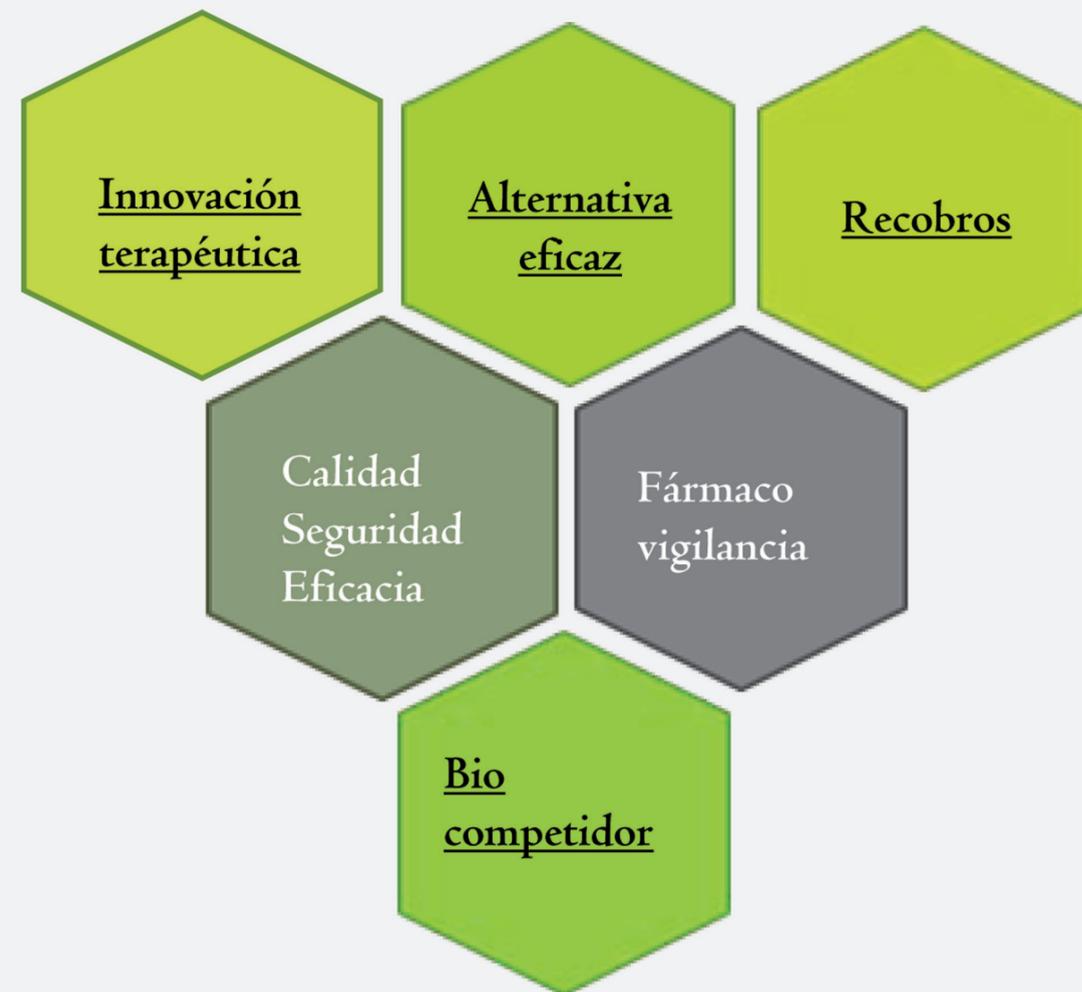


PROPUESTA DE DECRETO PARA LA APROBACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN COLOMBIA

ABRIL 2011



asociación de industrias farmacéuticas colombianas
asinfar

Generación BIO®
creando y educando en biotecnología

PROPUESTA DE DECRETO PARA
LA APROBACIÓN DE MEDICAMENTOS
BIOTECNOLÓGICOS EN COLOMBIA

ABRIL DE 2011



Generación **BIO**[®]
creando y educando en biotecnología

Equipo de Investigación

Fundación Generación Bio

Daniel Hedmont Rojas MD MSN

Julio Delgado Boada PhD.

Katherine Garzón Bedoya PhD.

Sr. Carlos Federico Ruiz

Presidente Junta Directiva

Con el apoyo de

ASINFAR

Sr. Alberto Bravo

Presidente Ejecutivo

Sr. Emilio Sardi

Presidente Junta Directiva

Sr. Juan Manuel Barberi

Dr. Juan Camilo Palacio

Edición

Fundación Generación Bio

www.generacionbio.com

Bogotá 2011

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.

Bogotá, abril 2011

Incluye referencias bibliográficas.

CONTENIDO

PROPUESTA DE DECRETO PARA LA APROBACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN COLOMBIA	7
Prólogo	9
Exposición de motivos	13
Principio general.....	14
Título I. Ámbito de aplicación	14
Título II. Definiciones	14
Título III. Del regimen de las licencias sanitarias de funcionamiento para los establecimientos fabricantes de medicamentos.....	15
Título IV. Disposiciones generales del regimen del registro sanitario	16
DOCUMENTO TÉCNICO	23
Prólogo	25
Medicamentos de origen químico: innovadores y genéricos	27
Medicamentos biológicos y biotecnológicos	27
Biocompetidores: los nuevos actores de la industria farmacéutica	29
Controversias en torno a la aprobación de biocompetidores.....	31
Medicamentos biocompetidores: un mecanismo para la contención de costos en el sector salud	32
Sistemas de regulación farmacéutica	35
Aspectos legislativos	35
Autoridades reguladoras	35
Sistemas de armonización	39
Fabricación, caracterización y estudios preclínicos de los medicamentos biotecnológicos.....	41
Proceso de fabricación	41
Caracterización de los medicamentos biotecnológicos por métodos analíticos	43
Estudios preclínicos.....	47
Legislaciones de referencia sobre medicamentos biotecnológicos	51

Legislación sobre medicamentos biotecnológicos en Estados Unidos.....	51
Legislación sobre medicamentos biotecnológicos en Europa.....	59
Legislación sobre medicamentos biotecnológicos en Japón.....	70
Legislación sobre biocompetidores en otros países	73
Legislación sobre fármacos biotecnológicos en India	73
Legislación sobre biocompetidores en Brasil	77
Regulación sobre biocompetidores en México	83
Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre medicamentos biotecnológicos	97
Referencias.....	101

•

PROPUESTA DE DECRETO

•



PROPUESTA DE DECRETO PARA LA APROBACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN COLOMBIA

PRÓLOGO

Gracias a los avances de la genética y biología molecular ha sido posible crear en las últimas décadas una nueva clase de productos farmacéuticos, conocidos como medicamentos biotecnológicos. Estos fármacos son fabricados dentro de seres vivos (microorganismos, células, animales o plantas modificados genéticamente) y tienen una complejidad variable, desde proteínas relativamente simples como la insulina hasta grandes moléculas como los anticuerpos monoclonales.

Estos novedosos medicamentos representan una alternativa eficaz contra algunas enfermedades de difícil manejo, pero también ha generado un problema económico creciente. En Estados Unidos, por ejemplo, cualquiera de estos fármacos cuesta por paciente entre 15.000 y 200.000 dólares anuales, muy por encima del valor de un agente convencional de origen químico. Entre 2003 y 2008 el mercado mundial se duplicó de 38 billones a 83 billones de dólares anuales, y se pronostica un aumento progresivo en términos monetarios de 15-20% por año.

Una situación similar se viene presentando en Colombia, pues los fármacos biotecnológicos son los más costosos del mercado y son responsables por la mayor parte de recobros de medicamentos al Fosyga. Tan sólo en el año 2008, seis de los 10 más recobrados pertenecían a esta categoría, de acuerdo con los registros de SIS-MED. (Ver tabla I)

Tabla I. Primeros 10 medicamentos recobrados al Fosyga en 2008

Medicamento (nombre comercial)	Laboratorio Farmacéutico	Biotecnológico	Valor del recobro al Fosyga en 2008 (COP)
1. Rituximab (Mabthera)	Roche	Si	72.098.539.117
2. Adalimumab (Humira)	Abbott	Si	51.660.225.786
3. Infliximab (Remicade)	Schering-Plough	Si	48.757.813.578
4. Imatinib (Glivec)	Novartis	No	40.397.095.490
5. Trastuzumab (Herceptin)	Roche	Si	35.428.470.001
6. Interferon beta 1b (Betaferón)	Bayer Schering Pharma	Si	31.644.084.802
7. Etanercept (Enbrel)	Wyeth	Si	28.357.478.203
8. Micofenolato (Cellcept)	Roche	No	26.472.955.055
9. Temozolomida (Temodal)	Schering-Plough	No	25.874.795.954
10. Toxina botulínica (Botox)	Allergan	No	21.892.249.881

Sin desestimar que el desarrollo de un compuesto biotecnológico demanda una inversión considerable de tiempo y dinero, una de las principales razones que explican los precios elevados son las patentes de

exclusividad, que permiten a las multinacionales farmacéuticas mantener durante años una posición de monopolio e imponer un determinado valor de venta. En el caso colombiano, interviene además una intrincada red de intermediación, donde cada uno de sus integrantes aumenta el valor del producto para asegurar las ganancias, con frecuencia en forma desproporcionada y amenazando el equilibrio financiero del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Desde el año 2001 han comenzado a vencer patentes de medicamentos biotecnológicos, abriendo la oportunidad para que otros laboratorios farmacéuticos puedan fabricar sus propias réplicas, las cuales han recibido diferentes denominaciones (biosimilares, biocomparables, de segunda entrada, biológicos subsiguientes, fármacos multifuente de origen biotecnológico, entre otros). Para efectos del presente decreto proponemos el nombre de biocompetidores.

Desde la industria farmoquímica existe como antecedente el proceso de aprobación de medicamentos genéricos, los cuales son aprobados por medio de una ruta abreviada que no requiere la realización de estudios clínicos y se apoya en los resultados presentados por el innovador. Para esto, basta con demostrar que el medicamento genérico y el innovador poseen una estructura molecular idéntica.

Sin embargo, los fármacos biotecnológicos tienen una estructura compleja y al ser producidas dentro de organismos vivos donde no es posible controlar todas las variables, y pueden presentarse variaciones cuando los fármacos son producidos por laboratorios diferentes. En consecuencia, no es posible obtener moléculas idénticas pero sí con un grado elevado de similitud, suficiente para comportarse de manera equivalente al biotecnológico innovador.

Debido a estas diferencias con los fármacos obtenidos por síntesis química fue diseñado un mecanismo para la aprobación de biocompetidores, por medio de una ruta abreviada especial presentando un expediente abreviado, que no sacrifica los criterios de eficacia y seguridad. Esto se hace mediante el denominado **ejercicio de comparabilidad**, que consiste en comparar frente a frente el medicamento biotecnológico innovador y el fármaco competidor.

De esa manera se busca determinar el grado de **similaridad** entre ambos productos. Si comparten las mismas características, el segundo fármaco puede recibir la aprobación como medicamento biocompetidor; en caso contrario el titular debe explicar el por qué de las diferencias y cuál sería la implicación para los pacientes.

El procedimiento se realiza de manera escalonada comenzando con (1) pruebas analíticas químicas y biológicas, seguida por (2) estudios preclínicos (en animales y/o cultivos celulares) y finalmente (3) ensayos clínicos. Dependiendo del resultado en las pruebas analíticas se decidirá si es necesario continuar con los niveles subsiguientes (preclínico y clínico) o si, por el contrario, la información obtenida es suficiente para concluir un grado satisfactorio de similaridad y proceder a la aprobación por parte de la autoridad reguladora.

A nivel mundial existen discrepancias sobre el nivel de comparabilidad que se requiere. Por ejemplo, en el documento técnico emitido por la autoridad reguladora de Canadá, el peso de la evidencia recae sobre los métodos analíticos de laboratorio. Por el contrario, la Comunidad Europea suele inclinarse

por realizar estudios preclínicos y clínicos. Donde todas las legislaciones coinciden es en dejar a las autoridades reguladoras (el Invima para el caso colombiano) un margen de libertad para solicitar estudios preclínicos o clínicos complementarios, basado en criterios científicos y un análisis individual caso por caso. (Ver tabla 2)

Es importante destacar que alrededor de estos aspectos regulatorios se mueven intereses económicos, los cuales podrían influir sobre las decisiones que emiten las autoridades reguladoras. Las multinacionales farmacéuticas buscan que se aumente al máximo los requerimientos, principalmente solicitando estudios clínicos que tardan varios años en culminarse, y así prolongar el monopolio sobre el mercado. Para ello han creado teorías que favorecen sus intereses, por ejemplo que por su complejidad las moléculas biotecnológicas son imposibles de analizar y establecer su estructura química de manera confiable, que no es posible obtener moléculas similares al innovador por parte de otro laboratorio y menos aún que se puedan utilizar los datos que pertenecen al innovador para apoyar la aprobación de biosimilares. En otras palabras, rechazan la posibilidad de una ruta abreviada para este tipo de productos y propician una legislación restrictiva que obligue a que sean repetidos todos los estudios preclínicos y clínicos en el caso de los biocompetidores. Estas son las mismas exigencias que solicitaron en su momento, hace más de 30 años, cuando se discutía la reforma para aprobar medicamentos genéricos de origen químico.

Para los fabricantes o importadores de biosimilares es importante disminuir las exigencias para facilitar la libre competencia. Al igual que en otras latitudes el mecanismo sería adoptando una ruta abreviada para aquellos agentes con patentes vencidas.

Para los gobiernos, la competencia es el mecanismo natural para controlar los precios de monopolio. Sin embargo, el ahorro no puede realizarse a costa del bienestar de los ciudadanos. Por ello es importante establecer una reglamentación clara que asegure la entrada al mercado de medicamentos eficaces y seguros, por supuesto a un costo razonable para el pagador final.

Se presenta a continuación una propuesta de decreto para la aprobación de medicamentos biotecnológicos en Colombia, cuyo eje central es la creación de una Sala Especializada en Medicamentos Biotecnológicos de la Comisión Revisora del INVIMA.

Tabla 2. Comparación de varias legislaciones en el tema de biocompetidores

	Comunidad Europea	Estados Unidos	Canadá	OMS
Legislación	Directiva 2001/83/CE (art 10 y Anexo I) y enmiendas subsiguientes	Biologics Price Competition and Innovation 2009	Food and Drugs Act and Food and Drugs Regulations (C.08)	Emite documentos técnicos. Son Recomendaciones
Documentos de regulación	CHMP/437/04 EMA/CHMP/ BWP/49348/2005 EMA/CHMP/ BMWP/42832/2005 CPMP/ICH/2887/99	La FDA no ha creado normas recientes al respecto debido a que la ley marco fue promulgada en 2010. La FDA debe emitir en breve directrices técnicas	Information and submission requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs)	Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)
Denominación	Similar Biological Medicinal Products	Biosimilars or interchangeable	Subsequent Entry Biologics	Similar Biotherapeutic Products (SBPs)
Protección de datos	10 años (prorroga 1 año por nueva indicación)	12 años	8 años	
Fundamentos	Cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla con las condiciones de la definición de medicamentos genéricos, debido en particular a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia deberán aportarse los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados relativos a dichas condiciones.	1.Puede ser aprobado bajo un proceso abreviado. 2.La FDA puede elaborar guías específicas por cada clase de molécula, pero no es un requisito indispensable. 3.La FDA tiene la facultad para decidir caso por caso que procedimientos son necesarios para asegurar la eficacia y seguridad de un biocompetidor.	La aprobación depende principalmente de los estudios preclínicos y los estudios clínicos son necesarios para los casos en los cuales no es posible determinar la similaridad por medios analíticos o los modelos in vivo e in vitro.	1.Los estudios de bioequivalencia son insuficientes para asegurar similaridad. 2.El desarrollo de un Bioterapéutico similar es un ejercicio secuencial de comparabilidad. (calidad, no clínico y clínico).
Procedimiento	1. Seleccionar el producto medicinal de referencia , autorizado para su comercialización en la Comunidad Europea con base en un expediente completo (Directiva 2001/83/EC art.8) y patente próxima a expirar.	1.Medicamento de referencia comercializado en Estados Unidos. 2.Asegurar criterios de calidad del producto y de la cadena de procesamiento.	1.El medicamento de referencia debe estar comercializado en Canadá.	1.Identificar un medicamento de referencia.
Procedimiento	2.Demostrar similaridad biológica. La presentación farmacéutica, potencia y ruta de administración deben ser las mismas que las del medicamento biológico de referencia 3.Conducir un programa de comparabilidad con estudios de calidad, seguridad y eficacia (no válida los estudios realizados fuera de la Comunidad Europea).	Realizar estudios analíticos para demostrar similaridad fisicoquímica y biológica. 3.La presentación farmacéutica, potencia y ruta de administración deben ser las mismas que las del producto medicinal de referencia 4.Estudios en animales para explorar seguridad. 5.Estudios clínicos de inmunogenicidad y farmacocinética o farmacodinamia, suficientes para demostrar la eficacia, potencia y seguridad.	2.Caracterizar la molécula. 3.Demostrar calidad fisicoquímica y biológica de la sustancia, al igual que del proceso de fabricación. 4.Demostrar comparabilidad y similaridad. Sistema de farmacovigilancia.	2.Calidad 3.Evaluación no clínica 4.Evaluación clínica 5.Fármaco-vigilancia

Tabla 2. Comparación de varias legislaciones en el tema de biocompetidores (continuación)

	Japón	Brasil	México
Legislación	Ley de Asuntos Farmacéuticos	Ley del Sistema Único de Salud (Ley 8080 de 1990) Ley 6360/76 Decreto 79094/77	Ley General de Salud (Enmienda artículo 222 bis del II de junio de 2009)
Documentos de regulación	Guidelines for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics	Resolución de la Directoría Colegiada de ANVISA (RDC) RDC 315/2005	Reglamento de Insumos para la Salud
Denominación	Follow-on Biologics	Productos Biológicos Nuevos	Medicamentos biocomparables
Fundamentos	Proteína recombinante y sus derivados, o proteína no recombinante altamente purificada obtenida de microorganismos o células en cultivo, desarrollado por un propietario diferente al que alcanzó la primera aprobación, bioequivalente y equivalente en atributos de calidad	Medicamento biológico que contiene una molécula con actividad biológica conocida, aún no registrado en Brasil y que haya pasado por todas las etapas de fabricación	El medicamento biotecnológico que demuestre ser comparable en términos de seguridad, calidad y eficacia al medicamento biotecnológico de referencia a través de las pruebas que establezca la Ley, este Reglamento y demás disposiciones aplicables.
Procedimiento	1. Establecer un proceso de fabricación independiente. 2. Demostrar alta similitud en relación con el biofármaco comparador en términos de atributos de calidad (basado en el concepto de ICH Q5E). 3. Determinar perfil de impurezas. 4. Considerar la realización de estudios no clínicos y clínicos para evaluar inmunogenicidad. En especial determinar si los anticuerpos neutralizantes afectan la eficacia o farmacocinética. 5. Estudios comparativos de bioactividad. 6. En términos generales se requieren estudios clínicos para verificar la equivalencia en calidad y farmacocinética, que no siempre es posible determinar por métodos analíticos o no clínicos. Se exceptúan los casos donde es posible obtener un perfil farmacocinético/farmacodinámico confiable. 7. Realizar estudios clínicos de inmunogenicidad. 8. Aportar un plan de farmacovigilancia.	<u>Ruta de desarrollo individual</u> “Vía regulatoria que podrá ser utilizada por un producto biológico nuevo o producto biológico para la obtención de registro ante la autoridad regulatoria, en la cual es necesaria la presentación de los datos completos sobre el desarrollo, producción, control de calidad y datos no clínicos y clínicos (estudios fase I, II y III) para la demostración de la calidad, eficacia y seguridad del producto.” (Expediente completo) “En caso que el producto biológico sea registrado por la ruta de desarrollo individual, la demostración de actividad terapéutica y seguridad podrán ser realizadas con la presentación de un estudio clínico de no inferioridad”. <u>Ruta de desarrollo por comparabilidad</u> “Vía regulatoria que podrá ser utilizada por un producto biológico para la obtención de registro ante la autoridad regulatoria, utilizando el ejercicio de comparabilidad entre el producto desarrollado para ser comparable y el producto biológico comparador”. ANVISA podrá en cualquier momento y a su criterio, exigir pruebas adicionales de identidad y calidad de los componentes del producto biológico nuevo o producto biológico, y/o requerir nuevos estudios para comprobar la eficacia y seguridad clínica, si ocurren eventos que dan lugar a evaluaciones adicionales, incluso después de la concesión del registro	El solicitante de registro sanitario de medicamentos biocomparables que sustente su solicitud en un medicamento biotecnológico de referencia, deberá presentar los estudios clínicos y, en su caso in-vitro que sean necesarios para demostrar la seguridad, eficacia y calidad del producto. En caso de que no se hubieren emitido las disposiciones sobre los estudios necesarios y sus características a que hace referencia este artículo, éstos se definirán caso por caso, tomando en cuenta la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, el que para efectos de lo dispuesto en este artículo contará con un Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos que estará integrado por especialistas y científicos en materia de biotecnología farmacéutica

EXPOSICIÓN DE MOTIVOS

Considerando que la regulación de los biotecnológicos puede convertirse en una barrera a la competencia en el mercado farmacéutico, lo cual se traduce en un aumento desmesurado de los costos, y por consiguiente afectando el acceso de la población y la sostenibilidad de los sistemas sanitarios, se propone una nueva regulación que permita la aprobación de medicamentos biotecnológicos.

Con este decreto se da cumplimiento a la exigencia del párrafo transitorio del artículo 89 de la Ley 1438 de 2011 el cual señala que el Gobierno Nacional tendrá un (I) año para expedir una reglamentación para la aprobación de productos biotecnológicos.

PRINCIPIO GENERAL

La regulación de medicamentos tiene como objetivo esencial la protección del consumidor. Esto se traduce en unas normas destinadas a asegurar la eficacia y la seguridad de los nuevos productos, así como los criterios y requisitos de calidad. En el caso de los fármacos de síntesis química, la competencia con medicamentos genéricos ha demostrado ser, no sólo un recurso eficaz para reducir los precios y mejorar el acceso, sino la alternativa para el desarrollo industrial local, especialmente en países de ingreso medio. Se desea proponer una alternativa similar para el caso de fármacos biotecnológicos, introduciendo un mecanismo para la aprobación de medicamentos biocompetidores, sin trabas injustificadas y con la intención de favorecer una competencia justa con los agentes innovadores, con el fin de mejorar el acceso a medicamentos que cumplan criterios de calidad, eficacia y seguridad.

TITULO I

ÁMBITO DE APLICACIÓN

Artículo I. Ámbito de aplicación. Las disposiciones contenidas en el presente Decreto regulan el régimen de registros sanitarios y licencias, control de calidad y vigilancia sanitaria de los medicamentos biotecnológicos en lo referente a la producción, procesamiento, envase, expendio, importación, exportación y comercialización. En los aspectos que no están explícitamente contemplados en la presente norma se entiende la aplicación de lo dispuesto en el decreto 677 de 1995.

TITULO II.

DEFINICIONES

Artículo 2. Definiciones. Para efectos del presente Decreto, se adoptan las siguientes definiciones:

ADN: Acido desoxirribonucleico. Molécula que compone los genes.

Técnica de ADN Recombinante: Procedimientos utilizados para unir (recombinar) segmentos de ADN del mismo o diferentes organismos.

Medicamento biotecnológico: Preparación farmacéutica obtenida por tecnología de ADN recombinante para la prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades, o rehabilitación de las personas.

Medicamento biotecnológico nuevo. Es aquel medicamento biotecnológico cuya molécula o principio activo no ha sido incluido en el Manual de Normas Farmacológicas de Colombia.

Medicamento biotecnológico innovador: Aquel medicamento biotecnológico primero en obtener el registro sanitario en Colombia.

Medicamento biocompetidor: Aquel medicamento biotecnológico que solicita registro basado en la demostración de comparabilidad con un medicamento biotecnológico innovador y cuyo principio activo está incluido en el Manual de Normas Farmacológicas de Colombia.

Calidad del medicamento biotecnológico. Totalidad de las características de un medicamento biotecnológico que incluye: identidad biológica, propiedades físico-químicas, actividad biológica, propiedades inmunoquímicas, pureza, impurezas y estabilidad.

Comparable: Que se puede comparar por compartir ciertas características definidas en este decreto o en conceptos uniformes de la Sala Especializada en Productos Biotecnológicos.

Comparabilidad: Propiedad de ser comparable.

Ejercicio de comparabilidad: Es la aplicación de pruebas, ensayos y análisis en forma comparativa entre un medicamento biocompetidor y la muestra de referencia del medicamento innovador depositada en el INVIMA o disponible para su evaluación por parte de un tercero, para establecer si son comparables en sus atributos de calidad. La información obtenida proporciona soporte para una posible conclusión de comparabilidad en términos de seguridad y eficacia.

Muestra de referencia de retención del medicamento biotecnológico innovador: Es una muestra representativa del medicamento biotecnológico innovador que el titular deposita en el INVIMA o disponible para su evaluación por parte de un tercero, contra el cual se hacen los estudios de comparabilidad de medicamentos biocompetidores.

Modificaciones en el proceso de fabricación de medicamentos biotecnológicos. Es todo cambio durante la fabricación de una molécula de origen biotecnológico respecto al sistema de expresión celular que potencialmente pueda alterar las características del producto terminado, en relación a aquel con el cual se realizaron los estudios preclínicos y clínicos.

Pruebas preclínicas: Son los estudios *in vitro* o en animales necesarios para demostrar la seguridad de un medicamento y cuyos resultados puedan extrapolarse a humanos.

Pruebas clínicas: Son los estudios realizados en humanos para demostrar la seguridad y eficacia de un medicamento.

Seguridad de un medicamento biotecnológico. Es la característica de un medicamento biotecnológico, según la cual el balance beneficio-riesgo es favorable. Es una característica relativa que depende tanto del producto farmacéutico como del individuo. La seguridad de los medicamentos biotecnológicos en Colombia será mediante programas intensificados de farmacovigilancia.

Farmacovigilancia. Ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos.

TITULO III.

DEL REGIMEN DE LAS LICENCIAS SANITARIAS DE FUNCIONAMIENTO PARA LOS ESTABLECIMIENTOS FABRICANTES DE MEDICAMENTOS

Artículo 3. De las Buenas Prácticas de Manufactura. Todas las plantas donde se fabriquen, semielaboren y envasen medicamentos biotecnológicos, deberán cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura para medicamentos biotecnológicos que para el efecto expida el Ministerio de la Protección Social. Entretanto, deberán cumplir con lo establecido en el Decreto 549/2001 y demás normas que lo modifiquen, adicionen o sustituyan.

TITULO IV.

DISPOSICIONES GENERALES DEL REGIMEN DEL REGISTRO SANITARIO

Artículo 4. De la sala especializada en medicamentos biotecnológicos. Crease la Sala Especializada en Medicamentos Biotecnológicos de la Comisión Revisora del Invima, que se adiciona a las salas establecidas en el Decreto 936 de 1996, debiendo cumplir con los preceptos sobre composición y régimen de inhabilidades e incompatibilidades allí contemplado. Los Comisionados actuarán con un prevalente sentido de lo social, para garantizar el pleno acceso de los ciudadanos a las terapias biotecnológicas. En su composición participarán los siguientes profesionales calificados:

Un epidemiólogo clínico.

Un médico salubrista.

Un químico farmacéutico o médico con experiencia en farmacovigilancia.

Un profesional con experiencia en biología molecular e ingeniería genética.

Un profesional especializado en biología celular e inmunología

Parágrafo 1. El epidemiólogo y el médico salubrista serán elegidos por un periodo de tres años. El químico o médico con experiencia en farmacovigilancia, el profesional con experiencia en biología e ingeniería genética y el profesional especializado en biología celular e inmunología serán elegidos por un periodo de cuatro años. Los Comisionados no podrán ser reelegidos en forma consecutiva.

Parágrafo 2. Los Comisionados de la Sala Especializada de Medicamentos Biotecnológicos serán designados por el Consejo Directivo del INVIMA. Los profesionales en farmacovigilancia y en biología celular e inmunología de ternas presentadas por las Vicerrectorías Académicas de las universidades asesoras del INVIMA; el profesional con experiencia en biología molecular e ingeniería genética de terna presentada por Colciencias; el profesional en epidemiología y el médico salubrista de ternas presentadas por el Ministerio de la Protección Social.

Parágrafo 3. Todos los actos de la Sala Especializada en Medicamentos Biotecnológicos serán públicos y regidos bajo el principio de transparencia.

Parágrafo 4. En la evaluación farmacéutica mediante ejercicio de comparabilidad se permitirá la apelación de las decisiones de la Sala Especializada en Medicamentos Biotecnológicos por parte del solicitante, quien podrá asistir a las reuniones donde se estudia su solicitud y si es del caso puede profundizar en los temas en los que haya duda de parte de los comisionados, presentando otros expositores y estudios que permitan fundamentar sus tesis.

Artículo 5. De las funciones de la Sala Especializada en Medicamentos Biotecnológicos. Son funciones de la Sala Especializada en Medicamentos Biotecnológicos:

1. Llevar a cabo las evaluaciones farmacológicas de los medicamentos biotecnológicos nuevos en el país.
2. Hacer las recomendaciones necesarias para garantizar una actualización permanente de las normas farmacológicas que traten sobre medicamentos biotecnológicos.
3. Llevar a cabo las evaluaciones que resulten científicamente pertinentes en el proceso de aprobación para su uso en el país de medicamentos desarrollados por biotecnología.
4. Proponer a la luz de los avances técnico-científicos, la adopción o modificación de procedimientos de vigilancia y control de calidad de los productos desarrollados por biotecnología.
5. Conceptuar sobre los protocolos de investigación farmacológica de productos desarrollados por biotecnología que por su naturaleza requieran autorización previa por parte del INVIMA para su ejecución.

Artículo 6. Del registro sanitario. Todo medicamento biotecnológico requiere para su producción, importación, exportación, procesamiento, envase, empaque, expendio, y comercialización de un registro sanitario expedido por la autoridad sanitaria competente, de acuerdo con las normas establecidas en el presente Decreto.

Artículo 7. De la Denominación Común Internacional. Los medicamentos biotecnológicos serán identificados con base en la denominación común internacional (DCI o INN) de acuerdo con las disposiciones de la OMS.

Artículo 8. Del registro sanitario para medicamentos biotecnológicos innovadores. Los medicamentos biotecnológicos nuevos que soliciten registro sanitario como medicamento biotecnológico innovador deberán ser sometidos a una evaluación farmacológica, una evaluación farmacéutica y una evaluación legal.

Artículo 9. De las preparaciones de referencia. El titular de un registro sanitario para medicamentos biotecnológicos innovadores está obligado a dejar en depósito en el Invima una muestra de referencia

de retención del medicamento innovador, contra el cual se realizarán las pruebas de comparabilidad. Se identificarán y describirán detalladamente las muestras de referencia que serán utilizados en el ejercicio de comparabilidad, las cuales deben ser representativas de la sustancia comercializada y cumplir con los requisitos de homogeneidad, estabilidad, exactitud y trazabilidad. En caso de ausencia, extravío o vencimiento de la muestra de referencia podrá utilizarse para las evaluaciones lotes del producto innovador que se liberen en el mercado.

Artículo 10. Del registro sanitario para medicamentos biocompetidores. Para los medicamentos biotecnológicos que soliciten registro sanitario como medicamento biocompetidor, solamente requerirán de una evaluación farmacéutica y una evaluación legal. La evaluación farmacéutica se realizará mediante un ejercicio de comparabilidad.

Parágrafo 1. Una vez que un medicamento biocompetidor haya demostrado su comparabilidad, le serán autorizadas solamente las indicaciones que tenga aprobadas el medicamento biotecnológico innovador.

Parágrafo 2. El estudio de comparabilidad debe realizarse con muestras de referencia en el caso del innovador y con la muestra de lotes piloto BPM que corresponden con los que van a ser comercializados. Los lotes pilotos podrán hacerse en planta diferente a la planta en la que se elaborará el producto a escala industrial siempre que para ello el proceso esté supervisado por un químico farmacéutico de la empresa solicitante del registro, bajo su orientación y procedimiento, y con equipos similares.

Parágrafo 3. Si a partir del ejercicio de comparabilidad se concluye que el medicamento biocompetidor carece de comparabilidad frente al innovador, el interesado puede presentar una solicitud de registro como medicamento biotecnológico innovador allegando la evaluación farmacológica, farmacéutica y legal.

Parágrafo 4. El solicitante pagará los derechos de la evaluación farmacéutica y radicará la solicitud directamente ante la Sala Especializada en Medicamentos Biotecnológicos, con el soporte documental que permita verificar por los comisionados la viabilidad de la comparabilidad. A partir de la radicación, la Sala Especializada en Medicamentos Biotecnológicos tendrá un plazo de sesenta [60] días hábiles para pronunciarse en forma definitiva sobre la comparabilidad, y por ende la aprobación de la evaluación farmacéutica. La Sala podrá hacer un único requerimiento en los primeros treinta [30] días calendario que deberá ser contestado en el mes siguiente por parte del interesado. En caso de requerirse de manera excepcional pruebas adicionales, el solicitante podrá pedir la ampliación del plazo de conformidad. De producirse una negativa, el solicitante podrá recurrir tal decisión ante la misma Sala y solicitará la celebración de una audiencia en la que podrá presentar documentos y expositores adicionales. Después de la audiencia la Sala tomará la decisión en los treinta [30] días calendario siguientes.

Parágrafo 5. Producida la aprobación de la comparabilidad, con copia del acta el solicitante podrá solicitar la evaluación legal y concesión del registro sanitario.

Artículo 11. De los requisitos del ejercicio de comparabilidad. El peso de la evidencia para establecer la comparabilidad recaerá principalmente sobre los métodos de análisis que determinan los atributos de calidad. Se establecerá previamente cuáles atributos de calidad son necesarios para asegurar la compara-

bilidad entre un medicamento biotecnológico innovador y el biocompetidor, con base en el estado del arte consignado en la literatura científica. Los métodos de análisis deben ser suficientemente sensibles y confiables, usando los estándares internacionales disponibles y siguiendo las monografías de las farmacopeas aceptadas en Colombia. Se evitará la solicitud de pruebas adicionales que no tengan sustento y pertinencia en las normas internacionales aceptadas por Colombia.

Parágrafo 1. El conjunto de pruebas de análisis que debe allegar el interesado para caracterizar el medicamento biocompetidor y hacer el ejercicio de comparabilidad frente al innovador deben incluir cuando menos los siguientes aspectos:

1. Identidad biológica
2. Propiedades físico-químicas
3. Actividad biológica
4. Propiedades inmunoquímicas
5. Pureza del producto
6. Especificaciones
7. Estabilidad

Parágrafo 2. Si un país de referencia acepta la comparabilidad para un medicamento biocompetidor, dicha aceptación se considerará un referente para obtener el registro en Colombia. Se entenderá como países de referencia la Comunidad Europea, Estados Unidos, Canadá, Brasil, Japón y Australia, y los que se agreguen posteriormente por el Ministerio de Protección Social.

Artículo 12. Sobre la inclusión de pruebas adicionales en el ejercicio de comparabilidad. Sólo se solicitarán excepcionalmente estudios en animales o seres humanos como parte del ejercicio de comparabilidad, en especial cuando el análisis costo-beneficio no justifica o se considera contrario a la ética la exposición injustificada a un medicamento biotecnológico. No obstante, en los siguientes casos la sala especializada en productos biotecnológicos podrá solicitar estudios preclínicos o clínicos adicionales como parte del ejercicio de comparabilidad, justificando claramente la razones para solicitarlo y explicando cómo esa documentación adicional no puede ser suplida de otra manera con la documentación allegada:

1. Cuando no sea posible hacer una caracterización de los atributos de calidad por los métodos de análisis disponibles.
2. Cuando los procedimientos de análisis fueron insuficientes para identificar diferencias relevantes que pudieran afectar la seguridad o eficacia del medicamento biocompetidor.

Artículo 13. De los estudios preclínicos en el ejercicio de comparabilidad. En los casos excepcionales señalados en los dos numerales del artículo anterior se podrán realizar estudios preclínicos. De acuerdo con las características de la molécula y en un análisis individual caso por caso se decidirá sobre cuáles de los siguientes aspectos el interesado debe allegar información adicional, que podrá incluir alguno de los siguientes:

1. Farmacología
2. Farmacocinética
3. Toxicocinética
4. Toxicidad reproductiva
5. Seguridad farmacológica
6. Carcinogenicidad
7. Mutagenicidad
8. Tolerancia local
9. Reactividad cruzada tisular

Parágrafo único. El conjunto de estudios preclínicos incluidos en el ejercicio de comparabilidad deben estar de acuerdo con los estándares internacionales. La Sala tendrá en cuenta que el hecho mismo de haberse realizado estudios clínicos en humanos ha supuesto la realización de los estudios *in vitro* y en animales. De esta manera no habrá lugar a esta exigencia en el caso de certificaciones de países de referencia como arriba se describió. La Sala deberá probar la necesidad de que sólo este tipo de estudios puede aportar ese grado de certeza y que no está incluido en otro tipo de estudio.

Artículo I4. De los estudios clínicos en el ejercicio de comparabilidad. En casos excepcionales de acuerdo con lo dispuesto en el presente Decreto, con el menor número posible de individuos, se podrán solicitar estudios clínicos para documentar alguno de los siguientes aspectos del medicamento biocompetidor. Se deberá justificar las razones para solicitar estos estudios.

1. Farmacocinética
2. Farmacodinámica
3. Eficacia

Artículo I5. De las nuevas indicaciones. Para el caso de nuevas indicaciones se requerirá allegar estudios clínicos que soporten la ampliación o modificación.

Parágrafo: En el caso que sea solicitado por el titular del registro sanitario de medicamento biotecnológico innovador y existan biocompetidores en el mercado que hayan demostrado su comparabilidad, tales indicaciones le serán automáticamente aceptadas. En este caso, la solicitud se hará directamente ante la Subdirección de Registros del Invima quien otorgará la nueva indicación dentro de los treinta [30] días siguientes a la solicitud

Artículo I6. De las modificaciones en el proceso de fabricación de los medicamentos biotecnológicos. Cuando se realicen modificaciones en el proceso de fabricación de los medicamentos biotecnológicos es necesario realizar un ejercicio de comparabilidad con el producto inicialmente aprobado del fabricante que está modificando el proceso, para asegurar que los cambios no afectan los atributos de calidad, seguridad y eficacia. De acuerdo con el criterio de la sala especializada se decidirá si los métodos de análisis allegados son suficientes o si es necesario anexar datos adicionales a partir de estudios preclínicos y clínicos.

Artículo 17. De la liberación de lotes de medicamentos biotecnológicos. Considerando las características especiales de los medicamentos biotecnológicos se exigirá a los fabricantes la realización de controles de calidad con cada liberación de lote en el país, en los términos que establezca la normatividad vigente.

Artículo 18. De la importación de medicamentos biotecnológicos. En el caso de medicamentos biotecnológicos importados se aplicará lo dispuesto en el Decreto 677 de 1995, o las normas que lo sustituyan, modifiquen o complementen.

Parágrafo único. El Invima podrá en cualquier momento, con base en el estándar de referencia de retención y el análisis de control de calidad de liberación de lote en la planta de origen, hacer un análisis de control de calidad de un lote que ingrese al país.

Artículos 19. Sobre la elaboración de normas técnicas. El Invima deberá elaborar las normas técnicas para evaluar los medicamentos biotecnológicos, de acuerdo con los conceptos uniformes de la Sala Especializada en Productos Biotecnológicos, en concordancia con los estándares internacionales.

Artículo 20. De la farmacovigilancia. Los productos biotecnológicos serán objeto de programas intensificados de farmacovigilancia por parte del Invima. Los titulares de registros sanitarios deberán presentar informes periódicos de farmacovigilancia al Invima.



•

DOCUMENTO TÉCNICO

•



NORMAS Y ASPECTOS TÉCNICOS EN RELACIÓN CON LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

PRÓLOGO

La mayoría de los medicamentos se fabrican a partir de precursores químicos o extraídos de fuentes naturales, que son sometidos a procesos industriales estandarizados y fácilmente reproducibles (por ejemplo condiciones de calor, presión o adición de reactivos). Se obtienen así compuestos de bajo peso molecular que por lo general pueden representarse en un diagrama que demuestra los vínculos entre los átomos. La pureza y contenido del principio activo puede ser analizado con facilidad.

En los últimos años ha surgido una nueva gama de productos farmacéuticos obtenidos por tecnología de ADN recombinante, los cuales llevan en conjunto el nombre de medicamentos biotecnológicos. Tales compuestos representan una alternativa para diversas dolencias que no han podido resolver los fármacos de origen químico, pero a un costo económico considerable.

En Colombia hemos asistido a un incremento desbordado en los costos de atención médica que han puesto en serio riesgo las finanzas del Sistema de Seguridad Social en Salud. Uno de los elementos que ha contribuido a este colapso financiero es el recobro exagerado de medicamentos frente al Fondo de Solidaridad y Garantía (Fosyga), siendo los medicamentos biotecnológicos los más costosos y recobrados del mercado.

Una estrategia eficaz para disminuir los gastos en salud es favorecer la sana competencia en el campo de los medicamentos biotecnológicos, permitiendo a entrada de biocompetidores al mercado. De esa manera contribuyen a reducir los precios de monopolio impuestos por las multinacionales farmacéuticas cuando son el único oferente.

La falta de una legislación clara a este respecto ha impedido la llegada de nuevos biocompetidores. Por eso se propone este documento sobre diversas regulaciones en el mundo que ayuden a enriquecer la discusión en torno a la aprobación de medicamentos biotecnológicos en general y biocompetidores en particular, sobre todo considerando que en la última reforma al sistema de salud colombiano (Ley 1438 de 2011) se exige una normativa específica en el tema de productos farmacéuticos de origen biotecnológico que debe estar lista a finales de este año.



MEDICAMENTOS DE ORIGEN QUÍMICO: INNOVADORES Y GENÉRICOS

Cada año miles de sustancias obtenidas por síntesis química se someten a pruebas de laboratorio para demostrar su efecto farmacológico, pero sólo 1 ó 2 de cada 10 llega a la fase de experimentación clínica, y un número aún más reducido ingresa al mercado. En la actualidad el número de agentes que solicita aprobación es la más baja de los últimos 25 años, lo cual refleja un agotamiento de la industria farmacéutica en lo que se refiere a la producción de fármacos por los métodos convencionales.[Davit 2009]

Los compuestos químicos recién descubiertos y que demuestran un beneficio para la salud deben ser presentadas por el propietario a las autoridades reguladoras para su comercialización. Allí, un grupo de expertos analiza la calidad del producto, incluidas las características físico-químicas, propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, la toxicidad y el proceso de fabricación. Posteriormente revisa los estudios preclínicos y clínicos aportados por el titular. Si cumple todos los requerimientos es aprobado bajo la nominación de **medicamento innovador**.

Aparte del proceso de aprobación el dueño del innovador también puede solicitar derechos sobre su descubrimiento que impiden la explotación comercial por terceros por medio de patentes. Sin embargo, tanto el derecho de exclusividad para comercializar el medicamento como las patentes sobre el producto activo vencen después de un tiempo predeterminado. En ese momento otra compañía farmacéutica puede replicar la molécula y utilizar la fórmula con fines comerciales. Si el competidor demuestra que su compuesto posee la misma estructura molecular y propiedades farmacocinéticas puede aplicar para una licencia bajo la denominación de **medicamento genérico**.

La competencia entre medicamentos innovadores y genéricos representa un mecanismo natural para el control de precios. Para los administradores en el sector salud facilita la utilización racional de los recursos y para los pacientes es un mecanismo que favorece el derecho que tienen para el acceso a tratamientos eficaces contra sus dolencias.

Al mismo tiempo es un estímulo para los diseñadores de nuevos medicamentos, que deben renovar en forma constante el mercado y aprovechar los beneficios de las patentes de exclusividad.

Medicamentos biológicos y biotecnológicos

Además de las estas moléculas simples existen también sustancias biológicas complejas (en su mayoría proteínas) que pueden emplearse como productos farmacéuticos. Hasta hace 30 años la única fuente para obtenerlas eran extractos de tejidos humanos o animales. Ejemplos representativos son la insulina (purificada a partir del páncreas de res o de cerdo), hormona de crecimiento o somatotropina (obtenida de la hipófisis de cadáveres), el factor VIII de la coagulación (aislado del plasma humano) o la calcitonina

na (proveniente del salmón). A este grupo pertenecen también las vacunas y los derivados de la sangre. Desde el punto de vista normativo se denominan en conjunto productos biológicos porque se aíslan de organismos vivos.

En condiciones naturales estas moléculas se encuentran en concentraciones muy bajas, por lo cual su extracción requiere la manipulación de una cantidad abundante de material biológico, técnicas elaboradas de purificación y costos elevados de producción. Existe además la posibilidad teórica de transmitir microorganismos patógenos al receptor, tal como sucedió en algunos casos antes que se instauraran las técnicas modernas de fabricación. Esto se presentó en pacientes que recibieron somatotropina a partir de cadáveres contaminados con priones (proteínas capaces de infectar el cerebro) y que desarrollaron una enfermedad conocida como encefalopatía espongiforme. También sucedió en los inicios de la epidemia del SIDA en un subgrupo de enfermos con hemofilia que contrajeron el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a partir de concentrados de factor VIII procedente de donantes infectados.

Tales inconvenientes y los avances de la biología molecular crearon las condiciones para que a partir de los años 80 comenzara una nueva era en la producción de medicamentos. En 1976 fue creada la compañía Genentech, cuyo primer éxito fue aislar el gen de la insulina humana y por intermedio de un vector insertarlo en el genoma de una bacteria, que pudo expresar esta hormona en forma eficiente.

A esta forma de manipular los genes se le denomina tecnología de ADN recombinante, y los productos obtenidos por esta técnica fueron los primeros medicamentos biotecnológicos (también denominados biofármacos). Por su parte, la manipulación de material genético da origen a los llamados organismos genéticamente modificados (GMO, *genetically-modified organisms*), que incluyen: productos farmacéuticos recombinantes, microorganismos genéticamente modificados, plantas y animales transgénicos, así como diversos productos industriales.

Con respecto al concepto de medicamento biotecnológico existe una definición tradicional que los considera como productos medicinales utilizados con fines de tratamiento, prevención o diagnóstico de enfermedades, cuya naturaleza es esencialmente biológica y son fabricados con métodos biotecnológicos. Algunos expertos hacen una distinción especial en relación con los llamados “biofármacos modernos”, que serían aquellos obtenidos por medio de ingeniería genética, para diferenciarlos de otros procesos biotecnológicos como la fermentación, que se realiza por acción de microorganismos pero que existen desde hace miles de años para la producción, por ejemplo, de bebidas alcohólicas o derivados lácteos. [Rader 2008].

Esta noción moderna es la que utiliza la Comisión Federal de Comercio de los Estados Unidos, que los define como “medicamentos basados en proteínas y derivadas de tejidos vivos o fabricados en células vivas utilizando tecnología de ADN recombinante. [Federal Trade Commerce 2008]

Al principio el crecimiento del mercado de biofármacos fue lento; en los años que siguieron a la insulina sólo fueron aprobados la somatotropina y la eritropoyetina recombinantes. Sin embargo, en la última década ocurrió un aumento inusitado en su número, y actualmente hay más de 200 agentes disponibles en el mundo entero. De hecho, casi la mitad de los nuevos desarrollos farmacéuticos actuales corresponden a este tipo de compuestos.

Es posible clasificarlos de acuerdo con su grado de complejidad en las siguientes categorías:[Bauman 2008]

- Proteínas recombinantes (moléculas de reemplazo como insulina y citoquinas terapéuticas como los interferones).
- Anticuerpos monoclonales
- Proteínas de fusión (por ejemplo proteínas pegiladas o glicosiladas)
- Fragmentos de anticuerpos y conjugados biológicos
- Ácidos nucleicos (como oligodeoxinucleótidos antisentido)
- Vacunas recombinantes
- Terapia génica
- Productos de terapia celular

Aunque el advenimiento de los biofármacos representa un gran avance de la ciencia y por medio de ellos es posible tratar enfermedades consideradas incurables en el pasado, también han generado un problema económico creciente. Entre 2003 y 2008 el mercado global se duplicó de 38 billones a 83 billones de dólares anuales, y se espera que continúe aumentando en una proporción de 15-20% por año.

En precios de Estados Unidos cualquiera de estos medicamentos cuesta por paciente entre 15.000 y 200.000 dólares anuales, muy por encima del valor de una molécula obtenida por síntesis química. Se calcula que entre 2003 y 2005 bastaron cuatro de estos productos para consumir el 17% de los recursos farmacéuticos hospitalarios de ese país, y en el año 2006 representaron el 4% de los gastos en salud.[de Mora 2010], [Dudzinski 2008],[Engelberg 2009]

Biocompetidores: los nuevos actores de la industria farmacéutica

Los compuestos biotecnológicos desarrollados por primera vez también están protegidos por medio de patentes, pero una vez expiran se abre el mercado a los competidores que producen replicas. En el año 2001 venció la patente para la insulina, y desde entonces cada año son liberados nuevos productos. Para Estados Unidos las patentes vencidas representan un mercado de 15 billones de dólares anuales y la entrada de duplicados podría disminuir los gastos para el sistema hasta en un 30%, lo cual se traduciría en un ahorro sustancial para los sistemas de salud. [Dudzinski 2008]

Sin embargo duplicar un producto biotecnológico no es lo mismo que hacer el genérico de un fármaco obtenido por síntesis química. El biotecnológico inicial y el competidor comparten un gen reconocido (por ejemplo, el gen de la insulina humana), pero el proceso es mucho más complejo y al ser producidas dentro de organismos vivos son susceptibles de experimentar variaciones moleculares. Para asegurar que el resultado siempre sea el mismo, los laboratorios deben mantener una población de células genéticamente idénticas denominadas clones, junto con procesos estandarizados en la producción, purificación y empaque. Las características de las células y el método exacto para obtener la molécula final constituyen un secreto industrial que la compañía no está obligada a revelar ni compartir con sus competidores. [Woodcock 2007]

Si otro laboratorio produce una proteína partiendo de un clon diferente o utiliza un proceso diferente, es inevitable que se produzcan pequeñas modificaciones en la estructura molecular, las cuales pueden comportarse de manera impredecible y afectar la eficacia o seguridad del fármaco. En igual sentido, pueden surgir modificaciones adicionales durante el proceso de manufactura, purificación y empaque. Por eso, algunos expertos consideran que el método de producción es tan importante como el producto terminado, y es imposible sustraerse de este hecho en el momento de comparar dos productos biotecnológicos.[Barnes 2009]

Con base en lo anterior se considera imposible que dos fármacos biotecnológicos creados en laboratorios diferentes puedan ser idénticos entre sí, tan solo puede asegurarse que son similares. Esto también se aplica a un producto fabricado por la misma compañía si se introducen cambios en el proceso de manufactura, por ejemplo un cambio en el clon original o el traslado a una planta de producción diferente.

Con base en lo anterior, el término “genérico” en el sentido de copia idéntica no puede aplicarse a los medicamentos biotecnológicos. Por eso reciben denominaciones diferentes escogidas en forma arbitraria de acuerdo con el parecer de los expertos o la legislación de cada país. Entre los nombres más representativos se encuentran:[Fernández 2010],[Kox 2005]

- Medicamentos biológicos similares (nombre oficial en la Comunidad Europea)
- Biocompetidores (denominación actual en Estados Unidos)
- Biológicos de entrada subsiguiente (nombre oficial en Canadá)
- Productos biotecnológicos similares (Organización Mundial de la Salud).
- Biológicos subsiguientes (denominación anterior en Estados Unidos)
- Biocomparables (nombre oficial en México)
- Producto biológico comparador (nombre oficial en Brasil)
- Biofármacos comparables
- Productos biológicos esencialmente comparables
- Biológicos genéricos
- Medicamentos biológicos comparables (nominación previa en Europa)
- Biogénicos
- Fármacos multifuente derivados de biotecnología
- Biológicos sustancialmente iguales
- Biofármacos genéricos
- Productos biotecnológicos genéricos
- Biológicos de segunda entrada
- Biológicos fuera de patente
- Productos biocompetidores
- Biocomparadores
- Medicamentos biocompetidores

Con respecto al proceso de aprobación es claro para los expertos y las autoridades reguladoras que las normas disponibles para los fármacos de síntesis química deben actualizarse para cubrir ciertos aspectos nuevos que son exclusivos de los biotecnológicos. Con el crecimiento en el número de moléculas dis-

ponibles para aprobación y el vencimiento de las patentes, la última década se ha caracterizado por un intenso trabajo legislativo en todo el mundo. En cada región las directrices son diferentes y obedecen a las necesidades particulares de cada país.

Controversias en torno a la aprobación de biocompetidores

Cabe destacar la existencia de una amplia controversia en torno a la regulación de medicamentos biocompetidores, que obedece a diferentes intereses en torno a un negocio multimillonario.

Los oponentes de una legislación que permita una aprobación rápida de biocompetidores sostienen que tales medicamentos deben acreditar no sólo calidad y propiedades farmacológicas similares al original, también deben confirmar su eficacia y seguridad realizando estudios clínicos controlados bajo los mismos parámetros que el innovador.

El argumento principal es que son sustancias muy complejas y por consiguiente difíciles de fabricar, purificar y copiar de manera consistente. De acuerdo con la materia prima utilizada y el complejo proceso de fabricación (que involucra la manipulación de un organismo biológico) se introducen variaciones biológicas que afectan su estructura molecular, y por consiguiente pueden alterar su eficacia o seguridad. Incluso, en un caso extremo el producto de referencia y el biocompetidor resultan tan diferentes que no es posible hacer una comparación entre ellos.

Por otra parte, durante la expresión y purificación de estos productos pueden introducirse impurezas difíciles de caracterizar y eliminar, que pueden generar eventos adversos y por consiguiente afectar la seguridad del medicamento.

Otro argumento es que los métodos analíticos disponibles son insuficientes para caracterizar de manera adecuada la estructura molecular de los productos biotecnológicos y por consiguiente el fabricante nunca puede estar seguro de cuál es la estructura molecular exacta del medicamento.

Por todo lo anterior sostienen que los métodos analíticos y los estudios preclínicos *in vitro* o con modelos animales, son insuficientes para predecir el comportamiento de un fármaco biotecnológico en seres humanos. Bajo esta premisa sólo es posible conocer la verdadera eficacia y seguridad cuando se someten a experimentación en ensayos clínicos controlados.

Desde el punto de vista biológico existen varios argumentos que permiten defender el uso de biocompetidores y refutar los argumentos mencionados. En primer lugar los métodos analíticos modernos, por ejemplo resonancia magnética, espectrometría de masas, cromatografía líquida de alta resolución o electroforesis capilar, permiten determinar con exactitud la estructura molecular y detectar diferencias tan pequeñas como de un Dalton entre dos productos biológicos. Por consiguiente es posible en muchos casos establecer un criterio de similaridad con base en los hallazgos moleculares obtenidos por métodos analíticos. [Siuti 2009],[Xu 2007], [Chirino 2004]

Por otra parte, los avances en el campo de la biotecnología permiten desarrollar fármacos biocompetidores con los mismos estándares de calidad en relación con los productos de referencia y, aunque el

uso de otros sistemas de expresión, materia prima y procesos de purificación sean diferentes, es posible fabricar medicamentos que si bien no son absolutamente idénticos, son lo suficientemente similares al de referencia como para predecir su actividad farmacológica y así evitar la realización de estudios clínicos. En otras palabras, sería innecesario volver a demostrar lo que ya confirmó el fármaco de referencia.

Otro argumento proviene de los antecedentes de los entes reguladores, específicamente por parte de la EMEA. En el año 2005 una industria farmacéutica desarrolló un interferón beta Ia de referencia y realizó estudios clínicos que demostraron su eficacia y seguridad. Posteriormente cambió el clon de células utilizadas para producir el medicamento y realizó pruebas analíticas para demostrar la similitud entre la molécula original y el producto obtenido con el segundo clon. En este caso la EMEA consideró que los métodos analíticos eran suficientes para demostrar la similitud entre ambas moléculas y no solicitó estudios clínicos adicionales. [Woodcock 2007]

Así, la EMEA permite que una empresa farmacéutica introduzca cambios sustanciales en el proceso de fabricación, dando como resultado un producto biotecnológico similar pero no idéntico al original, y autoriza la comercialización de la segunda molécula sin someterla a estudios clínicos. Por consiguiente los mismos criterios deberían aplicarse cuando un competidor desarrolla un producto biotecnológico y demuestra en el ejercicio de comparabilidad analítico y preclínico que es similar al medicamento de referencia.

En igual sentido, acepta en el caso específico de la insulina que el análisis físico-químico y los estudios biológicos preclínicos son suficientes para demostrar la similaridad con el producto de referencia y no son necesarios estudios clínicos adicionales. Si esto se aplica a un producto biotecnológico determinado (insulina), abre la posibilidad para que también sea aceptado en otras moléculas obtenidas por procesos similares, por ejemplo en el caso de los anticuerpos monoclonales. [Woodcock 2007]

Medicamentos biocompetidores: un mecanismo para la contención de costos en el sector salud

Así mismo, están los argumentos económicos y de acceso universal a la salud. Una de las funciones de los organismos reguladores es evitar que un avance significativo de la ciencia llegue a convertirse en un factor de inequidad social, especialmente en países en vías de desarrollo. Debido a los costos elevados de estos fármacos podrían ser inaccesibles para los segmentos más vulnerables de la población, que carecen de recursos para financiar los medicamentos o que el sistema de seguridad social no está en capacidad de cubrir. Por otro lado, la destinación de una gran parte de recursos para medicamentos costosos que cubren un grupo reducido de personas con enfermedades graves y relativamente infrecuentes, puede comprometer el equilibrio financiero de todo el sistema y amenazar la atención de la mayoría de enfermos que cursa con enfermedades comunes. [Belsey 2006]

En este punto la expiración de patentes y la aparición de biocompetidores ayudaría a reducir el costo de los fármacos biotecnológicos, y por consiguiente los gastos del sistema de salud en su totalidad. Debido a que las empresas que producen medicamentos biológicos similares no tienen que recurrir en los gastos que implica inventar un nuevo fármaco pueden comercializarlo a un menor valor. Esto a su vez puede

motivar que el propietario del biotecnológico original reduzca también el precio para competir en el mercado con el biocompetidor. Un efecto adicional es que las empresas innovadoras están obligadas a continuar el proceso de investigación, para crear moléculas mejoradas y protegidas por patentes que competirán con aquellas disponibles en el mercado.

Se reconoce que las autoridades reguladoras tienen como una de sus funciones mantener un estado de equilibrio que permita una ganancia justa para todos los actores del sistema. Por un lado deben proteger por medio de patentes los laboratorios biotecnológicos y las empresas farmacéuticas que invierten recursos para crear fármacos novedosos. Por otro lado deben buscar mecanismos para evitar un aumento exagerado en el costo de tales medicamentos, que suelen consumir una proporción significativa de los recursos disponibles para la salud.

Ante la gran diversidad de productos biotecnológicos disponibles, que representa una gama amplia de moléculas con diferentes grados de complejidad, una de las estrategias que se impone es el análisis de cada caso por separado para definir cuales exigencias son apropiadas para asegurar que un producto en particular es eficaz y seguro. En algunas oportunidades será suficiente con los resultados preclínicos y el análisis estructural, mientras que en otros se podrá solicitar la realización de ensayos clínicos controlados. Al respecto, cada país o región ha venido definiendo los requerimientos para la aprobación de biocompetidores.



SISTEMAS DE REGULACIÓN FARMACÉUTICA

Aspectos legislativos

Las normas que regulan los medicamentos en general y los biotecnológicos en particular están diseñadas para proteger al público de los productos inseguros o que carecen de eficacia clínica [Cortés 2007]. Involucran aspectos relacionados con:

- Calidad
- Seguridad
- Eficacia
- Trámites de aprobación
- Comercialización
- Farmacovigilancia

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, las normativas relacionadas con la aprobación y comercialización de fármacos deben permitir el adecuado cumplimiento de las siguientes condiciones:

- Las medicinas deben tener la calidad, seguridad y eficacia requeridas.
- Los profesionales de la salud y los pacientes deben tener la información necesaria que les permita utilizarlas en forma racional.
- Todos los principios, personas y prácticas involucradas en el desarrollo, fabricación, importación, exportación, comercialización, almacenamiento, distribución y promoción deben cumplir con los estándares, normas, procedimientos y requerimientos estipulados.
- La información sobre los productos farmacéuticos debe ser veraz, exacta y apropiada.
- La fabricación y comercio ilegales deben ser detectados y sancionados correctamente.
- La promoción y publicidad debe ser justa, equilibrada y orientada hacia el uso racional de los fármacos.
- El acceso a los medicamentos no puede ser amenazada por un esfuerzo regulatorio injustificado.

Autoridades reguladoras

Con el propósito de ejecutar las normas legales relacionadas con el uso de medicamentos de síntesis química, productos biológicos y biotecnológicos, que garantice la protección y beneficio de los usuarios, los gobiernos establecen autoridades reguladoras de medicamentos.[Behme 2009]

Condiciones

Tales instituciones deben crearse con una misión clara, sobre bases legales sólidas, objetivos realistas, una estructura organizacional apropiada, personal calificado y en número suficiente, financiamiento sostenible, acceso fácil a información técnica actualizada, y con la capacidad de ejercer un control efectivo sobre el mercado.

Las autoridades reguladoras deben tener implícitos mecanismos de control por parte del gobierno y el público, y el proceso de toma de decisiones debe ser transparente. Las principales funciones incluyen:

- Otorgar registros de comercialización de medicamentos que cumplen los criterios de calidad, seguridad y eficacia.
- Inspeccionar y otorgar licencias a los laboratorios farmacéuticos
- Inspeccionar y otorgar licencias a los distribuidores
- Vigilancia post-mercado
- Regulación de las solicitudes que puedan realizarse para la promoción comercial de productos al igual que para la autorización de estudios clínicos.

Alcances

Las autoridades están apoyadas en leyes y políticas de estado. Existen varios factores relacionados con el alcance del ente regulador y la capacidad para ejercer su autoridad. Entre los más importantes cabe citar: [Ratanawijitrasin 2002]

- Disponibilidad de estándares, procedimientos y directrices utilizadas para realizar sus funciones autorizadas.
- Estrategias para superar las limitaciones estructurales y de recursos, incluidos el financiamiento y la sostenibilidad.
- Establecimiento de estrategias claras de planeación, supervisión y evaluación.
- Disponibilidad de recursos humanos apropiados en número, preparación, remuneración y posibilidad de formación continuada.
- Definición del alcance de la autoridad reguladora, en relación con el tipo y extensión de las actividades ejecutadas, incluidas sanciones por incumplimiento.
- Acceso a un laboratorio de control de calidad certificado.

Principales autoridades reguladoras en el mundo

Las principales autoridades reguladoras en el mundo son:

- **Estados Unidos:** Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA: *Food and Drug Administration*)

- **Europa:** Agencia Europea de Medicamentos (EMA, *European Medicines Agency*)
- **Japón:** Agencia de Fármacos y Dispositivos Médicos (PMDA, *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*)

Otras instituciones de importancia

US Pharmacopoeia.

Es una organización científica independiente, que ayuda a elaborar los parámetros de calidad en la industria farmacéutica en los Estados Unidos.

Pharmacopoeia Japonesa

Es la entidad equivalente a la US Pharmacopoeia

EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines).

Es un órgano del Consejo Europeo independiente de la EMA, pero que colabora con ella en aspectos de calidad y control de medicamentos. También regula los laboratorios encargados de estudiar la calidad de los fármacos.

ISO (International Organization for Standardization)

En el campo de las Prácticas Correctas de Manufactura incluye:

- **Serie ISO 9000:** Sistemas de Gerencia de la Calidad (*Quality Management Systems*)
- **ISO 14644:** Espacios Limpios y Ambientes Asociados Controlados (*Clean Rooms and Associated Controlled Environments*)



SISTEMAS DE ARMONIZACIÓN

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Aunque la OMS tampoco es una agencia reguladora, entre sus funciones se encuentra la de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos en todo el mundo. Puede proporcionar directrices que pueden ser adoptadas en países donde la regulación de fármacos no se encuentra completamente desarrollada y brinda asesoría técnica por medio de cursos de entrenamiento, reuniones de expertos o elaboración de guías y documentos técnicos.

ICH (*International Conference On Harmonisation*)

La Conferencia Internacional en Armonización es una iniciativa conjunta de las autoridades de salud de Europa, Japón y Estados Unidos. Aunque no es una agencia reguladora en sí, reúne expertos de los organismos oficiales de estas tres regiones, junto con representantes de la industria farmacéutica para discutir los aspectos científicos y técnicos necesarios para registrar medicamentos. En total existen seis miembros involucrados en el proceso de toma de decisiones:

- Un representante de la Comisión Europea
- Un representante de EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*).
- Un representante del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón.
- Un representante de JPMA (*Japan Pharmaceutical Manufacturers Association*).
- Un representante de FDA
- Un representante de PhRMA (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*)

Su principal objetivo es evitar duplicidad de esfuerzos por parte de los fabricantes a la hora de investigar y desarrollar productos farmacéuticos, y que el expediente que reúne los resultados farmacológicos, preclínicos y clínicos pueda ser aceptada por igual en Japón, Europa y Estados Unidos. Otros países se han adherido a estas normas y las emplean para el proceso de aprobación por parte de sus respectivas agencias reguladoras. En concreto genera normas internacionales en cuatro tópicos, a saber:

- Calidad (análisis de sustancias y prácticas correctas de fabricación)
- Seguridad (estudios preclínicos)
- Eficacia (estudios clínicos)
- Multidisciplinaria. En este último se encuentra la directriz M4 o Documento Técnico Común (CTD, *Common Technical Document*) que organiza los aspectos relacionados con el expediente destinado a autorizar la fabricación de un medicamento o para efectos de farmacovigilancia.

PANDRHA (*Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization*)

También conocida como **Red PARF** (Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica). Tiene como objetivo armonizar la regulación de medicamentos en las Américas, e incluye la participación de todas las autoridades reguladoras de la región, junto con representantes de la academia, la industria y otros expertos. El punto de encuentro principal es la Conferencia Panamericana en Armonización de la Regulación de Medicamentos, donde participan también otras organizaciones de interés como CARICOM (*Caribbean Common Market*), MERCOSUR (Mercado Común del Sur), NAFTA (*North American Free Trade Agreement*) y SICA (Sistema de Integración Centro Americano), y en la cual se discute y adoptan los lineamientos de iniciativas globales como la ICH.[Cortés 2007]

Esta red funciona a través de grupos de trabajos asignados a dominios específicos como prácticas correctas de fabricación, prácticas clínicas correctas, bioequivalencia, lucha contra la falsificación de medicamentos, farmacopea, clasificación de medicamentos, plantas medicinales, farmacovigilancia, prácticas correctas de laboratorio, vacunas y registro de medicamentos.

FABRICACIÓN, CARACTERIZACIÓN Y ESTUDIOS PRECLÍNICOS EN MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

El diseño adecuado de un proceso y el conocimiento acerca de su capacidad son parte de la estrategia para asegurar que el proceso es controlado y reproducible, dando como resultado un producto biotecnológico que cumple con las especificaciones requeridas.

Proceso de fabricación

Pruebas de calidad durante la producción

Existen pruebas realizados en fases críticas de la producción que sirven para confirmar la consistencia en el proceso de las diferentes sustancias involucradas o del producto final. En algunas circunstancias, tales pruebas pueden evitar la realización de pruebas sobre el biofármaco en sí.

Cualificación de la línea celular

Los productos biotecnológicos son producidos dentro de microorganismos procariotas o cultivos celulares eucariotas. En particular la mayoría de los anticuerpos monoclonales se expresan como proteínas obtenidas de hibridomas o de líneas celulares de roedores. En algunos casos se han utilizado también células humanas o de primates, transformadas por la acción del virus de Epstein-Barr (ruta poco recomendada por los expertos debido al riesgo de transmitir partículas virales al receptor).

Cuando se utilizan células de mamífero el fabricante debe establecer un Banco de Células Maestro (MCB, Master Cell Bank) libre de contaminación biológica (virus, bacterias u hongos). Es posible establecer un Banco de Células de Trabajo (WCB, Working Cell Bank) para extender la vida útil del MCB, y para tales células deben repetirse las pruebas que descartan la presencia de contaminantes biológicos. Tales bancos deben estar establecidos, cualificados y usados en producción para el momento que se presenta la Aplicación de Licencia para Biológicos.

Los fragmentos de anticuerpos (Fab, sFv, y proteínas de fusión sFv) por lo general son producidas en bacterias y por consiguiente no requieren pruebas especiales para identificar virus introducidos en forma accidental. Debe establecerse eso si un MCB libre de contaminación biológica. En un futuro se espera la producción de biotecnológicos también en plantas, insectos o animales transgénicos.

Especificaciones de los materiales de partida y excipientes

Los materiales de partida deben cumplir con los estándares requeridos para ser utilizados en el proceso de producción. Los fabricantes deben verificar la ausencia de contaminantes potenciales que compro-

metan la calidad del producto final. Los excipientes al igual que los contenedores y empaques deben cumplir con los requerimientos de la farmacopea.

Especificaciones de las sustancias farmacológicas y del producto final

Debe contarse con los métodos analíticos necesarios y validados para determinar los siguientes aspectos:

- Apariencia y descripción
- Identidad
- Pureza y presencia de impurezas
- Potencia
- Cantidad

Requerimientos de la farmacopea

Las monografías disponibles para productos biotecnológicos suelen incluir información relacionada con esterilidad, presencia de endotoxinas, límites microbianos, volumen en el recipiente, uniformidad de unidades de dosis y materia particulada.

Especificaciones

La adopción de ciertas especificaciones hace parte de una estrategia de global que incluye el control de los materiales de partida y excipientes, pruebas de calidad durante la producción, evaluación o validación de procesos y determinaciones sobre consistencia de lotes. La combinación de todas las anteriores garantiza que puede mantenerse la calidad del biofármaco. Como están diseñadas más como una garantía de calidad que como una forma de caracterización del producto, los fabricantes deben anexar la justificación para seleccionar o excluir determinadas pruebas cuando van a determinar los atributos de calidad. Los aspectos más relevantes a evaluar incluyen los siguientes:

Especificaciones relacionadas con la fabricación

En este sentido es importante determinar los cambios de procesos y los productos de degradación producidos durante el almacenamiento que pudieran inducir patrones de heterogeneidad diferentes a los que se encontraron en las fases de desarrollo no clínico y clínico.

Especificaciones relacionadas con la estabilidad del producto

Se refiere a la degradación de la sustancia primaria o el producto final que ocurre durante el almacenamiento. Por la complejidad y labilidad de los fármacos biotecnológicos deben realizarse varias pruebas de estabilidad complementarias y el fabricante debe asegurar que con las mismas es posible garantizar cualquier cambio que pudiera ocurrir en su producto.

Especificaciones relacionadas con los estudios preclínicos y clínicos

Los datos a evaluar deben obtenerse a partir de los lotes empleados durante los estudios preclínicos y clínicos. La calidad del material fabricado a escala comercial debe ser representativo de los lotes empleados durante los estudios.

Especificaciones relacionadas con los procedimientos analíticos

Los atributos de calidad más importantes incluyen aspectos como potencia, la naturaleza y cantidad de las sustancias relacionadas con el producto e impurezas. Tales atributos deben evaluarse mediante métodos analíticos complementarios. No es infrecuente que la tecnología analítica evolucione a la par del desarrollo del producto y por consiguiente es importante confirmar que los datos generados durante el desarrollo se correlacione con aquellos generados en el momento de solicitar la aprobación.

Caracterización de los Medicamentos biotecnológicos por métodos analíticos

La caracterización analítica de un producto biotecnológico incluye:

- Identidad (estructura química)
- Propiedades físico-químicas
- Actividad biológica
- Propiedades inmunoquímicas
- Pureza
- Impurezas
- Contaminantes

Si es posible debe compararse con un estándar de referencia apropiado, y cuando sea relevante también con su equivalente natural. Así mismo es necesario validar los procedimientos analíticos de acuerdo con directrices internacionales.

Un programa de caracterización físico-química generalmente incluye una determinación de la composición, propiedades físicas y estructura primaria del producto en cuestión. En algunas oportunidades también es importante determinar la estructura de orden superior.

Como existe un cierto grado de heterogeneidad inherente en las proteínas obtenidas a partir de organismos vivos, los investigadores deben anticipar la existencia de una mezcla de isoformas. Estas no necesariamente son perjudiciales, de hecho pueden mantener su actividad terapéutica y por consiguiente no afectan la eficacia o seguridad del medicamento.

Tales variaciones son generadas en la etapa postranslacional, pero también en los pasos subsiguientes de fabricación o durante el almacenamiento. Es importante una adecuada caracterización de las mismas y asegurar la consistencia de lote a lote.

A continuación se enumeran los principales métodos analíticos disponibles para caracterizar un producto biotecnológico desde el punto de vista físico-químico. De acuerdo con cada medicamento específico,

el perfil de técnicas necesarias para lograr un producto bien caracterizado puede variar, y es posible emplear diferentes aproximaciones analíticas para lograr el mismo objetivo. Considerando los avances continuos de la ciencia, es posible que puedan surgir nuevos métodos para este fin.

Determinación de la estructura

Composición y secuencia de aminoácidos

Se realiza mediante varios procedimientos hidrolíticos y analíticos, que son comparados con la composición de aminoácidos deducida de la secuencia genómica del producto deseado o de su homólogo natural. Por sí misma, la cadena de aminoácidos puede ser información suficiente en el caso de péptidos o proteínas pequeñas, pero en el caso de moléculas complejas son necesarios estudios adicionales para determinar la estructura secundaria, terciaria y cuaternaria.

Secuencia de aminoácidos terminales

Debe realizarse para identificar la naturaleza y homogeneidad de los extremos amino y carboxiterminal. Si el producto es heterogéneo en sus porciones terminales el fabricante debe determinar la proporción de variantes mediante los procedimientos analíticos apropiados. Es importante comparar estos resultados con la secuencia deducida por la secuencia genómica del producto.

Mapa de péptidos

La fragmentación del producto en péptidos discretos mediante procesos químicos o enzimáticos que son analizados mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, *High-Performance Liquid Chromatography*) u otro método apropiado. Tales péptidos deben ser caracterizados en la mayor extensión posible mediante análisis de aminoácidos, secuencias terminales o espectrometría de masas.

Puentes disulfuro

A partir de los residuos sulfhidrilo de cisteína se espera la formación de puentes disulfuro, los cuales deben ser determinados en la mayor extensión posible. Algunas técnicas como el mapeo de péptidos y la espectrometría de masas pueden servir para este propósito.

Estructura de carbohidratos

Es importante determinar el contenido de carbohidratos de las glicoproteínas, diferenciando entre azúcares neutros, aminoazúcares y ácido siálico. También incluye la estructura de las cadenas, el patrón de oligosacáridos y los sitios de glicosilación del péptido.

Propiedades fisicoquímicas

Tamaño o peso molecular

Puede determinarse por medio de cromatografía de exclusión de tamaño, electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio (SDS-PAGE, Sodium Dodecyl Sulphate – Poliacrylamide gel electrophoresis), espectrometría de masas y otros métodos apropiados.

Patrón de isoformas

Se realiza determinando el enfoque isoeléctrico o mediante otras técnicas apropiadas.

Coefficiente de extinción (absorbancia molar)

En algunas oportunidades se desea conocer el coeficiente de extinción o la absorbancia molar en una longitud de onda ultravioleta o espectro de luz visible determinado. Para ello se utiliza un espectrofotómetro en una solución que tiene un contenido de proteínas conocido.

Patrones electroforéticos

Los patrones electroforéticos y los datos en relación con identidad, homogeneidad y pureza pueden obtenerse mediante electroforesis en gel de poliacrilamida, SDS-PAGE, enfoque isoeléctrico, Western-blot, electroforesis capilar u otras técnicas.

Patrones en cromatografía líquida

Puede determinarse la identidad, homogeneidad y pureza de un péptido mediante el análisis de patrones cromatográficos, utilizando técnicas como cromatografía de exclusión de tamaño, cromatografía líquida de fase inversa, cromatografía líquida de intercambio iónico, cromatografía de afinidad u otros métodos elegibles.

Perfiles espectroscópicos

La absorción del espectro visible o ultravioleta permite identificar las estructuras de orden superior del producto en estudio. Entre las técnicas empleadas se encuentran el dicroísmo circular, la resonancia nuclear magnética (NMR, nuclear magnetic resonance), entre otras.

Actividad biológica

Un punto esencial en la evaluación de un producto biotecnológico es determinar su capacidad para alcanzar el efecto biológico pretendido. Por eso los fabricantes deben aclarar los procedimientos que realizarán para lograr este objetivo cuando presentan el expediente de datos. Otra medida a considerar es la potencia del producto, que es la determinación cuantitativa de la actividad biológica, expresada en unidades.

Los procedimientos para evaluar las propiedades biológicas de un biofármaco incluyen:

- Respuesta biológica en animales.
- Cultivos celulares
- Técnicas bioquímicas (por ejemplo, reacciones enzimáticas o respuestas desencadenadas por interacciones inmunológicas).

Es posible para algunos productos realizar una correlación entre la actividad observada en las pruebas biológicas y los resultados en los estudios clínicos.

Para algunas moléculas complejas la información físico-química es insuficiente para determinar la estructura de orden superior, pero en tales circunstancias es posible inferirlo a partir de la actividad biológica.

Es importante anotar que las pruebas biológicas pueden ser reemplazadas por técnicas físico-químicas únicamente cuando la información físico-química acerca del medicamento, incluida la estructura de orden superior, puede ser establecida en forma confiable con los métodos disponibles, y existe una correlación directa entre los datos analíticos y la actividad biológica. Así mismo, debe demostrarse una política de buenas prácticas de fabricación.

Propiedades inmunológicas

Cuando el producto esperado es un anticuerpo deben definirse las propiedades inmunológicas. Deben realizarse pruebas biológicas para determinar la afinidad y avidéz del anticuerpo contra antígenos purificados y debidamente caracterizados desde el punto de vista bioquímico. Así mismo determinarse el grado de inmunoreactividad (incluida reactividad cruzada).

En otras circunstancias, se utilizan técnicas inmunoquímicas con anticuerpos específicos contra epítopes del biofármaco, como parte del proceso para establecer la identidad, homogeneidad o pureza del medicamento.

Pureza

Históricamente la pureza relativa de un producto ha sido expresado como la actividad específica (unidades de actividad biológica por mg de producto), que puede sufrir pequeñas variaciones de acuerdo con el método utilizado. En consecuencia, conviene realizar una combinación de procedimientos. El producto terminado contiene una combinación del medicamento esperado junto con isoformas producidas por cambios postraslacionales y durante el proceso de fabricación y almacenamiento.

Impurezas

Las impurezas son sustancias que se producen durante el proceso de fabricación (por ejemplo proteínas o DNA de la célula hospedera, componentes del cultivo celular, etcétera). También pueden ser impurezas del producto (como precursores o productos de degradación) y que carecen de actividad terapéutica. Pueden tener una estructura identificada, parcialmente caracterizada o desconocida. En cualquier caso deben caracterizarse en la mayor extensión posible y cuando sea posible también las propiedades biológicas.

Contaminantes

Los contaminantes corresponden a todos los materiales introducidos en forma accidental y que no hacen parte del proceso de fabricación, incluidos elementos químicos, bioquímicos o biológicos. Una preocupación especial es la contaminación con virus o micoplasmas que potencialmente puede afectar la salud del receptor.

Cantidad

La cantidad, medida por lo general como contenido de proteínas es un aspecto crítico que debe ser determinado por medio de técnicas apropiadas, por lo general de naturaleza físico-química.

Estudios preclínicos (no clínicos)

Los estudios preclínicos tienen como objetivo determinar la seguridad y las propiedades farmacocinéticas de un medicamento biotecnológico. En el caso de los productos biotecnológicos innovadores es un paso indispensable antes de realizar pruebas en humanos. Para algunos fármacos biocompetidores forman parte del conjunto de estudios solicitados por la autoridad reguladora para demostrar similitud con el producto de referencia.

En relación con el programa de seguridad preclínica el objetivo es identificar la toxicidad potencial (reconocimiento, caracterización y valoración de los riesgos para la salud), identificar los parámetros útiles para evaluar clínicamente los riesgos (por ejemplo mediante marcados biológicos) y determinar la primera dosis a ser utilizada en humanos.

Especificaciones sobre los materiales utilizados en las pruebas

El titular del medicamento biocompetidor debe certificar que el producto se encuentra libre de impurezas o contaminantes que pudieran afectar el perfil de seguridad, incluidas las reacciones de inmunogenicidad. Por eso es necesario mencionar cuáles procedimientos de purificación fueron empleados. También se debe considerar el impacto de cualquier cambio introducido durante el proceso de fabricación, que podría potencialmente modificar la calidad del fármaco.

De acuerdo con la complejidad del fármaco y la experiencia clínica previa las autoridades reguladoras escogerán el tipo y la extensión de pruebas preclínicas necesarias para asegurar que el biofármaco es seguro. Todos los ensayos deben acogerse a las Buenas Prácticas de Laboratorio y asegurar la estabilidad de las sustancias empleadas.

Selección de especies

Una parte esencial del programa de seguridad es determinar la especificidad y la disponibilidad de modelos animales apropiados para el producto biotecnológico en evaluación.

Debido a que estos medicamentos tienen un peso molecular elevado y están conformados en su mayor parte por aminoácidos, se espera que los efectos farmacológicos siempre se encuentren mediados por la interacción con receptores o proteínas específicas. Así, los investigadores deben concentrar sus esfuerzos en determinar la capacidad de unión y el grado de ocupación de los receptores, al igual que las consecuencias funcionales (por ejemplo el sistema de señalización intracelular)

En el caso de los anticuerpos monoclonales es de gran importancia que la interacción con el blanco biológico sea comparable entre el ser humano y la especie animal seleccionada para las pruebas.

Inmunogenicidad

Por tratarse de moléculas complejas los productos biotecnológicos pueden ser reconocidos como extraños e inducir una respuesta inmunológica mediada por anticuerpos. Esta reacción inmune es variable de un sujeto a otro y abarca un espectro amplio, desde la producción de inmunoglobulinas sin actividad biológica significativa hasta reacciones anafilácticas potencialmente letales. A continuación se enumeran las más importantes:[Jahn],[Koren 2008]

- Anticuerpos sin efectos clínicos detectados.
- Reacciones durante la infusión.
- Anafilaxis (edema laríngeo o faríngeo, urticaria, hipotensión)
- Reacciones de hipersensibilidad tardía.
- Reactividad cruzada con proteínas endógenas (por ejemplo aplasia pura de eritrocitos por anticuerpos contra eritropoyetina recombinante y endógena).
- Alteraciones farmacocinéticas (prolongación o acortamiento de la vida media).
- Alteraciones farmacodinámicas (anticuerpos neutralizantes que le hace perder efecto terapéutica).

La producción de anticuerpos contra un biofármaco depende de factores diversos:[Schellekens 2002]

- Dependientes del individuo
 - ◊ Estado inmunológico (inmunosupresión).
 - ◊ Edad (Los niños y adolescentes tienen una respuesta inmunológica mayor que el adulto).
 - ◊ Diferencias en la constitución genética (por ejemplo polimorfismo en el complejo mayor de histocompatibilidad).
 - ◊ La persona carece de tolerancia a la proteína terapéutica y la reconoce como extraña (como sucede por ejemplo en pacientes con hemofilia B que reciben factor IX recombinante).

Dependiente de la enfermedad.

- ◊ Enfermedades asociadas a inmunosupresión, como el cáncer, se relacionan con menor producción de anticuerpos.

Dependiente de otros medicamentos

- ◊ Uso de fármacos inmunomoduladores. Por ejemplo la administración concomitante de metotrexate en pacientes con artritis reumatoidea se asocia con menor producción de anticuerpos contra infliximab.

Dependientes del medicamento.

- ◊ Aquellos que estimulan el sistema inmunológico promueven la producción de anticuerpos.

- ◊ Presencia de impurezas.
- ◊ Ruta de administración (las vía subcutánea o intramuscular son más inmunogénicas que la endovenosa).
- ◊ Exposición repetida al biofármaco.
- ◊ Dosis intermitentes promueven mayor producción de anticuerpos en comparación con la administración continua.
- ◊ Formación de neoantígenos durante la fabricación del biofármaco.
- ◊ Inconsistencias en el proceso de manufactura que aumenta la microheterogeneidad de los productos biotecnológicos.
- ◊ Productos que contienen proteínas no humanas (por ejemplo los anticuerpos quiméricos).

Un paso esencial para detectar el potencial de inmunogenicidad en un biofármaco es diseñar una prueba sensible y específica para detectar y cuantificar anticuerpos específicos.[Shankar 2008]

Una estrategia utilizada con frecuencia es utilizar una prueba de tamización para identificar la presencia general de anticuerpos, aunque en algunos casos se encuentren falsos positivos. En una etapa subsiguiente se emplea un método más específico en las muestras que arrojaron resultados positivos, para separar los verdaderos positivos.

Las técnicas utilizadas con mayor frecuencia son:

- Prueba inmunoabsorbente ligada a enzimas (ELISA, *enzyme linked immunosorbent assays*)
- Pruebas de radio inmunoprecipitación (RIA/RIPA, *radio immunoprecipitation assays*)
- Resonancia plasmón de Superficie (SPR, *surface plasmon resonance*).
- Clasificación por fluorescencia de células activadas (FACS, *fluorescence activated cell sorting*)
- Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, *high performance liquid chromatography*).
- Pruebas basadas en células
- Técnica de inmunomanchado ligado a enzimas (ELISpot, *Enzyme linked immuno spot technique*)
- Electroquimioluminiscencia

Dependiendo del biofármaco, la indicación terapéutica y las características de los pacientes tratados a veces se necesitan pruebas complementarias, como especificidad, afinidad y subtipo de anticuerpo.

En algunas oportunidades es deseable determinar también la inmunogenicidad celular. Entre las pruebas más utilizadas para esto encontramos:

- Proliferación y estimulación de células T.
- Producción y liberación de citoquinas.
- Citotoxicidad mediada por células

La mayoría de productos biotecnológicos modernos corresponden a proteínas humanas obtenidas por técnicas de ADN recombinante, que inducen reacciones inmunológicas con mayor frecuencia en los

animales que en los pacientes. Sin embargo, en algunas oportunidades se observa el comportamiento opuesto, con baja inmunogenicidad en animales y elevada en los seres humanos. Por tal motivo los hallazgos de estudios analíticos y los ensayos preclínicos son insuficientes en el momento de predecir la respuesta inmunológica cuando se administra en humanos. Igualmente, el número limitado de participantes impiden obtener información suficiente sobre las posibles complicaciones inmunológicas de un determinado fármaco biotecnológico. Por tal motivo, la principal estrategia, y quizás la única realmente confiable, para identificar las reacciones inmunológicas son los programas de farmacovigilancia luego que el biofármaco es aprobado. De esa manera es posible identificar reacciones infrecuentes que solo son aparentes cuando se expone una población suficientemente grande.[Jahn 2009]

LEGISLACIONES DE REFERENCIA SOBRE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

Legislación sobre medicamentos biotecnológicos en Estados Unidos

Por razones históricas en Estados Unidos los medicamentos de síntesis química y los productos biológicos tienen regulaciones separadas. Durante una epidemia ocurrida en 1901 varios niños recibieron una antitoxina contra la difteria obtenida de caballos (la mejor alternativa disponible en ese entonces). Por desgracia uno de los equinos estaba infectado por tétanos y esto ocasionó la muerte de trece niños. A partir de esa experiencia fue sancionado el Decreto de Control de Biológicos de 1902 (denominado “*Virus, Serum, Antitoxin Act*”) cuya finalidad era asegurar que estos productos fueran fabricados siempre bajo parámetros óptimos.[Dudzinski 2008]

Poco tiempo después el doctor Harvey Wiley, químico en jefe del Departamento de Agricultura, alertó sobre la presencia de sustancias tóxicas que estaban contaminando diversos medicamentos y alimentos. Esto motivó la firma del Decreto de Alimentos y Medicamentos Puros de 1906 (“*Pure Food and Drug Act*”), el primer por regular los fármacos de síntesis química. Con ello se establecieron las bases para crear años más tarde la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*).[Borchers 2007]

En 1937 ingresó al mercado una forma líquida del antibiótico sulfonilamida. Como esta sustancia no es soluble en agua el fabricante utilizó etilenglicol como solvente, un compuesto tóxico que costó la vida de 107 personas. Para evitar que esta situación volviera a repetirse el Congreso modernizó el Decreto de Alimentos y Medicamentos Puros, para dar lugar al Decreto Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FDCA, *Federal Food Drug and Cosmetic Act*), el cual se encuentra vigente en la actualidad y es actualizado periódicamente. A partir de esta ley los fabricantes deben demostrar la seguridad de una sustancia antes de ser liberada al mercado y permite la inspección a las plantas de producción por parte de los entes reguladores.

La tragedia de la talidomida, un sedante administrado a gestantes que produjo en Europa deformidades físicas severas a miles de fetos expuestos *in utero*, generó como respuesta en Estados Unidos la enmienda de Kefauver-Harris de 1962, la cual endureció los trámites y exigía al propietario de un medicamento demostrar su efectividad y seguridad antes de aprobar el uso clínico.[Dudzinski 2008]

En 1944 fue creado el Decreto de los Servicios de Salud Pública (PHSA, *Public Health Services Act*), al cual se anexó el Decreto de Control de Biológicos de 1902. Desde entonces esta ley regula todos los aspectos relacionados con la aprobación de biológicos y la mayoría de productos biotecnológicos están dentro de su jurisdicción. Desde la promulgación inicial se han realizado diversas modificacio-

nes, la última de las cuales corresponde al “Decreto sobre Competencia de Precios e Innovación en Biológicos de 2009” (*Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009*). El espíritu de esta enmienda aparece en la declaración inicial: “...establecer una vía para la aprobación de biocompetidores que equilibre la innovación con los intereses del consumidor”. [Biologics Price Competition and Innovation Act 2009]

Agencia Reguladora: FDA (*Food and Drugs Administration*)

En 1862 fue creado el Despacho de Química en el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, con el propósito controlar la adulteración de alimentos, medicamentos y productos biológicos, una práctica que se estaba volviendo común para ese entonces. Posteriormente fue reorganizada en 1927 como la Administración de Alimentos, Medicamentos e Insecticidas (FDIA, Food, Drug and Insecticide Administration) para luego tomar en 1931 su nombre definitivo de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration). [Cortés 2007]

Comenzando la década del 60 en el siglo pasado, se presentaron varios casos de poliomielitis en personas que recibieron la vacuna contra el polio, debido a un proceso de inactivación deficiente. Esto motivó la creación de la División de Estándares Biológicos (DBS, *Division of Biological Standards*) dentro de los Institutos Nacionales de Salud. Esta entidad encargada de vigilar los productos biológicos fue transferida a la FDA como el Despacho de Biológicos (*Bureau of Biologics*). En 1982 cambió su nombre por Oficina de Investigación y Revisión de Biológicos (OBRR, *Office of Biologics Research and Review*) y en combinación con la Oficina de Investigación y Revisión de Medicamentos (ODRR, *Office of Drugs Research and Review*) formaron el Centro de Medicamentos y Biológicos. En 1987 el OBRR fue separado nuevamente y adoptó la denominación de Centro de Evaluación e Investigación de Biológicos (CBER, *Center for Biologics Evaluation and Research*)

En la actualidad la FDA es parte del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Supervisa las prácticas correctas de fabricación (GMP) emitidas por el Código de Reglamentos Federales. Se encuentra conformado por ocho Centros y Oficinas:[Behme 2009]

Center for Drug Evaluation and Research (CDER).

Responsable por la aprobación y vigilancia de casi todos los medicamentos de síntesis química y biotecnológicos, incluidos anticuerpos monoclonales, proteínas con funciones terapéuticas, productos recombinantes, inmunomoduladores y factores de crecimiento. Con el CBER publica documentos que regulan el área biotecnológica (“*Guidance for Industry*”, “*Question and Answer Documents on cGMP*”)

Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).

Responsable por vacunas y productos extraídos de humanos o animales, como células terapéuticas, fragmentos de las mismas, extractos alérgicos, sangre y derivados hemáticos. Eventualmente, algunos productos biotecnológicos podrían entrar en el ámbito de la CBER, por ejemplo la terapia génica.

Center for Devices and Radiological Health (CDRH).

Regula los aspectos relacionados con los dispositivos médicos y elementos radiológicos.

Office of Regulatory Affairs (ORA).

Realiza inspecciones y verifica la calidad de los productos en sus propios laboratorios. Se encarga también de las relaciones con el público. Publica las “*Guides to Inspection*”

Office of the Commissioner (OC).

Es la oficina coordinadora de los demás centros.

National Center for Toxicological Research (NCTR).

Orientada hacia la regulación de sustancias tóxicas.

Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN).

Ejerce control en material de alimentos y nutracéuticos.

Center for Veterinary Medicines (CVM).

Aprueba y vigila los medicamentos utilizados para salud veterinaria.

Aprobación de medicamentos biotecnológicos en Estados Unidos

De acuerdo con el PHSA, un producto biológico es cualquier virus, suero terapéutico, toxina, anti-toxina, vacuna, sangre, componente o derivado hemático, sustancia alergénica o producto obtenido por biotecnología, empleados para prevenir o curar enfermedades o lesiones en humanos. Los productos biotecnológicos específicamente son aquellos obtenidos a partir de terapia génica o a partir de células o microorganismos.

Para ser comercializado en los Estados Unidos un producto biotecnológico debe solicitar una Licencia de Aplicación para Biológicos (BLA, *Biologics Licensing Application*), por medio de la vía de PHSA, sección 351. Unos pocos productos son comercializados bajo el FDCA, entre los cuales se encuentran la insulina, algunos interferones, hialuronidasa y somatotropina. [Gottlieb 2008]

En términos generales, los pasos para lograr la aprobación son los siguientes:

- Reunión previa a la solicitud entre un equipo revisor de la FDA y el propietario
- Realizar estudios preclínicos
- Llenar los requisitos de aplicación para Nuevo Medicamento de Investigación (IND, *Investigational New Drug*)

- ◆ Plan de investigación
- ◆ Instrucciones de los investigadores
- ◆ Protocolos de estudio
- ◆ Información sobre el proceso de fabricación
- ◆ Información sobre Farmacología / Toxicología
- ◆ Información sobre impacto ambiental
- ◆ Experiencia humana previa
- Realizar estudios clínicos
- Solicitar y cumplir los requerimientos para la aprobación (BLA)
 - ◆ Caracterización de la molécula
 - ◆ Información sobre el proceso de fabricación
 - ◆ Resultados de estudios clínicos
 - ◆ Datos sobre farmacología / toxicología
 - ◆ Información estadística
 - ◆ Información sobre las instalaciones
- Aprobación del producto
 - ◆ Inspección de las instalaciones pre-aprobación
 - ◆ Liberación de lotes
 - ◆ Comités post-mercadeo
 - ◆ Cambios en la fabricación previos a la aprobación
 - ◆ Informes anuales
- Farmacovigilancia post-mercadeo

Aprobación de biocompetidores en Estados Unidos

Fundamentos legales (PHSA y FDCA)

La diferencia que existe en Estados Unidos con respecto al trámite para aprobar un medicamento genérico obtenido por síntesis química y un biocompetidor resultó evidente en la década del 80, cuando el congreso realizó una reforma para contener la escalada de los gastos farmacéuticos.

Hasta los años 70 los laboratorios que producían genéricos tenían que realizar el mismo camino que los innovadores, que incluía realizar estudios preclínicos y ensayos clínicos controlados. Esto explica porque había pocos genéricos disponibles en el mercado estadounidense en ese entonces. La situación cambió a partir de una enmienda del FDCA, denominada como “Decreto sobre Competencia de Precios de Medicamentos y Término de Restauración de Patentes de 1984” (*Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984*), más conocido como el Decreto Hatch-Waxman. Esta normativa estableció dos rutas abreviadas para la aprobación de genéricos: sección 505(b)(2) y sección 505(j), al tiempo que otorgaba una patente de protección de 5 años a los fármacos innovadores. [Gottlieb 2008]

En ambos casos basta con demostrar que la estructura química de una réplica es idéntica y existe bioequivalencia farmacocinética con el innovador para lograr la autorización por una vía abreviada (ANDA, *Abbreviated New Drug Application*), sin necesidad de realizar estudios no clínicos o clínicos adicionales. Los autores de la norma consideran que la duplicación de información es una práctica ineficiente que aumenta los costos y genera cuestionamientos éticos, por exponer a los pacientes a pruebas innecesarias. [Federal Trade Commission 2009]

El éxito de la reforma fue tal que actualmente el 70% del mercado estadounidense corresponde a genéricos, que por su precio más económico sólo representan el 20% de los gastos farmacéuticos. [Dudzinski 2008], [Engelberg 2009]

Por desgracia, para el momento de su promulgación el único fármaco obtenido por tecnología recombinante era la insulina y quizá por esta razón los legisladores no le dieron importancia a los productos biotecnológicos. De ahí que la reforma Hatch-Waxman no introdujo los cambios correspondientes en el PHSa para lograr un proceso abreviado en el caso de los agentes biológicos. [Dudzinski 2008]

Este vacío jurídico obligó a que en el año 2003 Sandoz invocara el procedimiento consignado en la sección 505(b)(2) para la aprobación de Omnitrope, una forma de somatotropina obtenida por tecnología recombinante, que era estructuralmente igual a Genotropin, la somatotropina de Pfizer autorizada por la FDA en 1995. Según esta sección un medicamento no necesariamente debe ser un duplicado exacto para solicitar una aprobación como genérico, lo cual se ajustaba al requerimiento de Omnitrope.

Aunque Sandoz adjuntó datos químicos, estudios de seguridad en animales y farmacocinéticos en humanos, junto con los resultados de ensayos clínicos controlados fase III, la FDA dictaminó después de un año de deliberaciones que era “incapaz de tomar una decisión de aprobabilidad de la aplicación debido por aspectos científicos y legales todavía no resueltos”. Con esta declaración Sandoz interpuso una demanda frente a una Corte del Distrito, la cual fue fallada en 2006 a favor del laboratorio y obligó a la FDA a emitir una decisión sobre el producto. [Dudzinski 2008]

Finalmente fue aprobada a través de una ruta abreviada sólo porque en el pasado la somatotropina había estado regulada previamente por el Decreto FDCA. De paso la FDA aceptó que era posible la comparación entre los productos finales de dos procesos de fabricación diferentes en casos seleccionados, gracias a las mejoras en la disponibilidad y sofisticación de los métodos analíticos. Sin embargo, dejó claro que este antecedente sólo aplicaba a medicamentos aprobados por el Decreto FDCA. Fue así como en el 2005 permitió la aprobación de la calcitonina de salmón y la hialuronidasa obtenidos por tecnología

recombinante. En el caso de la calcitonina aceptó la petición del fabricante porque compartía la misma estructura con el innovador, y tenía un perfil farmacocinético, farmacodinámico y de inmunogenicidad similares, demostrados en un ensayo clínico controlado. Para el segundo caso el producto fue aprobado aunque las estructuras proteicas eran diferentes, debido a que el fabricante demostró que la potencia era similar a la hialuronidasa bovina original.

A pesar de estos primeros pasos, continuaba la incertidumbre frente a la mayoría de productos biotecnológicos que están regidos por el Decreto PHSa. Con el fin de corregir este punto en 2007 fueron radicados cuatro proyectos de ley para modificar este decreto y permitir una ruta abreviada para los biocompetidores al igual como existía una para los genéricos de síntesis química en el seno de la FDCA. Después de múltiples debates fue aprobada la propuesta del Senador Demócrata Edward Kennedy, denominada “Decreto de Competencia de Precios e Innovación de Biológicos” (*Biologics Price Competition and Innovation Act*), incorporada en la última reforma al sistema de salud del año 2010. [Dudzinski 2008]

Así se estableció una vía para la aprobación abreviada de medicamentos biocompetidores por medio de una enmienda a la Sección 351 del PHSa, que permite modificar la BLA e incluir la posibilidad que un producto pueda aplicar a esta tipo de licencia en calidad de biocompetidor o intercambiable. Sin embargo, todavía existe incertidumbre sobre los mecanismos pues dejó en manos de la FDA la reglamentación de la norma y por consiguiente se desconoce cómo será el proceso exacto para la aprobación de este tipo de medicamentos. La nueva legislación define varios aspectos importantes:

Definiciones

Producto de referencia: corresponde al producto biológico aprobado bajo la Sección 351, subsección (a) del PHSa, es decir aquel que cumple las normas para aplicar como innovador y sigue el proceso de BLA tradicional. Contra este producto se realizarán las comparaciones cuando un fármaco similar desea seguir una vía de aprobación abreviada.

Producto biocompetidor: se aplica cuando: (1) el producto biológico es muy similar al de referencia, aunque existan diferencias menores en componentes clínicamente inactivos; (2) no hay diferencias clínicamente significativas entre el producto biológico y el de referencia en términos de seguridad, pureza y potencia.

Intercambiabilidad: significa que el producto en estudio puede sustituir al de referencia sin intervención del prestador del servicio de salud.

Proceso de aprobación (FDA)

Con respecto a los requisitos de aprobación, la enmienda contempla los siguientes que serán solicitadas a discreción de la FDA:

- Anexar estudios analíticos donde se demuestre que la molécula es altamente similar al producto de referencia, aunque puedan existir diferencias menores en componentes clínicamente inactivos.

- Estudios en animales, incluidas pruebas para evaluar toxicidad.
- Ensayos clínicos (incluidas la valoración de inmunogenicidad, farmacocinética y/o farmacodinamia), suficientes para demostrar seguridad, pureza y potencia en las indicaciones aprobadas para el producto de referencia.
- Acreditar que el mecanismo de acción, la indicación médica y la presentación farmacéutica (en términos de ruta de administración, dosis y potencia) son similares en relación con el producto biológico de referencia.
- Las instalaciones donde se fabrica, procesa, empaqueta o almacena cumplen con los estándares de calidad para asegurar que el producto es seguro, puro y posee la potencia requerida. Debe permitir las visitas de verificación si así lo solicita la autoridad.

El proceso de aprobación será llevado a cabo en la misma oficina donde se autorizó el producto de referencia, con el fin de aplicar los mismos criterios a los dos biofármacos. En este sentido difiere de la normatividad que rige los fármacos de síntesis química, donde los innovadores son evaluados en Oficina de Nuevos Medicamentos y los subsiguientes en la Oficina de Medicamentos Genéricos.

Es importante tener en cuenta que existen moléculas más complejas y difíciles de caracterizar por métodos fisicoquímicos y biológicos que otras, por lo cual no es posible aplicar un criterio universal para todos los biotecnológicos. Por eso la enmienda permite un margen amplio de flexibilidad para que la autoridad reguladora decida la mejor alternativa disponible, en una modalidad de análisis individual caso por caso. Sin embargo, los expertos predicen que en el futuro cercano será necesario que la FDA defina políticas específicas para cada tipo de producto biotecnológico y así evitar inconsistencias en los requisitos que se exigen a diferentes productos de la misma clase.

La norma deja a criterio de la FDA la solicitud de ensayos clínicos controlados de no inferioridad con el biocompetidor para demostrar seguridad y potencia. Sin embargo, como el espíritu de la norma es asegurar un trámite abreviado es deber de la FDA solicitar pruebas razonables para no retrasar en forma innecesaria la aprobación.

Adicionalmente, si para determinado producto la “ciencia y experiencia” disponibles no permite realizar un ejercicio de comparabilidad, no aplicaría la ruta abreviada y el fabricante del biocompetidor tendría que solicitar una licencia por la vía tradicional como cualquier medicamento de referencia.

Patentes de protección

De igual forma, establece un periodo de protección de patentes para el medicamento biológico de referencia de 12 años, que pueden extenderse seis meses más en el caso de medicamentos de uso pediátrico. Los propietarios de biocompetidores deben esperar 4 años desde la aprobación del fármaco de referencia antes de solicitar frente a la FDA (y hasta seis meses más si es de uso pediátrico) la autorización para realizar estudios de investigación en Estados Unidos, y sólo pasados los 12 años de protección podrá aspirar a una autorización para comercializar su producto.

Estos periodos comienzan a contar desde el momento en que es aprobado por primera vez el producto de referencia. No es posible extender este periodo por medio de aplicaciones subsiguientes, como por ejemplo una nueva indicación, ruta de administración, sistema de liberación o esquema de dosis. Sólo sería aplicable a cambios que involucren una modificación en la estructura molecular del producto que genere un cambio en la seguridad, pureza y potencia.

Con esto se evita que el propietario pueda extender secuencialmente la patente de protección, una práctica común entre los medicamentos obtenidos por síntesis química, donde se introducen modificaciones irrelevantes como la forma o color de la píldora y de esa manera se prolonga el periodo de exclusividad por 30 meses adicionales.

Algunos expertos sostienen que este el tiempo de protección de 12 años es inusualmente prolongado e incluso va en contravía de las recomendaciones que emitió meses atrás la Comisión de Comercio Federal (*Federal Trade Commission*), la cual alertaba sobre la escalada de los costos farmacéuticos por cuenta de los productos biotecnológicos y recomendaba un periodo más corto de exclusividad para facilitar la entrada de biocompetidores. De esa forma se podría generar una competencia justa que redundara en menores precios para el consumidor.[Federal Trade Commerce 2008]

Un resultado esperable es que algunos fabricantes renuncien a la vía abreviada argumentando que sus productos no son tan parecidos al innovador y por eso deben ser tratados como medicamentos de referencia. De esa manera, aunque incurren en mayores costos por la necesidad de anexar ensayos clínicos controlados de eficacia y seguridad, en compensación pueden llegar más rápido al mercado y solicitar sus propias patentes de protección.

Intercambiabilidad

De acuerdo con la enmienda es posible establecer que dos medicamentos biotecnológicos son intercambiables si cumplen las siguientes condiciones:

- Es biocompetidor
- Se espera que produzca el mismo efecto clínico con respecto al fármaco de referencia en cualquier paciente.
- Para un producto biológico que debe ser administrado más de una vez en un individuo, el riesgo en términos de seguridad o disminución de la eficacia de alternar ambos medicamentos no es mayor que el riesgo de utilizar únicamente el fármaco de referencia.

Para el primer biocompetidor en ser aprobada bajo la figura de intercambiable obtiene un periodo de exclusividad de un año, durante el cual no es posible autorizar la comercialización de ningún otro biocompetidor del mismo tipo.

Medicamentos huérfanos

Un medicamento que solicita licencia como biocompetidor para una enfermedad rara (es decir, productos huérfanos) no podrá ser aprobado hasta el vencimiento de la patente que será de 7 años para

los medicamentos autorizados como huérfanos o de 12 años para aquellos aprobados como producto biológico innovador.

Farmacovigilancia: Evaluación de Riesgos y Estrategias de Mitigación (REMS, *Risk Evaluation and Mitigation Strategies*)

De acuerdo con esta normativa la FDA puede imponer requerimientos específicos de farmacovigilancia postmercado como condición para la aprobación de un biocompetidor, tal como se utiliza para los productos biotecnológicos de referencia desde 2007. Aunque no es una obligación, es recomendable que los propietarios del fármaco biocompetidor presenten un plan de farmacovigilancia a la FDA como parte del expediente para obtener una aprobación.

Productos biológicos aprobados bajo la figura de Nuevos Medicamentos (NDA).

La mayoría de biotecnológicos son aprobados mediante la Aplicación de Licencia de Biológicos (BLA, *Biologic Licence Application*), que es un mecanismo contemplado en el PHSA. Sin embargo, en el pasado algunos de estos agentes solicitaron una Aplicación de Nuevo Medicamento (NDA, *New Drug Application*), bajo la Sección 505 del FDCA (diseñado originalmente para fármacos de síntesis química). Si para el momento de la promulgación de la ley no hay un medicamento equivalente en el PHSA, el medicamento biotecnológico puede ser considerado como producto de referencia y cualquier competidor debe aplicar como biocompetidor.

Legislación sobre medicamentos biotecnológicos en Europa

En 1951 seis países europeos firmaron el Tratado de París por medio del cual se creaba la Comunidad del Carbón y el Acero. Este acto que aseguraba un comercio común para los minerales entre estas naciones constituye el primer paso en la dirección de una Europa unificada. En 1957 se firmaron los Tratados de Roma que establecieron la Comunidad Económica Europea (EEC) y la Comunidad Europea de Energía Atómica (EURATOM). En los años subsiguientes se fueron adicionando miembros a la EEC. En 1993 fue creada oficialmente la Comunidad Europea por la firma del Tratado de la Unión Europea en Maastricht y en el año 2002 se estableció una moneda común. [Shah 2009]

La Comunidad Europea está regida por leyes supranacionales denominadas con grados diferentes de fuerza:

- Reglamentos (*Regulations*): Instrumento legal de aplicación general y cumplimiento obligatorio dentro de la Comunidad.
- Directivas (*Directives*): Leyes destinadas a cumplir un objetivo específico. Aunque tienen un carácter vinculante para todos los miembros, cada país puede escoger la forma y los métodos para alcanzar los objetivos de la norma dentro de su propia jurisdicción. Es decir, deben transformarse en normas nacionales para su cumplimiento.

- Directrices (*Guidelines*): Son documentos dentro de la Comunidad Europea destinadas a cumplir una obligación legal, según lo mandan las Regulaciones y Directivas. En el caso de las Directrices científicas, estas son adoptadas después de consultas con las organizaciones interesadas.

El desastre de la talidomida ocurrido en la década del 60 representó el primer esfuerzo por elaborar una legislación común en términos de medicamentos. El resultado fue la Directiva del Consejo 65/65 donde se destacaba la necesidad de contar con medicamentos seguros. En 1975 fue elaborada la Directiva 75/318/EEC donde se introdujeron los requerimientos analíticos, farmacotoxicológicos y clínicos, para asegurar la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos.

En la actualidad la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, emitida el 6 de noviembre de 2001, que establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, representa el documento central en cuanto a legislación farmacéutica se refiere. Contiene el denominado Anexo I, donde se estipulan los requisitos que deben incluirse en un expediente para la aprobación de fármacos dentro de la Comunidad Europea.

Desde su publicación se han realizado varias modificaciones, entre las cuales se encuentran la enmienda realizada por la Directiva 2003/63/CE de la Comisión y el Reglamento 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, donde se definen y se regula el ámbito de los fármacos biotecnológicos

Agencia Reguladora: EMEA (*European Medicines Agency*)

Es un órgano descentralizado de la Unión Europea creada en 1995 para armonizar las diferentes autoridades reguladoras que existen en los países miembros. El propósito es promover y proteger la salud humana y animal, al tiempo que facilita la aprobación de medicamentos a través de un solo proceso para todos los países de la Comunidad Europea. En el pasado, este proceso debía llevarse a cabo país por país, lo cual significaba 25 procesos de aprobación paralelos. Cuenta con cuatro comités principales:[Behme 2009], [Shah 2009]

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

Hasta 1994 denominado *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP), es el responsable por todos los medicamentos, excepto los denominados “huérfanos”.

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP).

Es el equivalente del CHMP en salud animal.

The Committee for Orphan Medicinal Products (COMP).

Encargada de regular los medicamentos para enfermedades raras o “huérfanas”.

Herbal Medicinal Products Committee (HMPC).

Responsable de regular la práctica de la fitoterapia o tratamientos a base de plantas medicinales.

La EMEA también organiza grupos de trabajo que elaboran una perspectiva común para los países de la Comunidad Europea en relación con aspectos específicos de la salud humana y animal. En el caso de los medicamentos biotecnológicos están involucrados:

- Biotech Working Party
- Quality Working Party
- Safety Working Party
- Immunologicals Working Party

Aprobación de medicamentos biotecnológicos en Europa

A partir de la Directiva 2001/83/CE la denominación oficial de los compuestos biotecnológicos es: “**medicamentos de terapia avanzada**” y se encuentran incorporados en el Anexo I, parte IV, de la Directiva 2001/83/CE y el artículo 2 del Reglamento 1394/2007. Incluyen tres subtipos, a saber:

- Medicamentos de terapia genética.
- Medicamentos de terapia celular somática.
- Productos de ingeniería tisular.

Los **medicamentos de terapia genética** son moléculas biológicas obtenidas por transferencia de genes y/o producidas en células modificadas por mecanismos biológicos avanzados, en forma de sustancias activas o como parte de las mismas. Se entiende por transferencia genética los procesos de fabricación desarrollados para transferir un gen profiláctico, de diagnóstico o terapéutico a células humanas/animales, junto con su expresión subsiguiente *in vivo*. Supone el uso de un sistema de distribución conocido como vector, que puede ser viral o no viral. (Nota: para la presente norma la denominación “animal” incluye también a los microorganismos).

Como **medicamentos de terapia celular somática** se entiende la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, autólogas (procedentes del mismo paciente), alogénicas (de otro ser humano) o xenogénicas (de animales), cuyas características han sido alteradas sustancialmente por manipulación biológica para obtener un efecto terapéutico, de diagnóstico o preventivo, lo cual se traduce en diversos efectos metabólicos, farmacológicos o inmunológicos.

Por **producto de ingeniería tisular** se entiende aquel que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, o aquellos empleados para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano. Podrá contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos. Se considerarán “manipulados por ingeniería” si cumplen una de las siguientes condiciones: (1) fueron sometidos a manipulación sustancial para alcanzar características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales que permiten la regeneración, reparación o sustitución pretendidas; (2) las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante.

La EMEA sigue un proceso centralizado para la aprobación de medicamentos biotecnológicos. Comienza cuando el propietario del producto biotecnológico envía una carta de intención a la EMEA, mencionando que desea iniciar un proceso de **Aplicación de Autorización de Mercadeo** (MAA, *marketing authorization application*). La Agencia comisiona al CHMP para que nombre un Armonizador (*Rapporteur*) y co-Armonizador, quienes tienen 80 días para realizar una revisión preliminar y validar el expediente de MAA, que debe contener los requisitos del Comité Técnico Común. (Tabla I)

Tabla I. Documento Técnico Común (CTD, Common Technical Document)

<p>Módulo 1: Requerimientos específicos</p> <p>1.1 Tabla de contenido (Módulos 1–5)</p> <p>1.2 Formato de Aplicación</p> <p>1.3 Literatura del producto</p> <p>1.4 Información de los expertos</p> <p>1.5 Requerimientos regionales específicos</p> <p>1.6 Evaluación del riesgo ambiental</p>
<p>Módulo 2: Resúmenes</p> <p>2.1 Tabla de contenido (Módulos 2–5)</p> <p>2.2 Introducción</p> <p>2.3 Resumen de la calidad general</p> <p>2.4 Generalidades no clínicas</p> <p>2.5 Generalidades clínicas</p> <p>2.6 Resumen de aspectos no clínicos</p> <p>Introducción</p> <p>Farmacología</p> <p>Farmacocinética</p> <p>Toxicología</p> <p>2.7 Resumen clínico</p> <p>Métodos biofarmacéuticos y analíticos asociados</p> <p>Estudios de farmacología clínica</p> <p>Eficacia clínica</p> <p>Seguridad clínica</p> <p>Sinopsis de los estudios individuales</p>
<p>Módulo 3: Calidad</p> <p>3.1 Formato y presentación</p> <p>3.2 Contenido: Principios y requerimientos básicos</p>
<p>Módulo 4: Informes de estudios no clínicos</p> <p>4.1 Formato y presentación</p> <p>4.2 Contenido: Principios y requerimientos básicos</p> <p>4.2.1 Farmacología</p>

4.2.2 Farmacocinética
4.2.3 Toxicología

Módulo 5: Informes de estudios clínicos

5.1 Formato y presentación
5.2 Contenido: Requerimientos y principios básicos
5.2.1 Informes de estudios biofarmacéuticos
5.2.2 Informes de estudios pertinentes de farmacocinético utilizando biomateriales humanos
5.2.3 Informes de estudios farmacocinéticos humanos
5.2.4 Informes de estudios farmacodinámicos humanos
5.2.5 Informes de estudios de seguridad y eficacia
5.2.6 Informes de experiencias post-mercadeo
5.2.7 Informes de casos individuales

Otros requisitos que debe cumplir un medicamento para su aprobación como medicamentos de terapia avanzada representan una adherencia a las directrices de la Conferencia Internacional en Armonización (ICH):

- Q5A(RI) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin
- Q5B Quality of Biotechnological Products : Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products
- Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological and Biological Products
- Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological and Biological Products
- Q5E Comparability of Biotechnological and Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process
- Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological and Biological Products

Una vez se cumple este requisito, la CHMP envía una **Lista de Preguntas** que el propietario debe responder en el término de 90 días. Si las respuestas son satisfactorias y el CHPM considera que el producto cumple con las exigencias de calidad, eficacia y seguridad emite un concepto de aprobabilidad. Posteriormente el documento es enviado a la Comisión Europea traducido a todos los idiomas de la Comunidad Europea. Allí se estudia el expediente y se otorga la autorización de mercadeo para toda la Unión Europea. [Schneider 2008]

Aprobación de biocompetidores en Europa

De acuerdo con la EMEA, los biocompetidores son medicamentos biológicos parecidos pero no idénticos a uno que ya ha sido autorizado (denominado “medicamento biológico de referencia”), ya sea por diferencia en las materias primas o en el proceso de fabricación. [EMEA/74562/2006 RevI]

Fundamentos legales (Parlamento Europeo y Consejo Europeo)

Dentro de la Comunidad Europea a partir del año 2001 comenzaron las discusiones para crear un marco legal en torno a la aprobación de biocompetidores, considerando que la legislación existente para los fármacos de síntesis química no podía ser aplicable a los medicamentos de terapia avanzada. La legislación evolucionó por dos caminos separados: la “ruta de la Directiva” y la “ruta del Anexo I”, que sólo volverían a reunirse en la redacción del texto final años más tarde. [Kox 2005]

Por medio de la “ruta de la Directiva” se revisó el código sanitario y los procedimientos para la autorización y supervisión de medicinas en la Comunidad Europea. El proceso comenzó el 26 de noviembre de 2001 cuando se conocieron las propuestas que pretendían modificar las leyes vigentes en materia farmacéutica. Así mismo se estableció un procedimiento de co-decisión con participación independiente del Parlamento Europeo y del Consejo Europeo.

Una iniciativa liderada por dos Comités dentro del Parlamento Europeo (el Comité de Industria, Comercio Exterior, Investigación y Energía, y el Comité de Ambiente, Salud Pública y Política del Consumidor) propuso una primera enmienda según la cual en **todos** los casos era necesario realizar estudios preclínicos y clínicos para otorgar licencia a un biocompetidor. Sin embargo, cuando el documento pasó a la oficina del conciliador (*rapporteur*), se modificó el texto para que la realización de estudios clínicos no fuera un requerimiento absoluto. Aunque esto facilitaba el proceso de aprobación la forma en que fue redactado dejaba abierta la posibilidad para autorizar productos sin necesidad de demostrar un perfil de seguridad o de eficacia. El texto era el siguiente:

“Una medicina biogénica es una medicina que posee propiedades físico-químicas y biológicas similares, y la misma forma farmacéutica y que ha sido probada bioequivalencia con el medicamento de referencia en términos de seguridad y/o eficacia por medio de pruebas preclínicas y/o ensayos clínicos apropiados”.

Esta interpretación suscitó una fuerte controversia y el 23 de Octubre de 2002 la Directiva experimentó dos enmiendas en el seno del Parlamento Europeo. Se volvió sobre la postura original según la cual sería necesario realizar tanto pruebas preclínicas como ensayos clínicos controlados siempre que se quisiera aprobar un biocompetidor. El objetivo era destacar las diferencias con el proceso de aprobación de un genérico, pero no consideró los diversos grados de complejidad molecular que existen entre los biotecnológicos y condicionaba a que en todos los casos se anexara un expediente completo, como se hacía con el producto de referencia. Esta posición quedó consignada de la siguiente manera:

“Un medicamento biogénico es un medicamento que posee propiedades físico-químicas y biológicas similares, y la misma forma farmacéutica y que ha sido probada bioequivalencia con el

medicamento de referencia en términos de seguridad y eficacia por medio de pruebas preclínicas y ensayos clínicos apropiados”.

Considerando que las condiciones impuestas no eran acordes con los lineamientos científicos modernos fue el turno del Consejo Europeo para introducir las reformas. En esencia se aceptaba que no era posible asimilar un biocompetidor con un genérico, pero así mismo se consideraba que el proceso de aprobación no requería un expediente completo como si fuera un medicamento de referencia. La redacción del texto quedó de la siguiente manera:

Cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamentos genéricos deberán aportarse los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados relativos a dichas condiciones. No será necesario aportar los resultados de otras pruebas a partir del expediente del medicamento de referencia.

Entre tanto, el Grupo de Trabajo del Consejo (Council Working Group) se reunió para discutir las propuestas del Parlamento Europeo y el Consejo Europeo. El 2 de junio de 2003 se llegó a un acuerdo político dejando adoptando los términos siguientes:

Cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla *ciertas* condiciones de la definición de medicamentos genéricos, debido en particular a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia, deberán aportarse los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados relativos a dichas condiciones. No será necesario aportar los resultados de otras pruebas a partir del expediente del medicamento de referencia.

Al mismo tiempo se desarrolló la “ruta del anexo I”. El 5 de marzo de 2002 se publicó el primer borrador de lo que más tarde sería el Anexo I de la Directiva 2001/83/EC. En este documento preliminar se mencionaba la posibilidad de comparar un producto de referencia con un biocompetidor, por medio de datos preclínicos y clínicos. El tipo y cantidad de información adicional sería determinado en forma individual caso por caso. Las consultas y recomendaciones externas sobre el documento terminaron en junio de 2002 y el proceso continuó a puerta cerrada en el Consejo Europeo.

El 25 de junio de 2003 fue publicada la Directiva de la Comisión Europea 2003/63/EC que modificaba el Anexo I. Allí se consignó el nombre final que recibirían los biocompetidores y que en adelante se llamarían medicamentos biológicos similares. El texto relativo a la aprobación de estos medicamentos fue redactado en los siguientes términos:

Si la información solicitada en el caso de productos esencialmente similares (genéricos) no permiten una demostración de la naturaleza similar de dos medicamentos biológicos, deben adicionarse datos adicionales, en particular el perfil toxicológico y clínico.

En diciembre de 2003 la propuesta contenida en el Anexo I fue aceptada después de una intensiva negociación entre el Parlamento Europeo y el Consejo Europeo. Así, el texto final consignado en el artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo quedó redactado en firme de la siguiente manera:

Cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamentos genéricos, debido en particular a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia, deberán aportarse los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados relativos a dichas condiciones. El tipo y la cantidad de datos suplementarios deben ajustarse a los criterios pertinentes expuestos en el anexo I y a las directrices detalladas afines. No será necesario aportar los resultados de otras pruebas a partir del expediente del medicamento de referencia. [2001/83/CE]

Con respecto al Anexo I, el texto definitivo es el siguiente:

“Si la información exigida en el caso de medicamentos esencialmente similares (genéricos) no permite la demostración de la naturaleza análoga de dos medicamentos biológicos, se deberán facilitar datos suplementarios, en particular el perfil toxicológico y clínico.

Cuando un solicitante independiente solicite, una vez concluido el período de protección de datos, una autorización de comercialización de un medicamento biológico que se relacione con un medicamento original que haya obtenido la autorización de comercialización en la Comunidad, se aplicará el enfoque que se expone a continuación:

- La información que habrá de facilitarse no se limitará a los módulos I (datos administrativos), 2 (resúmenes) y 3 (datos farmacéuticos, químicos y biológicos), complementada con los datos sobre bioequivalencia y biodisponibilidad. El tipo y la cantidad de datos suplementarios (esto es, datos toxicológicos, datos no clínicos y datos clínicos pertinentes) se determinará en cada caso, conforme a todas las directrices científicas pertinentes.
- Debido a la diversidad de medicamentos biológicos, la autoridad competente determinará si es necesario exigir los estudios identificados previstos en los módulos 4 (datos preclínicos) y 5 (datos clínicos), teniendo en cuenta las características especiales de cada medicamento.”

Proceso de aprobación (EMEA)

La aprobación de un biocompetidor en Europa requiere acreditar un ejercicio de comparabilidad secuencial entre el medicamento biológico de referencia y el competidor, donde se demuestre que tienen una naturaleza similar en términos de calidad, seguridad y eficacia. El 30 de Octubre de 2005 se publicaron las directrices definitivas de la EMEA [CHMP/437/04] para aprobar un biocompetidor con base en el ejercicio de comparabilidad. Esta normativa modificó la legislación vigente y las enmiendas quedaron consignadas en el Artículo 10 y Anexo I de la Directiva 2001/83/CE.

En otras palabras, la pregunta que debe hacerse el propietario de una molécula que aplica para obtener una licencia como biocompetidor es que cantidad de pruebas requiere para demostrar similaridad entre su producto y el biológico de referencia, así como cuáles datos preclínicos y clínicos serán solicitados por parte de la EMEA. La secuencia de comparación debe seguir el siguiente orden: [Schellekens 2009],[Zuñiga 2009],[Zuñiga 2010]

- Comparabilidad físico-química

- Comparabilidad biológica
- Comparabilidad preclínica
- Comparabilidad clínica

Patentes de protección

De acuerdo con la Directiva 2001/83/CE, artículo 10, la patente de protección para medicamentos de referencia es de 10 años, y puede extenderse 1 año más cuando se demuestra una nueva indicación:

“Los medicamentos genéricos autorizados con arreglo a la presente disposición no se comercializarán hasta transcurridos diez años desde la fecha de la autorización inicial del medicamento de referencia”.

“El período de diez años a que se hace referencia en el párrafo segundo se ampliará hasta un máximo de once años si, durante los primeros ocho años del período de diez años, el titular de la autorización de comercialización obtiene una autorización para una o varias nuevas indicaciones terapéuticas y, durante la evaluación científica previa a su autorización, se establece que dichas indicaciones aportarán un beneficio clínico significativo en comparación con las terapias existentes”.

Documento Técnico Común

Estos datos serán presentados en un expediente, siguiendo el formato de Documento Técnico Común (CTD, *Common Technical Document*). Este documento debe contener los cinco módulos estipulados a saber:

Módulo 1 (Información administrativa)

En un documento conciso deben estar resumidos los fundamentos y las pruebas utilizadas para demostrar que la molécula presentada cumple con los requerimientos de un medicamento biológico similar. Incluye las sustancias activas, materiales de partida y proceso de fabricación, al igual que las diferencias pertinentes con el biológico de referencia. También deben estar consignado el ejercicio de comparabilidad realizado en términos de calidad, seguridad y eficacia. Es un requerimiento obligatorio para presentar cualquier biocompetidor.

Módulo 2 (Resumen de los aspectos de calidad, no clínicos y clínicos)

En esta parte están resumidas las generalidades sobre los parámetros de calidad del producto y los procedimientos realizados para comparar los aspectos no clínicos y clínicos en relación con el biológico de referencia. Es un requisito obligatorio.

Módulo 3 (Calidad)

Esta parte del expediente contiene los mismos elementos que debe presentar un medicamento biológico de referencia. Adicionalmente se debe incluir como se efectuó y los resultados del ejercicio de comparabilidad, para demostrar que son similares en términos de calidad, seguridad y eficacia. Los

requerimientos precisos están consignados en la guía de la EMEA: *Directriz sobre medicamentos biológicos similares que contienen proteínas obtenidas por biotecnología como sustancia activa: aspectos de calidad* (EMEA/CHMP/BWP/49348/2005).

Debe incluir los métodos analíticos empleados, que deben estar acordes con el estado del arte en ese momento, utilizados para determinar las propiedades físico-químicas del producto. Esto incluye la composición y las propiedades físicas, así como la estructura primaria y de orden superior. Debido a que estos fármacos son producidos en organismos biológicos se espera que exista cierto grado de heterogeneidad en las proteínas estudiadas. El propietario debe realizar todos los esfuerzos posibles para caracterizar las diferentes isoformas.

El ejercicio de comparabilidad debe incluir una evaluación de las propiedades biológicas del biocompetidor y el producto de referencia. Los estudios biológicos seleccionados deben ser apropiados para el medicamento en estudio. Los resultados deben expresarse en términos de unidades de actividad calibrados contra un estándar nacional o internacional, cuando sea posible y pertinente.

En forma adicional se debe determinar la pureza del producto y la presencia de impurezas, en forma cualitativa y cuantitativa. Los datos obtenidos deben compararse con el fármaco de referencia.

Módulo 4 (resultados de estudios no clínicos)

Los estudios no clínicos solicitados por la autoridad reguladora deben realizarse siempre en forma comparativa. De acuerdo con la molécula en cuestión la EMEA puede decidir si requiere y que tipo de estudios no clínicos debe anexar. Los lineamientos generales están consignados en la *Directriz sobre medicamentos biológicos similares que contienen proteínas obtenidas por biotecnología como sustancia activa: aspectos no clínicos y clínicos* (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005).

En esta parte se pueden realizar estudios farmacodinámicos *in vitro* (por ejemplo pruebas de unión a receptores o ensayos sobre cultivos celulares) o *in vivo* (utilizando animales de experimentación apropiados con el fin de obtener el máximo de información posible).

Un punto especialmente sensible para la Comunidad Europea es la seguridad de los medicamentos. Por ese motivo suele ser necesario realizar estudios de toxicidad con dosis repetitivas y durante un periodo de exposición suficiente para obtener resultados válidos, los cuales deben involucrar aspectos tanto de toxicocinética como de inmunogenicidad. En algunos casos también será necesario estudiar situaciones de seguridad específica, por ejemplo tolerancia local. Por lo general no es necesario practicar pruebas específicas sobre seguridad reproductiva, carcinogénesis o mutagénesis.

Módulo 5 (resultados de estudios clínicos)

Para algunos biotecnológicos los estudios no clínicos son insuficientes para determinar la eficacia y seguridad en humanos. En tales casos es necesario hacer un ejercicio de comparabilidad clínica escalonado que comienza con pruebas farmacocinéticas y farmacodinámicas, seguido por ensayos clínicos de eficacia y seguridad. La EMEA determinará por medio de directrices específicas o análisis de cada caso

por separado que tipo de resultados clínicos son requeridos para la aprobación de un biocompetidor. Al igual que el módulo 4, existen lineamientos específicos para presentar los resultados del módulo 5, consignados en la *Directriz sobre medicamentos biológicos similares que contienen proteínas obtenidas por biotecnología como sustancia activa: aspectos no clínicos y clínicos* (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005).

Farmacovigilancia y Programa de Manejo de Riesgos

Debido a que ciertos eventos adversos son infrecuentes y no pueden detectarse en una cohorte limitada de pacientes, uno de los requerimientos que puede solicitar la EMA al solicitante de una aprobación como biocompetidor es un sistema de farmacovigilancia después de la aprobación del medicamento que permita detectar esta eventualidad en una población mayor. [Zuñiga 2010], [Fernández 2010]

Inmunogenicidad

Consideran los reguladores europeos que la ausencia de inmunogenicidad en los estudios preclínicos no descarta su aparición cuando se administra en humanos. Como estos medicamentos se producen en organismos vivos, ya sea en bacterias o células eucariotas, los productos obtenidos por esta fuente puede ser identificados por el sistema inmune como proteínas extrañas y desencadenar la producción de anticuerpos. [Schellekens 2002]

La EMA puede solicitar que el expediente incluya un programa para la detección sistemática de anticuerpos, utilizando los mejores métodos disponibles de acuerdo con el estado del arte y precisando la sensibilidad y especificidad de la prueba. Como los anticuerpos pueden aparecer tiempo después de iniciada la terapia, es necesario establecer un cronograma de pruebas con intervalos predeterminados. Las autoridades reguladoras europeas por lo general solicita datos de inmunogenicidad en seguimientos de hasta un año en condiciones médicas que implica la administración crónica de biocompetidores. [Gottlieb 2008]

De acuerdo con su comportamiento biológico es posible identificar varios tipos de anticuerpos generados por exposición a los productos biotecnológicos:

- Anticuerpos sin efecto clínico detectable, pues están dirigidas contra regiones de la proteína sin actividad terapéutica.
- Anticuerpos que desencadenan alergias o reacciones de hipersensibilidad
- Anticuerpos neutralizantes que hacen perder eficacia clínica.
- Anticuerpos que producen fenómenos de autoinmunidad.

Intercambiabilidad

La aprobación de un biocompetidor no significa que pueda intercambiarse automáticamente por el medicamento biológico de referencia; Incluso en varios países se requiere una aceptación explícita por parte del médico tratante para realizar este tipo de intercambio.

Directrices sobre fármacos específicos

Existen cuatro directrices específicas para la aprobación de biocompetidores específicos: eritropoyetina, somatotropina, insulina y factor estimulante de colonias de granulocitos, obtenidos por tecnología recombinante. Diferentes grupos de trabajo se encuentran actualmente trabajando en otras directrices y el objetivo es que los diferentes tipos de biocompetidores cuenten con una guía propia que facilite para la EMEA el proceso de autorización.

Legislación sobre medicamentos biotecnológicos en Japón

La aprobación de medicamentos en Japón cae bajo la jurisdicción de la “**Ley de Asuntos Farmacéuticos**”, que sirve como marco normativo con base en la cual se dictan una serie de disposiciones regulatorias denominadas ordenanzas y notificaciones. Estas son emitidas por el El Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (**MHLW, Ministry of Health, Labor and Welfare**), denominado *Koseirodosho* en japonés. Las más importantes son:[Behme 2009]

- *Standards for Quality Assurance of Drugs, Quasi-drugs, Cosmetics and Medical Devices*. Corresponde a normas ministeriales sobre buenas prácticas clínicas y garantía de la calidad de los fármacos.
- *Regulations for Buildings and Facilities for Pharmacies and so on*. Dicta disposiciones sobre la vigilancia a las instalaciones donde se fabrican y distribuyen medicamentos.
- *Standards for Manufacturing Control and Quality Control of Drugs and Quasi-drugs*. Bajo esta normativa emitida por el ministerio se regula el ámbito de las buenas prácticas de manufactura.

Además de estas regulaciones propias, Japón adopta los lineamientos del ICH en materia de calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos.

Autoridad Reguladora: PMDA (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*)

En Japón la aprobación de medicamentos no depende exclusivamente de una institución reguladora centralizada. Por el contrario, es un proceso que requiere la participación también de varios organismos jurisdiccionales que involucra al ministerio del ramo y las autoridades locales (prefecturas).[Behme 2009]

El Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (**MHLW, Ministry of Health, Labor and Welfare**) consta de once despachos, uno de los cuales es corresponde al de Seguridad Farmacéutica y de alimentos (**PFSSB, Pharmaceutical and Food Safety Bureau**) encargada específicamente de vigilar la fabricación y comercialización de fármacos. Este despacho consta de cinco divisiones y una de ellas, la División de Evaluación y Licenciamiento (*Evaluating and Licesing Division*) supervisa la correcta aprobación de licencias de manufactura e importación de medicamentos. Sin embargo, a nivel operativo quienes otorgan la autorización final son las jurisdicciones territoriales (*Prefectural Administrations*), de las cuales existen 46 en el país. Además del despacho territorial y de las prefecturas, los organismos que intervienen en el proceso de aprobación son el Consejo de Asuntos Farmacéuticos y Sanidad de Alimentos (PAFSC) y la Agencia de Fármacos y Dispositivos Médicos (PMDA):

PAFSC (*Pharmaceutical Affairs Food Sanitation Council*)

Organismo consultor que establece los lineamientos para diseñar la Farmacopea Japonesa, la cual debe ser revisada al menos una vez cada 10 años. Establece los estándares de calidad para todos los medicamentos.

PMDA (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*)

La Agencia de Fármacos y Dispositivos Médicos (SOGO-KIKO en japonés) es el organismo encargado de evaluar desde el punto de vista técnico los medicamentos como parte del proceso de aprobación. Actúa en forma coordinada pero no depende directamente del MHLW. En el caso específico de los biofármacos el proceso comienza cuando los fabricantes presentan su expediente al PMDA, que en coordinación con la PFSB y los administradores de las prefecturas, aprueba o rechaza las licencias. La aprobación final es garantizada por el Ministerio (MHLW). La PMDA también se encarga de vigilar la calidad y seguridad de los fármacos. Existen cinco divisiones relacionadas con biotecnológicos:

- *Offices of General Affairs, Planning and Coordination.*
- *Office of Relief Funds. ADR Relief, Infectious Disease Relief* (cuando dependen de los agentes biológicos).
- *Office of Safety.* Brinda información relacionada con la vigilancia post-mercado.
- *Office of Compliance and Standards.* Audita las buenas prácticas de manufactura y el Sistema de Calidad en Salud.
- *Center for Product Evaluation.* Realiza revisiones sobre medicamentos biotecnológicos y supervisa las buenas prácticas de laboratorio y las buenas prácticas clínicas.

Aprobación de medicamentos biotecnológicos en Japón

El procedimiento comienza cuando el propietario hace la solicitud para comercializar al MHLW. A continuación la aplicación pasa al PMDA donde sigue dos rutas diferentes:

Oficina de Auditoria de Conformidad (*Office Conformity Audit*), que verifica el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio y Buenas Prácticas Clínicas. En esta instancia se confirma que los resultados proporcionados en el expediente corresponden a la realidad. Esto incluye la revisión tanto de los datos crudos junto con los registros, como la visita a las instalaciones donde se fabrica el producto y donde se realizaron los estudios clínicos.

Oficina de Nuevos Medicamentos (*Office of New Drugs*) o la Oficina de Biológicos (*Office of Biologics*). Allí uno de los cuatro equipos de revisión disponibles examina el expediente y agenda reuniones con el propietario para discutir los diferentes aspectos relacionados con la aplicación de aprobación.

Una vez completada la revisión por parte de la PMDA se genera un informe que llega a la División de Evaluación y Autorización del MHLW. Este organismo a su vez solicita un concepto a la PAFSC, que

si es favorable permite al Ministro otorgar la aprobación (“shonin”) y posteriormente a las prefecturas otorgar la licencia de comercialización (“kyoka”) y fijar un precio oficial.

Aprobación de biocompetidores en Japón

En esta legislación reciben el nombre de **productos biotecnológicos subsiguientes**. Son medicamentos comparables con el biofármaco de referencia si tienen atributos de calidad altamente similares antes y después del proceso de fabricación, y durante su desarrollo no se han presentado eventos adversos en la seguridad o eficacia, incluida la presencia de inmunogenicidad. [Horikawa 2009]

Lo anterior puede apoyarse en un análisis de las cualidades del producto, pero el éxito de esta aproximación depende de las características del medicamento y la disponibilidad de métodos analíticos.

Son necesarios estudios clínicos cuando los procedimientos analíticos son insuficientes para demostrar la similitud, o bien cuando no es posible excluir un impacto desfavorable en el perfil de seguridad o eficacia. Los mismos principios pueden aplicarse cuando el fabricante de un medicamento innovador introduce cambios en el proceso de manufactura.

De acuerdo con los Conceptos y Aproximaciones de Comparabilidad que rigen en Japón es posible para algunos productos disminuir la cantidad de datos preclínicos y clínicos, con el objetivo de instaurar un proceso de aprobación más racional, efectivo y económico.

El proceso comienza valorando la calidad del producto. En este paso se tiene en cuenta: (I) Calificación, colección, caracterización y procesamiento de células o tejidos, (2) control de proceso de fabricación, (3) caracterización, calidad y control de productos y (4) estabilidad de los productos.

En seguida se evalúan los estudios preclínicos (farmacocinética, farmacodinámica y seguridad) *in vitro* o modelos animales.

A continuación el propietario proporciona la información de estudios clínicos: (I) resumen de la experiencia clínica si hay disponible, (2) información relacionada con la enfermedad a tratar, (3) justificación del uso clínico del producto, (4) selección de los sujetos, (5) consentimiento informado, (6) número de sujetos, (7) procedimiento o tratamiento, (8) desenlaces primarios y secundarios, incluida infección, (9) planes de análisis, (10) registros de los productos de investigación y (II) registros de los sujetos.

Con estos requerimientos sigue el mismo proceso de aprobación de los demás fármacos, frente al MHLW y PMDA.

LEGISLACIÓN SOBRE BIOCMPETIDORES EN OTROS PAÍSES

Legislación sobre fármacos biotecnológicos en India

La biotecnología en India ha tenido un rápido crecimiento en las tres últimas décadas, especialmente en el área farmacéutica. La legislación en este tema ha sido construida teniendo en cuenta no sólo los requerimientos locales sino también el respeto por los numerosos tratados internacionales entre los cuales se destaca el compromiso con la Organización Mundial de Comercio (WTO, *World Trade Organization*).

Bajo dicha normativa suscribió el Acuerdo sobre Barreras Técnicas al Comercio (*Technical Barriers to Trade Agreement*) donde se obliga a mantener regulaciones nacionales ajustadas a los estándares internacionales en cuanto a la calidad, seguridad y eficacia de los productos biotecnológicos. Igualmente aceptó el acuerdo de la WTO sobre propiedad intelectual (TRIPS, *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*), donde se regula la patentabilidad de los inventos en cualquier campo de la tecnología, incluidos los microorganismos. Por último, suscribió la Acuerdo Sanitario y Fitosanitario de la WTO (*Sanitary and Phytosanitary Agreement*), que establece las normas sobre seguridad de los alimentos.

La India también hace parte de la Convención sobre Diversidad Biológica de 1992 (CBD, *Convention on Biological Diversity*), en la cual se acepta que los Estados poseen derechos soberanos sobre sus recursos y tienen la autoridad para determinar el nivel de acceso a sus recursos genéticos. También reconoce la posibilidad de realizar convenios entre naciones para acceder a recursos foráneos. Este convenio internacional está íntimamente relacionado con el TRIPS y brinda la posibilidad de patentar los descubrimientos relacionados con la diversidad y otorgar denominaciones de origen. India también participa del Tratado de Budapest sobre el Depósito de Microorganismos, que le posibilita obtener patentes sobre cepas o muestras de microorganismos.

Con respecto a la normativa interior, la regulación moderna de biofármacos comienza con el Decreto Indio de Medicamentos y Cosméticos de 1940 y las Reglas de Medicamentos y Cosméticos de 1945, donde se establecen los procedimientos para la Aprobación de Nuevos Medicamentos.

En 1986 fue promulgado el Decreto de Protección Ambiental donde se faculta al gobierno para establecer los reglamentos y procedimientos, garantías, prohibiciones y restricciones relacionados con bioseguridad. Por tal motivo se considera la ley marco en todo lo relativo a la fabricación, uso, importación, exportación y almacenamiento de microorganismos o células potencialmente peligrosos o modificados genéticamente, así como de los productos obtenidos por ingeniería genética. Posteriormente fue complementado en 1990 por el Departamento de Biotecnología, que promulgó las Directrices de Seguridad en ADN recombinante.

Autoridades Regulatoras

Los primeros esfuerzos datan de 1982 cuando fue creada la Junta Nacional de Biotecnología (*National Biotechnology Board*), inicialmente como una pequeña división del Departamento de Ciencia y Tecnología. Cuatro años después, fue creado el Departamento de Biotecnología dentro del Ministerio de Ciencia y Tecnología, cuya función desde entonces es dictar las políticas relacionadas con el área biotecnológica. A partir de ese momento fueron creados nuevos organismos en diferentes ministerios, de acuerdo con la necesidad de los sectores sociales y económicos.

En la actualidad existen diversas autoridades regulatoras que intervienen en el proceso de aprobación de biofármacos:

- **RCGM (*Review Committee on Genetic Manipulation*)**

Hace parte del Departamento de Biotecnología e incluye representantes tanto de esta entidad como del Consejo Indio de Investigación Médica, el Consejo Indio de Investigación en Agricultura y el Consejo de Investigación Científica e Industrial, quienes son escogidos por ser expertos en su campo individual.

La misión del RCGM es supervisar los aspectos de seguridad relacionados con la investigación en ADN recombinante y las actividades que involucren organismos modificados genéticamente o potencialmente peligrosos.

- **GEAC (*Genetic Engineering Approval Committee*)**

Entre sus funciones se encuentra aprobar desde el punto de vista ambiental el uso a gran escala de microorganismos recombinantes y potencialmente patógenos, tanto en investigación como para producción industrial. También regula el comercio internacional de organismos modificados genéticamente.

Hace parte del Ministerio de Ambiente y Forestal pero incluye también representantes de: (1) Ministerio de Industria y Comercio, (2) Ministerio de Industrias de Procesamiento de Alimentos, (3) Ministerio de Asuntos Extranjeros, (4) Ministerio de Salud y Bienestar Familiar, (5) Departamento de Biotecnología, (6) Consejo Indio de Investigación en Agricultura, (7) Controlador General de Medicamentos de la India, (8) Consejo de Investigación Médica de la India, (9) Instituto Nacional de Investigación Botánica, (10) Instituto Central de Investigación en Algodón, (11) Centro de Investigación Toxicológica Industrial, (12) Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología, (13) Instituto de Genómica y Biología Integrativa, así como (14) representantes de diferentes universidades.

- **Institutional Biosafety Committee**

Es la institución encargada de regular y vigilar el cumplimiento de las normas de bioseguridad por parte de los centros que trabajan en biotecnológicos.

- State Biotechnology Coordination Committees

Son organizaciones encargadas de inspeccionar, investigar y penalizar cualquier violación a los protocolos diseñados para manipular organismos modificados genéticamente. Tiene jurisdicción a nivel de los diferentes estados.

- District Level Committees

Tiene funciones similares a los Comités Estatales, pero su jurisdicción está limitada a un área geográfica de nivel distrital.

En el campo específico del área farmacéutica las autoridades reguladoras descritas trabajan en coordinación con la Organización Central de Control en Estándares de Medicamentos (*CDSCO, Central Drugs Standard Control Organization*) y el Controlador General de Medicamentos de la India (*DCGI, Drugs Controller General of India*).

Con el fin de reglamentar lo dispuesto en la legislación farmacéutica, la CDSCO ha publicado varios documentos técnicos, a saber:

- Directriz sobre Requerimientos para la Industria del Permiso de Aprobación de Nuevos Medicamentos.
- Preparación de la Calidad de la Información para la Solicitud de Aprobación de Nuevos Medicamentos: Productos Biológicos/Biotecnológicos.
- Directriz de la Industria para la Solicitud de Aplicación de Ensayos Clínicos para Evaluar la Seguridad y Eficacia.
- Cambios Post Aprobación en Productos Biológicos: Documentos de Calidad, Seguridad y Eficacia.

Aprobación de fármacos biotecnológicos en India

De acuerdo con una reciente propuesta legislativa en la India (*National Biotechnology Regulatory Bill 2008*), la biotecnología se define como la “aplicación de técnicas de ácidos nucleicos in vitro, incluido ADN, y la inyección directa dentro de las células, o los organelos, o fusión de células por fuera de su familia taxonómica sobrepasando las barreras fisiológicas, reproductivas o de recombinación, y que no son técnicas utilizadas en la selección y reproducción tradicionales”.

La aprobación de un biofármaco en la India debe pasar por una serie de organismos gubernamentales, cada uno de los cuales tiene asignada una tarea específica:

1. **RCGM:** Emite un concepto favorable que certifica el cumplimiento de los estándares de seguridad al manipular organismos modificados genéticamente
2. **Departamento de Biotecnología:** Aprueba la realización de estudios preclínicos de toxicidad.
3. **DCGI:** Autoriza los ensayos clínicos y el proceso subsiguiente de aprobación.
4. **GEAC:** Certifica la seguridad del medicamento para el medio ambiente.

Con respecto al expediente que debe llevar el propietario, debe regirse por las directrices que publica la CDSCO:

Directriz sobre los Requerimientos a la Industria para Permitir la Aprobación de Nuevos Medicamentos (Guidance for Industry Requirements for Permission of New Drug Approval).

Tiene cinco módulos, los cuales se corresponden con el Documento Técnico Común del ICH: (1) información técnica y legal, (2) resúmenes, (3) información sobre la calidad del producto, (4) información no clínica, (5) información clínica.

Preparación sobre la Información de Calidad para la Solicitud de Aprobación de Nuevos Medicamentos: Productos Biológicos/Biotecnológicos (Preparation of the Quality Information for Drug Submission for New Approval: Biotechnological/Biological Products).

Adoptado en julio de 2008 corresponde al documento final que regula una ruta abreviada para la aprobación de biocompetidores. Adicionalmente se han generado seis monografías específicas para proteínas recombinantes por parte de la Farmacopea India, que corresponden a eritropoyetina (EPO), factor de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF), antígeno recombinante de hepatitis B (HBsAg), interferón alfa, factor VIII y estreptoquinasa. Aunque supuestamente los fabricantes tales biocompetidores debe regirse por los requerimientos de la monografía, la aplicación de la norma parece ser deficiente.

Directriz para la Industria sobre la Solicitud de Aplicación de Ensayos Clínicos para Evaluar la Seguridad y Eficacia (Guidance for Industry on Submission of Clinical Trial Application for Evaluating Safety and Efficacy).

Regula aspectos relacionados con las buenas prácticas de manufactura, los datos no clínicos, la realización de ensayos clínicos fase I y II. Establece una forma de registrar en cuatro secciones, la información sobre la caracterización físico-química del producto, sistemas de control de calidad en la fabricación, junto con los datos no clínicos y clínicos. Por último establece una propuesta para la realización de ensayos clínicos fase III.

Remite a otros reglamentos previos como son el Apéndice Y (enmienda de 2005 del *Drugs and Cosmetics Rules 1945*), las Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas de la CDSCO y las Directrices Éticas para Investigación Biomédica en Humanos (*Ethical Guidelines for Biomedical Research on Human Subjects*)

Cambios Post-Aprobación en Productos Biológicos: Documentos sobre Calidad, Seguridad y Eficacia (Post Approval Changes in Biologic Products: Quality, Safety and Efficacy Documents).

Tiene por objeto reglamentar los cambios que el propietario hace sobre la fabricación de un biofármaco ya aprobado, si tienen un impacto significativo sobre los aspectos de calidad, seguridad o eficacia del producto. De acuerdo con su relevancia sobre la calidad se establecen tres categorías: cambios mayores, moderados y mínimos.

Aprobación de biocompetidores en India

En la actualidad India carece de una ruta específica para la aprobación de biocompetidores a pesar del rápido crecimiento de la industria biotecnológica y que ya existen empresas que ya los producen. Por tal motivo los fabricantes buscan la manera de adaptarse a las normales vigentes.

Legislación sobre biocompetidores en Brasil

El 25 de mayo de 2010 la Dirección Colegiada de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) realizó una Consulta Pública "...para que sean presentadas críticas y sugerencias relacionadas con la propuesta de Resolución que dispone el registro de productos biológicos nuevos y productos biológicos". En la actualidad está en espera de la legislación definitiva. A continuación se presenta el resumen de la propuesta de Resolución de ANVISA:

Objetivo

El objetivo de la Resolución consiste en "establecer los requisitos mínimos para el registro de productos biológicos nuevos y productos biológicos en el país buscando garantizar la calidad, seguridad y eficacia de estos medicamentos"

Alcance

La resolución cubre los siguientes productos biológicos:

- Vacunas
- Sueros hiperinmunes
- Hemoderivados
- Biomedicamentos, clasificados en:
 - ◊ Medicamentos obtenidos a partir de fluidos biológicos o de tejidos de origen animal; y
 - ◊ **Medicamentos obtenidos por procedimientos biotecnológicos**
- Anticuerpos monoclonales
- Medicamentos que contienen microorganismos vivos, atenuados o muertos
- Probióticos; y
- Alergenos

Definiciones

Producto biológico: "medicamento biológico que contiene una molécula con actividad biológica conocida, ya registrado en Brasil y que haya pasado por todas las etapas de fabricación (formulación, envase, liofilización, rotulado, envasado, almacenamiento, control de calidad y liberación de lote de producto biológico para uso)".

Producto biológico nuevo: "medicamento biológico que contiene una molécula con actividad biológica conocida, aún no registrado en Brasil y que haya pasado por todas las etapas de fabricación (for-

mulación, envase, liofilización, rotulado, envasado, almacenamiento, control de calidad y liberación de lote de producto biológico para uso).

Producto biológico comparador: “producto biológico ya registrado en ANVISA con base en la presentación de un expediente completo y que haya sido comercializado en el país”.

Comparabilidad: “comparación científica, en lo que respecta a los parámetros no clínicos y clínicos en términos de calidad, eficacia y seguridad, de un producto biológico con un producto biológico comparador, con el objetivo de establecer que no existen diferencias detectables en términos de calidad, seguridad y eficacia”.

Rutas de aprobación

“Todas las empresas involucradas en la fabricación de un producto biológico nuevo o producto biológico deben cumplir las buenas prácticas de fabricación, y presentar el certificado emitido por ANVISA”.

“Todas las actividades terapéuticas solicitadas en el registro, para el producto biológico nuevo o producto biológico, deben estar documentalmente demostradas en los informes de los estudios clínicos incluidos en el expediente de registro, conforme a lo establecido en esta resolución. Los estudios clínicos deben haber sido realizados con el producto biológico nuevo o producto biológico presentado para el registro.”

“Excepcionalmente, la empresa podrá requerir el registro de un producto biológico nuevo utilizado en el tratamiento o prevención de dolencias graves y/o de alta mortalidad, con estudios clínicos fase II ya concluidos y con estudios fase III en desarrollo, si se ha demostrado una alta eficacia terapéutica o preventiva y/o no existe otra terapia o medicamento alternativo comparable para aquel estadio de la dolencia.”

“Los productos biológicos nuevos deben ser registrados por la vía de desarrollo individual, en cuyo caso será necesaria la presentación de un expediente completo.”

“Los productos biológicos pueden ser registrados por la vía del desarrollo individual o por la vía del desarrollo por comparabilidad.”

Ruta de desarrollo individual

“Vía regulatoria que podrá ser utilizada por un producto biológico nuevo o producto biológico para la obtención de registro ante la autoridad regulatoria, en la cual es necesaria la presentación de los datos completos sobre el desarrollo, producción, control de calidad y datos no clínicos y clínicos (estudios fase I, II y III) para la demostración de la calidad, eficacia y seguridad del producto.” (**Expediente completo**)

“En caso que el producto biológico sea registrado por la ruta de desarrollo individual, la demostración de actividad terapéutica y seguridad podrán ser realizadas con la presentación de un estudio clínico de **no inferioridad**”. (Aplica para la aprobación de biocompetidores)

Ruta de desarrollo por comparabilidad

“Vía regulatoria que podrá ser utilizada por un producto biológico para la obtención de registro ante la autoridad regulatoria, utilizando el ejercicio de comparabilidad entre el producto desarrollado para ser comparable y el producto biológico comparador”.

“Cualquier alteración del proceso de fabricación del producto biológico, es necesario garantizar la comparabilidad de los productos antes y después de los cambios”.

La documentación debe incluir:

- Datos generales del producto (naturaleza y complejidad, origen, caracterización de la sustancia activa, determinación de las actividades biológicas e inmunoquímicas, indicaciones terapéuticas, métodos analíticos disponibles para encontrar diferencias con el comparador, relación entre los atributos de calidad y seguridad).
- Nombre del producto biológico comparador.
- Caracterización analítica y biológica del producto biológico y del producto biológico comparador.
- Justificación técnica para la selección del biológico comparador y declaración que comprueba que el mismo producto biológico fue utilizado a lo largo del proceso de comparación.
- Descripción detallada de las etapas del ejercicio de comparabilidad, con indicación de la capacidad para detectar diferencias en los atributos de calidad entre el biológico y el comparador.
- Estudios de estabilidad.
- Descripción de las diferencias observadas en el perfil de pureza e impureza entre el biológico y el comparador.
- Evaluación de nuevos contaminantes identificados en el producto biológico, con discusión del impacto sobre la calidad, seguridad y eficacia.
- Especificaciones escogidas por el fabricante para asegurar la calidad del producto biológico.
- Informe conclusivo con demostración de comparabilidad, con información suficiente para predecir que las diferencias detectadas en los atributos de calidad no tienen un impacto adverso en la seguridad y eficacia.
- Informes de los estudios no clínicos y clínicos decisivos para la determinación del grado de comparabilidad. Son necesarios estudios clínicos comparativos para demostrar la comparabilidad en cuanto a los perfiles de eficacia y seguridad entre el producto biológico y el producto biológico comparador. Los márgenes de comparabilidad deben ser especificados, justificados y soportados clínicamente.
- Inmunogenicidad del producto biológico, la cual será evaluada por medio de estudios clínicos apropiadamente diseñados para las perspectivas de seguridad y eficacia.

“Con respecto a los estudios solicitados como parte del ejercicio de comparación, menciona la propuesta que “ANVISA podrá en cualquier momento y a su criterio, exigir pruebas adicionales de identidad y calidad de los componentes del producto biológico nuevo o producto biológico, y/o requerir nuevos estudios para comprobar la eficacia y seguridad clínica, si ocurren eventos que dan lugar a evaluaciones adicionales, incluso después de la concesión del registro”.

“Un producto biológico no puede ser considerado comparable cuando los procedimientos analíticos utilizados no fueran suficientes para mostrar diferencias relevantes que puedan impactar la seguridad y eficacia del producto y/o la relación entre atributos de calidad específicos, seguridad y eficacia no fueran establecidos.”

Productos importados

“El registro de producto biológico nuevo o producto biológico fabricado en otros países solamente podrá ser concedido por ANVISA si el medicamento estuviera registrado y liberado para el uso en su país de fabricación, de acuerdo con la legislación vigente”.

“Excepcionalmente, productos biológicos nuevos o productos biológicos no registrados en su país de fabricación, pero registrados en otro país por necesidad epidemiológica, podrán ser registrados en ANVISA luego de la evaluación de la documentación presentada, y la comprobación del impacto epidemiológico de su utilización en Brasil”.

“El registro de producto biológico nuevo o producto biológico, no registrado en el país fabricante, solamente será concedido por ANVISA si fuera presentado a demás de toda la documentación solicitada un comprobante de registro emitido por una autoridad sanitaria competente de otro país y reconocida por ANVISA. (Recordar que ANVISA certifica plantas en otros países mediante visita)”

Farmacovigilancia

“Si el registro fuera concedido por ANVISA, la seguridad y eficacia será supervisada y evaluada continuamente en Brasil, por el sistema de Farmacovigilancia.”

“En el acto de trámite de pedido de registro de un producto biológico, la empresa solicitante deberá presentar un plan de farmacovigilancia y un plan de administración de riesgo de acuerdo con la legislación vigente”

Regulación sobre biocompetidores en Canadá

Con el objetivo de satisfacer los requerimientos de información y regulación derivados del “Decreto y Reglamentos de Alimentos y Medicamentos” para la autorización de biológicos de entrada subsiguiente en Canadá, la autoridad reguladora (Salud Canadá) publicó el documento titulado “*Guidance for sponsors: Information and submission requirements for subsequent entry biologics (SEBs)*”

En este documento se estipula que un medicamento puede recibir la denominación de biológico de entrada subsiguiente cuando ha demostrado similaridad con un producto ya aprobado en Canadá. El

propietario del biocompetidor puede soportar en parte su petición sobre la información de seguridad y eficacia de la molécula de referencia.

El Directorio de Biológicos y Terapias Genéticas (BGTD, *Biologics and Genetics Therapies Directorate*), un departamento dentro de la Rama de Productos de Salud y Alimentos de Salud Canadá, será la entidad encargada de revisar las solicitudes de patente en términos de calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos, la certificación de lotes y la evaluación en las instalaciones.

Las condiciones que exige el gobierno canadiense para recibir la nominación de biológico de entrada subsiguiente son:

- Debe existir un producto biotecnológico aprobado previamente en Canadá que ha demostrado su eficacia y seguridad, contra el cual hacer las comparaciones.
- El biológico de entrada subsiguiente se encuentra bien caracterizado por métodos analíticos.
- Por medio de una caracterización profunda y detallada, puede ser considerado similar con respecto al producto de referencia si cumple una serie de criterios establecidos con anterioridad.

Declaraciones generales

- El propietario del biológico de entrada subsiguiente debe proporcionar pruebas suficientes que soporten su aplicación de autorización.
- La regulación estará enmarcada dentro del Decreto y Reglamentos de Alimentos y Medicamentos.
- La base para aceptar un expediente con reducción de los datos no clínicos se hace con base en la demostración de similaridad.
- Los biológicos de entrada subsiguiente no pueden asimilarse a un biológico genérico y por eso no aplican muchas de las especificaciones y regulaciones diseñadas para los fármacos de síntesis química.
- Como la solicitud de un biológico de entrada subsiguiente implica la comparación con otro producto, para todos los efectos debe someterse a las leyes, patentes y principios de propiedad intelectual.
- Una vez se produce la Notificación de Aceptación (N), el medicamento se considera y regula como un nuevo medicamento biológico. *Notice of Compliance* Sin embargo, no podrá ser considerado fármaco de referencia para la aprobación de otros biológicos de entrada subsiguiente.

Características del medicamento de referencia

El propietario del biológico de entrada subsiguiente debe declarar cuál es el medicamento de referencia que utilizará para el ejercicio de comparación. Así mismo, demostrar que cumple con los requisitos para ser elegible en el proceso de aprobación.

El medicamento debe estar aprobado y comercializado en Canadá.

Cuando el proceso se realiza con un medicamento que no está aprobado en el país, el propietario debe demostrar que es un compuesto similar al canadiense y que es comercializado por la misma compañía dentro y fuera de Canadá. Además, debe cumplir con los criterios de calidad, eficacia y seguridad, y estar aprobado en un país que sigue las directrices de la Conferencia Internacional sobre Armonización y que tiene alguna relación con Salud Canadá.

La dosificación, potencia y ruta de administración debe ser la misma para los dos productos.

Consideraciones para el ejercicio de comparabilidad

El objetivo del ejercicio de comparabilidad es determinar si dos productos biológicos son similares en términos de calidad, y de esta manera proporcionar el sustento para una posible conclusión de similitud en términos de eficacia y seguridad. La variedad de estudios necesarios para demostrar comparabilidad dependerá de:

- Naturaleza del producto
- Disponibilidad de técnicas analíticas adecuadas para detectar diferencias potenciales entre los medicamentos.
- El grado de relación entre los atributos de calidad y los aspectos de seguridad y eficacia.

La determinación final de similaridad está soportada en una combinación de técnicas analíticas, ensayos biológicos, datos no clínicos y estudios clínicos. Sin embargo, para ser considerado un biológico de entrada subsiguiente el peso de la evidencia debe recaer sobre la caracterización analítica y biológica.

En ciertas circunstancias esta premisa no aplica y será necesario apoyarse principalmente sobre los datos no clínicos y los estudios clínicos. Esto sucede cuando los procedimientos analíticos son insuficientes para discernir diferencias significativas con el medicamento de referencia, o bien cuando no es posible establecer una relación directa entre los atributos de calidad y los aspectos de seguridad y eficacia.

Organización de los datos

Debe presentarse siguiendo el formato de Documento Técnico Común, con una modificación en el Módulo 3 que incluya el ejercicio de comparabilidad. La aprobación de un biocompetidor requiere la presentación de un expediente reducido de datos no clínicos y clínicos. Sin embargo, se hace un énfasis especial en los planes de farmacovigilancia postmercado, que permitan confirmar la seguridad del medicamento cuando se administra a una población extensa.

Los datos no clínicos incluyen las pruebas in vitro como unión a receptores o ensayos sobre cultivos celulares. Los estudios in vivo deben incluir pruebas farmacodinámicas en modelos animales apropiados y al menos un protocolo de toxicidad en dosis repetidas en un periodo suficiente e incluyendo paráme-

tros toxicocinéticos. Por lo general no es necesario practicar otro tipo de estudios toxicológicos como seguridad farmacológica, toxicología reproductiva, mutagénesis o carcinogénesis.

Es necesario también realizar estudios farmacocinéticos clínicos para demostrar similaridad entre el medicamento de referencia y el competidor. Como los datos obtenidos en población sana puede ser diferente al de los enfermos, es conveniente conducir tales estudios en una población de pacientes.

Con respecto a los estudios farmacodinámicos se recomienda establecer parámetros relevantes para la enfermedad a tratar y, en caso de utilizar marcadores biológicos como sustituto, éstos deben encontrarse debidamente validados. Si se combinan con estudios farmacocinéticos es importante establecer la relación farmacodinamia/farmacocinética.

Los ensayos clínicos controlados para establecer similaridad en términos de seguridad y eficacia son parte importante del proceso de aprobación, excepto para casos puntuales como la insulina, donde bastan los estudios clínicos de seguridad. En concordancia con los principios de similaridad es recomendable seguir un diseño de equivalencia, pero si el propietario opta por una modalidad de no inferioridad debe consultarlo previamente con el Directorio de Biológicos y Terapia Génica (BGTD).

La naturaleza, gravedad y frecuencia comparativa de los eventos adversos debe documentarse en el expediente. En particular debe evaluarse el grado de inmunogenicidad con técnicas analíticas óptimas. En caso de identificar anticuerpos neutralizantes, determinar como afectan los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. En algunos casos se exigirá un Plan de Farmacovigilancia y un Plan de Manejo de Riesgos, una vez el producto se encuentra en la fase de post-mercado. Si durante el seguimiento después de la aprobación el Ministerio de Salud considera que es un fármaco inseguro para la población podrá revocar la licencia.

Regulación sobre biocompetidores en México

En México la aprobación y comercialización de medicamentos está regida por la Ley General de Salud, promulgada en 1984 y de la cual se han realizado numerosas modificaciones.

En su artículo 222 (reformado en 2010) anota:

“La **Secretaría de Salud** sólo concederá la autorización correspondiente a los medicamentos, cuando se demuestre que éstos, sus procesos de producción y las sustancias que contengan reúnan las características de seguridad, eficacia y calidad exigidas, que cumple con lo establecido en esta Ley y demás disposiciones generales.”

“Para el otorgamiento de registro sanitario a cualquier medicamento, se verificará previamente el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y del proceso de producción del medicamento así como la certificación de sus principios activos. Las verificaciones se llevarán a cabo por la Secretaría o sus terceros autorizados o, de ser el caso, se dará reconocimiento al certificado respectivo expedido por la autoridad competente del país de origen, siempre y cuando existan acuerdos de reconocimiento en esta materia entre las autoridades competentes de ambos países.”

Autoridad regulatoria: COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios).

En las disposiciones comunes de la Ley General de Salud se estableció que la coordinación del Sistema Nacional de Salud estará a cargo de la Secretaría de Salud.

Entre las funciones de la Secretaría de Salud, asignadas por la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, se encuentra: “Ejecutar el control sobre la preparación, posesión, uso, suministro, importación, exportación y distribución de drogas y productos medicinales”. Ejerce las atribuciones de regulación, control y fomento sanitario a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

El COFEPRIS fue creado en 2001 como un órgano administrativo desconcentrado de la Secretaría de Salud, con autonomía técnica, administrativa y operativa, responsable del ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitarios.

Aprobación de biocompetidores en México

En 2009 se modificó la Ley General de Salud en los aspectos relacionados con biocompetidores y la motivación, consignada en el Dictamen de la Comisión de Salud fue la siguiente:

“...en la regulación sanitaria nacional no existen disposiciones específicas aplicables a los medicamentos de origen biotecnológico, la Ley General de Salud contiene entre otras clasificaciones, dos tipos de medicamentos para efecto de su autorización; los que cumplen con pruebas clínicas a partir de características individuales propias de su novedad denominados innovadores y, aquellos medicamentos que cumplen con pruebas de intercambiabilidad a partir de una referencia preexistente, en este caso los medicamentos innovadores ya autorizados. A estos últimos se les denomina genéricos intercambiables, los cuales demuestran seguridad y eficacia en términos de su intercambiabilidad respecto de un medicamento innovador. A estos últimos se les denomina genéricos intercambiables, los cuales demuestran seguridad y eficacia en términos de su intercambiabilidad respecto de un medicamento innovador. Sin embargo estas disposiciones sólo aplican a los medicamentos cuyo principio activo es una molécula resultante de síntesis química; diferencia esencial con los medicamentos biotecnológicos.”

El texto final promulgado el 11 de junio de 2009, consignado como artículo 222 bis de la Ley General de Salud, quedó redactado en los siguientes términos:

“Para efectos de esta Ley, se considera medicamento biotecnológico toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas. Los medicamentos biotecnológicos innovadores **podrán** ser referencia para los medicamentos biotecnológicos no innovadores, a los cuales se les denominará biocomparables. La forma de identificación de estos productos será determinada en las disposiciones reglamentarias”.

“Para la obtención del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, el solicitante deberá cumplir con los requisitos y pruebas que demuestren la calidad, seguridad y eficacia del producto,

de conformidad con las disposiciones de esta Ley, sus reglamentos y demás disposiciones jurídicas aplicables y una vez comercializado el medicamento biotecnológico se deberá realizar la farmacovigilancia de éste conforme la normatividad correspondiente”.

“El solicitante de registro sanitario de medicamentos biocomparables que sustente su solicitud en un medicamento biotecnológico de referencia, deberá presentar los estudios clínicos y, en su caso in- vitro que sean necesarios para demostrar la seguridad, eficacia y calidad del producto”.

“En caso de que no se hubieren emitido las disposiciones sobre los estudios necesarios y sus características a que hace referencia este artículo, éstos se definirán caso por caso, tomando en cuenta la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, el que para efectos de lo dispuesto en este artículo contará con un Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos que estará integrado por especialistas y científicos en materia de biotecnología farmacéutica”.

“Los medicamentos biotecnológicos deberán incluir en sus etiquetas el fabricante del biofármaco y su origen, el lugar del envasado y en su caso el importador, debiendo asignarse la misma Denominación Común Internacional que al medicamento de referencia correspondiente sin que esto implique una separación en las claves del Cuadro Básico y de los catálogos de medicamentos de las instituciones de salud asignadas para estos”.

Cabe anotar las razones que argumenta la Comisión de Salud del Congreso para preferir el término de biocomparable sobre biocompetidor:

“Sin embargo no creemos que la denominación más adecuada sea la de biocompetidores, ya que según el Diccionario de la Real Academia Española, la palabra “similar” significa: “similar. (De símil). I. Adjetivo, que tiene semejanza o analogía con algo”.

“Dicha connotación sería incorrecta, toda vez que un gran número de las proteínas recombinantes pueden ser químicamente iguales entre sí, lo cual será aún más frecuente con el avance de las técnicas analíticas, es decir que en un futuro la mayor parte de las moléculas utilizadas serán desde un punto de vista químico característicamente iguales, a pesar de que provengan de fuentes distintas”.

“Lo más trascendente de la propuesta de la comisión, radica en que será más sencillo para el consumidor final, es decir, médicos y pacientes, contar con la certeza de que el producto que están consumiendo es seguro para su consumo, ya que la palabra “similar” añade un aspecto negativo a un producto que ha demostrado su calidad, eficacia y seguridad ante la autoridad sanitaria para su uso”.

Igualmente, en relación con el ejercicio de comparación con el biotecnológico de referencia hacen la siguiente aclaración:

“Aunado a lo anterior, esta comisión ha considerado sustituir el término “deberán” por el de “podrán” cuando en la adición propuesta se refiere a que “Los medicamentos biotecnológicos innovadores podrán ser referencia para los medicamentos biotecnológicos no innovadores”, en virtud de que si bien es cierto que en principio deben ser los medicamentos biotecnológicos innovadores la referencia más adecuada para el desarrollo de otros medicamentos, por excepción y previa evaluación del caso por la autoridades competentes, se podría considerar como medicamento de referencia para efecto de autorización sanitaria a algún medicamento biotecnológico no innovador.”

Aunque la Ley estableció un periodo de 180 días para que COFEPRIS dictara las normas reguladoras en la materia, por medio de una modificación al Reglamento de Insumos para la Salud, más de un año después la propuesta se encuentra en fase de anteproyecto y fue enviada a la COFEMER (Comisión Federal de Mejora Regulatoria), que realizó una convocatoria pública para que todos los interesados se pronunciaran al respecto.

El resumen de la propuesta actual es la siguiente:

Definiciones:

Medicamento biotecnológico biocomparable: El medicamento biotecnológico que demuestre ser comparable en términos de seguridad, calidad y eficacia al medicamento biotecnológico de referencia a través de las pruebas que establezca la Ley, este Reglamento y demás disposiciones aplicables.

Medicamento biotecnológico innovador o de referencia: El medicamento biotecnológico así reconocido por la Secretaría que sea el primero en haber obtenido el correspondiente registro sanitario en México, o bien el que la Secretaría determine, que esté comercialmente disponible en México y que podrá ser referencia para el registro de medicamentos biotecnológicos bio-comparables.

Pruebas de comparabilidad: Las pruebas, ensayos y análisis que sean indispensables para demostrar que un medicamento biotecnológico biocomparable es comparable en relación a la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento biotecnológico de referencia;

Pruebas e información técnica: Los ensayos, análisis o pruebas de información técnica, estudios preclínicos y clínicos necesarios, en su caso, para demostrar la calidad, seguridad y eficacia requeridos por la Secretaría para la obtención del registro sanitario.

Pruebas preclínicas: Son los estudios *in vitro* o en animales para demostrar la seguridad y eficacia del producto y cuyos resultados se puedan extrapolar a los humanos.

Etiquetas

Las etiquetas de los medicamentos biotecnológicos deberán incluir la siguiente información:

- I. El fabricante y país de origen del biofármaco;
- II. El lugar del envasado primario del medicamento biotecnológico y,
- III. En su caso, el importador.

Para el caso de los medicamentos biocomparables deberá incluirse la misma denominación común internacional que en el medicamento de referencia correspondiente.

Para la prescripción de medicamentos biotecnológicos la receta médica deberá incluir el nombre común internacional y la denominación distintiva.

Intercambiabilidad

La dispensación y venta de medicamentos biotecnológicos deberá ajustarse a lo prescrito en la receta, por lo cual, no puede haber sustitución del producto en las farmacias, a menos que dicha intercambiabilidad este prevista en la propia receta.

Farmacovigilancia

Para el caso de medicamentos biotecnológicos se deberá de realizar una farmacovigilancia acorde a la norma correspondiente, que permita una clara identificación del medicamento biotecnológico, refiriéndose específicamente a su fabricante, al nombre común internacional, la denominación distintiva y al número de lote, éste último si esta disponible. Asimismo, ésta deberá facilitar la identificación de las terapias biotecnológicas administradas en todas las etapas del tratamiento.

Buenas Prácticas de fabricación

Los establecimientos que fabriquen biofármacos y/o medicamentos biotecnológicos requerirán de licencia sanitaria; asimismo, deberán aplicar las buenas prácticas de fabricación, contar con laboratorio de control de calidad donde se realicen los análisis químicos, físicos, biológicos y microbiológicos.

Para que el fabricante libere un lote de biofármacos y/o medicamentos biotecnológicos se requerirán de controles adecuados en los términos que establezca la normatividad correspondiente y, en su caso, contar con áreas separadas para manejar productos estériles, cepas o líneas celulares, animales o vegetales. El acceso a las áreas estará restringido a las personas autorizadas.

Los responsables sanitarios de los almacenes de acondicionamiento y/o distribución de medicamentos y productos biológicos para uso humano tendrán las siguientes obligaciones:

- I. Supervisar el correcto almacenamiento, liberación y transporte de los medicamentos de acuerdo a los requisitos establecidos en la Norma correspondiente;
- II. Autorizar por escrito los procedimientos normalizados de operación;
- III. Estar presentes durante las visitas de verificación que practique la Secretaría o designar, por escrito, a quien habrá de representarlos en ellas, en caso de ausencia.
- IV. Cumplir con la normatividad aplicable al tipo de establecimiento al que se refiere el presente artículo.

Para la liberación de medicamentos biotecnológicos de importación será necesario contar con el certificado de análisis del fabricante y la comprobación por el importador de identidad y pureza o identidad y potencia.

Sin perjuicio de lo establecido en los dos párrafos anteriores, se podrá solicitar el registro de un genérico o de un medicamento biotecnológico biocomparable respecto de un medicamento cuya sustancia o in-

grediente activo esté protegida por una patente, con el fin de realizar los estudios, pruebas y producción experimental correspondientes, dentro del tiempo de vigencia de la patente. En este caso el registro sanitario se otorgará al concluir la vigencia de la patente.

Aprobación de biofármacos de referencia

Para obtener el registro sanitario de medicamentos biotecnológicos innovadores o de referencia, se requiere presentar solicitud en el formato oficial, a la que se anexará la información documental siguiente:

- El resumen del proceso de fabricación: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación, así como el diagrama de flujo correspondiente a dicho proceso.
- El reporte de la validación del proceso de fabricación;
- Los métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos para materias primas y biofármacos así como su reporte de validación para los casos en que no sean métodos farmacopéicos;
- La monografía analítica del medicamento que incluya la denominación común internacional, forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas;
- Los procesos de fabricación, formulación, llenado y acondicionamiento, así como sus controles en proceso;
- Los proyectos de etiqueta y, en su caso, del instructivo correspondiente, así como las especificaciones de los envases primario y secundario, de conformidad con la Ley, este Reglamento y demás disposiciones aplicables;
- Programa de farmacovigilancia intensiva,
- Los estudios preclínicos y clínicos que señale la Secretaría como necesarios para demostrar la seguridad, eficacia y calidad del producto, de acuerdo a lo establecido en la Ley, este Reglamento y demás disposiciones aplicables, incluyendo inmunogenicidad, caracterizando la respuesta inmune y la evaluación de la correlación entre anticuerpos neutralizantes de la farmacocinética y farmacodinamia del producto, y
- El reporte de eventos adversos en investigación clínica.

Los estudios preclínicos y clínicos de los medicamentos biotecnológicos innovadores o de referencia, deberán realizarse en México, cuando el medicamento se fabrique en el territorio nacional, o cuando la Secretaría, con base en la opinión del Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, lo determine así, cuando la fabricación y estudios antes referidos se realicen en el extranjero.

Aprobación de biocomparables

Para obtener el registro sanitario de medicamentos biotecnológicos biocomparables se requiere presentar solicitud en el formato oficial a la que se anexará la documentación anterior y los estudios preclínicos y

clínicos que señale la Secretaría como pruebas de comparabilidad, incluyendo estudios de inmunogenicidad y reportes de eventos adversos.

Una vez que un medicamento biotecnológico biocomparable haya demostrado su comparabilidad, le serán autorizadas las indicaciones que tenga aprobadas el medicamento de referencia, siempre y cuando dichas indicaciones compartan el mismo mecanismo de acción o que el medicamento biotecnológico biocomparable presente el mismo efecto farmacodinámico, ya sea de acuerdo a lo publicado por el innovador o el de referencia, o en su caso de acuerdo a la experiencia clínica y evidencia científica disponible. Lo anterior sin perjuicio de lo dispuesto en los tratados internacionales.

El alcance de las pruebas clínicas de comparabilidad deberá estar sustentado en las pruebas de caracterización del biofármaco y del medicamento biotecnológico, mientras más caracterizado esté el producto y mejor se demuestre su comparabilidad físico-química, menor evidencia clínica se requerirá.

La posología, la dosis y la ruta de administración del biocomparable deben ser igual a las del medicamento de referencia.

Respecto de los estudios preclínicos y clínicos comparativos, el solicitante del registro de medicamentos biocomparables deberá utilizar el medicamento biotecnológico de referencia, establecido por la Secretaría, para la realización de los estudios comparativos, así como para los estudios físico-químicos. Para tal efecto deberá presentar la siguiente información documental:

1. Los estudios in vitro cuando sean necesarios;
2. Los reportes de estudios preclínicos en animales incluyendo la información que compare al medicamento biotecnológico de referencia y al medicamento biocomparable. Dichos estudios preclínicos deberán realizarse en especies animales relevantes para el modelo de estudio y deben incluir cuando aplique, los siguientes datos:
 - a. Reporte comparativo del efecto farmacodinámico y actividad relevante para la aplicación clínica.
 - b. Reporte comparativo de toxicología no clínica en al menos un estudio de toxicidad de dosis repetida, incluyendo mediciones toxicocinéticas.
 - c. La duración reportada de los estudios debe estar técnicamente justificada para permitir la detección de diferencias relevantes en la toxicidad y respuestas inmunes entre el medicamento biocomparable y el medicamento biotecnológico de referencia.
 - d. Si los resultados de los estudios mencionados no son suficientes, se deberán incluir observaciones relevantes en el mismo estudio toxicológico de dosis repetida, por ejemplo, tolerabilidad local.
 - e. Sólo se requerirán reportes de otros estudios toxicológicos como seguridad farmacológica, toxicología reproductiva, mutagénesis y carcinogénesis para la evaluación de medicamentos biocomparables, si los resultados de los estudios de dosis repetida así lo requieren.

3. Un reporte de estudios comparativos de farmacocinética cuando aplique, para demostrar comparabilidad farmacocinética entre el medicamento biocomparable y el medicamento biotecnológico de referencia en relación a los parámetros claves.
4. Los reportes de estudios de farmacodinamia con las siguientes características:
 - a. Los marcadores para farmacodinamia deben seleccionarse de acuerdo a su relevancia para demostrar eficacia terapéutica del producto.
 - b. El efecto farmacodinámico del medicamento biotecnológico biocomparable y del medicamento biotecnológico de referencia debe compararse en una población donde puedan observarse las posibles diferencias.
 - c. El diseño y duración de los estudios deben justificarse. Los estudios combinados de farmacocinética y farmacodinamia pueden proporcionar información de utilidad sobre la relación entre la exposición y el efecto.
5. Los estudios clínicos de eficacia y seguridad comparativa para demostrar semejanza clínica entre el medicamento biocomparable y el medicamento biotecnológico de referencia, los cuales deberán contar con las siguientes características:
 - a. Los parámetros y márgenes de comparabilidad clínica deben haberse justificado y especificado previamente a la realización de dichos estudios y deben estar claramente señalados en el reporte de los estudios de eficacia y seguridad comparativos que se presente a evaluación.
 - b. Para todos los diseños de estudios clínicos de eficacia y seguridad comparativos y para la ejecución de los mismos, se debe haber seguido la normatividad de buenas prácticas de investigación clínica que aseguren la validez científica del estudio.
 - c. Para aquellos medicamentos en donde la respuesta inmune pudiera afectar a la proteína endógena o a su función biológica, las pruebas de anticuerpos deben realizarse en los ensayos clínicos de seguridad, tomando en cuenta el papel que pudieran tener la hipersensibilidad, reacciones de infusión, la autogenicidad y pérdida de la eficacia.

Los requerimientos específicos para la aprobación de cada medicamento biotecnológico biocomparable deberá ser determinado por el Subcomité de evaluación de productos biotecnológicos que para tal efecto establezca la Secretaría.

Para el caso de los estudios de comparabilidad en relación con un medicamento de referencia, el mismo deberá ser usado durante todo el desarrollo del medicamento biocomparable, para comparar la calidad y los estudios preclínicos y clínicos

Una vez otorgado el primer registro de un medicamento biotecnológico biocomparable de la molécula identificada por la Denominación Común Internacional, el listado de los requisitos relativos a las pruebas e información técnica con base en las que se otorgó el registro, deberá ser publicado por la Secretaría en el Diario Oficial de la Federación y serán los mismos para los medicamentos biotecnológicos

biocomparables subsecuentes de la misma Denominación Común Internacional, tomando en cuenta los avances de la ciencia y la tecnología. Cuando en el Diario Oficial de la Federación, en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos o en sus suplementos no exista información pertinente, guías o monografías, la Secretaría podrá evaluar las pruebas de comparabilidad utilizando la información de guías internacionales.

Los estudios preclínicos y clínicos de los medicamentos biotecnológicos biocomparables, deberán realizarse en México, cuando el medicamento se fabrique en el territorio nacional, o cuando la Secretaría, con base en la opinión del Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, lo determine así, cuando la fabricación y estudios antes referidos se realicen en el extranjero.

Aprobación para otras indicaciones

Un medicamento biotecnológico innovador o biocomparable pueden ser aprobados para su uso en otras indicaciones clínicas, siempre y cuando exista justificación científica aprobada mediante los estudios clínicos, que serán determinados por el Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.



RECOMENDACIONES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD SOBRE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

La OMS no cuenta con recomendaciones específicas en cuanto al proceso de aprobación biofármacos, en su lugar emite documentos técnicos cuyo propósito es orientar a las autoridades reguladoras de medicamentos de cada país.

En 1991 publicó las “**Directrices para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos y biológicos elaborados por tecnología de ADN recombinante**”. En este documento especifica los controles que debe practicar el fabricante durante el proceso de manufactura para asegurar la calidad, seguridad y eficacia de un biofármaco determinado. [WHO 1991]

- Control sobre los materiales de partida

Comienza con la definición del clon celular y el vector utilizados para expresar una proteína terapéutica. También incluye una descripción sobre el origen e identidad del gen que se desea clonar.

- Control sobre la producción

La obtención de un producto recombinante requiere un cultivo celular construido a partir de un banco de células maestro. Durante el proceso de siembra no deben manipularse otras líneas celulares que pudieran contaminar el cultivo. El fabricante debe proporcionar información en relación con el origen, forma, almacenamiento, expectativa de vida y la cantidad de células iniciales que requiere. Igualmente es importante determinar la estabilidad del sistema de expresión bajo las condiciones de almacenamiento y recuperación estipulados de antemano. Los nuevos lotes de células también necesitan un proceso de caracterización y establecer los criterios de aceptación.

Otro punto relevante es mantener los cultivos libres de organismos contaminantes como virus, bacterias, hongos u otras células. De igual manera, los contaminantes derivados del clon o el vector que se producen durante la manufactura deben ser inactivados y/o removidos en los procedimientos de purificación.

Los procedimientos y materiales utilizados para el crecimiento celular y la inducción del producto deben ser descritos en detalle. Igualmente sucede con las condiciones de fermentación y mantenimiento del producto, así como las características del dúo clon/vector al final de los ciclos de producción.

Los métodos para recolectar, extraer y purificar el producto deben ser descritos en detalle. Es importante poner especial atención en los procesos para remover los contaminantes e impurezas.

- Caracterización del producto obtenido

La identidad, pureza, potencia y estabilidad del producto obtenido debe establecerse. Para esto se recurren a métodos físico-químicos y dependiendo de la molécula serán seleccionadas las técnicas analíticas más apropiadas. Con respecto a las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas el fabricante decidirá cuáles pruebas in vitro o in vivo requiere. Para aquellos productos que requieren la aplicación repetida de un biofármaco son indispensables también las pruebas de inmunogenicidad.

- Control de rutina del producto terminado

Deben caracterizarse un número aceptable de lotes sucesivos para determinar las características de consistencia, identidad, pureza y potencia. Cualquier diferencia entre lotes debe anotarse.

- Materiales de referencia

Un lote apropiado del producto, idealmente uno que haya sido comprobado clínicamente, debe caracterizarse en detalle con respecto a su composición, pureza y actividad biológica. En lo posible incluir la secuencia completa de aminoácidos.

Evaluación preclínica de seguridad

Propone la OMS una aproximación flexible en el proceso de evaluación preclínica de un producto obtenido por tecnología de ADN recombinante. Los métodos específicos (farmacológicos, bioquímicos, inmunológicos, toxicológicos, histopatológicos) serán decididos de manera individual, caso por caso, por la autoridad reguladora. El punto más sensible es la determinación de inmunogenicidad, que se logra midiendo los niveles de anticuerpos formados contra el biofármaco.

En 1992 publicó otro documento titulado “**Directrices para las autoridades nacionales sobre la garantía de calidad de los productos biológicos**”. En este documento relaciona una serie de medidas recomendables en el momento de aprobar un agente biológico en general, sin hacer una distinción especial para los productos biotecnológicos.[WHO 1992]

Recomienda que cada país promulgue leyes y estándares por escrito para los biológicos en general y preferiblemente también para productos específicos que cubran los productos disponibles en su territorio. Estas disposiciones deben estar de acuerdo con las normas internacionales contemporáneas y en la medi-

da de las posibilidades deben armonizarse con legislaciones regionales y mundiales. Acepta que para los nuevos medicamentos cuando no hay una legislación específica las autoridades reguladoras deben emitir un concepto en forma individual, cada caso por separado.

Si los productos son fabricados en el país es necesario evaluar las instalaciones, los materiales de partida, el proceso de producción, las pruebas de control de los procesos y de las especificaciones del producto, para certificar que cumple con los requerimientos nacionales y/o internacionales. Idealmente esta valoración debe realizarse en forma independiente al fabricante, en laboratorios de control nacionales que pertenecen a la autoridad reguladora o designados para este fin. Con respecto a los biológicos importados, se deben diseñar alternativas para garantizar la calidad, seguridad y eficacia.

Es necesario que las autoridades reguladoras cuenten con personal calificado y con experiencia en el control de biológicos, incluidos expertos en cada una de las disciplinas específicas, por ejemplo en el área de biotecnológicos. Es importante asegurar la actualización permanente de las personas a cargo, para mantenerse acordes con las normas internacionales.

Desde el punto de vista administrativo es indispensable elaborar protocolos de evaluación y contar con un archivo organizado, que le permitirá conocer a los fabricantes cuáles requerimientos debe anexar y en cuál parte del proceso de aprobación se encuentra.

Igualmente, es importante asegurar mecanismos de farmacovigilancia con el fin de conocer sobre eventos adversos infrecuentes que no fueran contemplados en los ensayos clínicos iniciales. Si aparecen situaciones potencialmente peligrosas para la salud de los usuarios o el fabricante incumpliera alguna de las normas la autoridad reguladora debe estar en capacidad de imponer sanciones, incluso revocar la licencia de comercialización.



RECOMENDACIONES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD SOBRE BIOCOMPETIDORES

La Reunión de Expertos sobre Estandarización Biológica llevada a cabo en 2009 dejó como resultado una publicación de la Organización Mundial de la Salud denominada “**Directrices en la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares**” (*Guidelines on Evaluation of similar Biotherapeutic Products – SBPs*). El objetivo fue aportar principios globalmente aceptables para la aprobación de productos bioterapéuticos que reclaman ser similares a los aprobados, en cuanto a calidad, seguridad y eficacia. Estas recomendaciones no tienen un carácter vinculante y serán los países en forma autónoma quienes decidan si las aceptan, modifican o rechazan.

Principios para aprobar un biocompetidor

De acuerdo con la posición de la OMS, la aprobación de un biocompetidor es un proceso secuencial que comienza con los aspectos físico químicos y biológicos, seguido por la evaluación de la seguridad y eficacia. Por eso, de acuerdo con la complejidad del producto biológico las autoridades determinarán que información preclínica y clínica requieren para aprobar el biocompetidor.

Después de culminar cada paso en el ejercicio de comparación, se debe decidir si la información es suficiente o es necesario continuar en la evaluación del producto para otorgar la licencia. Si las diferencias en algún punto del ejercicio de comparación resultan ser sustanciales, el medicamento no puede ser considerado un producto bioterapéutico similar. Lo mismo es cierto si el esfuerzo comparativo está incompleto.

Estudios de calidad

A medida que mejora la comprensión sobre las propiedades bioquímicas, fisicoquímicas y biológicas de los productos biotecnológicos, así como la influencia que tienen tales parámetros sobre el comportamiento clínico del medicamento, es más fácil desarrollar y evaluar este tipo de medicamentos.

La caracterización profunda de la molécula y una adecuada comparación a nivel de los atributos de calidad constituyen la base para una posible reducción en los datos no clínicos y clínicos. Igualmente, el propietario del biocompetidor debe contar con procesos de fabricación similares al producto de referencia. La acreditación de buenas prácticas de manufactura e instalaciones adecuadas también ayuda a reducir la exigencia en torno a los datos no clínicos y clínicos.

Estudios no clínicos

Propone la OMS proporcionar datos no clínicos como parte de la aplicación en biocompetidores. Recomienda hacer estudios *in vitro* de unión a receptores o sobre cultivos celulares (por ejemplo medición de citotoxicidad o proliferación celular). Los estudios *in vivo* sobre modelos animales apropiados incluye pruebas farmacodinámicas, farmacocinéticas y de toxicidad a dosis repetidas. Aunque la medición de anticuerpos en animales tiene un bajo índice de predicción de inmunogenicidad en humanos, también pueden realizarse en casos necesarios.

Estudios clínicos farmacocinéticos y farmacodinámicos

Los estudios clínicos deben diseñarse para demostrar una eficacia y seguridad comparables entre el biológico similar y el producto de referencia. Por consiguiente deben tener la suficiente sensibilidad para detectar diferencias entre ambos medicamentos.

El ejercicio de comparabilidad clínica comienza con los estudios farmacocinéticos, utilizando las mismas dosis y vía de administración que el producto de referencia. Se prefieren los ensayos cruzados porque disminuye la cantidad de participantes necesarios y la variabilidad entre sujetos. Sin embargo, en algunos casos como medicamentos con vida media larga o que fácilmente induce la formación de anticuerpos es mejor un diseño de grupos paralelos. Es deseable realizar no sólo análisis de absorción y biodisponibilidad, también puede ser importante incluir datos de eliminación ya que se han identificado diferencias en este aspecto entre los biotecnológicos. Tradicionalmente se ha determinado que la curva de biodisponibilidad del competidor debe caer en el rango de 80% a 124% con respecto al producto de referencia.

También son más útiles los estudios de dosis única, aunque en algunos casos puede ser necesario estudios de dosis repetida o de estado constante, cuando se anticipa que las concentraciones plasmáticas aumentan de manera particular con dosis múltiples. Preferiblemente deben realizarse en una población homogénea de voluntarios sanos, si es factible y éticamente posible. Si los eventos adversos son inaceptables o existe riesgo para los voluntarios, es mejor realizarlo en personas con la enfermedad a tratar. Por lo general no son necesarios los estudios de interacción o en poblaciones especiales para la autorización de biocompetidores.

Es recomendable que el fabricante aporte el perfil farmacodinámico realizado en una población elegible. En algunos casos los resultados de estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos evita la realización de ensayos clínicos controlados. Esto sucede cuando las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del producto de referencia son bien conocidos, existe al menos un marcador asociado a eficacia que pueda utilizarse como medida sustituta y es posible establecer una relación entre la respuesta biológica sustituta y la eficacia clínica.

Estudios de eficacia clínica

Para demostrar la eficacia similar entre el biocompetidor y el medicamento de referencia por lo general requiere la realización de un ensayo clínico controlado ciego o doble ciego con asignación aleatoria y

suficiente potencia estadística. Si por alguna circunstancia es imposible realizar estudios ciegos, el propietario debe demostrar que los resultados están libres de sesgos significativos.

Un ensayo clínico controlado de equivalencia significa que el competidor y el fármaco de referencia fueron comparados frente a frente en las mismas dosis y ruta de administración, para determinar la eficacia y seguridad en pacientes con la enfermedad que se desea tratar. Si el comportamiento de ambas moléculas es similar se puede otorgar la autorización como producto bioterapéutico similar.

Cuando los valores caen por debajo del margen inferior de comparación (es decir, exhibe una eficacia menor) no es posible aprobar el medicamento bajo la nominación de biocompetidor. Así mismo, puede suceder que los resultados se encuentren por encima del margen superior de comparación (se demuestra una eficacia superior), en cuyo caso el propietario debe demostrar que esta diferencia no es significativa desde el punto de vista clínico. En caso contrario tampoco es posible continuar con el ejercicio de comparabilidad y por consiguiente el fármaco debería aplicar a obtener una licencia con un expediente completo como producto de referencia.

Hasta el momento los biocompetidores han sido autorizados con base en los ensayos de equivalencia, pero algunos teóricos defienden en algunos casos los estudios elaborados bajo un diseño de no inferioridad. En estos casos basta con que el medicamento en cuestión demuestre que su eficacia no es menor con respecto al producto de referencia. En otras palabras sólo tiene en cuenta el margen superior o el inferior de comparación, de acuerdo con el producto. Si bien el estudio de no inferioridad tiene como ventaja que requiere un número menor de participantes, también tiene inconvenientes importantes.

Seguridad e inmunogenicidad

Debe aportarse datos de seguridad en un número suficiente de pacientes para acceder a una licencia de aprobación. La comparación con el medicamento de referencia debe incluir el tipo, frecuencia y severidad de los eventos adversos.

La respuesta inmunológica contra una proteína extraña como son los productos biotecnológicos se encuentra influenciado por diferentes factores como el tipo de molécula, impurezas relacionadas con el medicamento o el proceso de fabricación, el uso de excipientes, la estabilidad del producto, la ruta de administración, el esquema de dosificación y factores relacionados con el paciente o la enfermedad en sí.

Antes de la autorización el propietario debe realizar estudios de inmunogenicidad comparativa. El tipo de reacciones inmunológicas son variables e impredecibles, con diversos grados de severidad que oscilan desde síntomas irrelevantes hasta situaciones potencialmente letales. Si los estudios comparativos demuestran una inmunogenicidad mayor que afecta el perfil de seguridad del biocompetidor, podría ser una causal para negar la licencia de comercialización. Aun cuando no se encuentren diferencias significativas, en algunos casos la autoridad reguladora podrá exigir un plan de farmacovigilancia con el fin de identificar reacciones infrecuentes pero potencialmente graves que no fueran detectadas en estudios con un número bajo de pacientes pero que si podría ser identificado con un número mayor de personas.



•

REFERENCIAS

•



- Behme S. Manufacturing of Pharmaceutical Proteins. From Technology to Economy. 2009. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim. pp 211-26
- Barnes HJ, Ragnarsson G, Alván G. Quality and safety considerations for recombinant biological medicines: A regulatory perspective. *Int J Risk Safety Med* 2009; 21: 13-22
- Bauman A. Nonclinical development of biopharmaceuticals. *Drug Discover Today* 2009; 14: 112-22
- Belsey MJ, Harris LM, Das RR, et al. Biocompetitors: Initial excitement gives way to reality. *Nat Rev Drug Discover* 2006; 5: 535-6
- Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009
- Borchers AT, Hagie F, Keen CL. The history and contemporary challenges of the US Food and Drug Administration. *Clin Ther* 2007; 29: 1-16
- Chirino AJ, Mire-Sluis A. Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. *Nat Biotech* 2004; 22: 1383-91
- Cortés CM, Di Fabio JL. Regulation of small-molecule drugs versus biologicals versus biotech products. En: Gad SC. Handbook of pharmaceutical biotechnology. John Wiley & Sons, Inc. New Jersey, USA. 2007; pp 1373-90
- Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ. Comparing generic and innovator drugs: A review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1583-97
- De Mora F, Torres R. Biotechnology-derived medicines: What are they? A pharmacological and a historical perspective. *J Generic Med* 2010; 7: 145-157
- The European Parliament and the Council of the European Union (2001) Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
- Dudzinski DM, Kesselheim AS. Scientific and legal viability of follow-on protein drugs. *N Engl J Med* 2008; 358: 843-9

EMA (2006). Questions and answers on biocompetitor medicines (similar biological medicinal products). EMA/74562/2006 Rev1

Engelberg AB, Kesselheim AS, Avorn J. Balancing innovation, access, and profits – Market Exclusivity for Biologics. *N Engl J Med* 2009; 361: 1917-9

Federal Trade Commission. Follow-on biologic drug competition. June 2009. (Accedido en agosto 28 de 2010 en <http://www.ftc.gov/os/2009/06/P083901biologicsreport.pdf>)

Fernández P. Biocompetitors Make Headway. *Applied Clinical Trials* Jul 2010

Gaceta del Congreso. Año XVIII. No. 917. Viernes 28 de septiembre de 2009.

Gottlieb S. Biocompetitors: Policy, clinical and regulatory considerations. *Am J Health Syst Pharm* 2008 (suppl 6); S2-8

Q6B ICH Harmonised tripartite guideline. Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products

Jahn E, Schneider CK. How to systematically evaluate immunogenicity of therapeutic proteins. Regulatory considerations. *New Biotechnology* 2009; 25: 280-6

Koren E, Smith HW, Shores E, et al. Recommendations on risk-based strategies for detection and characterization of antibodies against biotechnology products. *J Immunol Methods* 2008; 333: 1-9

Kox S. The saga of the legal framework for biogenerics in Europe. *J Generics Med* 2005; 2: 105-10

Shah R, Saint Raymond A. Regulation of human medicinal products in the European Union. En: Griffin J. *The Textbook of Pharmaceutical Medicine*. 6 Ed. 2009. Wiley Blackwell. Oxford. pp 444-99

Guidance for sponsors: Information and submission requirements for subsequent entry biologics (SEBs)

Horikawa H, Tsubouchi M, Kawakami K. Industry views of biocompetitor development in Japan. *Health Policy* 2009; 91: 189-94

Kox S. The saga of the legal framework for biogenerics in Europe. *J Generic Med* 2005; 2: 105-10

Rader RA. (Re)defining biopharmaceutical. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 743-51

Ratanawijitrasin S, Wondemagegne E. Effective drug regulation. A multicountry study. *World Health Organization* 2002.

- Shah R, Raymond AS. Regulation of human medicinal products in European Union. En: Griffin JP. *The Textbook of pharmaceutical medicine*. 6 Ed. 2009. Wiley-Blackwell Ltd. Oxford, UK. pp. 444-99
- Schellekens H. Assessing the bioequivalence of biocompetitors. *Drug Discover Today* 2009; 14: 495-499
- Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discover* 2002; 1: 457-62
- Schneider CK, Schaffner-Dallman G. Typical pitfalls in applications for marketing authorization of biotechnological products in Europe. *Nat Rev Drug Discover* 2008; 893-9
- Seuba X, Correa C. *Biotechnology in India: Its Policy and Normative Framework*. 2010
- Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology product. *J Pharma Biomed Anal* 2008; 48: 1267-81
- Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discover* 2002; 1: 457-62
- Siuti N, Kelleher N. Decoding protein modifications using top-down mass spectrometry. *Nat Methods* 2007. 4: 817-21
- Woodcock J, Griffin J, Behrman R, et al. The FDA's assessment of follow-on protein products: a historical perspective. *Nat Rev Drug Discover* 2007; 437-42
- World Health Organization. Guidelines for assuring the quality of pharmaceutical and biological products prepared by recombinant DNA technology. WHO Technical Report Series, No. 814. 1991
- World Health Organization. Annex 2. Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. WHO Technical Report Series, No. 822, 1992.
- Xu RN, Fan L, Rieser MJ, et al. Recent advances in high-throughput quantitative bioanalysis by LC-MS/MS. *J Pharm Biomed Anal* 2007; 44: 342-55
- Zuñiga L, Calvo B. Regulatory aspects of biocompetitors in Europe. *Trends Biotechnol* 2009; 27: 385-387
- Zuñiga L, Calvo B. Biocompetitor approval process. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010; 56: 374-7