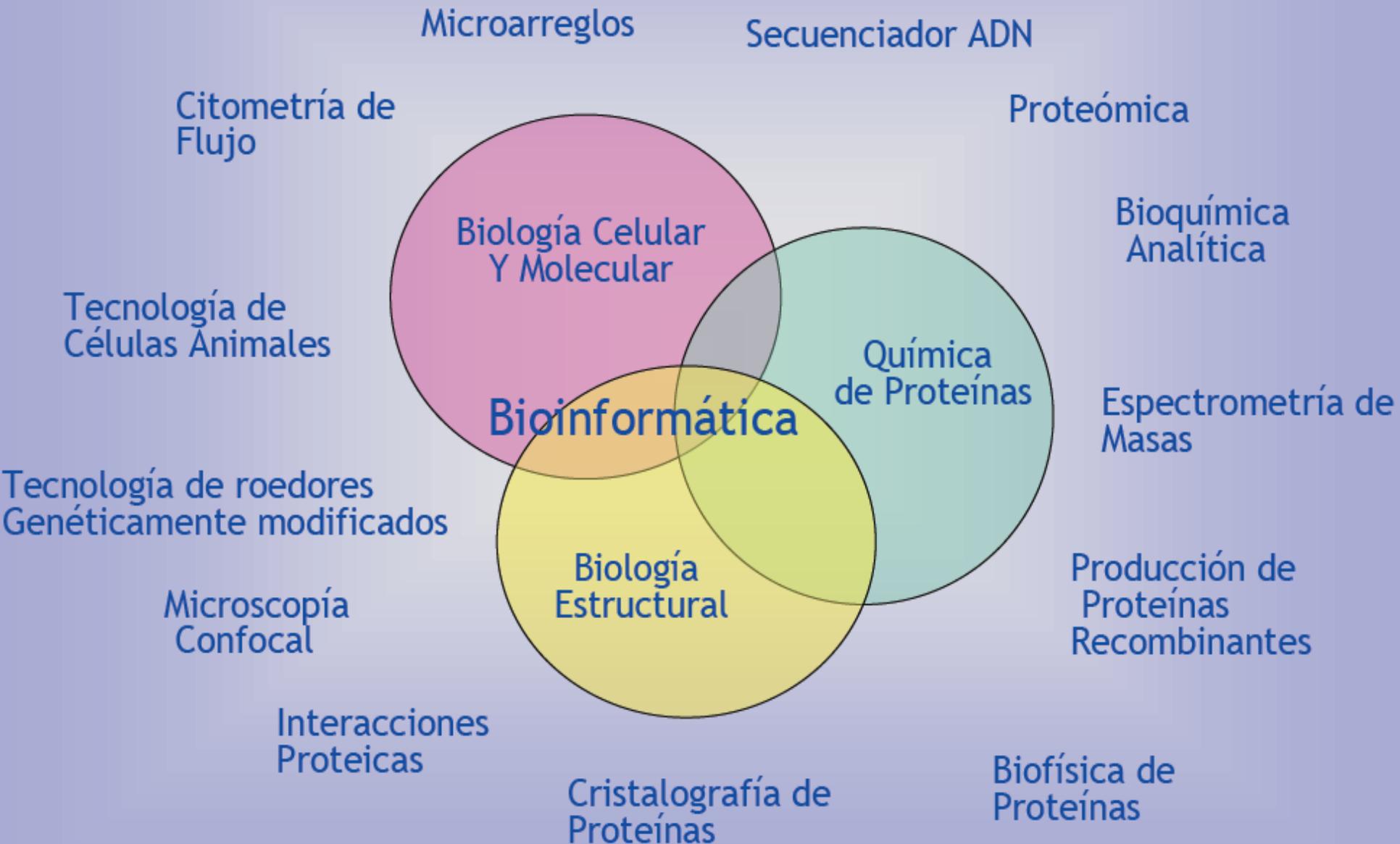


Regulaciones en Medicamentos Biológicos

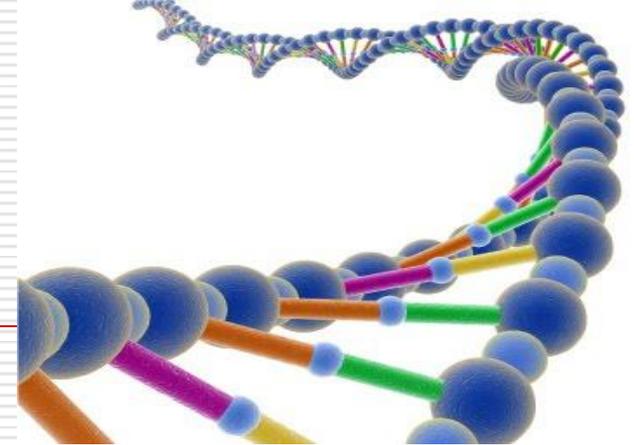


Dra. Amelia Villar López

Desarrollo Tecnológico



Producto Biológico



- ❑ Producto derivado de... virus, suero terapéutico, toxina, antitoxina, vacunas, sangre, componentes de la sangre, productos alérgénicos o análogos
 - ❑ Aplicables a la prevención tratamiento o curación de enfermedades o condiciones del ser humano.
-

Productos Biológicos

- Están en el mercado desde los años 80' (productos derivados del DNA recombinante, tanto como productos de nuevas líneas celulares)



- Mejor caracterizados como “Medicamentos Biológicos”, “Biofarmacos” que como ~~biológicos~~
-

Que es un Biofármaco?

Biológicos:

Producto Farmacéutico manufacturado
utilizando organismos vivos
(células, tejidos, etc)

Ejemplos: vacunas profilácticas, producto sanguíneos, toxinas

Biofármacos:

Productos Biológicos Terapéuticos producidos por
tecnología DNA recombinante

Ejemplos:

Anticuerpo Monoclonal
Proteínas Recombinantes
Vacunas Terapéuticas
Terapia Génica
Terapia Celular

Tipos de Productos Biológicos

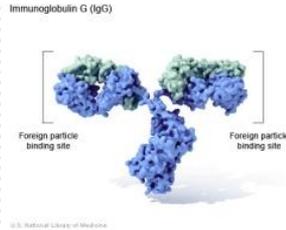
Derivados Sanguíneos

Vacunas (preventivas y terapéuticas)

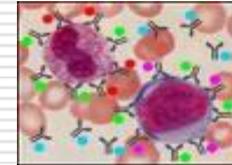


Snake Antivenom

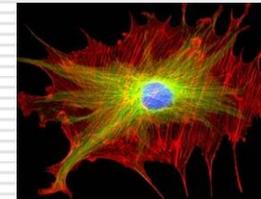
Sangre entera



Extractos Alergénicos



Anticuerpos Monoclonales



Células Somáticas y Terapia Génica



Componentes sanguíneos



Dispositivos Selectos



Tejidos Humanos



Productos Xenotransplantados

Métodos de Fabricación de Mdtos Biológicos



- a) Cultivos microbianos;
 - b) Cultivos celulares, incluidos los que resultan de las técnicas de ADN recombinante o de hibridoma;
 - c) Extracción a partir de tejidos biológicos;
 - d) Propagación de agentes vivos en embriones o animales
-

Por Qué los BIOLÓGICOS son diferentes?

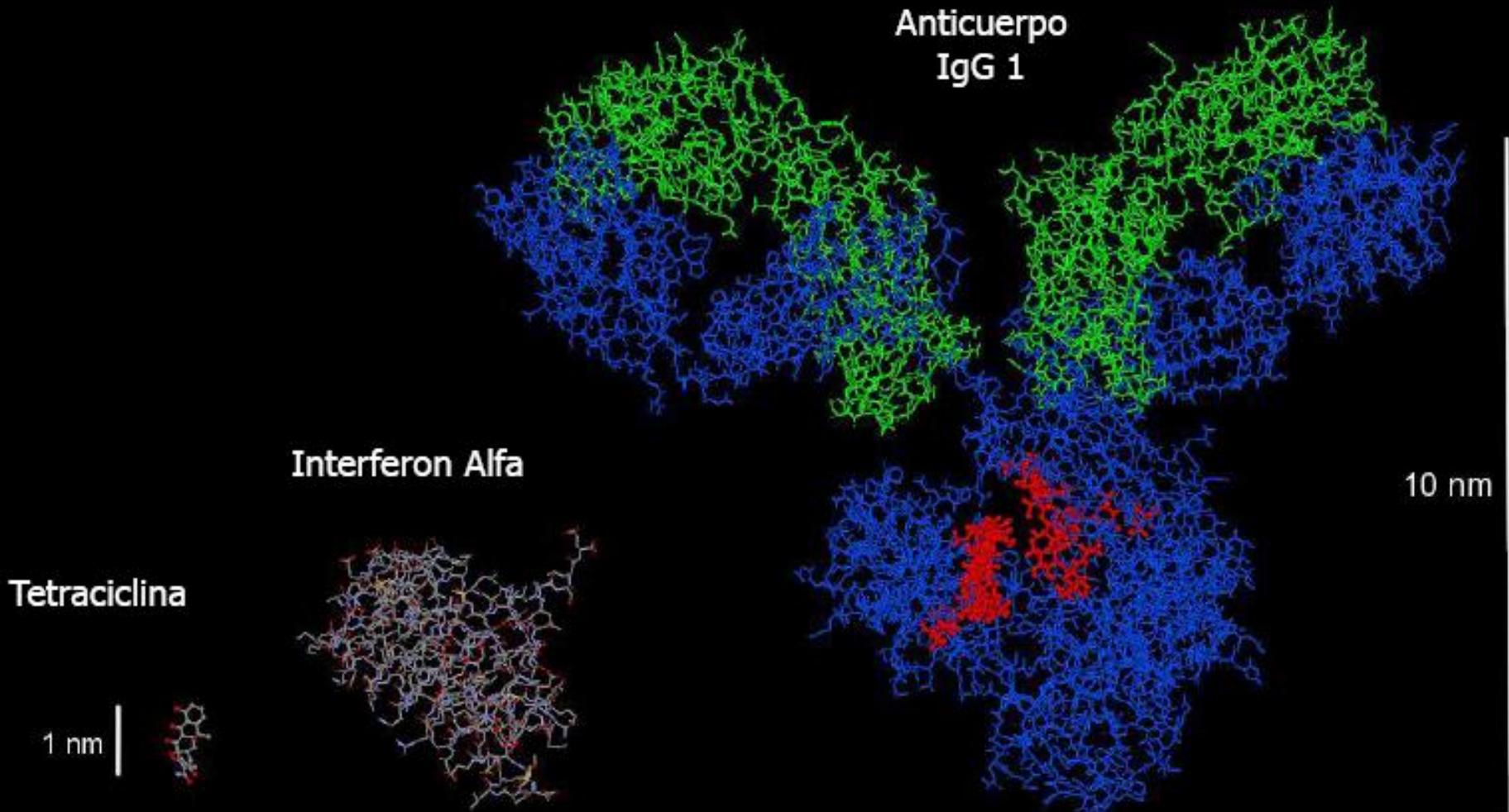
● **Farmacos Tradicionales**

- Bajo peso molec. (<1 kDa)
- Síntesis Orgánica mayormente
- Pocos pasos críticos en el proceso
- Bien caracterizado
- Homogeneidad de la sustancia farmacológica
- Dosis máxima tolerada
- Dosis respuesta Lineal
- Mecanismo de acción generalmente específico
- Generalmente metabolizado
- Puede interactuar con p450
- Usualmente No inmunogénico

Productos Biológicos

- Alto Peso molecular(>50kDa)
- Hecho con/a partir de células vivas/organismos
 - inherente & riesgo contaminación
- Muchos pasos críticos en el proceso
- Menos bien-caracterizado
- Complejas mezclas heterogéneas
- Dosis biológica óptima
- Dosis respuesta No – Lienar
- Mecanismos de acción múltiples o aun desconocidos
- Degradado
- No interactúa con P450
- Frecuentemente Inmunogénico

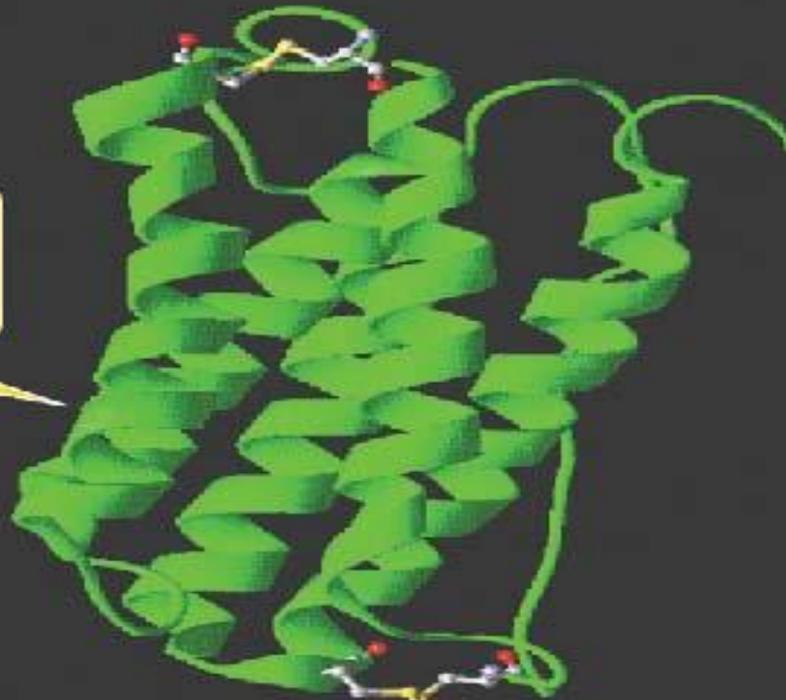
Complejidad de los Biofármacos / Fármacos Biotecnológicos



Complejidad de los Biofármacos / Fármacos Biotecnológicos

*Differences in Complexity - biotech's Interferon
- a protein naturally produced in our bodies -
versus traditional aspirin*

Interferon

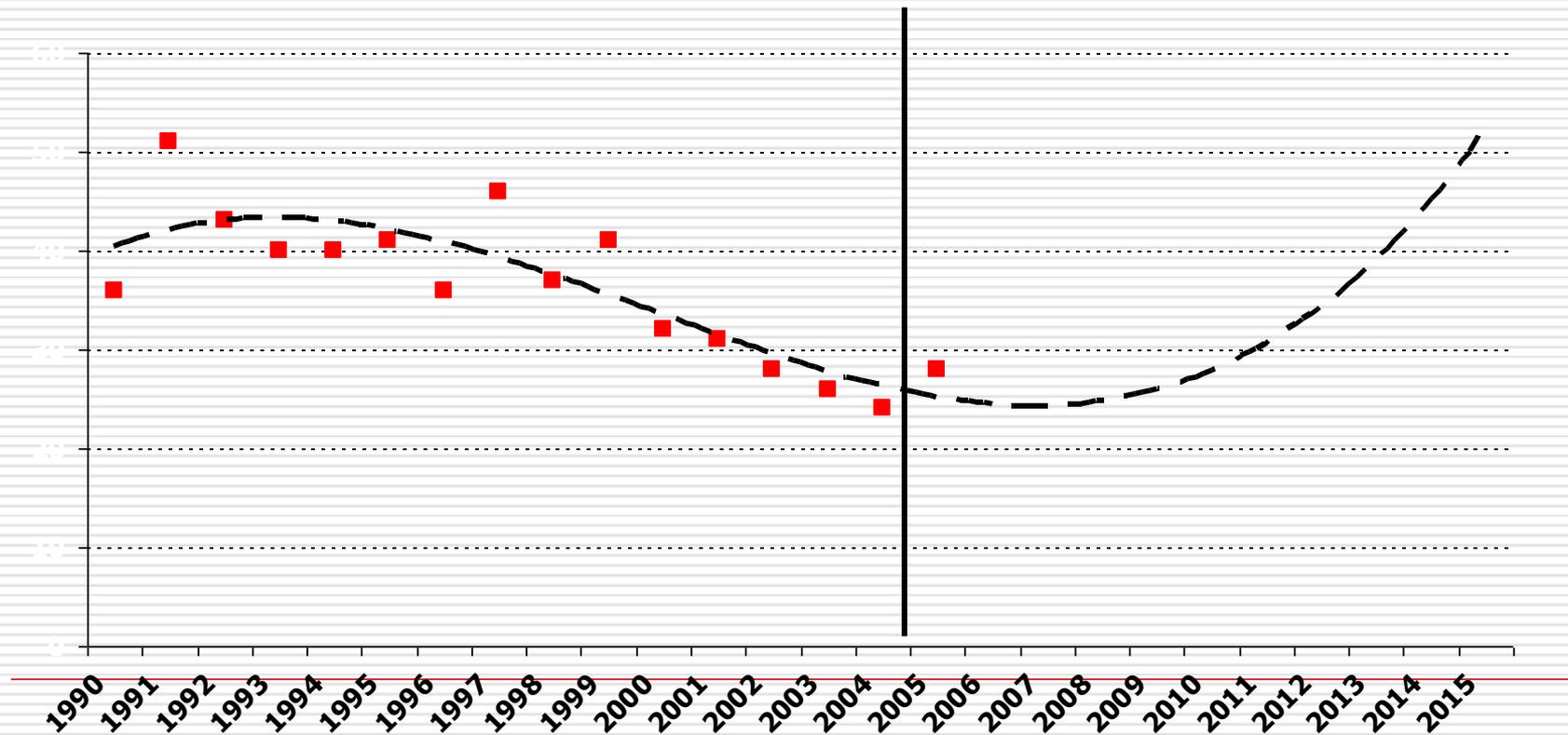


Aspirin



Se espera que las nuevas líneas de investigación **ayuden a revertir la tendencia** decreciente de la aparición de nuevos medicamentos

Nuevos medicamentos comercializados cada año



El número de medicamentos en desarrollo es importante

- En la actualidad hay **más de 2700 medicamentos** (para casi 5000 indicaciones) **en desarrollo clínico.**
- Algunos **ejemplos:**
 - **Enfermedades raras:** **300 moléculas**
 - **Cáncer de mama:** **90 moléculas**
 - **Cáncer de pulmón:** **113 moléculas**
 - **Enfermedades cardiovasculares:** **277 moléculas**
 - **Enfermedades neurológicas:** **547 moléculas**
 - **Enfermedades mentales:** **197 moléculas**
 - **VIH/SIDA:** **92 moléculas y vacunas**

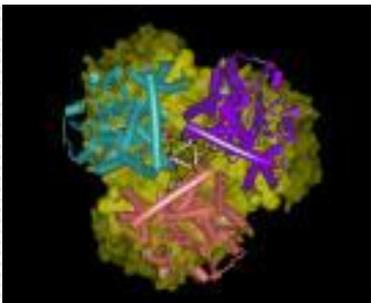
Medicamentos Biotecnológicos Bajo Desarrollo: Por categoría de Producto

	2004	2006	2008
Vacunas	90	62	223
Anticuerpos Monoclonales	76	160	192
Hormonas Recombinantes/Proteínas		43	66
Otros	34	62	44
Terapia Genética	23	46	38
Terapia Celular	11	21	23
Interferones	10	18	16
Antisentido	14	20	16
Interleukinas	8	8	10
Factores de Crecimiento	7	16	5

Fuente: Antonio Morris Peralta

La biotecnología ha surgido como una línea de investigación muy importante

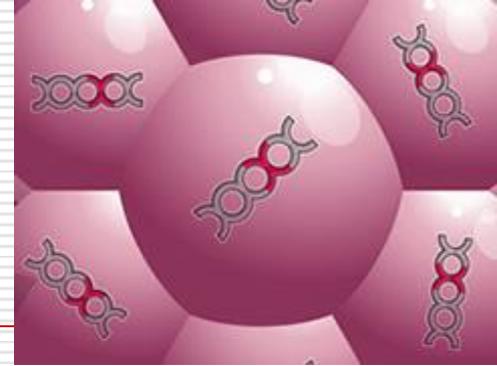
- Algo más del **20% de los nuevos medicamentos** comercializados proceden de la investigación biotecnológica
- Más del **35% de toda la I+D farmacéutica** se centra en I+D biotecnológica
- Las ventas de productos biotecnológicos se sitúan entre el **10% y el 15% del mercado** farmacéutico
- Más del **80% de toda la inversión en I+D biotecnológica** se llevó a cabo en Estados Unidos y países desarrollados



El Costo de estos medicamentos es bastante alto.

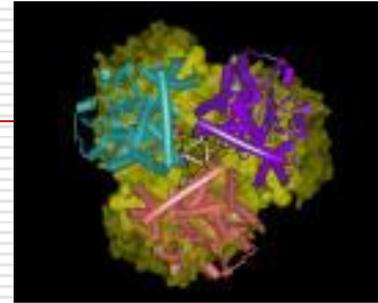
Fuentes: European Biopharmaceuticals Enterprises (EBE) y EFPIA "The pharmaceutical industry in figures 2008"

ASPECTOS DEL REGISTRO DE LOS BIOFARMACOS



- ❑ Los biotecnológicos provienen de células con ADN recombinantes.
- ❑ Son moléculas con elevado grado de complejidad estructural comparadas con los farmacéuticos convencionales
- ❑ Tienen contaminantes derivados del proceso, del producto y de la célula hospedera.
- ❑ Son caracterizables y sus procesos pueden ser conocidos

Cuales serán los problemas para los pacientes??



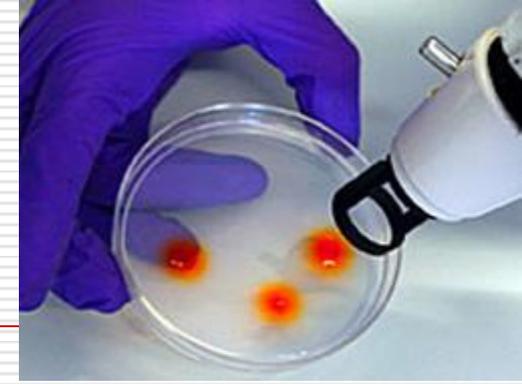
- El alto costo que involucran los tratamientos con medicamentos Biotecnológicos
 - Los sistemas de salud requeriran de mayores presupuestos para poder proporcionar los medicamentos (Seguros)
-

Por qué Biosimilares?



- ❑ Constituyen una alternativa terapéutica económica (20-80%) para el tratamiento de enfermedades que beneficia a :
 - ❑ Pacientes y sus familias
 - ❑ Sistemas de Salud (hospitales)
 - ❑ Aseguradoras
 - ❑ Programas sociales de atención primaria

Que son los Biosimilares?

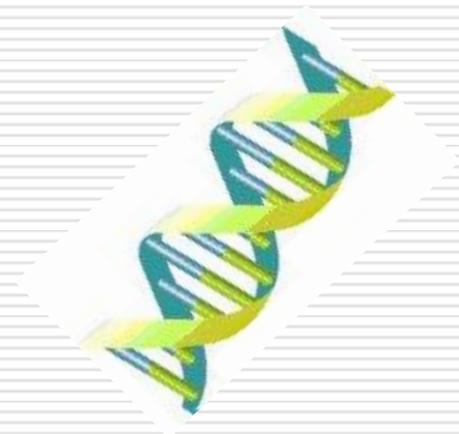


- ❑ Moléculas de (glico)proteínas obtenidas de fuente natural o recombinante, **con un uso establecido**, que sale al mercado cuando la **patente o periodo de protección de mercado** del producto innovador u original **expiró**.
- ❑ “Biosimilares” normalmente es el término usado para describir un producto biotecnológico que es farmacéuticamente y terapéuticamente similar o equivalente a un producto aprobado (EMA).

Sinonimias de los Biosimilares?

También llamados:

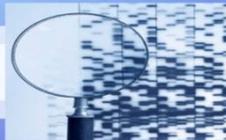
- Biológicos de continuación: US FDA
- Subsecuente ingreso de biológicos: HC
- Biosimilares
- Biológicos de uso conocido
- Biogenericos (India)



Diferenciación de los Genéricos químicos

RIESGOS DE LOS BIOSIMILARES

- ❑ Compleja manufactura
- ❑ Muy sensible a los procesos de producción (cambios)
- ❑ Condiciones del sustrato y crecimiento de la célula natural
- ❑ Cambios menores pueden tener efectos mayores en la actividad biológica
- ❑ **Inmunogenicidad potencial** (mayor riesgo que puede presentarse incluso con el innovador)
- ❑ El avance de los métodos y la tecnología en la caracterización de proteínas, frente a los biotecnológicos aprobados



Acciones Regulatorias

- ❑ Algunas autoridades regulatorias han establecido ya mecanismos regulatorios para biosimilares (UE)
 - ❑ Otras han avanzado sustancialmente (Canadá)
 - ❑ Sin embargo, otras como los países en desarrollo, aun no tienen un perfil regulatorio para estos productos
 - ❑ Es importante regular los aspectos relevantes.
-

Como se registra un Biosimilar en el mundo?



Son necesarios Requerimientos claros:
Buena Guía general y guías Especificas por producto

Alta demanda de comparabilidad no clínica/Clinica con el Producto de referencia

Estado de la Legislación de Biosimilares: EMEA

Ejercicio de comparabilidad : Procedimiento para demostrar que dos productos tienen el mismo perfil de calidad, seguridad y eficacia. El resultado de comparabilidad puede ser deducido de estudios de calidad, y puede ser necesario un respaldo de estudios preclínicos/clínicos

- estudio de caracterización: consistencia
- composición dependiente de los procesos
- validación del proceso de fabricación
- los datos de liberación
- los datos de estabilidad
- estudios pre-clínico y clínicos

GUIAS ESPECIFICAS PRODUCTOS EMEA

EMA/CHMP/32775/2005 (Mayo de 2005)

- ❑ **Guía sobre Productos Medicinales Biológicos Similares que contienen Insulina Humana Recombinante.**
- ❑ Estatus: Aprobada 22 de Febrero 2006
Fecha para que entre en efecto: 1 Junio 2006

EMA/CHMP/94528/2005 (Mayo de 2005)

- ❑ **Guía sobre Productos Medicinales Biológicos Similares que contienen Hormona de Crecimiento (Somatropina).**
- ❑ Estatus: Aprobada 22 de Febrero 2006
Fecha para que entre en efecto: 1 Junio 2006

EMA/CHMP/31329/2005 (Junio de 2005)

- ❑ **Guía sobre Productos Medicinales Biológicos Similares que contienen factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante (G-CSF)**
- ❑ Estatus: Aprobada 22 de Febrero 2006
Fecha para que entre en efecto: 1 Junio 2006

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

- ❑ **Guía sobre Productos Medicinales Similares que contienen Eritropoyetina Recombinante**
- ❑ Estatus: Aprobada 22 de Marzo 2006
Fecha para que entre en efecto: 1 Julio 2006

GUIAS ESPECIFICAS PRODUCTOS EMEA

EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 (London, 24 April 2008)

- Guía sobre Productos Medicinales Biológicos Similares que contienen Heparinas de bajo Peso Molecular**

Documento en estudio

- PRIMER BORRADOR** : March 2007
 - BORRADOR ACORDADO POR EL GRUPO DE TRABAJO BMWP**: April 2008
 - ADOPCION POR CHMP PARA LIBERACION DE LA CONSULTA**: April 2008
 - FIN DE LA CONSULTA (FECHA LIMITE PARA COMENTARIOS)**: October 2008
-

FDA

- ❑ **EN GENERAL LO QUE REGULA EL AREA DE BIOLOGICOS SON**

 - ❑ ***PRODUCTOS HEMATOLOGICOS***
 - ❑ ***TERAPIA GENICA***
 - ❑ ***PRODUCTOS CELULARES Y TISULAR HUMANO***
 - ❑ ***VACUNAS (PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS)***
 - ❑ ***PRODUCTOS PARA XENOTRANSPLANTACIÓN***

 - ❑ **LOS REQUERIMIENTOS SON UNIFORMES PARA LOS BIOLOGICOS Y LAS GUIAS SON LAS QUE TIENEN ESPECIFICIDADES. Los requerimientos están en <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=601.2>**
-

Canadá



- Buena estructura general: data clínica dependiente del nivel de similaridad
- Guía general. Difícil de aplicar a casos específicos. Necesita contacto caso a caso con HC

JAPON

Japan's Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

- Marco de las exigencias definidas en Marzo 2007
 - Comparabilidad con el original
 - Completa caracterización molecular
 - Proceso de producción claramente definido
 - Inmunogenicidad
 - No debe haber impacto en la calidad, la seguridad y eficacia comparado con el original, a menos que haya mejoras demostrables, situación en que la ausencia de comparabilidad se aceptaría.
 - Farmacovigilancia.
- Algunas guías están poniéndose a disposición

FRANCIA

- Febrero 2007, el Parlamento francés ha adoptado una legislación que :
 - Impide que el biosimilar pueda clasificarse como homólogos
 - Incorpora la prohibición de la substitución automática de un producto biológico para otro.

 - La ley confirma la definición legal de la EU para un "biosimilar " y reconoce la singularidad de esta nueva generación de productos.

 - Declara que ellos no pueden ser clasificados como " genéricos " al igual que los compuestos químicos, debido a las diferencias que provienen de la variabilidad de la sustancia biotecnológica activa y su proceso de fabricación.

 - Las Agencias de Suecia y Noruega emitieron una declaración similar.
-

Estado de la Legislación de Biosimilares: AMERICA LATINA

BRASIL: ANVISA tiene una regulación específica para los biológicos y excluye la aplicación de homólogos para estos productos:

□ **Resol. RDC 135**, el 03 dado mayo 2003).

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

□ 3. produtos biológicos, imunoterápicos, derivados do plasma e sangue humano;

□ 4. produtos obtidos por biotecnologia, excetuando-se os antibióticos, fungicidas e outros, a critério da Anvisa;

□ **Res RDC Nº 315**, 26 Octubre 2005 : Aprovar o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos **Produtos Biológicos Terminados**, conforme documento anexo e esta Resolução. ([Reglamento diferente](#))

Estado de la Legislación de Biosimilares: AMERICA LATINA

-
- **VENEZUELA**: En el 2001 fue aprobada una normativa que regula la **condición necesaria de ensayos clínicos para todos los productos biotecnológicos, rechazándose la condición de biosimilar** si no somete su propia información clínica. En Venezuela las exigencias están formalmente diferenciadas de los productos de síntesis y se ha clasificado a los productos biológicos en 3 tipos:
- ✓ Hemoderivados;
 - ✓ ADN recombinantes y anticuerpos monoclonales
 - ✓ Vacunas
-

Estado de la Legislación de Biosimilares: AMERICA LATINA

- ❑ **PANAMA:** Guías para el registro de productos biológicos y biotecnológicos, emitidas el 6 de Sep 07.
- ❑ Principales puntos que considera:
 - Para biogénicos, establece los requerimientos para estudios clínicos comparativos con el innovador.
 - Para la evaluación de los estudios clínicos comparativos se seguirán las guías de la OMS, FDA, EMEA e ICH.
 - Los titulares de registros de productos biotecnológicos deberán presentar un programa de manejo de riesgos y un plan de farmacovigilancia.

CHILE

Ministerio de Salud

SUBSECRETARIA DE SALUD PUBLICA

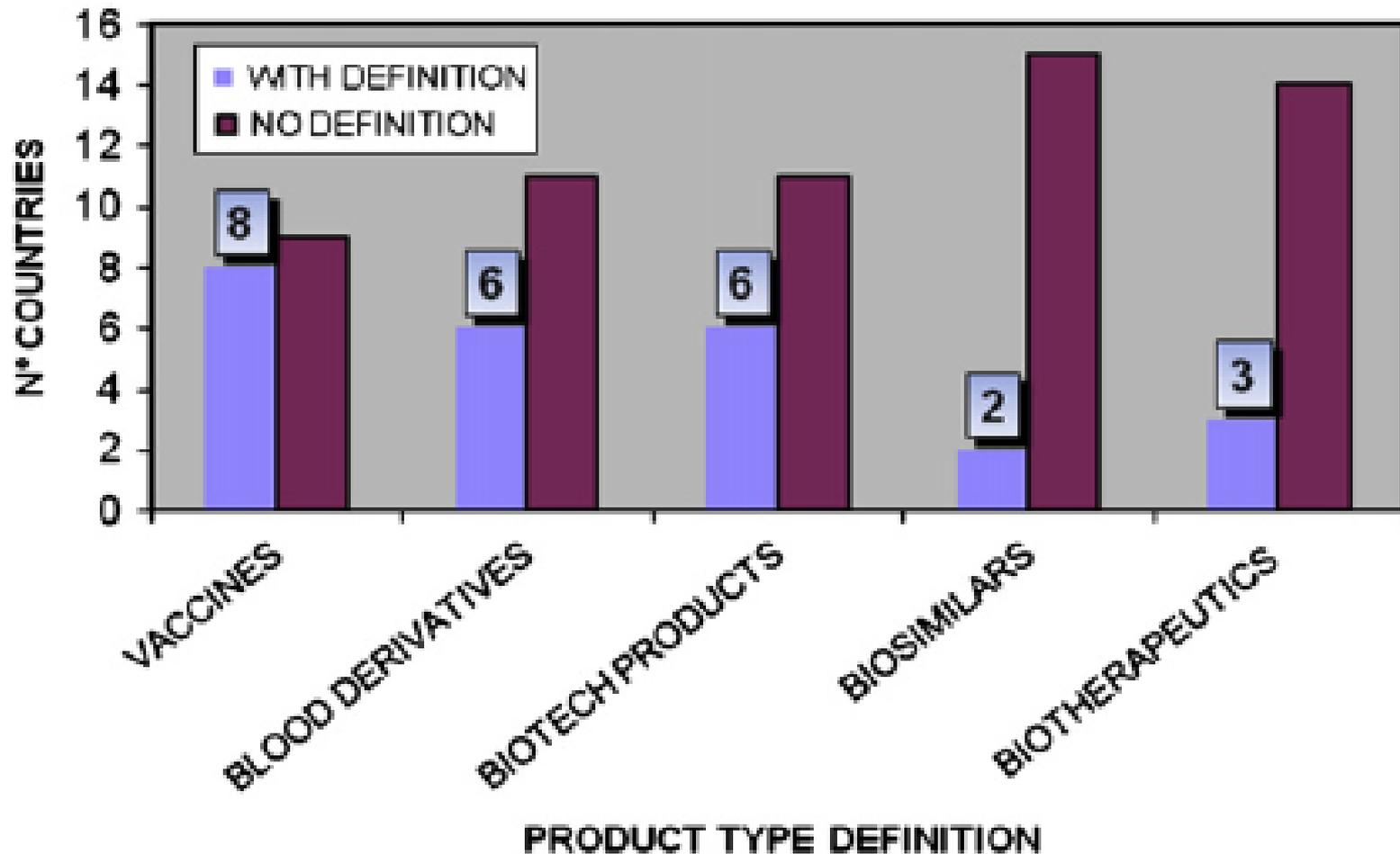
MODIFICA DECRETO N° 1.876 DE 1995, QUE APRUEBA EL REGLAMENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE CONTROL DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

Núm. 121.- Santiago, 31 de Agosto de 2006

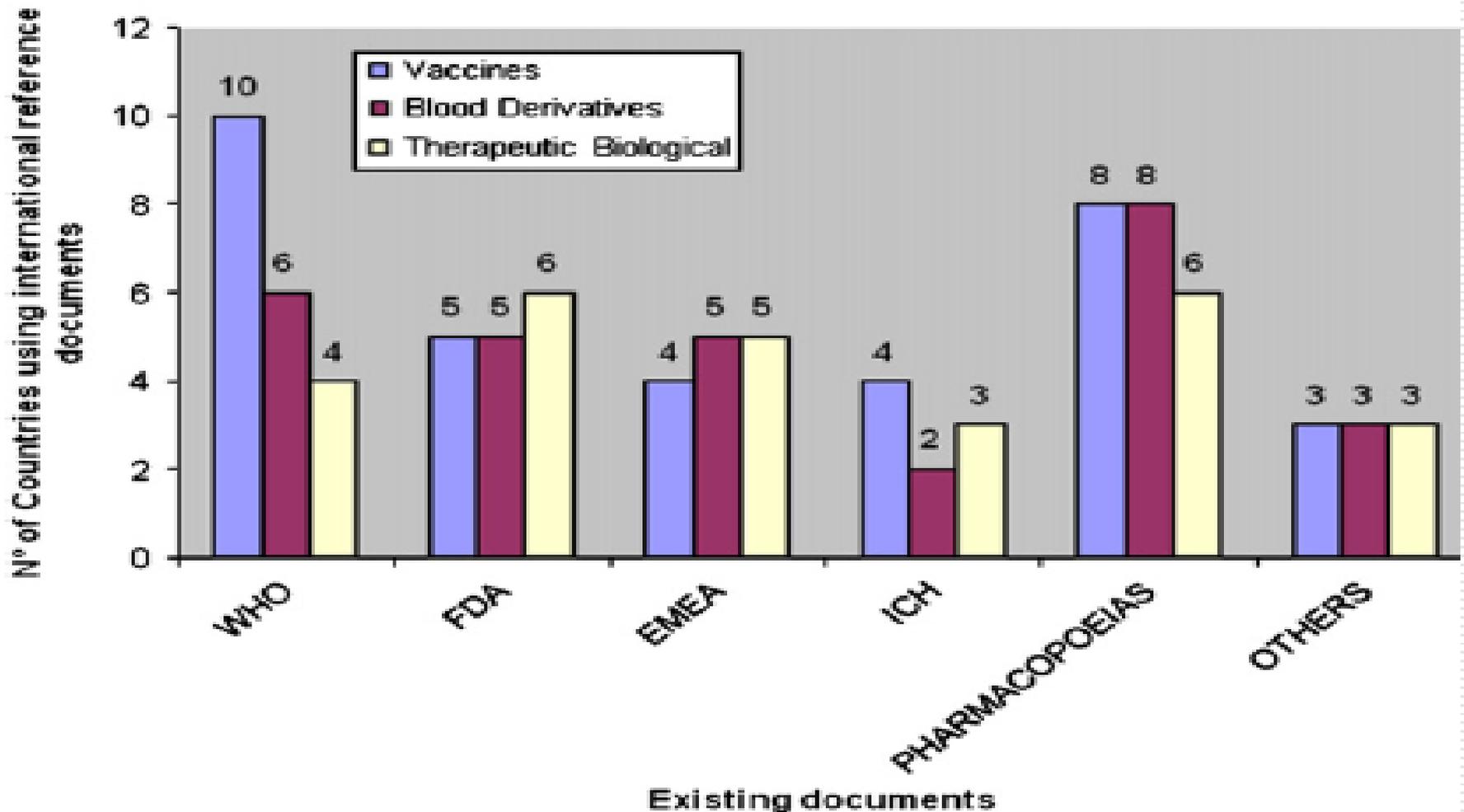
“Artículo 42º: (párrafo 1 idem)

“En el caso de los medicamentos biológicos, que se diferencian del resto de los medicamentos por poseer procesos de fabricación complejos con cierta variabilidad intrínseca y su calidad no puede ser determinada sólo mediante ensayos en el producto final, deberá acreditarse que se trata del mismo principio activo, en igual cantidad por forma farmacéutica y la misma vía de administración que otro medicamento biológico registrado basándose en los textos o antecedentes, indicados en el Art. 45 “

Número de países que han definido su regulación local



Proporción de Países que Usan Normas de evaluación existentes



Conceptos para la Normativa de registro de un Biosimilar

- ❑ **Separar la reglamentación de los biológicos conocidos (vacunas) de los biotecnológicos**
- ❑ **Información completa de la parte química, fabricación y control de calidad del producto biosimilar** (probablemente algo menor al producto innovador)
- ❑ **Estudios de comparabilidad entre los productos farmacéuticos 'biosimilares' y los de 'referencia'**
- ❑ El programa no-clínico puede ser abreviado, pero se requieren estudios
- ❑ **Se requieren ensayos clínicos para demostrar la eficacia y seguridad del producto "biosimilar"**

Conceptos para la Normativa de registro de un Biosimilar

- **Generalmente cada nueva indicación tiene que ser investigada separadamente**
 - Se tienen que realizar estudios sobre cada indicación, a menos que se justifique otra cosa; generalmente se requieren estudios separados cuando la etiología de la enfermedad, el estado de los pacientes, el esquema de dosificación, etc. difieren de otras indicaciones

- **Los estudios clínicos deben incluir el problema de inmunogenicidad**
 - Esto requiere métodos analíticos sofisticados para detectar anticuerpos neutralizantes o no neutralizantes
 - Se deberá requerir estudios de inmunogenicidad tanto antes de la comercialización como después de la comercialización.

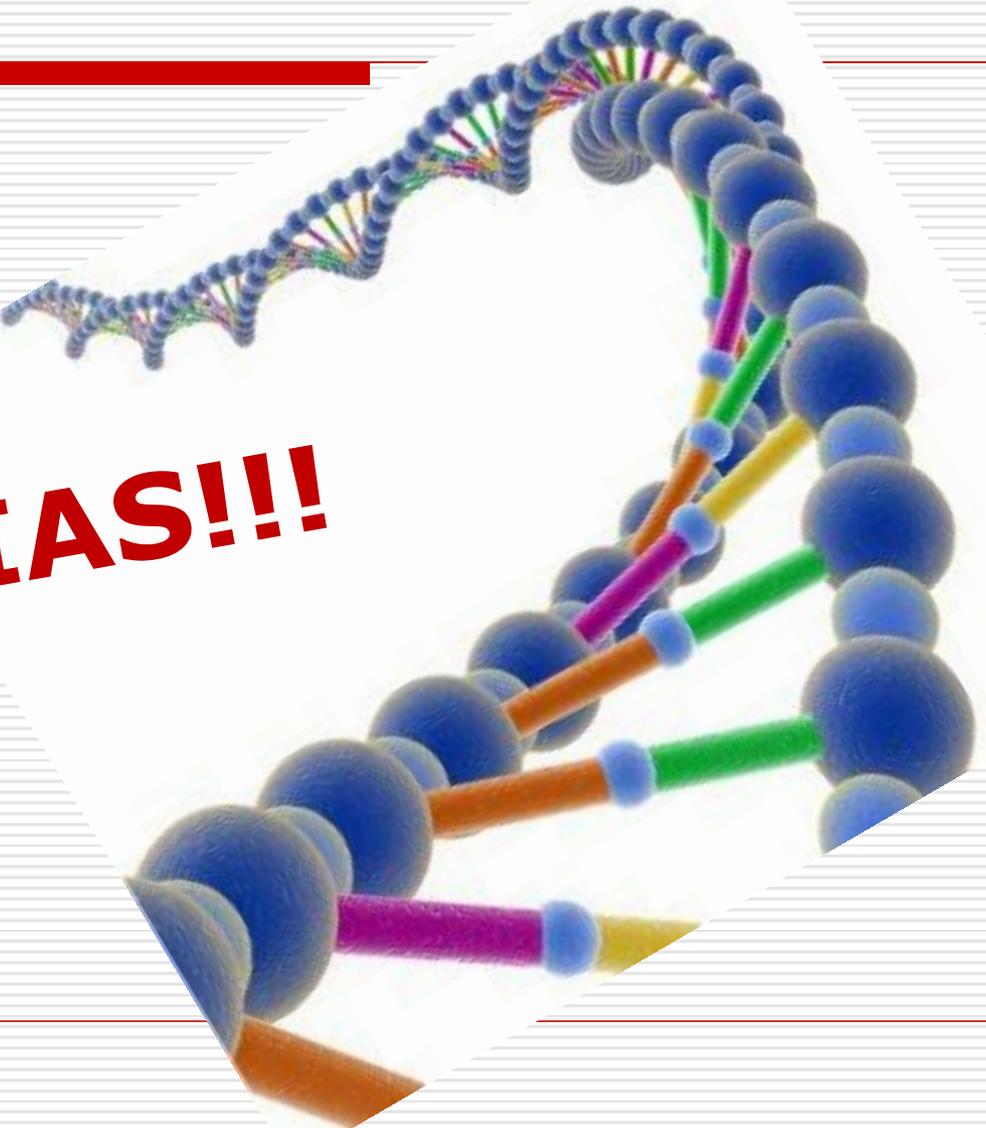
Farmacovigilancia y Trazabilidad

- **Vigilancia Postmarketing** : es necesaria una adecuada planificación de la farmacovigilancia y procedimientos que aseguren la trazabilidad fiable e inequívoca.

 - Se debe asegurar que un evento adverso puede enlazarse al correcto producto biológico
 - Los biosimilares deben identificarse fácilmente.

 - Debe existir advertencias explícitas en la información para prescribir y en el folleto al paciente.

 - Debe promoverse un uso rutinario de sistemas de la trazabilidad,.
-



GRACIAS!!!
