

Méjico retoma un liderazgo regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos y biocomparables

Christian López Silva*

Práctica de Ciencias de la Vida, Tsuru Morales Isla Abogados, S.C., México, D.F., Consejo Consultivo de la Fundación Panamericana para la Salud y la Educación en su Iniciativa Biotecnología Segura

Resumen

En el contexto de la transición epidemiológica que México atraviesa actualmente, cobra mayor importancia el acceso adecuado a los denominados medicamentos biotecnológicos. Sin embargo, también representan para las autoridades sanitarias nuevos retos, ya que son productos mucho más complejos, estructural y funcionalmente, que los químicos convencionales. Ha sido necesario por ello actualizar el marco jurídico mexicano, poniendo a México en la vanguardia de este sector. Aquí se describe brevemente qué son los medicamentos biotecnológicos, por qué fue necesaria su regulación diferenciada, cuál ha sido la evolución del marco regulatorio en México y cuáles son las características generales del nuevo sistema.

PALABRAS CLAVE: Medicamentos biotecnológico. Biocomparables. Regulación y marco jurídico.

Abstract

Amid the epidemiological transition that Mexico is currently experiencing, an adequate access to biotech medicines is becoming very important. However, these medicines also involve new challenges for the sanitary authorities, given their higher complexity in structure and function than conventional chemical drugs. Consequently, it has been necessary to update the Mexican legal framework, which has placed Mexico at the forefront in this sector. This article describes briefly what biotech drugs are, why it has been necessary to regulate them differently, the evolution of the regulatory framework in Mexico, and the general features of the new system.

KEY WORDS: Biotech drugs. Biosimilars. Regulation. Legal framework.

Introducción

En el contexto de la denominada transición epidemiológica que México atraviesa actualmente¹, en la cual las enfermedades infecciosas ceden terreno, como causa principal de muerte, a las enfermedades crónicas y degenerativas, cobra una particular importancia el acceso adecuado a los denominados medicamentos biotecnológicos.

En efecto, los medicamentos biotecnológicos representan los tratamientos más avanzados en contra de las enfermedades crónicas y degenerativas², tales como el cáncer³, la diabetes⁴ y la artritis reumatoide⁵. Encontramos aquí una clara razón de salud pública.

Por otra parte, cabe recordar que, de acuerdo a la Ley General de Salud (LGS) (artículos 2 y 27)⁶, el acceso adecuado a los medicamentos y su disponibilidad es un componente esencial del derecho a la protección de la salud, establecido en el artículo 4 constitucional⁷. Encontramos aquí además una razón legal importante.

Sin embargo, al mismo tiempo, estos productos también representan, para las autoridades sanitarias,

Correspondencia:

*Christian López Silva

Socio Director de Ciencias de la Vida

Tsuru Morales Isla Abogados, S.C.

Blvd. Adolfo Ruiz Cortines, 3642, Int. 1502

Col. Jardines del Pedregal, C.P. 01900, México, D.F.

E-mail: clopez@tmilaw.com.mx

Fecha de recepción: 24-03-2011

Fecha de aceptación: 01-04-2011

nuevos retos en términos de su evaluación y regulación, ya que son productos mucho más complejos, estructural y funcionalmente, que los químicos convencionales⁸.

Las diferencias técnicas entre medicamentos químicos tradicionales y medicamentos biotecnológicos son de tal magnitud que requieren la adopción de nuevas normas jurídicas que regulen su evaluación, aprobación y monitoreo⁸.

Sin embargo, ello no es tarea fácil. Para establecer los criterios técnicos y las normas jurídicas que respalden los requisitos del nuevo sistema, se generan fuertes y largas discusiones⁹. Para comprender el problema es clave entender lo siguiente.

El mayor reto no está necesariamente en establecer los requisitos de los primeros medicamentos que pasan por el sistema sanitario, es decir, los aplicables a los llamados medicamentos innovadores. Lo más difícil es definir los requisitos que serán aplicables a los medicamentos de entrada subsecuente, esto es, los que buscan entrar al mercado una vez que vence la patente de los que vinieron primero.

Solamente hasta que quedan definidos, en un país determinado, los requisitos para ambos tipos de medicamentos biotecnológicos (innovadores y de entrada subsecuente), puede decirse que ese país tiene un marco jurídico completo sobre medicamentos biotecnológicos.

De hecho, solamente unos pocos países, dentro de los cuales ahora se encuentra México, han logrado adoptar regulaciones específicas completas¹⁰.

La estructura tradicional del mercado farmacéutico y los medicamentos biotecnológicos

Para apreciar los nuevos retos que los medicamentos biotecnológicos representan para las autoridades sanitarias, es preciso presentar algunas ideas generales sobre el mercado tradicional de medicamentos.

La estructura del mercado farmacéutico que conocemos actualmente se deriva de la experiencia acumulada respecto a los medicamentos químicos convencionales, la cual no necesariamente es aplicable o trasladable automáticamente al mercado de medicamentos biotecnológicos, por las razones que se irán elaborando.

En general, dicho mercado tradicionalmente se estructura en medicamentos innovadores y medicamentos de entrada subsecuente.

Los medicamentos innovadores son aquellos que son desarrollados, aprobados e introducidos en el mercado por primera vez y que vienen protegidos por una patente.

En cuanto al segundo elemento, recordemos que el Estado, a través de una patente, otorga un derecho de exclusividad legal y comercial sobre un invento durante un tiempo determinado, a cambio de que las instrucciones precisas para reproducir dicho invento sean suficientemente descritas en un documento. Al término del periodo de protección, el invento pasa al dominio público y cualquiera puede libremente reproducirlo sin tener que pagar regalías al inventor.

En el caso de los medicamentos, al expiration de la patente de un medicamento innovador, cualquiera puede producir libremente el producto farmacéutico. Surgen entonces los medicamentos de entrada subsecuente, cuyos fabricantes aprovechan las instrucciones de elaboración que contiene el mismo documento de patente.

Al no incurrir en los altos costos de investigación y desarrollo, ni en el cobro de regalías por los derechos de patente, los fabricantes de los medicamentos de entrada subsecuente pueden ofrecer un producto a un menor precio.

En consecuencia, la primera condición para que surgiera en su momento un mercado de medicamentos de entrada subsecuente fue que expirara el periodo de protección de las patentes relacionadas.

Por otra parte, los medicamentos innovadores son los primeros en pasar por el sistema de aprobación sanitaria. Precisamente por su novedad se les exige la realización completa de todos los estudios de laboratorio, en animales y en personas, que demuestren su calidad, seguridad y eficacia.

En contraste, para la aprobación de medicamentos de entrada subsecuente, se exige la realización de menos estudios, en parte porque se considera que para entonces se habrá aprendido bastante sobre su comportamiento en la población y en el mercado.

Particularmente en el caso de los medicamentos químicos convencionales, se exigen menos estudios a los de entrada subsecuente en virtud de haber adoptado el criterio de bioequivalencia. Bajo dicho criterio, tratándose de la misma sustancia activa, dos farmacoquímicos se consideran equivalentes si la velocidad y extensión con que se absorben en la sangre son similares. De reconocerse como bioequivalentes, se infiere que tendrán el mismo perfil de eficacia y seguridad, y ya no se considera necesario presentar estudios clínicos más completos. A dichos medicamentos

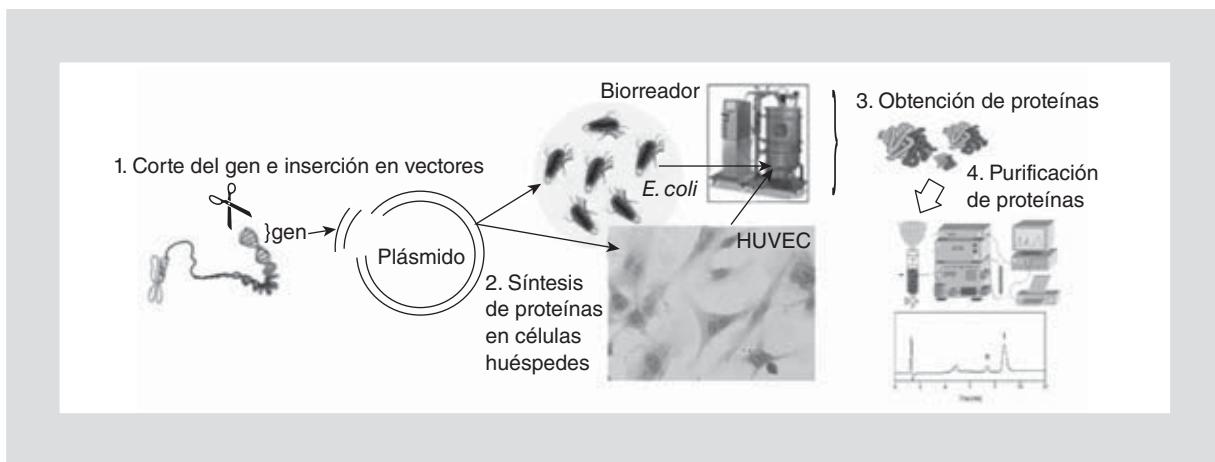


Figura 1. Proceso general de producción de proteínas recombinantes^{11,17}: se selecciona y corta el gen humano que codifica la proteína terapéutica de interés. El gen se inserta en un vector para ser transferido a células huéspedes (por ejemplo, Escherichia coli o células endoteliales humanas extraídas de la sangre del cordón umbilical [HUVEC]). Las células se replican en un biorreactor, produciendo la biosíntesis de la proteína. Se extraen después las proteínas de las células y se hace una purificación para eliminar otros compuestos biológicos. La proteína purificada es entonces preparada para su formulación inyectable y es empacada para su distribución.

químicos de entrada subsecuente se les denominó medicamentos genéricos.

De esta manera, al no incurrir tampoco en los altos costos de investigación preclínica y clínica necesarios para obtener una aprobación sanitaria, los fabricantes de los medicamentos de entrada subsecuente pueden otra vez ofrecer un producto de menor precio.

Luego entonces, la segunda condición para que surgiera un mercado de medicamentos de entrada subsecuente fue la reducción de los estudios necesarios para obtener su aprobación sanitaria.

Esa fue la experiencia con los medicamentos químicos tradicionales, pero la pregunta es: ¿se puede seguir el modelo tradicional para los medicamentos biotecnológicos?

Como se hará evidente más adelante, las diferencias significativas existentes entre ambos tipos de medicamentos indican que no puede seguirse exactamente el mismo modelo. Se requiere uno diferente. La realidad científica dicta un cambio normativo.

Medicamentos biotecnológicos y sus diferencias con los medicamentos químicos convencionales

Para aclarar los conceptos y diferencias relevantes, se consideran medicamentos biotecnológicos a aquellos que son producidos usando organismos vivos y técnicas de biología molecular. Este tipo de medicamentos normalmente contienen como principio activo proteínas recombinantes o anticuerpos monoclonales¹¹. En otras jurisdicciones se les conoce como *biosimilars*¹²⁻¹⁴,

*follow-on biological products*¹⁵ o *subsequent entry biologics*¹⁶.

El origen y proceso de elaboración de los medicamentos biotecnológicos es tan específico y complejo (Fig. 1) que normalmente se dice, en el caso de estos medicamentos, que «el proceso es el producto». En efecto, cualquier cambio en el proceso de elaboración puede dar lugar a efectos indeseados.

Por ejemplo, la etapa de purificación es esencial para el perfil de seguridad del fármaco, ya que cualquier impureza biológica puede tener serias consecuencias en la aplicación clínica del medicamento¹⁷.

Ahora bien, a diferencia de los medicamentos químicos convencionales, los cuales consisten en moléculas pequeñas y de estructura relativamente sencilla, lo que los hace fáciles de producir y replicar, los medicamentos biotecnológicos consisten en moléculas de gran tamaño y de una gran complejidad estructural (Fig. 2), lo que hace que sean difíciles de reproducir y que su proceso productivo sea difícil de controlar.

La complejidad estructural y funcional significativamente mayor de los medicamentos biotecnológicos tiene como consecuencia importante que no pueden ser evaluados bajo los mismos criterios técnicos y normas jurídicas que los medicamentos químicos convencionales.

La Organización Mundial de la Salud así lo ha reflejado en sus Recomendaciones para la Evaluación de Medicamentos Biotecnológicos, a los que denomina productos bioterapéuticos similares (PBS). En dichas recomendaciones se resume concisamente el problema y la solución: «El término medicamento genérico

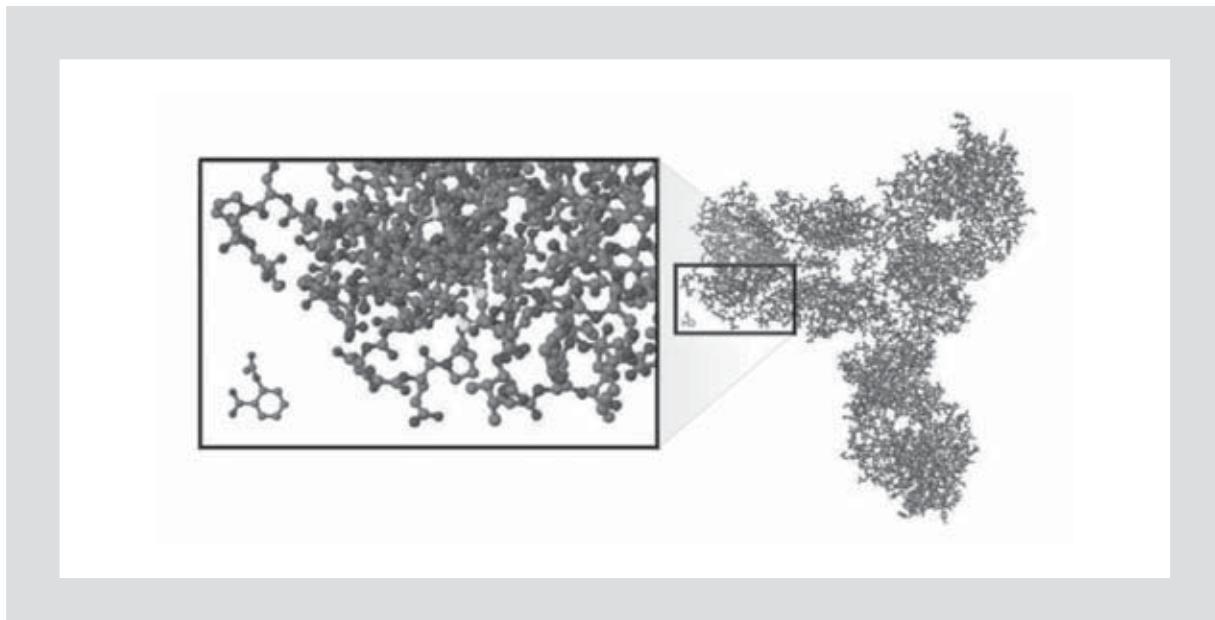


Figura 2. Comparación entre una molécula de aspirina (esquina inferior izquierda del recuadro ampliado) y un anticuerpo monoclonal¹³.

es utilizado para describir los productos medicinales constituidos por pequeñas moléculas de origen químico, estructural y terapéuticamente equivalentes a un medicamento cuya patente y/o periodo de protección de datos han caducado. La demostración de bioequivalencia del medicamento genérico con un producto de referencia suele ser generalmente adecuada y suficiente para inferir la equivalencia terapéutica entre el medicamento genérico y el producto de referencia. Sin embargo, este enfoque establecido para los medicamentos genéricos no resulta adecuado para el desarrollo, la evaluación y la autorización de los PBS, ya que consisten en proteínas relativamente más grandes y complejas, y más difíciles de caracterizar. El desempeño clínico de los productos bioterapéuticos también puede verse muy influido por el proceso de fabricación, requiriéndose por ello algunos estudios clínicos para probar la seguridad y la eficacia de un determinado PBS»⁸.

Evolución de la regulación en México sobre medicamentos biotecnológicos

El marco regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos ha recorrido un largo camino en nuestro país. A finales de la década de 1990 en México se introdujeron algunas reformas legales con el fin de regular los medicamentos biotecnológicos innovadores, que para entonces ya tenían varios años en el mercado farmacéutico global.

Consideremos que el primer medicamento biotecnológico que llegó al mercado fue la insulina humana recombinante, una proteína que fue desarrollada en 1978 en universidades de EE.UU, a partir de la modificación genética de un plásmido y la transformación y expresión en una bacteria (*Escherichia coli*). Los investigadores principales crearon la primera compañía biotecnológica a nivel mundial. El «proceso de elaboración de quimeras moleculares biológicamente funcionales», por medio del cual la hazaña fue lograda, fue patentado en 1980¹⁸. La naciente empresa se alió con una gran compañía farmacéutica para su comercialización y su aprobación como medicamento por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA), lo cual lograron en 1982. Nació así la industria biotecnológica de medicamentos.

Volviendo a México, en 1997 la LGS fue reformada para contemplar los productos biotecnológicos en general (artículos 282 bis, 282 bis 1 y 282 bis 2)¹⁹. Sin embargo, dicha reforma fue muy precaria y no estaba dirigida solamente a medicamentos, sino a todo tipo de productos, incluyendo alimentos, insumos para la salud y plaguicidas.

Con todo, en su aplicación farmacéutica, lo anterior motivó que en 1998 se reformara el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS), por medio de la cual fueron introducidos los artículos 81, 177 y 178²⁰. En dichas disposiciones se definió biofármaco y biomedicamento, así como los requisitos para su evaluación y aprobación, y la liberación de lotes. La reforma previó

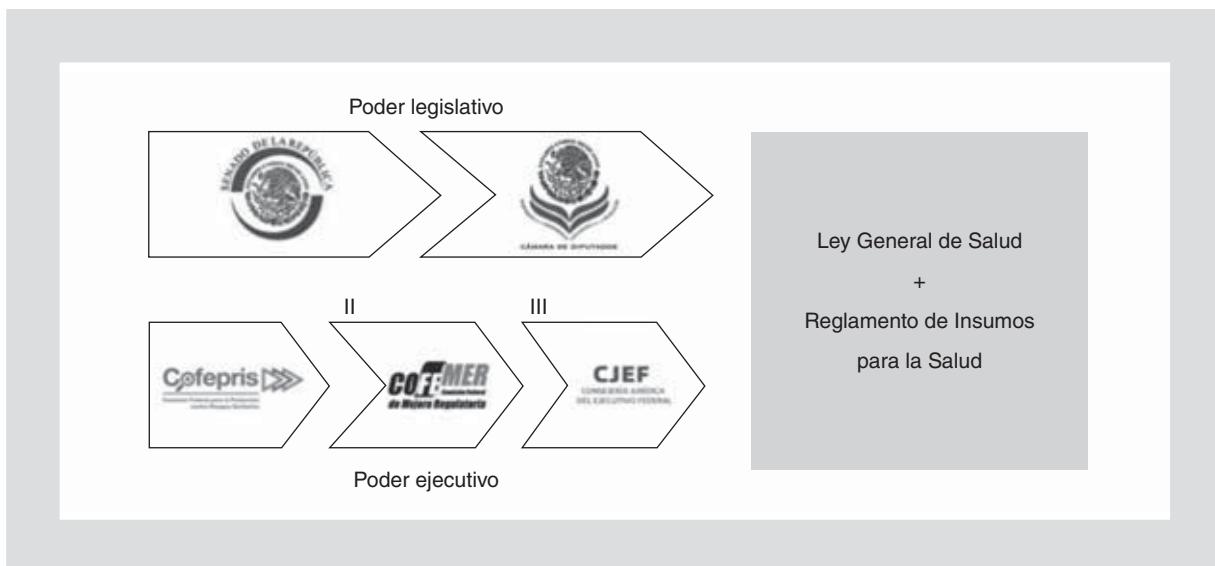


Figura 3. El marco jurídico básico sobre medicamentos biotecnológicos en México fue recientemente completado. Se compone de la LGS y del RIS. En su formación participaron diversas autoridades.

la presentación de los «estudios *in vitro* o clínicos que señale la Secretaría», con lo cual introdujo un sistema general de caso por caso. Cabe añadir que dicho principio regulatorio es un común denominador en diversas áreas asociadas a la regulación de tecnologías avanzadas, incluyendo la biotecnología agrícola.

Bajo dicho esquema en México se aprobaron más de 170 medicamentos biotecnológicos²¹.

Para entonces, muchas patentes sobre medicamentos biotecnológicos seguían en vigor y todavía no se lograba plantear seriamente a nivel mundial el surgimiento de un mercado de medicamentos biotecnológicos de entrada subsecuente. Pero la tecnología y el mercado avanzaron rápidamente y en 2004, tanto en EE.UU. como en la Unión Europea, comenzó a discutirse formalmente el eventual escenario. A la postre, sería la Unión Europea quien logaría un año más tarde adoptar diversas directrices específicas¹² que la colocarían en el liderazgo absoluto de la materia. A partir de ahí se generaría un claro interés en otros países por ordenar un mercado nacional de biotecnológicos propio.

En ese contexto internacional, en México se iniciaron formalmente en 2007 diversos foros de discusión en el seno del Congreso^{22,23}, los cuales informaron un proceso legislativo que culminaría en 2009 en una reforma de la LGS²⁴. Con dicha reforma se adicionó el artículo 222 bis, en el cual se establecieron las bases o principios generales del mercado de medicamentos biotecnológicos de entrada subsecuente en nuestro país, a los cuales la ley denominó biocomparables.

Con dicha modificación legislativa de 2009, México se convirtió en un líder regulatorio en la materia, pues en ese entonces solamente la Unión Europea había expedido legislación especial para biotecnológicos de entrada subsecuente.

Sin embargo, toda ley expedida por el Congreso requiere de un reglamento que desarrolle con mayor detalle los requisitos y procedimientos para realizar lo que la ley ha establecido en términos muy generales. Y, como se dice coloquialmente, «el diablo está en los detalles». Empezó entonces un nuevo esfuerzo regulatorio que se llevaría a cabo en tres etapas sucesivas (Fig. 3), lo cual tomaría otros dos años.

Recordemos que, a diferencia de las leyes que son emitidas por el Congreso, los reglamentos son emitidos por el poder ejecutivo, formalmente por el Presidente, pero apoyado por sus diversas unidades administrativas, incluyendo Secretarías de Estado y los órganos descentralizados de estas. En este caso, el proceso regulatorio lo impulsó la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), el órgano descentralizado de la Secretaría de Salud que administra en México el sistema de aprobación de medicamentos.

En una primera etapa, COFEPRIS convocó a consultas por varios meses a los dos principales actores del mercado de medicamentos²¹, para consensuar las reformas que se propondrían al RIS. Por un lado, se convocó a la Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos (ANAFAM), una asociación de medicamentos de entrada subsecuente cuya membresía es

mayoritariamente nacional. Por otro lado, se invitó a la Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica (AMIIF), una asociación de medicamentos innovadores cuya membresía en la mayoría es trasnacional. De ahí resultó un primer anteproyecto de reformas²¹.

En una segunda etapa, el texto consensuado resultante fue sometido a un proceso de consulta pública y revisión ante la Comisión Federal de Mejora Regulatoria (COFEMER)²⁵. En un periodo de 10 meses se recibieron 31 posicionamientos y comentarios de distintos sectores, incluyendo empresas farmacéuticas, despachos legales, asociaciones y fundaciones, tanto nacionales como internacionales. De ahí resultó un segundo anteproyecto de reformas²⁶.

Finalmente, en una tercera y última etapa, el texto revisado fue enviado a la Consejería Jurídica del Ejecutivo Federal, que es el paso previo para la firma del Presidente de la República. Dicha etapa duró más de cinco meses, tiempo durante el cual se volvieron a recibir posiciones diversas y se buscó consensuar un texto que pudiera respaldar la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA), que agrupa a toda la industria. Finalmente esto se logró y en una ceremonia celebrada en la residencia oficial de Los Pinos, el 18 de octubre de 2011, el Presidente firmó el Decreto de Reformas al RIS²⁷, el cual fue publicado en el Diario Oficial de la Federación un día después, el 19 de octubre de 2011²⁸.

Cabe mencionar que la Academia Nacional de Medicina de México contribuyó significativamente al proceso de discusión de las reformas al RIS, organizando dos seminarios importantes. El primero, titulado «Medicamentos biotecnológicos en México: oportunidades y desafíos», fue llevado a cabo junto con el Instituto Tecnológico Autónomo de México (ITAM). Tuvo lugar el 15 de abril de 2010 y contó con la participación activa de diversos funcionarios del más alto nivel de la COFEPRIS, así como con consultores internacionales e importantes investigadores nacionales. El segundo seminario, titulado «Medicamentos biotecnológicos: agenda jurídica pendiente para México», fue organizado junto con la Suprema Corte de Justicia de la Nación (SCJN) y la AMIIF. Tuvo lugar el 26 y 27 de agosto de 2010 y contó con la participación activa de magistrados y ministros del poder judicial, funcionarios del más alto nivel de COFEPRIS, expertos del Consejo de Salubridad General, funcionarios del Instituto Mexicano de Propiedad Industrial e investigadores de diversas universidades nacionales.

Características generales del sistema de aprobación de biocomparables

El marco jurídico sobre biocomparables adoptado en México incluye las siguientes características:

- Los medicamentos biotecnológicos de entrada subsecuente se denominan biocomparables, que es un término que los separa claramente del esquema de genéricos de los medicamentos químicos convencionales y que hace referencia al criterio de evaluación adoptado de comparabilidad.
- Para la aprobación de un biocomparable, es necesario presentar estudios preclínicos y clínicos, pero sólo en la medida en que sean necesarios para demostrar un perfil comparable de calidad, seguridad y eficacia respecto al medicamento innovador de referencia.
- En principio, solamente los medicamentos biotecnológicos innovadores pueden ser medicamentos de referencia. Sin embargo, de no existir uno en México, puede usarse un biocomparable previamente registrado en el país.
- Una vez transcurridos 12 años de la fecha de presentación de la patente del innovador, se podrá presentar una solicitud de medicamento biocomparable y realizar los estudios, pruebas y producción experimental correspondientes, en cuyo caso la autorización sólo se otorgará una vez concluida la vigencia de la patente. A esto se le conoce como cláusula bolar.
- Los proyectos se presentan primero ante el Comité de Moléculas Nuevas, donde serán estudiados en el Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.
- En la etiqueta, los biocomparables serán identificados con las siglas MBB (Medicamentos Biotecnológicos Biocomparables) y los innovadores con las siglas MB (Medicamentos Biotecnológicos), y en ambos casos se incluirá la denominación común internacional.
- En la receta debe anotarse la denominación común internacional y, de manera opcional, la denominación distintiva.
- La venta y el suministro de los medicamentos deberán apegarse a la receta, lo que implica que de colocarse la denominación distintiva, no podrá sustituirse en farmacia.
- Deberá implementarse la farmacovigilancia de los medicamentos biotecnológicos que permita su identificación específica y constante durante todas las etapas del tratamiento. Además, para su

aprobación deberá presentarse un programa de farmacovigilancia intensiva.

- Los establecimientos donde se fabriquen medicamentos biotecnológicos deberán contar con licencia, tener instalaciones apropiadas para los procesos que realicen y áreas separadas para evitar contaminación cruzada. En caso de estar en el extranjero, deberán comprobar la certificación de buenas prácticas de fabricación.
- La autoridad tendrá un plazo de 180 días naturales para emitir una resolución. En caso de no emitirla, se entenderá resuelta en sentido negativo.
- Se realizarán en México los estudios clínicos para biocomparables cuando así lo indique la autoridad.
- Se realizarán en México los estudios clínicos para innovadores cuando se fabriquen en territorio nacional, o cuando así lo indique la autoridad.
- Para el registro de ambos tipos de medicamentos biotecnológicos, se requiere presentar estudios de inmunogenicidad y reportes de efectos adversos, pero para los biocomparables solamente en la medida en que sean necesarios para demostrar comparabilidad de perfiles.
- Para medicamentos biocomparables, se detallan los tipos de pruebas toxicológicas que deberán hacerse en animales, las características de los estudios farmacodinámicos y las características mínimas de los estudios clínicos comparativos.
- Los requerimientos específicos serán definidos caso por caso por la autoridad, pero una vez definidos para un tipo de biocomparable, los requisitos serán publicados para que sean exigidos a los de su misma denominación común internacional, aunque la autoridad podrá cambiarlos, previa publicación, de acuerdo a los avances tecnocientíficos.
- Mientras mejor caracterizada esté una sustancia activa y mejor se demuestre su comparabilidad fisicoquímica, menor evidencia clínica se requerirá para la aprobación de un medicamento biocomparable.

Con las recientes reformas legales, México ha completado la estructura básica necesaria para la evaluación, aprobación y monitoreo de medicamentos biotecnológicos biocomparables. Falta desarrollar a un nivel más específico diversos criterios técnicos, los cuales se irán reflejando en normas oficiales mexicanas y adecuaciones a la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, para lo cual habrá nuevas oportunidades para que los miembros de la Academia

Nacional de Medicina sigan aportando su conocimiento y experiencia. Pero el primer gran paso se ha dado. México ha retomado un liderazgo regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos y biocomparables.

Con alrededor de 180 medicamentos biotecnológicos aprobados a la fecha en México, las reformas vienen a ordenar adecuadamente un mercado de biocomparables que se estima que tiene actualmente un valor aproximado de 2,000-3,000 millones de dólares (10-15% del mercado farmacéutico total).

Con este gran paso no sólo México podría convertirse en un lugar atractivo para invertir en medicamentos biotecnológicos, sino que también podría beneficiarse enormemente su población, al promoverse el acceso adecuado de esta a los tratamientos terapéuticos más avanzados en la actualidad, lo cual finalmente hace valer una garantía constitucional de todos los mexicanos.

Bibliografía

1. Frenk J, Bobadilla JL, Sepúlveda J, Rosenthal J, Ruelas E. Un modelo conceptual para la investigación en salud pública. *Bol Of Sanit Panam.* 1991;111(6):485-96.
2. Walsh G. Biopharmaceuticals: Biochemistry and Biotechnology. Nueva Jersey: John Wiley & Sons Limited; 2003.
3. Majidi J, Barar J, Baradaran B, Abdolalizadeh J, Omidi Y. Target therapy of cancer: implementation of monoclonal antibodies and nanobodies. *Antibodies.* 2009;18(3):81-100.
4. Kramer I, Sauer T. The new world of biosimilars: what diabetologists need to know about biosimilar insulins. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2010;10:163-8.
5. Nam J, Winthrop K, Van Vollenhoven R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):976-86.
6. Ley General de Salud, publicada originalmente en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984.
7. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, publicada originalmente en el Diario Oficial de la Federación el 5 de febrero de 1917.
8. PARF-OPS. Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS). Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF)/Organización Panamericana para la Salud (OPS). Documento Técnico n.º 7. Versión en español del documento adoptado por el Comité de Expertos de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en octubre de 2009. [Internet] Consultado el 15 de octubre de 2011. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=13592&Itemid=9.
9. News. US follow-on biologics debate revived. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;(8):8-9.
10. Kan H. Summary of the diverse situation of similar biotherapeutic products in the selected countries. *Biologicals.* 2011;39:304-7.
11. Abulafia D, Castañeda G. Medicamentos biotecnológicos y biocomparables, una alternativa farmacológica innovadora y eficaz en la que debemos tener efectivas normas de seguridad. 2011. Iniciativa Biotecnología Segura, Fundación Panamericana para la Salud y la Educación. [Internet] Disponible en: www.biotecnologiasegura.com
12. EMEA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products, Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency, CHMP/437/04, 30 de octubre de 2005. [Internet] Consultado el 10 de octubre de 2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf.
13. Kozlowski S, Woodcock J, Midthum K, Sherman RB. Developing the Nation's Biosimilars Program. *N England J Med.* 2011;365(5):385-8.
14. Patient Protection and Affordable Care Act, EE.UU., 23 de marzo de 2010. [Internet] Consultado el 7 de octubre de 2011. Disponible en: <http://www.healthcare.gov/law/full/index.html>.

15. Woodcock J, Griffin J, Behrman R, et al. The FDA's assessment of follow-on protein products: a historical perspective. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(6):437-42.
16. Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs), Health Canada, 5 de marzo de 2010. [Internet] Consultado el 7 de octubre de 2011. Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu-2010-eng.pdf.
17. Abulafia D, Arellano S. Eficacia y seguridad de los medicamentos biotecnológicos y biocomparables en endocrinología clínica. 2011. Iniciativa Biotecnología Segura, Fundación Panamericana para la Salud y la Educación [Internet] Disponible en: www.bioteecnologiasegura.com
18. Patente Norteamericana n.º 4,237,224, otorgada el 2 de diciembre a los inventores Stanley Cohen y Herbert Boyer, bajo la titularidad de la Junta de Fideicomisarios de la Universidad de Stanford.
19. Decreto por el que se reforma la Ley General de Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de mayo de 1997. [Internet] Consultado el 4 de octubre de 2011. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/ref/lgs/LGS_ref04_07may97.pdf
20. Decreto de Reforma al Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 4 de febrero de 1998. [Internet] Consultado el 9 de octubre de 2011. Disponible en: <http://www.farmacopea.org.mx/legisla/RIS-05-VII-08.pdf>
21. Manifestación de impacto regulatorio del anteproyecto de decreto que reforma y adiciona diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios, presentada el 21 de julio de 2010 ante la Comisión de Mejora Regulatoria. [Internet] Consultado el 20 de octubre de 2011. Disponible en: http://www.cofermermir.gob.mx/inc_lectura_regionContentAll_text.asp?SubmitID=20137
22. Saro E. Mexico at the vanguard: A new era in medicines of biotechnological origin. *Journal of Generic Medicines.* 2010;7:4-7.
23. Foro de Medicamentos Biotecnológicos, Comisión de Salud, Cámara de Diputados, México, D.F., México, 2007.
24. Decreto por el que se adiciona un artículo 222 bis a la Ley General de Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 11 de junio de 2009. [Internet] Consultado el 31 de octubre de 2011. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5094117&fecha=11/06/2009
25. Procedimiento de Consulta y Mejora Regulatoria, Comisión Federal de Mejora Regulatoria, Expediente n.º 02/0908/210710. [Internet] Consultado el 31 de octubre de 2011. Disponible en: http://www.cofermer.gob.mx/regulaciones/scd_expediente_3.asp?id=02/0908/210710
26. Respuesta al dictamen de impacto regulatorio del anteproyecto de decreto que reforma y adiciona diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios, presentada el 3 de mayo de 2010 ante la Comisión de Mejora Regulatoria. [Internet] Consultado el 20 de octubre de 2011. Disponible en: http://www.cofermermir.gob.mx/inc_lectura_regionContentAll_text.asp?SubmitID=23098
27. Oficina de la Presidencia. Ceremonia de firma del decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, Presidencia de la República. [Internet] Consultado el 20 de octubre de 2011. Disponible en: <http://www.presidencia.gob.mx/index.php?p=71537>
28. Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 19 de octubre de 2011. [Internet] Consultado el 31 de octubre de 2011. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5214882&fecha=19/10/2011