

doi: 10.30827/ars.v62i2.15862

Artículos originales

Registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos en América Latina

Marketing authorization of biologic and biotechnological products in Latin America

Mariana Ramírez-Telles¹  0000-0003-3535-5728

Juan José Mora-Román²  0000-0001-9148-3025

Milena Fallas-Cartín¹  0000-0001-9799-1397

¹Roche Servicios S. A., Área de Asuntos Regulatorios, Departamento de Asuntos Médicos, Heredia, Costa Rica.

²Universidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia Industrial, San José, Costa Rica.

Correspondencia

Mariana Ramírez-Telles
mariana.ramirez@roche.com

Received: 30.08.2020

Accepted: 24.11.2020

Published: 22.03.2021

Financiación

Los autores no recibieron financiación por la preparación de este manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: los medicamentos biológicos se definen como productos cuyos ingredientes activos son producidos por una fuente biológica, mientras que un producto biotecnológico se desarrolla a partir del aislamiento de un gen de interés y su clonación.

Método: se realizó un estudio comparativo de las regulaciones vigentes a julio de 2020 relacionadas con medicamentos biológicos y biotecnológicos de los países de Centroamérica y el Caribe que actualmente disponen de un marco regulatorio para su registro, con respecto a aquellas de Chile y Brasil.

Resultados: existen diferencias relevantes en diversos aspectos. Dentro de la información general solicitada se encontraron variaciones para las definiciones de autoridad reguladora de referencia, producto biotecnológico, producto de referencia y producto innovador. También se hallaron divergencias para la información no clínica y clínica solicitada, y los programas de farmacovigilancia. Para productos biosimilares se distinguieron particularidades referentes a su definición y la de ejercicio de biosimilitud, así como para aspectos propios de su utilización como lo son la extrapolación de indicaciones y la sustitución automática o intercambiabilidad. Finalmente, para su etiquetado se requiere mayor estudio por parte de las autoridades sanitarias.

Conclusiones: una vez realizada la revisión de la normativa respecto al registro sanitario de productos biológicos y biotecnológicos en nueve países de América Latina, se encontró que la información solicitada no se halla homologada.

Palabras clave: medicamentos biológicos, medicamentos biosimilares, registro de medicamentos, legislación farmacéutica.

Abstract

Introduction: biological products are defined as products whose active ingredients are produced by a biological source, while biotechnological medicine is developed from the isolation of a gene of interest and its cloning.

Method: a comparative study was carried out of the regulations in force as of July 2020 related to biological and biotechnological drugs of the countries of Central America and the Caribbean that currently have a regulatory framework for their registration, with respect to those of Chile and Brazil.

Results: there are relevant differences in various aspects. Within the general information requested, variations were found for the definitions of Stringent Regulatory Authority, biotechnological product, reference product, and innovative product. Also, divergences were found for the non-clinical and clinical information requested and the Pharmacovigilance programs. For biosimilar products, particularities were distinguished regarding their definition and the exercise of biosimilarity, as well as for aspects of their use, such as the extrapolation of indications and automatic substitution or interchangeability. Finally, their labeling requires further study by the health regulatory authorities.

Conclusions: after reviewing the regulations for the marketing authorization of biological and biotechnological products in nine Latin American countries, it was found that the requested information is not homologated.

Keywords: biological products, biosimilar pharmaceuticals, products registration, pharmacy legislation.

Introducción

Los medicamentos biológicos se definen como productos cuyos ingredientes activos son producidos por una fuente biológica. Hasta ya avanzado el siglo XX, la mayoría de estos medicamentos eran extraídos de órganos, como sucedía con la insulina, la cual se obtenía del páncreas de los cerdos, o de fluidos biológicos humanos como el plasma. Un ejemplo de ello era la hormona foliculo estimulante (FSH, por sus siglas en inglés), aislada de las glándulas pituitarias humanas y la orina⁽¹⁾. Posteriormente, en los primeros años de la década de 1970, se demostró que los genes de interés de un organismo podían ser aislados y clonados en vectores para su expresión en organismos no relacionados con dichos genes. Este conocimiento científico permitió su aplicación para el desarrollo de productos biotecnológicos⁽²⁾. En esa etapa temprana, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) desarrollaron guías y puntos a considerar para el desarrollo y la evaluación de estos productos. Las mismas marcaron el escenario para las expectativas regulatorias tanto de los ensayos clínicos como de autorización para su respectiva comercialización⁽³⁾.

Posteriormente, cuando las patentes de los productos biológicos y biotecnológicos originales comenzaron a vencer, se incrementó el interés en un nuevo tipo de medicamentos llamados biosimilares⁽⁴⁾. Un biosimilar es un producto biológico o biotecnológico, el cual es altamente similar al medicamento biológico/biotecnológico de referencia. Un biosimilar no muestra diferencias significativas en términos de calidad, seguridad, eficacia⁽⁵⁾ e inmunogenicidad⁽⁶⁾. Estas características son demostradas por evaluaciones rigurosas de autoridades reguladoras de referencia como FDA o EMA⁽⁷⁾. A diferencia de los medicamentos genéricos, un biosimilar no es idéntico, sino altamente similar en cuanto a características fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas. Las diferencias inherentes entre dos productos biofarmacéuticos tienen el potencial de producir diferencias en las propiedades farmacológicas, eficacia clínica, seguridad e inmunogenicidad, generando preocupaciones acerca de la seguridad, eficacia e inclusive la farmacovigilancia de estos productos⁽⁸⁾.

Por esta razón, en 2003 la EMA se convirtió en la primera entidad reguladora que estableció requerimientos iniciales para aprobar biosimilares. Esta tendencia fue seguida por otras agencias reguladoras de salud alrededor del mundo⁽⁹⁾. Tal es el caso de organismos multilaterales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), cuyas guías fueron finalizadas en 2009⁽¹⁰⁾. A partir de esta situación, ha sido imperativo que cada Autoridad Reguladora Nacional (ARN) adopte posiciones y establezca el marco regulatorio para el registro, y la comercialización de los medicamentos biológicos y biotecnológicos⁽¹¹⁾. Por ello, el objetivo de la presente investigación fue comparar y determinar diferencias entre la legislación vigente respecto a los productos biológicos y biotecnológicos en Costa Rica, Guatemala, El Salvador, Honduras, Panamá, Cuba, República Dominicana, Chile y Brasil para el conocimiento de las posiciones establecidas en cada país respecto a la comercialización de estos productos.

Métodos

Se realizó un estudio comparativo de las regulaciones vigentes a julio de 2020 relacionadas con el registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos entre los países de Centroamérica y el Caribe que actualmente disponen de un marco regulatorio para este fin y países de la región latinoamericana que se consideran autoridades reguladoras de referencia regional nivel IV de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)⁽¹²⁾, tomando específicamente Chile y Brasil, como parámetros de comparación. De este modo, se excluye del análisis a Argentina, Colombia y México, quienes también poseen esta designación. Las regulaciones consultadas se aprecian en la Tabla 1.

Tabla 1. Regulación vigente a julio de 2020 para el registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos de distintos países de Centroamérica, el Caribe, Brasil y Chile.

País	Regulación vigente	Autoridad Reguladora Nacional (ARN)
Costa Rica ⁽¹³⁾	Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos (RTCR 440: 2010)	Ministerio de Salud de Costa Rica
El Salvador ⁽¹⁴⁾	Guía para el registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos	Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador (DNM)
Guatemala ⁽¹⁵⁾	Registro Sanitario de Referencia para Productos Biológicos y Biotecnológicos (Norma Técnica 67-2019)	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
Honduras ⁽¹⁶⁾	Comunicado C-003-ARSA-2018	Agencia de Regulación Sanitaria de Honduras (ARSA)
Panamá ⁽¹⁷⁾	Decreto Ejecutivo N°95 (14 de mayo de 2019)	Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
Cuba ⁽¹⁸⁾ (a)	Requisitos Para el Registro Sanitario de Productos Biológicos de Uso Humano (Regulación M 83-15)	Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)
República Dominicana ⁽¹⁹⁾	Reglamento Técnico para el Registro Sanitario de Medicamentos Biotecnológicos Innovadores y No Innovadores para Uso Humano en la República Dominicana (Resolución 000018)	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social: Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS)
Brasil ⁽²⁰⁾ (a)	RDC 55/2010: dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)
Chile ⁽²¹⁾ (a)	Registro sanitario de productos biotecnológicos derivados de técnicas ADN recombinantes (Norma Técnica N° 170)	Instituto de Salud Pública de Chile (ISP)

a. CECMED, ANVISA e ISP son autoridades de referencia regional nivel IV de la OPS.

Resultados

Generalidades de la reglamentación vigente para el registro de productos biológicos y biotecnológicos en distintos países de América Latina

En las Tablas 2 y 3 se aprecia información solicitada para el registro sanitario de productos biológicos y biotecnológicos en uno o más países de Centroamérica, el Caribe y Sudamérica, la cual fue establecida a partir de la revisión y el análisis de los Reglamentos mencionados con anterioridad. Dicha información aplica tanto para un producto innovador como para un biosimilar. Aspectos básicos que se solicitan en uno o más de los Reglamentos incluyen dentro de sus definiciones: un listado de autoridades reguladoras de referencia (Autoridades Reguladoras Estrictas de acuerdo con las regulaciones de El Salvador, Guatemala y República Dominicana), medicamento biotecnológico, medicamento biológico de referencia, medicamento o producto innovador, así como la solicitud de documentos legales (entre ellos el Certificado de Producto Farmacéutico o CPP, por sus siglas en inglés, y el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura o GMP, por su siglas en inglés), información clínica y no clínica, datos de inmunogenicidad y programa de farmacovigilancia.

Tabla 2. Comparación de la información solicitada en la reglamentación vigente para el registro sanitario de productos biológicos y/o biotecnológicos en Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras y Panamá.

Información sobre el producto biológico y/o biotecnológico	País				
	Costa Rica ⁽¹³⁾	El Salvador ⁽¹⁴⁾	Guatemala ⁽¹⁵⁾	Honduras ⁽¹⁶⁾	Panamá ⁽¹⁷⁾
Listado de autoridades reguladoras de referencia	No	Sí (definidas por la OMS)	Sí (definidas por la OMS)	No	No
Definición de medicamento biotecnológico	Sí	Sí	Sí	Sí	No (definición de biológico)
Definición de medicamento biológico de referencia	Sí	Sí	Sí	No	No
Definición de medicamento o producto innovador	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Documentos legales	-CPP tipo OMS emitido por la autoridad reguladora del país o región de origen o procedencia -GMP	-CPP tipo OMS emitido por la autoridad reguladora del país o región de origen o procedencia -GMP	-CPP tipo OMS emitido por la autoridad reguladora del país o región de origen o procedencia -GMP	-CPP tipo OMS emitido por la autoridad reguladora del país o región de origen o procedencia -GMP	-CPP tipo OMS emitido por la autoridad reguladora del país o región de origen o procedencia -GMP
Información clínica y preclínica	-Informe concluyente de los estudios preclínicos -Informe concluyente de los estudios clínicos fases I, II y III	-Información farmacológica -Informe concluyente de estudios preclínicos -Informe concluyente de estudios clínicos	Estudios clínicos fase I, II y III	-Información preclínica -Estudios clínicos fase III	Estudios preclínicos y clínicos que demuestren seguridad, eficacia y calidad del producto
Inmunogenicidad	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Farmacovigilancia	Sí	Sí	Sí	No	Sí

Tabla 3. Comparación de la información solicitada en la reglamentación vigente para el registro sanitario de productos biológicos y/o biotecnológicos en Cuba, República Dominicana, Brasil y Chile.

Información sobre el producto biológico y/o biotecnológico	País			
	Cuba ⁽¹⁸⁾	República Dominicana ⁽¹⁹⁾	Brasil ⁽²⁰⁾	Chile ⁽²¹⁾
Listado de autoridades reguladoras de referencia	No	Sí (definidas por la OMS)	No	No
Definición de medicamento biotecnológico	No (definición de biológico)	Sí	Sí	No
Definición de medicamento biológico de referencia	Sí	Sí	Sí	Sí

Información sobre el producto biológico y/o biotecnológico	País			
	Cuba ⁽¹⁸⁾	República Dominicana ⁽¹⁹⁾	Brasil ⁽²⁰⁾	Chile ⁽²¹⁾
Definición de medicamento o producto innovador	No	Sí	No	No
Documentos legales	-CPP tipo OMS, emitido por las autoridades del país de origen y legalizado en la Embajada de Cuba -GMP del producto terminado y del principio activo -Certificado del Registro de Marca en Cuba emitido por la Oficina Cubana de Propiedad Industrial o la Oficina Mundial de la Propiedad Industrial	CPP del país de origen -GMP	-Copia del GMP emitido por ANVISA y por la autoridad sanitaria competente del país de todos los actores que intervienen -Copia de la prueba del registro en el país de origen del producto biológico -Historial del estatus regulatorio del producto en otros países -Documentos administrativos locales	-CPP emitido por la autoridad del país de procedencia, GMP y convenios de distribución, fabricación y control de calidad según el caso
Información clínica y no clínica	-Resumen escrito del módulo 2 -Información no clínica (módulo 4) y clínica (módulo 5)	-Estudios no clínicos -Estudios clínicos fase I, II y III	-Estudios no clínicos -Estudios clínicos	-Estudios preclínicos -Estudios clínicos fase I, II y III
Inmunogenicidad	Sí	Sí	Sí	Sí
Farmacovigilancia	Sí	Sí	Sí	Sí

Información solicitada en las regulaciones revisadas para el registro de biosimilares en distintos países de América Latina

Las Tablas 4 y 5 muestran los rubros esenciales para registrar un biosimilar en los países de América Central, el Caribe y América del Sur antes descritos. Se incluye la definición de biosimilar y de ejercicio de biosimilitud, la solicitud de información clínica y no clínica, de inmunogenicidad y un programa de farmacovigilancia, e información propia de los biosimilares como la extrapolación de indicaciones y la intercambiabilidad o sustitución automática, y aspectos del etiquetado de estos medicamentos.

Tabla 4. Comparación de la información solicitada en la reglamentación vigente para el registro sanitario de productos biosimilares en Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras y Panamá.

Información sobre el producto biológico y/o biotecnológico	País				
	Costa Rica ⁽¹³⁾	El Salvador ⁽¹⁴⁾	Guatemala ⁽¹⁵⁾	Honduras ⁽¹⁶⁾	Panamá ⁽¹⁷⁾
Definición de biosimilar	Sí	Sí	Sí	No	No
Definición de ejercicio de biosimilitud	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Información clínica y no clínica	Sí	Estudios clínicos y no clínicos comparativos con el medicamento biológico de referencia	Estudios clínicos comparativos con el producto innovador	Estudios preclínicos y estudios clínicos fase III	Estudios clínicos o estudios comparativos con el producto innovador

Inmunogenicidad	Sí	No	Sí	No	Sí
Extrapolación de indicaciones	No	No	No	No	No
Intercambiabilidad o sustitución automática	No	Sí	No	No	No
Farmacovigilancia	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Disposiciones generales sobre etiquetado	No	No	No	No	Sí

Tabla 5. Comparación de la información solicitada en la reglamentación vigente para el registro sanitario de productos biosimilares en Cuba, República Dominicana, Brasil y Chile.

Información sobre el producto biológico y/o biotecnológico	País			
	Cuba ⁽¹⁸⁾	República Dominicana ⁽¹⁹⁾	Brasil ⁽²⁰⁾	Chile ⁽²¹⁾
Definición de biosimilar	Sí (biológico conocido multiorigen)	Sí	Sí	Sí
Definición de ejercicio de biosimilitud	Sí	Sí	Sí	No
Información clínica y no clínica	-Proyecto no clínico considerando los resultados del módulo de calidad -En los casos en que existan diferencias entre los productos, la evaluación no clínica explorará su impacto en la seguridad y la eficacia -Información clínica dependerá del conocimiento existente sobre el producto de referencia	Estudios no clínicos y clínicos	Estudios no clínicos <i>in vivo</i> , estudios de farmacocinética, farmacodinamia, y estudios pivotales de seguridad y eficacia clínica	Estudios, preclínicos, y estudios clínicos fase I, II y III
Inmunogenicidad	Si	Sí	Sí	Sí
Extrapolación de indicaciones	Sí	Sí	Sí	Sí
Intercambiabilidad o sustitución automática	No	Sí	No	Sí
Farmacovigilancia	Sí	Sí	Sí	Sí
Disposiciones generales sobre etiquetado	No	Sí	Sí	No

Discusión

Generalidades de la reglamentación vigente para el registro de productos biológicos y biotecnológicos en distintos países de América Latina

Al apreciar la información encontrada en los reglamentos revisados, se muestra de forma clara que no existe armonización para el registro sanitario en diversos países de la región latinoamericana. Lo primero encontrado en las Tablas 1 y 2 es referente al listado de autoridades reguladoras de referencia.

En el caso de los reglamentos revisados, únicamente tres países indican el nombre de estas autoridades: El Salvador, Guatemala, y República Dominicana, y se encuentran dentro de las definiciones delimitadas por los mismos como Autoridad Reguladora Estricta. Esta habitualmente se refiere a un miembro del Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH, por sus siglas en inglés) (FDA, EMA, Ministro de Salud, Labor y Bienestar de Japón o MHLW, por sus siglas en inglés), un observador del ICH (Swissmedic y Health Canada) o una autoridad asociada a un miembro de ICH a través de un acuerdo de reconocimiento mutuo, incluyendo Australia, Islandia, Liechtenstein y Noruega⁽²²⁾.

Como complemento, en el caso de la legislación guatemalteca, se debe demostrar que se tiene la aprobación por las autorizadas de referencia mencionadas anteriormente o cualquiera considerada de referencia al momento de solicitar el respectivo registro sanitario⁽¹⁵⁾. Por su parte, para Costa Rica es aplicable el reconocimiento de la evaluación y la aprobación de informes finales de estudios clínicos y no clínicos por parte de las autoridades reguladoras de referencia como evidencia para el registro sanitario de medicamentos⁽¹³⁾. Además, para Honduras, aunque no está incluida la definición, sí se solicita que el producto se halle registrado previamente por una autoridad reguladora de referencia⁽¹⁶⁾.

Otra definición esencial en este tipo de documentación es la de producto biotecnológico. En este aspecto, Panamá y Cuba no presentan una descripción de este concepto, sino la de producto biológico^(17,18). En el resto de países, se mencionan aspectos claves referentes a este tipo de productos farmacéuticos, como el ser obtenidos mediante la modificación genética de un organismo empleando técnicas como la tecnología de ADN recombinante, hibridoma y líneas celulares^(13,15,16,20). También se incluyen ejemplos de ellos como proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vectores para el transporte de material genético y vacunas^(16,19).

La definición de producto de referencia es un poco más compleja de lo pensado, pues cada país establece una propia, cuyo alcance varía si se compara con otra nación. En el caso de Costa Rica, se expresa que es el producto biológico contra el que el medicamento de prueba pretende demostrar ser biosimilar⁽¹³⁾. Por su parte, Cuba explica que corresponde a un producto biológico registrado como un medicamento nuevo, o sea, sobre la base de la presentación completa de calidad, no clínica y clínica⁽¹⁸⁾, muy similar a lo indicado por República Dominicana, Brasil y Chile respecto a que debe haber sido registrado de forma previa por su autoridad reguladora respectiva^(19,20,21). Para aquellos países que no incluyen esta definición, un estudio para demostrar el ejercicio de biosimilitud, lo cual se abordará más adelante, se complica, dado que no existe un criterio de comparación entre productos con el mismo principio activo que se deseen comercializar en uno de estos mercados. Adicionalmente, diversas apreciaciones resultan ser problemáticas tanto para autoridades sanitarias como para industrias farmacéuticas, dado que generan diferentes mecanismos para la elección del medicamento de referencia, pudiendo imposibilitar el uso de la información de ensayos que en otros países sí es válida.

Abonado a lo anterior, una definición necesaria y que también difiere significativamente con cada legislación es la del producto innovador. Para el caso de Honduras, Cuba, Brasil y Chile, la regulación carece de este concepto. En ese caso, no habría la posibilidad de saber si un producto se considera innovador o no frente a uno de estos reglamentos. Para el caso de Costa Rica y Guatemala corresponde a aquel que se autorizó primero para su comercialización, en el primer país de origen^(13,15). Esto no quiere decir que sea el primero que se comercializó en el país. Para Guatemala, este es el producto a utilizar como referencia, lo cual hace más fácil su selección para estudios de biosimilitud, a diferencia del caso de Costa Rica. Esta misma situación sucede con República Dominicana, dado que se indica que su definición es la misma que el medicamento de referencia⁽¹⁹⁾, lo cual, aunque difiere del hecho de que sea el primer producto fabricado en una determinada nación, facilita su selección para los estudios antes mencionados. Cuba indica que debe ser un producto cuyo tiempo de uso en el mercado sea menor a los cinco años⁽¹⁸⁾. Tal definición ocasiona que cualquier producto con un tiempo menor al expresado en la definición pueda ser considerado de referencia, sin importar el país de producción.

Con respecto a la documentación legal, en el caso de los países de Centroamérica, Panamá, República Dominicana y Chile es requisito la presentación del CPP y del certificado de GMP. El CPP provee evidencia, en un formato estandarizado, que un producto farmacéutico ha sido evaluado y aprobado por la

autoridad del país que emite este documento, basándose en la calidad, la seguridad y la eficacia a ser mostrada en el mercado, detalles de la fecha de aprobación y el número de registro, la confirmación de que el producto es desarrollado de acuerdo con las GMP, la formulación del producto farmacéutico y los sitios en los cuales dicho producto es comercializado. Asimismo, en algunos casos se adjunta una copia de la información del producto autorizado⁽²³⁾.

Con respecto al certificado de GMP, este evidencia que se están cumpliendo las regulaciones, códigos y guías para la manufactura de los productos farmacéuticos⁽²⁴⁾. Para Brasil, también es requerido y se especifica que debe ser para el fabricante de cualquier etapa del producto, es decir, principio activo, producto biológico a granel, acondicionador primario, producto terminado y solvente. Junto con esta información, también exige una copia de la prueba del registro en el país de origen del producto biológico emitido por la respectiva autoridad de salud⁽²⁰⁾. Cuba lo hace de igual forma, aunque lo indica únicamente para el principio activo, el producto terminado y los sitios de empaque⁽¹⁸⁾.

En lo que respecta a información no clínica y clínica, la misma puede dividirse en cuatro tipos de estudios⁽²⁵⁾:

- Preclínicos: incluyen experimentos *in vitro* y en poblaciones de animales, los cuales buscan la obtención de información referente a eficacia, toxicidad y farmacocinética, y para que las empresas farmacéuticas decidan si continúan o no con los estudios clínicos.
- Estudios clínicos fase I: estudios con un pequeño grupo de personas (20 a 80), para determinar la seguridad, la tolerabilidad, y los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos del medicamento. También se incluyen rangos de dosis para encontrar la apropiada. Normalmente son voluntarios sanos, pero existen casos excepcionales, como en ensayos oncológicos y relacionados con el Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH).
- Estudios clínicos fase II: se trabaja con grupos mayores (20 a 300 personas). Se pueden dividir en IIA (requerimientos de la dosificación, es decir, cuánto se debe administrar) y IIB (eficacia).
- Estudios clínicos fase III: estudios multicéntricos con un número grande pacientes (300 a 3000, pudiendo requerirse un número mayor) para evaluar la efectividad del medicamento en comparación con el considerado como estándar de tratamiento.

Para las regulaciones evaluadas, algunas requieren información de todo tipo de estudios, tanto clínicos como preclínicos como sucede en Costa Rica, El Salvador, Panamá, República Dominicana, Brasil y Chile^(13,14,17, 18,19,20,21). En contraposición, en Guatemala los estudios preclínicos no son solicitados⁽¹⁵⁾, mientras que, para Honduras, respecto a la información clínica, únicamente interesa la de fase III⁽¹⁶⁾, posiblemente asumiendo que ya ha pasado por las dos etapas anteriores. No obstante, el estudiar esta información siempre es relevante para detectar cualquier inconveniente hallado durante las fases I y II.

La inmunogenicidad también se debe considerar en todo momento para los productos biológicos y biotecnológicos. Esta se refiere a la capacidad de un individuo de generar una respuesta inmune como consecuencia de la administración de un tratamiento^(26,27). Se trata de un fenómeno complejo que depende de la interacción entre múltiples factores del medicamento y del paciente⁽²⁷⁾. En el caso de estos productos, la inmunogenicidad es sumamente elevada, porque están constituidos en su mayoría por proteínas, las cuales son altamente inmunogénicas, a pesar de ser, en algunos casos, homólogas a las humanas⁽²⁸⁾. Por eso, en el caso de todas las regulaciones se solicitan estudios de inmunogenicidad, salvo en Honduras⁽¹⁶⁾. En el caso de Costa Rica, El Salvador, Panamá y Brasil, se requieren estudios clínicos para demostrar el efecto que el medicamento tiene para la generación de este tipo de respuestas en el paciente^(13,14,17,20).

La monitorización de los perfiles de seguridad de los medicamentos a partir de su uso clínico permite detectar casos de inmunogenicidad, lo cual se define como farmacovigilancia. En esta etapa en la que se utilizan los productos biológicos y biotecnológicos cada vez con mayor frecuencia, dicha actividad se vuelve imprescindible para asegurar su seguridad y su empleo efectivo, pues algunos eventos adversos poco frecuentes, como las reacciones inmunes, sólo son detectados después de que el producto es comercializado⁽²⁹⁾. Por esta razón, su registro sanitario requiere un plan de manejo de riesgos y de

farmacovigilancia posterior a la comercialización. Honduras es el único país de los estudiados que no lo solicita. De manera adicional, En Cuba y Chile se explica de forma detallada este proceso, indicando cómo llevar a cabo el informe y la información que el mismo debe contener^(18,21).

Para los requisitos del biosimilar relativos al seguimiento de su inmunogenicidad y la farmacovigilancia asociada al mismo, se rige de forma muy similar a lo encontrado en las Tablas 1 y 2 para los requisitos generales de todo producto biológico y/o biotecnológico que se desee registrar. Un dato importante es que habitualmente en los estudios de biosimilitud estos son exigidos, dado que los datos obtenidos en animales no son predictivos de la respuesta inmune en personas⁽²¹⁾.

Información solicitada en las regulaciones revisadas para el registro de biosimilares en distintos países de América Latina

Los productos biosimilares son un elemento importante de la normativa para el registro sanitario, pues existen muchas diferencias con respecto a lo que sucede con los productos genéricos, cuyo origen es químico. En primer lugar, en la mayoría de las legislaciones, exceptuando Honduras y Panamá, se indica la definición de estos medicamentos (Tablas 4 y 5). En general, la misma abarca a aquellos productos que mediante el ejercicio de biosimilitud, biosimilaridad o biocomparabilidad son altamente similares en cuanto a calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad respecto al medicamento de referencia, previamente definido, mediante estudios de calidad, estudios no clínicos y clínicos^(13,15,18,19,20,21).

Otra definición de igual jerarquía es la del ejercicio de biosimilitud, dado que en ella debe quedar claro toda la información por ser adjuntada para demostrar que un producto es biosimilar. Esto corresponde al diseño y a la conducción de estudios de calidad, preclínicos y clínicos, junto con la evaluación de los datos obtenidos para demostrar que un medicamento biológico cuenta con un perfil similar en cuanto a calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad respecto al medicamento biológico de referencia o innovador^(13,14,16,19,20,21). Parte de la información solicitada producto de este estudio incluye propiedades fisicoquímicas, identidad, potencia (actividad biológica), pureza, impurezas y contaminantes^(14,18). Es necesario resaltar que el estudio debe llevarse a cabo en paralelo con ambos productos, es decir, bajo iguales condiciones^(18,19,21). Honduras no menciona este apartado en su respectiva normativa⁽¹⁶⁾.

En lo que respecta a la información preclínica y clínica solicitada, Costa Rica, Guatemala, El Salvador, República Dominicana, Brasil y Chile solicitan toda la información obtenida mediante los estudios comparativos, pues como se mencionó en el párrafo anterior, es un requisito indispensable del ejercicio de biosimilitud. Por su parte, Honduras únicamente requiere los resultados de los estudios fase III⁽¹⁶⁾, dejando información de las fases previas por fuera, mientras que Brasil únicamente pide que los estudios comparativos sean en la fase III⁽²⁰⁾, siendo requisito las otras dos fases clínicas únicamente para el producto innovador. Cuba es otra excepción, pues los estudios clínicos son requeridos dependiendo de cuánta información exista a nivel internacional del producto⁽¹⁸⁾.

Dos características que son propias de los biosimilares son la extrapolación de indicaciones y la intercambiabilidad o sustitución automática. La primera se define como la aprobación para el uso de un biosimilar en una indicación dada para el producto de referencia y/o innovador que no fue directamente estudiada en un ensayo clínico con el biosimilar. El potencial para llevar a cabo esto debe ser justificado de manera científica con la información apropiada^(30,31). Para los países objeto de estudio, Cuba, República Dominicana, Brasil y Chile permiten esta aprobación. Pero existen ciertos detalles a considerar como el hecho de que en Cuba se valora caso por caso⁽¹⁹⁾.

Para la sustitución automática, esta corresponde a la posibilidad de intercambiar un medicamento por otro del cual se espera el mismo efecto clínico. Sin embargo, para un producto biosimilar resulta ser confuso⁽³²⁾. En el aspecto regulatorio, la demostración de intercambiabilidad para el registro sanitario del medicamento depende de cada agencia reguladora. Y en el caso de algunos países, como Brasil, la sustitución automática se considera algo propio de la práctica clínica y no como un aspecto regulatorio⁽³³⁾. En este contexto, los únicos países donde se indica la intercambiabilidad son República Dominicana y Chile. Además, la reglamentación de los dos países es clara al indicar que no se permite la sustitución sin la autorización expresa del médico prescriptor^(19,21). En el caso del primero, se establece en la normativa para evitar la inmunogenicidad y/u otras reacciones adversas potenciales⁽¹⁹⁾. Asimismo,

mo, en el caso de Chile se especifica que esta acción se posibilita siempre que se realice mediante un proceso escalonado, procedimentado y bajo estrecha supervisión médica⁽²¹⁾.

Finalmente, se comparó la información referente al etiquetado de los productos biológicos y/o biotecnológicos biosimilares. El etiquetado corresponde a las inscripciones y las leyendas que identifican al producto, las cuales se imprimen, adhieren o gravan tanto en el empaque primario como en el secundario⁽³⁴⁾, entre ellas las indicaciones y la duración del uso, así como advertencias por el empleo de dosis inadecuadas⁽³⁵⁾. También está el inserto, el cual es desarrollado en un lenguaje apropiado para el paciente o el consumidor del producto⁽³⁶⁾. Los Reglamentos de los países estudiados no cuentan con información sobre el etiquetado de estos productos en particular. Costa Rica, Guatemala, El Salvador, Honduras y Panamá usan el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.59.11, el cual no es específico para productos de origen biológico y/o biotecnológico⁽³⁴⁾. Este caso es el mismo para Cuba y Chile^(18,21).

En contraposición, en República Dominicana el producto biotecnológico no innovador puede utilizar la monografía del medicamento innovador o de referencia en su totalidad como si fuera suya y se indica la información que la misma debe contener⁽¹⁹⁾. Para Brasil, se especifica que el inserto y los artes de los empaques primarios y secundarios deben estar acordes a la legislación vigente. Adicionalmente, se debe facilitar una copia del inserto aprobado por la autoridad del país de origen junto con su traducción oficial⁽²⁰⁾.

Conclusiones

Una vez realizada la revisión y la comparación de la normativa respecto al registro sanitario de productos biológicos y biotecnológicos en nueve países de América Latina, se encontró que la información solicitada no se encuentra armonizada. Existen diferencias en los aspectos solicitados, ya sea por la información requerida o por su inexistencia. Dentro de la información general comparada se apreciaron distinciones para las definiciones de autoridad reguladora de referencia, producto biotecnológico, producto de referencia y producto innovador. El contar con variaciones de una definición puede ocasionar que las investigaciones preclínicas y clínicas desarrolladas por una empresa en particular puedan ser válidas para un país y para otro no, junto con la problemática de que para una nación un producto de origen biológico y/o biotecnológico puede ser tratado como uno de síntesis química, como consecuencia del alcance de tal definición. También hubo diferencias en cuanto a la información no clínica y clínica solicitada, y los programas de farmacovigilancia, estos últimos requeridos para evaluar la seguridad de los medicamentos producto de sus efectos adversos, especialmente las respuestas inmunes.

Adicionalmente, para los productos biosimilares también hubo contrastes, pues algunas reglamentaciones no incluyen este término, afectando procesos posteriores para su evaluación, como el ejercicio de biosimilitud, y la información clínica y no clínica. Otros detalles en los cuales se observaron posiciones diversas fueron aspectos propios de su utilización como la extrapolación de indicaciones y la sustitución automática o la intercambiabilidad. Como complemento, el etiquetado de estos productos es un detalle que en muchas reglamentaciones no se ha considerado de forma profunda y requiere mayor estudio al respecto.

Para finalizar, aunque se hizo una revisión exhaustiva de los reglamentos referentes a productos biológicos y biotecnológicos, el panorama general de su inscripción también debe incluir otros reglamentos de registro sanitario vigentes en cada país.

Bibliografía

1. de Mora F, Fauser BCJM. Biosimilar to recombinant human FSH medicines: comparable efficacy and safety to the original biologic. *Reprod BioMed Online*. 2017; 35(1):81-86. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.03.020.

2. Kinch MS. An overview of FDA-approved biologics medicines. *Drug Discov Today*. 2015; 20(4):393-398. doi: 10.1016/j.drudis.2014.09.003.
3. Knezevic I, Griffiths E. Biosimilars – Global issues, national solutions. *Biologicals*. 2011; 39(5):252-255. doi: 10.1016/j.biologicals.2011.09.005.
4. Patel D, Gillis C, Naggar J, Mistry A, Mantzoros CS. The rise of biosimilars: How they got here and where they are going. *Metabolism*. 2017; 75:45-53. doi: 10.1016/j.metabol.2017.07.008.
5. Avalos BR. Bring on the Biosimilars! *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(11):1859-1860. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.010.
6. Schreitmüller T, Barton B, Zharkov A, Bakalos G. Comparative immunogenicity assessment of biosimilars. *Future Oncol*. 2019; 15(3):319-329. doi: 10.2217/fon-2018-0553.
7. Kabir ER, Moreino SS, Sharif Siam MK. The Breakthrough of Biosimilars: A Twist in the Narrative of Biological Therapy. *Biomolecules*. 2019;9(9):410. doi: 10.3390/biom9090410.
8. Abas A. Regulatory guidelines for biosimilars in Malaysia. *Biologicals*. 2011; 39(5):339-342. doi: 10.1016/j.biologicals.2011.06.009.
9. Mendoza-Macedo K, Romero-Díaz AJ, Miranda-Hernández MP, Campos García VR, Ramírez-Ibañez ND, Juárez-Bayardo LC et al. Characterization and comparability of biosimilars: A filgrastim case of study and regulatory perspectives for Latin America. *Electron J Biotechnol*. 2016; 24:63-69. doi: 10.1016/j.ejbt.2016.10.003.
10. Schiestl M. A biosimilar industry view on the implementation of the WHO guidelines on evaluating similar biotherapeutic products. *Biologicals*. 2011; 39(5):297-299. doi: 10.1016/j.biologicals.2011.06.014.
11. Hechavarría Núñez Y, Pérez Massipe RO, Orta Hernández SD, Martínez Muñoz L, Jacobo Casanueva OL, Pérez Rodríguez V et al. The regulatory framework for similar biotherapeutic products in Cuba. *Biologicals*. 2011; 39(5): 317-320. doi: 10.1016/j.biologicals.2011.08.005.
12. Sistema de Evaluación de Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos. [Internet]. Washington D. C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020 [accedido 2020 mayo 11]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=1179&lang=es
13. Presidencia de la República. Reglamento Técnico: RT 440:2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos N°37006-S. San José: Presidencia de la República; 2009.
14. Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador. Guía para el registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos. La Libertad: Gobierno de El Salvador; 2017.
15. Dirección de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud. Registro Sanitario de Referencia para Productos Biológicos y Biotecnológicos. Ciudad de Guatemala: Ministerio de Salud y Asistencia Social; 2019.
16. Agencia de Regulación Sanitaria de Honduras. Comunicado C-003-ARSA-2018. Tegucigalpa: Gobierno de la República de Honduras; 2018.
17. Ministerio de Salud. Decreto Ejecutivo N°95 (14 de mayo de 2019). Ciudad de Panamá: Gobierno de la República de Panamá; 2019.
18. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Requisitos para el Registro Sanitario de Productos Biológicos de Uso Humano. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2015.
19. Ministerio de Salud Pública. Reglamento Técnico para el Registro Sanitario de Medicamentos Biotecnológicos Innovadores y No Innovadores para Uso Humano en la República Dominicana. Santo Domingo: Ministerio de Salud Pública; 2016.

20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 55/2010: dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
21. Subsecretaría de Salud Pública. Registro sanitario de productos biotecnológicos derivados de técnicas ADN recombinantes. Santiago: Ministerio de Salud; 2018.
22. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Health hazard evaluation report. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (Reporte No.: 52).
23. Davidson A, Grace AJ, Schwarz EW, Vickers C. The Value of the Certificate of Pharmaceutical Product in Registration of Medicinal Products. *Drug Inf J.* 2002; 36(1):163-167. Doi:0.1177/009286150203600121.
24. Patel KT, Chotai NP. Pharmaceutical GMP: past, present, and future – a review. *Pharmazie.* 2008; 63(4):251-255.
25. Thorat SB, Banarjee SK, Gaikwad DD, Jadhav SL, Thorat RM. Clinical Trial: A Review. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2010; 1(2):101-106.
26. Boehncke WH, Brembilla NC. Immunogenicity of biologic therapies: causes and consequences. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018; 14(6):513-523. doi: 10.1080/1744666X.2018.1468753.
27. Garcês S, Demengeot J. The Immunogenicity of Biologic Therapies. *Curr Probl Dermatol.* 2018; 53:37-48. doi: 10.1159/000478077.
28. Doevendans E, Schellekens H. Immunogenicity of Innovative and Biosimilar Monoclonal Antibodies. *Antibodies (Basel).* 2019; 8(1):21. doi: 10.3390/antib8010021.
29. Felix T, Jordan JB, Akers, C, Patel B, Drago D. Current state of biologic pharmacovigilance in the European Union: improvements are needed. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 18(3):231-240. doi: 10.1080/14740338.2019.1577818.
30. Tesser JRP, Furst DE, Jacobs I. Biosimilars and the extrapolation of indications for inflammatory conditions. *Biologics.* 2017;11:5-11. doi: 10.2147/BTT.S124476.
31. Curigliano G, O'Connor DP, Rosenberg JA, Jacobs I. Biosimilars: Extrapolation for oncology. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 104:131-137. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.002.
32. de Mora F, Balsa A, Cornide-Santos M, Carrascosa JM, Marsal S, Gisbert JP et al. Biosimilar and interchangeable: Inseparable Scientific concepts? *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85(11):2460-2463. doi: 10.1111/bcp.14089.
33. Ascef BO, Silva RGLD, Oliveira Júnior HA, Soárez PC. Interchangeability and substitution of biosimilars: is health technology assessment (HTA) a tool for decision-making? *Cad Saúde Publica.* 2019; 35(9):e00087219.
34. Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana. RTCA 11.03.59:11 (Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario). Ciudad de Guatemala: Secretaría de Integración Económica Centroamericana; 2013.
35. Viscusi WK. Efficacy of Labeling of Foods and Pharmaceuticals. *Annu Rev Public Health.* 1994. 15:325-343. doi: 10.1146/annurev.pu.15.050194.001545.
36. Evens RP. Medical Affairs and Professional Services. En: Evens RP, editor. *Drug and Biological Development: From Molecule to Product and Beyond.* Nueva York: Springer; 2007. p. 240-274.