



Artículo especial

## Medicamentos biocomparables en México: la postura del Colegio Mexicano de Reumatología, 2012

Rolando Espinosa Morales<sup>a,\*</sup>, Alejandro Díaz Borjón<sup>b</sup>, Leonor Adriana Barile Fabris<sup>c</sup>, Jorge Antonio Esquivel Valerio<sup>d</sup>, Gabriel Medrano Ramírez<sup>e</sup>, César Alejandro Arce Salinas<sup>f</sup>, Eduardo Rubén Barreira Mercado<sup>g</sup>, Mario Humberto Cardiel Ríos<sup>h</sup>, Efraín Díaz Jouanen<sup>i</sup>, Francisco Javier Flores Murrieta<sup>j</sup>, Antonio Fraga Mouret<sup>k</sup>, Mario Alberto Garza Elizondo<sup>l</sup>, Miguel Luján Estrada<sup>m</sup>, Francisco José Muñoz Barradas<sup>n</sup>, Juan Osvaldo Talavera Piña<sup>o</sup> y Olga Lidia Vera Lastra<sup>p</sup>

<sup>a</sup> Instituto Nacional de Rehabilitación, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Edo. de Méx., México

<sup>c</sup> Hospital de Especialidades «Bernardo Sepúlveda», Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

<sup>d</sup> Hospital Universitario «José Eleuterio González», Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>e</sup> Hospital General de México, O. D., Presidente del Consejo Mexicano de Reumatología, A.C., Ciudad de México, México

<sup>f</sup> Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX, Ciudad de México, México

<sup>g</sup> Universidad Autónoma de Querétaro, Universidad del Valle de México, Campus Querétaro, Querétaro, México

<sup>h</sup> Unidad de Investigación «Dr. Mario Alvizouri Muñoz», Hospital General «Dr. Miguel Silva» SSA, Morelia, Michoacán, México

<sup>i</sup> División de Medicina, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Edo. de Méx., México

<sup>j</sup> Unidad de Farmacología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), Ciudad de México, México

<sup>k</sup> Educación e Investigación, Secretaría de Salud del Gobierno del Distrito Federal, Ciudad de México, México

<sup>l</sup> Departamento de Reumatología, Hospital Universitario «José Eleuterio González», Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>m</sup> Centro de estudios de Bioequivalencia, Ciudad de México, México

<sup>n</sup> Fundación Mexicana para Enfermos Reumáticos, A.C. (FUMERAC), Ciudad de México, México

<sup>o</sup> Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

<sup>p</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades «Dr. Antonio Fraga Mouret», Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México, México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 15 de agosto de 2012

Aceptado el 21 de noviembre de 2012

On-line el 8 de febrero de 2013

#### Palabras clave:

Biosimilar  
Biocomparable  
Artritis reumatoide  
Biológicos  
Biotecnológicos  
Fármacos innovadores

#### Keywords:

Biosimilar

### R E S U M E N

Los medicamentos biotecnológicos (MBT) son moléculas complejas cuyo proceso de elaboración impide replicar con gran exactitud la sustancia original, por lo que no existe una equivalencia absoluta entre el fármaco original (innovador) y el biocomparable. Los MBT han probado su eficacia en diversas afecciones reumáticas, aunque su alto coste impide su utilización en muchos pacientes. Diversas patentes de medicamentos biotecnológicos han expirado o expirarán próximamente, detonando así el desarrollo de fármacos estructuralmente similares y probablemente con eficacia y seguridad comparable a los medicamentos innovadores, aunque estas características deben ser probadas. La Ley General de Salud Mexicana actual contempla el registro de estos medicamentos para su utilización en nuestro país. Este documento es una reflexión de miembros del Colegio Mexicano de Reumatología, farmacólogos e investigadores en epidemiología, en conjunción con nuestras autoridades sanitarias, sobre los estudios científicos necesarios de los biocomparables previos y posterior a su incursión en el mercado mexicano.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Biosimilar drugs in Mexico: Position of the Mexican College of Rheumatology, 2012

#### A B S T R A C T

Biotechnological drugs (BTDs) are complex molecules whose manufacturing process precludes the ability to identically reproduce the structure of the original product, and therefore there cannot be an absolute

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rolespi@yahoo.com](mailto:rolespi@yahoo.com) (R. Espinosa Morales).

Biocomparable  
Rheumatoid arthritis  
Biologic  
Biotechnological  
Innovator drugs

equivalence between the original (innovative) medication and its biosimilar counterpart. BTDs have been proven useful in the treatment of several rheumatic diseases, however their high cost has prevented their use in many patients. Several BTD patents have expired or are close to expire, triggering the development of structurally similar drugs with efficacy and safety profiles comparable to the innovative compound; however, these must be evaluated through evidence based medicine. The Mexican General Health Law contemplates the registry of these biosimilar drugs for their use in our country. This document is a forethought from members of the Mexican College of Rheumatology, pharmacologists, and epidemiologists, in accordance with Mexican health authorities regarding the necessary scientific evidence required to evaluate the efficacy and safety of biosimilar drugs before and after their arrival to the Mexican market.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Con el vencimiento de las patentes de medicamentos biotecnológicos se ha iniciado el desarrollo de sustancias estructuralmente similares y con las cualidades terapéuticas de moléculas originales; en México reciben el nombre de medicamentos biocomparables (MBC). Su presencia puede favorecer un mayor acceso para los usuarios en función de su coste, pero su utilización no ha estado exenta de debate.

A diferencia de los medicamentos convencionales, también llamados «moléculas pequeñas», los biotecnológicos son moléculas complejas; tanto así que no existe la posibilidad de «equivalencia absoluta» entre los «originales» y sus MBC. Ante esta situación, los riesgos que pueden enfrentarse de no haber una clara exposición sobre las reglas de actuación y práctica entre la síntesis y el uso de los MBC son inminentes. La *European Medicines Agency* (EMA) y la *Food and Drug Administration* (FDA) han marcado la pauta en el tema y en México la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) ha iniciado la regulación necesaria para una buena práctica clínica. El tema también ha ocupado a diferentes asociaciones médicas y grupos específicos interesados alrededor de todo el mundo.

Este documento plantea la *postura del Colegio Mexicano de Reumatología* ante los MBC en nuestro país. Expone el resultado de una profunda reflexión de diferentes líderes de opinión en el uso, la investigación y la regulación de medicamentos biotecnológicos.

## Contexto

### Los medicamentos biocomparables

#### Definiciones

1. Medicamento biotecnológico: sustancia producida por medio de biotecnología molecular, con efectos ya sea para la prevención, el tratamiento o la rehabilitación, y presentada en forma farmacéutica. Se identifica como tal dadas su actividad farmacológica y sus propiedades físicas, químicas y biológicas<sup>1</sup>.
2. Medicamento biotecnológico innovador: aquel desarrollado originalmente hacia un blanco molecular que ha demostrado eficacia y seguridad para su uso clínico.
3. Biotecnológico biocomparable: medicamento biotecnológico no innovador, que demuestra ser biocomparable en términos de seguridad, calidad y eficacia con el medicamento biotecnológico de referencia.
4. Biotecnológico de referencia: medicamento biotecnológico innovador que se utiliza como referencia para el registro de medicamentos biotecnológicos.
5. El MBC (llamado en otros países biosimilar) se desarrolla después de que termina la patente de un fármaco biológico originalmente autorizado (medicamento biológico de referencia) y presenta una actividad similar.

6. Estudios de biocomparabilidad: pruebas, ensayos y análisis indispensables para demostrar que un medicamento biotecnológico biocomparable tiene las mismas características de calidad, seguridad y eficacia que un medicamento biotecnológico de referencia.

## Experiencia mundial con biocomparables no reumáticos; una visión general

A partir de 2004, el interferón alfa, la insulina recombinante y la hormona del crecimiento perdieron su patente a nivel mundial, por lo que se hizo necesaria la regulación de todos los biotecnológicos emergentes. Agencias regulatorias como la EMA y la FDA, y la Organización Mundial de la Salud han iniciado el desarrollo de guías para regular estos medicamentos; entre los elementos que destacan están: caracterización fisicoquímica, eficacia clínica, seguridad e inmunogenicidad, así como farmacovigilancia.

En relación con su uso clínico, los MBC no son intercambiables, al menos en la Unión Europea, y su acción clínica no se puede extrapolar de aquella producida por los medicamentos innovadores<sup>2</sup>. Tan solo en la Unión Europea, del 2006 al 2010 se registraron y aprobaron 14 MBC<sup>3</sup>.

## Marco regulatorio para los biocomparables en México

Se han establecido diferentes leyes y reglamentos:

1. Ley General de Salud: artículo 222 (7 de mayo de 1997).
2. Reglamento de Insumos para la Salud: artículos 87 y 167 (4 de febrero de 1998).
3. Adición a la Ley General de Salud: artículo 222 Bis (11 de junio del 2009).
4. Reforma a la Ley General de Salud (marco general para medicamentos biotecnológicos y biocomparables; 19 de octubre del 2011).
5. Reglamento de moléculas nuevas (febrero del 2012).
6. Norma de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012.

Cabe mencionar que, sobre la base de la más reciente legislación mexicana, la autoridad regulatoria no ha otorgado reconocimiento alguno a un medicamento biotecnológico innovador (véase el [anexo 1](#)).

## Los biocomparables a través de la medicina basada en la evidencia: fundamentos, clasificación y práctica

La medicina basada en la evidencia constituye una estrategia para la mejor toma de decisiones de los médicos, que debe sustentarse en 3 pilares básicos: la mejor información disponible en la literatura internacional, la experiencia del médico y las opiniones y preferencias del paciente<sup>4</sup>.

Como parte de esta estrategia, se ha sugerido clasificar el análisis de la información de acuerdo con la calidad de los estudios de los cuales esta proviene y a partir de allí generar una recomendación. Esto es particularmente relevante en la implementación de maniobras médicas para tratamiento. La calificación más alta debe asignarse a los ensayos clínicos comparativos con asignación al azar, en tanto los menos calificados son las series de casos y las opiniones de expertos<sup>5</sup>.

En México se comercializa solamente un medicamento con registro sanitario, Kikuzubam® (rituximab; Probiomed), con carácter de biotecnológico innovador y estrictamente no considerado como un biocomparable. Hasta donde fue posible revisar en la bibliografía mundial a través de los buscadores *PubMed* y *EMBASE*, no se han publicado estudios clínicos fase III con este MBC; fue sobre la base de la comparación de datos sobre eficacia y seguridad de MabThera® (rituximab; Roche) que obtuvo su aprobación. En el único estudio disponible, mencionado por la compañía en la información para prescribir en sus versiones amplia y reducida, se hace mención de un ensayo abierto, no aleatorizado y cruzado en el que participaron 54 pacientes con linfoma no Hodgkin. Se evidenció que no existieron diferencias entre los esquemas estudiados. Sin embargo, no hay una evaluación clara de los efectos adversos y no se especifican las razones de las pérdidas o las muertes en cada grupo; tampoco hay clara evidencia sobre la eficacia y la seguridad de este medicamento y cabe cuestionar si puede usarse en otras enfermedades<sup>6</sup>. Con la información disponible no es posible emitir una recomendación basada en la evidencia acerca del medicamento biotecnológico Kikuzubam® y la afirmación de intercambiabilidad efectuada por el fabricante es incorrecta.

Otros MBC empleados en Latinoamérica (Etanar® y Reditux®) solo cuentan con resúmenes presentados en congresos de reumatología basados en estudios observacionales y financiados por el fabricante, sin comparación con otros tratamientos<sup>7</sup>.

### Postura del Colegio Mexicano de Reumatología

Los avances terapéuticos en reumatología incluyen medicamentos biotecnológicos que son producidos a partir de células vivas y pueden incluir anticuerpos monoclonales, receptores solubles y antagonistas de receptores, los cuales modifican diversas funciones.

El mayor empleo de estos medicamentos ha ocasionado que los gastos en salud se hayan incrementado notablemente. El vencimiento de varias patentes de medicamentos biotecnológicos ha llevado a la producción de nuevas opciones que obligan a que tanto los médicos como el gobierno, a través de sus agencias regulatorias, busquen los elementos legales que garanticen la calidad, la eficacia y la seguridad, y la accesibilidad de esos medicamentos<sup>8</sup>.

México fue el primer país en América Latina en tener una norma regulatoria sobre MBC (2006) que condujo a la publicación en 2009 de un decreto por el que se adiciona el artículo 222 Bis a la Ley General de Salud<sup>9</sup>.

En el marco de la legislación mexicana existente, el Colegio Mexicano de Reumatología manifiesta su postura con respecto a los MBC (biosimilares):

1. Debe entenderse que un medicamento biotecnológico innovador es aquel que ha sido desarrollado y registrado en el mundo por primera vez para una o más indicaciones. Un MBC es aquel con el que mediante técnicas de biología molecular se pretende lograr una estructura y función equiparables a las del producto innovador.
2. La obtención de los productos biotecnológicos requiere un proceso complejo que no garantiza que los fármacos biocomparables sean iguales a los innovadores. Por lo anterior, no pueden extrapolarse la eficacia ni la seguridad y los biocomparables no deben considerarse como intercambiables.

3. La información de seguridad durante el seguimiento a largo plazo no podría evaluarse de manera adecuada si los pacientes cambian un medicamento innovador por un biocomparable o viceversa. La sustitución del medicamento no puede ser una práctica aceptada.
4. La aprobación de un MBC debe reunir las pruebas preclínicas y clínicas señaladas por la ley mexicana (Reglamento interior del Comité de Moléculas Nuevas)<sup>10</sup>. Se recomienda la inclusión de médicos clínicos mexicanos con experiencia en el campo para interactuar en el Subcomité de Moléculas Nuevas de la COFEPRIS ([www.cofepris.gob.mx](http://www.cofepris.gob.mx)), para establecer el informe respectivo.
5. La etiqueta de cada producto debe enfatizar de manera clara que se trata de un medicamento biotecnológico innovador (MB) o biocomparable (MBC)<sup>9</sup>.
6. El fabricante de los medicamentos biotecnológicos está obligado con el ejercicio de farmacovigilancia a largo plazo; los eventos secundarios deben reportarse al portal de COFEPRIS ([www.cofepris.gob.mx](http://www.cofepris.gob.mx)). Se recomienda un mayor compromiso con esta responsabilidad por parte de todos los profesionales de la salud involucrados con su uso.
7. El empleo apropiado de los medicamentos biotecnológicos requiere la interacción de médicos, farmacólogos y entidades regulatorias. Esto puede beneficiar el derecho a la salud de los pacientes siempre y cuando se cuente con productos de calidad, eficaces y seguros.
8. Esta postura debe actualizarse a la luz de nuevas evidencias; se sugiere hacerlo al menos cada 2 años.

Por último, manifestamos que este grupo de trabajo está a favor del desarrollo de medicamentos biotecnológicos biocomparables, tanto en México como en otras partes del mundo, así como de su aprobación por las agencias reguladoras, siempre y cuando sean sometidos a los más altos estándares de calidad en términos de producción y desarrollo, en la evaluación de su eficacia y seguridad con estudios adecuados fases III y IV, seguidos de un estricto programa de farmacovigilancia. La meta para el desarrollo de MBC debe incluir un ahorro sustancial para las instituciones públicas de salud, pacientes que puedan adquirir estos medicamentos con pago de bolsillo, así como favorecer el acceso de sectores más amplios de población a estos medicamentos; sin embargo, deben anteponerse rigores que garanticen la máxima eficacia terapéutica y la óptima seguridad de los pacientes.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Conflicto de intereses

El Colegio Mexicano de Reumatología recibió un Apoyo Educativo Irrestricto de los laboratorios Roche, Abbott, Pfizer y Janssen.

Los autores declaran su participación en diferentes proyectos subvencionados por empresas farmacéuticas; todos ellos han recibido menos de 10.000 dólares americanos (o su equivalencia en pesos mexicanos).

Barile-Fabris, Leonor A.: Abbott, Roche, MSD, Janssen, Pfizer, GSK.

Cardiel, Mario H.: Roche, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Amgen, Lilly, Abbott, MSD.

Espinosa, Rolando: Lilly, Sanofi. Actualmente es presidente del Colegio Mexicano de Reumatología, por lo que tiene relación estrecha con laboratorios que cuentan con línea terapéutica de aplicación en reumatología. No recibe compensación económica por esta posición honoraria.

Esquivel Valerio, Jorge A.: Merck, Sanofi, Roche, Novartis, Aventis, MSD, Schering Plough, Bristol, Abbott, Centocor.

Barreira-Mercado, Eduardo: MSD, Roche, Novartis, Sanofi.

Medrano Ramírez, Gabriel: MSD, Roche, Bristol, Abbott, Janssen, Amgen, Genentech, Anthera.

El resto de los autores no declararon tener conflictos de interés.

## Agradecimientos

Agradecemos al Mtro. Marco Antonio Arias Vidaca y la bióloga Mayra Mirna Miranda Rivera por sus contribuciones académicas en la reunión de trabajo realizada para el desarrollo de este documento.

## Anexo 1. La pertinencia de los estudios de bioequivalencia en función de los biocomparables

A diferencia de las moléculas pequeñas, las pruebas de biocomparabilidad deben evaluar la calidad, la consistencia, el proceso de manufactura, la seguridad y la eficacia, incluyendo las pruebas que permitan determinar la estructura y características fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas.

El protocolo de estudio preclínico comprende:

1. Estudios de farmacodinamia *in vitro*.
2. Estudios comparativos de farmacodinamia *in vivo* en modelos de animales pertinentes, si es que se tiene una especie relevante.

3. Estudios comparativos preclínicos de toxicidad, en especies pertinentes.
4. Comparación de la toxicocinética e inmunogenicidad animal.
5. Tolerancia local, si aplica.

La Norma Oficial Mexicana respectiva establece la realización de estudios fase Ia (seguridad clínica de dosis única creciente), estudios fase IIa (seguridad clínica de farmacocinética/farmacodinamia) y estudios de fase III (eficacia terapéutica y seguridad clínica); en todos estos casos los estudios deberán ser comparativos contra el producto de referencia.

## Bibliografía

1. Reglamento de insumos para la salud, artículo 222 Bis de la Ley General de Salud 2009.
2. Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of biological drugs therapies, regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs*. 2011;71:1527-36.
3. McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs*. 2011;3:209-17.
4. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't? *BMJ*. 1996;312:71-2.
5. Guyatt G, Straus S, Meade MO, Kunz R, Cook DJ, Devereaux PJ, et al. J. Therapy (randomized trials). En: Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ, editores. *Users' guides to the medical literature: A manual for evidence-based clinical practice*. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 67-86.
6. Kikuzumab® (rituximab), el primer anticuerpo monoclonal BIOcomparable e intercambiable elaborado totalmente en México. Fascículo I. *Probiomed*, entrada 113300202C1664.
7. Rondon F, Bautista A, Salazar JC, Casas N, Santos P, Vargas F, et al. Etaner® therapy in real-life patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62 Suppl 10:1811.
8. American College of Rheumatology. Position statement. Biosimilars. 11/2011 [accedido 19 Mayo 2012]. Disponible en: <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/position/biosimilars.pdf>
9. López-Silva Ch. México retoma el liderazgo regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos y biocomparables. *Gac Med Mex*. 2012;148:83-90.
10. Reglamento interior del Comité de Moléculas Nuevas. Diario Oficial de la Federación. México. 23 de febrero del 2012. 2.ª sección; p. 1-7.