable que los ensayos clínicos revelen reacciones adversas de escasa frecuencia
 - Por esa razón, se requerirá que los productores de 'productos farmacéuticos biológicos similares' presenten e implementen extensas actividades de farmacovigilancia y un compromiso post-marketing
8. Se considera la posibilidad de rastreo como un problema importante
 - El uso de un producto particular con diferentes fuentes de origen, si no tiene nombre asignado ni rótulos para distinguirlo, puede hacer difícil el asignar un 'problema' a algún producto específico y permitir así su tratamiento.
9. Ciclo de vida del producto
 - Los productores de 'productos farmacéuticos biológicos similares' necesitan estar concientes de desarrollos adicionales con dichos productos, por lo que es poco probable que una situación 'estática' tenga éxito.

➤ CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN (ICH)

En diciembre de 2003 este organismo dio a conocer ciertas consideraciones sobre la comparabilidad de productos biotecnológicos y biológicos fabricados para un productor que hace cambios a su propio producto y proceso, **ICH Q5E**: comparabilidad de Productos Biológicos/Biotecnológicos sujetos a cambios en su proceso de fabricación, noviembre de 2004. En ellas, resalta la importancia de que el fabricante de estos productos comprenda las limitantes al establecer correlación entre calidad, seguridad y eficacia al comparar una molécula obtenida por dos procesos distintos y la necesidad de contar siempre con los estudios clínicos y preclínicos para demostrarlo.

LATINOAMERICA

➤ BRASIL

ANVISA (*Agência Nacional de Vigilância Sanitária*) tiene una regulación específica para los productos biológicos y excluye la aplicación de homólogos para estos productos (Resol. RDC 135, Octubre 05).

RESOLUCIÓN-RDC N° 135

IV - Medicamentos que não serão aceitos como genéricos Não serão admitidos, para fim de registro de medicamento genérico:

1. medicamentos isentos de registro, de acordo com o art. 23 da Lei 6.360, de 23/9/75;
2. soluções parenterais de pequeno volume (sppv) e soluções parenterais de grande volume (spgv) unitárias, isentas de fármacos, tais como água para injeção, soluções de glicose, cloreto de sódio, demais compostos eletrolíticos ou açúcares;
3. produtos biológicos, imunoterápicos, derivados do plasma e sangue humano;
4. produtos obtidos por biotecnologia, excetuando-se os antibióticos, fungicidas e outros, a critério da Anvisa;

40.3.2. - No prazo máximo de 02 (dois) anos a partir da data de publicação deste Regulamento, os detentores do Registro dos Produtos Biológicos devem apresentar à ANVISA a documentação referente aos Estudos Clínicos realizados com o produto de acordo com o item 2.2.10 do Capítulo III deste Regulamento

➤ VENEZUELA

Existe una normativa que regula la condición necesaria de ensayos clínicos para todos los productos biológicos / biotecnológicos. La norma venezolana considera categorías de Productos Biológicos nuevos y conocidos y, además considera dos tipos de productos biológicos: Recombinantes y Anticuerpos monoclonales. La reglamentación hace, además, énfasis en el método de fabricación y en el control de calidad.

➤ COLOMBIA

No existe normativa específica escrita por parte del INVIMA (*Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos*) para requisitos de registro de productos Biológicos/Biotecnológicos, ni para Biosimilares. Solo en algunos casos excepcionales el INVIMA ha solicitado estudios clínicos con las moléculas propias para aprobar Biosimilares pero sin establecer parámetros para dichos estudios. Se han aprobado en Colombia productos similares de Eritropoyetina,

Inmunoglobulina, Heparina, Somatotropina e Insulina, entre otros. Para el caso de las vacunas, aunque tampoco hay normatividad, se aplican los requisitos de medicamentos nuevos que requieren ser respaldados con estudios clínicos y se exige que cumplan los requisitos de la OMS.

Se plantea la urgente necesidad de elaborar una normativa sobre medicamentos biológicos /biotecnológicos y biosimilares con base en la normativa internacional, principalmente de la EMEA, para favorecer el acceso a la población a medicamentos seguros en pro de la salud pública.

➤ ARGENTINA

Aunque no hay ninguna legislación para los productos biotecnológicos, ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*) ha aceptado algunos productos biogénicos siguiendo el procedimiento simplificado de registro aplicado para los farma-químicos genéricos.

➤ MEXICO

En México no existe una normativa específica para productos biotecnológicos, por lo que se ha integrado un grupo de trabajo con la participación de la Industria Farmacéutica y las Autoridades Sanitarias, con el objetivo de establecer la normatividad sanitaria adecuada para aplicarse a medicamentos biotecnológicos, tanto innovadores como no innovadores, sin distingo alguno.

Mientras tanto, para los productos biotecnológicos de importación se han venido aplicando medidas de control que corresponden a productos biológicos tales como vacunas y hemoderivados, lo cual puede llevar a confusión, ocasionando retrasos en trámites y eventual desabastecimiento de estos medicamentos.

En cuanto a biogénicos, se ha sugerido por parte de la industria que en todos los casos se deberá cumplir con pruebas clínicas para demostrar su eficacia y seguridad, en virtud de que por los estándares de fabricación y la naturaleza intrínseca de estos productos, no se pueden considerar los datos de prueba del producto innovador como equiparables a los del genérico. No obstante, a la fecha se han otorgado registros biogénicos sin existir normativa específica.

➤ CHILE

El Instituto de Salud Pública (ISP) no tiene ninguna normativa específica escrita para los biogénicos y la legislación actual no clasifica los productos biotecnológicos adecuadamente. Debido a la falta de procedimientos en esta materia se han aprobado productos similares del Interferón, Eritropoyetina e insulinas, productos para los cuales la EMEA ha propuesto guías específicas donde establecería la demostración de comparabilidad:

“Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues”. **Guidance on**

similar medicinal products containing recombinant human insulin. London, 16 May 2005 EMEA/CHMP/32775/2005”

Se plantea la necesidad de enmendar la legislación sobre medicamentos biotecnológicos y biosimilares.

Con fecha 29 de Noviembre de 2005, fue publicado en el Diario Oficial la Res. Exenta N° 727 del 14 de Nov de 2005, que aprueba la **“Norma que define criterios para establecer la Equivalencia Terapéutica a productos farmacéuticos en Chile”**. En dicha norma se reconoce la necesidad de que los productos biotecnológicos deben tener un trato distinto a establecer en el futuro en una normativa, en el aspecto de la equivalencia terapéutica. En efecto, se señala:

“1.7 Para otros productos farmacéuticos, entre los que se incluyen los de origen biológico, tales como vacunas, hemoderivados y otros obtenidos por biotecnología, el concepto de intercambiabilidad implica consideraciones complejas que no son abordadas en este documento y, en consecuencia, quedan excluidos de la presente norma”.

CONCLUSIONES GENERALES

 En los EUA:

- La base legislativa para los ‘biológicos de continuación’ todavía no ha sido determinada. Algunos argumentan que ciertos productos regulados bajo el Acta FD&C podrían, por lo menos teóricamente, ser aprobados bajo la Sección 505(b)(2) pero ese argumento plantea problemas tanto legales como científicos. Además, no existe dicha previsión bajo el Acta PHS.
- En los EUA, no han sido publicados lineamientos, como tales, para el desarrollo de biosimilares, ni siquiera como borradores.
- Sin embargo, se anticipa que el abordaje de la FDA será conservador, requiriéndose pruebas clínicas de eficacia y seguridad.

 En la UE:

- Se ha desarrollado la base legislativa para ‘productos medicinales biológicos similares’.
- Se ha esbozado un conjunto de guías para cubrir estos productos en general, junto con guías específicas por producto para 4 tipos de productos.
- En la EMEA, siguiendo numerosos Procedimientos de Consejo Científico, está claro que se está adoptando un abordaje cauteloso, requiriéndose pruebas clínicas de eficacia y seguridad

razonablemente extensas para los 'productos medicinales biológicos similares'.

En Latinoamérica

- Solo en Brasil y Venezuela ya se ha legislado sobre los requisitos de registro de productos biológicos.
- Se requiere incorporar en esta discusión a los otros países para generar una legislación siguiendo la preocupación que tiene la EMEA en este tema.
- Se debe considerar la incorporación del tema en la agenda de las Reuniones de Armonización de la OPS, mediante la constitución de un Grupo de Trabajo especial sobre Biológicos / Biotecnológicos.
- Es preocupante el impacto que esto pueda conllevar en la salud pública, ya que se han aprobado en algunos países de Latinoamérica productos similares de biológicos/biotecnológicos por procedimiento abreviado, sin la presentación de estudios clínicos de seguridad, eficacia e inmunogenicidad con su propia molécula, como lo sugiere la normativa de la EMEA.
- Debido a la complejidad de los productos, cualquier marco regulatorio para biosimilares debe:
 - Estar separado de las regulaciones que rigen a los farmoquímicos genéricos.
 - Tomar en cuenta los principios científicos claves y las consideraciones en materia de propiedad intelectual.
 - Tomar en consideración el debate sobre la materia que se adelanta en los Estados Unidos y en la Unión Europea y legítimamente en el resto del mundo.

REFERENCIAS

1. Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for drug regulatory authorities WHO/DMP/RGS/98.5
2. International Conference on Harmonization (ICH). *Guidance on Quality of Biotechnological/Biological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/ Biological Products*. Geneva, Switzerland: ICH Secretariat; September 1998.
3. International Conference on Harmonization (ICH). *Guidance on Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin*. Geneva, Switzerland: ICH Secretariat; September 1998.
4. International Conference on Harmonization (ICH). *Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products*. Geneva, Switzerland: ICH Secretariat; August 1999.
5. International Conference on Harmonization (ICH). Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. Q5e . ICH Harmonized tripartite guideline . 18 November 2004
6. Directive 2001/83/ec of the European Parliament and of the council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use *Official Journal L – 311, 28/11/2004, p. 67 – 128*
7. Draft Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products. Geneva, Switzerland: ICH Secretariat; August 1998.
8. Guía sobre comparabilidad de productos médicos que contienen proteínas derivadas de biotecnología como sustancia activa: Aspectos clínicos y no clínicos . EMEA/CPMP/3097/02/Final. 17 Nov 2003
9. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 . 30 Octubre 2005
10. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. EMEA/CHMP/BWP/49348/2005
11. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues EMEA /CHMP/42832/2005 (Mayo 2005)
12. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues

- guidance on similar medicinal products containing recombinant human insulin. EMEA/CHMP/32775/2005 (Mayo 2005)
13. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues guidance on similar medicinal products containing somatropin. EMEA/CHMP/94528/2005 (Mayo 2005)
 14. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor . EMEA/CHMP/31329/2005 (Junio 2005)
 15. Public Health Service Act (42 U.S.C. 262).
 16. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C.355).
 17. CBER. Guidance for the Demonstration of Comparability of Human Biological
 18. Products, Including Therapeutic Biotechnology-Derived Products. Rockville, MD. U.S. Food and Drug Administration; April 1996.
 19. CBER. Points to Consider in the Production and Testing of New Drugs and Biologicals Produced by Recombinant DNA Technology. Rockville, MD: U.S. Food and Drug Administration; April 1985.
 20. CBER. Supplement to the Points to Consider in the Production and Testing of New Drugs and Biologicals Produced by Recombinant DNA Technology: Nucleic Acid Characterization and Genetic Stability. Rockville, MD: U.S. Food and Drug
 21. New Medicines in Development: Biotechnology”, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) <http://www.phrma.org>
 22. What Next for Biogenerics? A report by Dr. Faiz Kermania and Pietro Bonacossa. Business briefing: pharmagenerics 2003
 23. Biopharmaceutical molecules are not created equally. The Pharmaceutical Journal, 286 (2002), pp. 300–301. H Schellekens and J Bausch,
 24. 100 Years of Biologics Regulation U.S. Food and Drug Administration FDA Consumer magazine July-August 2002
 25. Reflections on and analysis of regulatory history and historical artifacts. LEDA at Harvard Law School
 26. Biogenerics: the off-patent biotech products. Trends Pharmacol Sci. 2002 Mar;23(3):119-21. Schellekens H, Ryff JC.
 27. Biogenerics: Europe takes another step forward while the FDA dives for cover. Drug Discov Today. 2004 Oct 1;9(19):817-20. Chamberlain P.

28. Regulatory and development issues in the demonstration of therapeutic equivalence for multisource biotech-derived pharmaceuticals. Drug Information Journal, Vol. 34, pp. 919–959, 2000. ROBERT L. ZEID
29. Case studies in comparability of biological medicinal products: Consequences for products claimed to be similar to another one already marketed. Chris Holloway Group Director of Regulatory Affairs. ERA Consulting Group. Presentation DIA: Drug Information Association
30. Medicamentos Biotecnológicos una nueva generación con características propias Presentación de J. Hughes .Cámara de la Industria Farmacéutica de Chile. Mayo 11 de 2005
31. The Biogenerics Market Outlook. An analysis of market dynamics, growth drivers and leading players By James Fox-Tucker. Business Insights
32. Biotechnology Medicines in development. 2004 Survey. PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America)