

**MEDICAMENTOS
BIOTECNOLÓGICOS. EXIGENCIA
REGULATORIA**

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- La investigación y desarrollo científicos evolucionan en forma continua e ininterrumpida
- El derecho positivo aspira a ofrecer soluciones idealmente justas a la problemática surgida de la realidad.
- El avance científico produce una transformación vertiginosa de la realidad haciéndola escapar del alcance del marco regulatorio vigente en cierto tiempo.
- No se trata de omisión legislativa, sino de una situación en la que al tiempo de producirse la norma era imposible advertir la existencia de supuestos que el desarrollo y la investigación científica todavía no revelaban.

- Es urgente incorporar al marco regulatorio los cambios que la nueva realidad exige a fin de normar las situaciones resultantes del avance científico y tecnológico.
- Resulta sumamente riesgoso el que la falta de legislación ad-hoc, en materia de protección de riesgos contra la salud, pudiera ser razón suficiente para emprender la supuesta aplicación analógica de las normas vigentes no llamadas a regular el caso concreto.

II. CONSIDERACIONES BÁSICAS

- Los MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS no son, ni pueden ser GENÉRICOS.
- La naturaleza intrínseca de los medicamentos biotecnológicos presupone la existencia de condiciones que dificultan la posibilidad de establecer una relación de semejanza entre un medicamento que aspire a ser semejante (Medicamento Biotecnológico No Innovador “MBNI”) a otro original de la misma naturaleza que represente el medicamento de referencia (Medicamento Biotecnológico Innovador “MBI”).
- Los problemas de seguridad y eficacia que un MBNI puede presentar, sólo son identificables mediante exhaustivos desarrollos científicos, incluyendo ensayos toxicológicos y estudios clínicos.

- El marco regulatorio vigente, si bien contempla los conceptos de “biofármaco” y “biomedicamento”, se abstiene de establecer de manera precisa los requisitos que un MBNI deberá cumplir a fin de garantizar su calidad y eficacia.
- Es improcedente que el registro de un MBNI se otorgue exigiendo el cumplimiento de los requisitos mínimos que el marco regulatorio establece para el registro de medicamentos genéricos intercambiables solamente asociables a los medicamentos obtenidos por síntesis química.
- Los esfuerzos legislativos realizados en la Unión Europea y en los Estados Unidos de América tendientes a subsanar el vacío legislativo mencionado, han tenido como denominador común la aspiración de garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los MBNI.

- Para establecer que las diferencias en los procesos de producción entre un MBNI y un MBI de referencia no afectan la seguridad y eficacia de los medicamentos, no basta con acudir a la comprobación de la experiencia en la elaboración del medicamento, sino que es imprescindible acudir además a otros estudios o pruebas (toxicidad, estudios clínicos, farmacocinética in vivo, farmacodinamia e inmunogenicidad).

III. EXPERIENCIA REGULATORIA EN LA UNIÓN EUROPEA

- Desde el año de 1993 el marco regulatorio europeo reconoció e incorporó dentro de su contenido el concepto de “Productos Medicinales Biotecnológicos” refiriéndose a aquéllos elaborados a través de determinados procesos biotecnológicos expresamente identificados.
- El marco regulatorio europeo ha evolucionado en forma acelerada a fin de adecuarse al ritmo que el desarrollo científico y tecnológico va marcando. Esta evolución se ha traducido en ampliar el espectro de regulación de vacunas y hemoderivados a medicamentos biotecnológicos, todos ellos bajo el género de “Productos Medicinales Biológicos”.

- Actualmente, la Unión Europea reconoce como Productos Medicinales Biológicos a:
 - Biotecnológicos
 - Hemoderivados
 - Inmunológicos

- La regulación europea aplicable a Productos Medicinales Biológicos que aspiran a ser semejantes a otros de referencia, incluyendo los MBNI que bajo la terminología europea se denominan “biosimilares”, se encuentra desarrollada a través de dos tipos de ordenamientos:
 1. La directriz emitida por el Parlamento Europeo y Consejo en la Comunidad (“European Parliament and The Council on the Community”) identificada bajo el número 2001/83/EC del 6 de noviembre de 2001, modificada por las directrices 2003/63/EC y 2204/27/EC de fechas 25 de junio de 2003 y 31 de marzo de 2004, respectivamente.

2. Lineamientos emitidos por el Comité de Productos Medicinales para Consumo Humano (CHMP) de la Agencia de Medicinas Europea (“EMA” por sus siglas en inglés). De estos lineamientos destacan los siguientes:

a) Generales (CHMP/437/04).- Introducen el concepto de “productos medicinales biológicos similares” que comprende los MBNI.

b) Relativos a aspectos de calidad, clínicos y no clínicos que habrán de considerarse en la práctica de los ejercicios de comparabilidad entre los MBNI y los MBI de referencia (CHMP/49348/05 y CHMP/4283205).

c) Relativos a insulina humana recombinante; hormona de crecimiento (somatotropina); factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante y; eritropoyetina recombinante.

- De las directrices referidas con anterioridad, se desprenden los siguientes pronunciamientos:
 - Los productos medicinales biológicos que aspiran a ser semejantes a un producto medicinal de referencia, incluyendo los MBNI, no reúnen las condiciones para ser considerados como un producto medicinal genérico, debido a las características del proceso de manufactura, las materias primas utilizadas, las características moleculares y los modos de acción terapéutica. En tal virtud, respecto de dichos productos (MBNI) deberán presentarse los resultados de las pruebas apropiadas a fin de satisfacer los requerimientos de seguridad (estudios preclínicos) y de eficacia (estudios clínicos).

- Un producto medicinal genérico es aquél que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en las sustancias activas y la misma forma farmacéutica que el producto medicinal de referencia y cuya bioequivalencia con respecto a este último, ha sido demostrada mediante apropiados estudios de biodisponibilidad.
- En los casos en que el producto medicinal no cae bajo la definición de “producto medicinal genérico” o en los que la bioequivalencia no puede ser demostrada a través de estudios de biodisponibilidad, es indispensable proporcionar los resultados de los estudios preclínicos o clínicos apropiados.
- Tratándose de un MBNI la solicitud de registro deberá incluir la información toxicológica, clínica y no clínica a ser determinada por la autoridad reguladora, caso por caso, de conformidad con los lineamientos aplicables y tomando en cuenta las características específicas del MBNI de que se trate.

- Debido a la naturaleza de los medicamentos de origen biológico en general y en especial de los biotecnológicos, el enfoque aplicable sistemáticamente a los medicamentos genéricos derivados de procesos químicos (demostración de bioequivalencia mediante adecuados estudios de biodisponibilidad) no es científicamente procedente. La complejidad intrínseca de los medicamentos biotecnológicos exige la realización de un ejercicio de comparabilidad.
- Las diferencias entre un MBNI y el MBI de referencia podrían no aparecer en forma evidente hasta que se obtenga mayor experiencia en cuanto a su empleo.
- El fabricante de un MBNI no tendría acceso a la información necesaria para permitir una exhaustiva comparación con el MBI de referencia.

- La comparación que surge del análisis y caracterización de la sustancia activa y del producto terminado no es suficiente para establecer todos los aspectos inherentes a la evaluación de calidad, seguridad y eficacia del MBNI.
- El grado de estudios preclínicos y/o clínicos que deba exigirse, dependerá de la naturaleza de la sustancia activa y su formulación; así como de la complejidad de su estructura molecular.
- Para demostrar comparabilidad entre un MBNI y el MBI de referencia, es esencial llevar a cabo estudios de farmacocinética y farmacodinamia.

- Se requiere la realización de ensayos clínicos para demostrar que el MBNI tiene la misma eficacia que el MBI de referencia.
- Dado que los datos provenientes de estudios clínicos pudieran no ser suficientes para identificar diferencias en cuanto al perfil de seguridad entre un MBNI y el MBI de referencia, es preciso implementar un programa de farmacovigilancia.
- Es necesario evaluar los diferentes factores de riesgo para inmunogenicidad. Las respuestas que van acompañadas de consecuencias clínicas requieren de un monitoreo más cercano. El tema de inmunogenicidad siempre debe considerarse cuando se hace una declaración de biosimilitud.

IV. MARCO REGULATORIO EN LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

- El marco regulatorio aplicable a los productos biológicos en los Estados Unidos de América se encuentra representado por dos ordenamientos.
 1. Federal Food, Drug and Cosmetic Act (“FFDCA”)
 2. Public Health Service Act (“PHSA”)
- Ante la falta de reconocimiento de vías adecuadas de autorización para MBNI bajo la PHSA, el congresista Henry A. Waxman y los senadores demócratas Charles E. Schumer y Hillary Rodham Clinton presentaron una iniciativa de reforma a la Sección 351 de la PHSA, bajo el nombre “Access to Life-Saving Medicine Act” (“ALSMA”) con el propósito de conferir al Secretario de Salud y Servicios humanos aprobar en forma abreviada solicitudes relativas a productos biológicos “comparables”.

- La ALSMA contempla un enfoque de autorización caso por caso, mediante la comparación con productos biológicos que han sido aprobados bajo los argumentos de seguridad y eficacia del MBI de referencia.
- La ALSMA proponía la utilización por parte del solicitante del registro de un MBNI de información relacionada al MBI de referencia a fin de acreditar la semejanza, además de los estudios adicionales que pudiera requerir el Secretario de Salud y Servicios Humanos.
- De acuerdo con la ALSMA, la solicitud de registro de un MBNI debe incluir información que acredite que el producto materia de la solicitud ostenta las mismas características estructurales de la molécula principal del MBI de referencia y el mismo mecanismo de acción, en caso de ser conocido.

- En junio pasado, el Senado de los Estados Unidos de América aprobó una iniciativa de reforma a la sección 351 de la PHSA bajo el nombre de “Biological Price Competition and Innovation Act of 2007” (BPCIA) presentada por los senadores Edward Kennedy, Hillary Rodham Clinton, Orrin Hatch y Michael Enzi, con el propósito de facultar a la FDA a aprobar solicitudes de registro de MBNI sujeto a la presentación de información que acredite que:

l) el MBNI es comparable al MBI de referencia, en base a:

a) estudios analíticos

b) estudios animales y,

c) estudios clínicos u otros estudios incluyendo de inmunogenicidad, farmacocinética y farmacodinamia que demuestren satisfactoriamente la seguridad, pureza y potencia del MBNI de que se trate en una o más de las indicaciones de uso para las cuales fue autorizado el MBI de referencia y eviten la duplicación innecesaria de exámenes clínicos éticamente cuestionables.

II) el MBNI y el MBI de referencia, utilizan el mismo mecanismo de acción para la indicación o indicaciones de uso prescritas, recomendadas o sugeridas en el etiquetado propuesto, en la medida en que dicho mecanismo de acción es conocido.

III) La indicación o indicaciones de uso prescrita, recomendada o sugerida en el etiquetado propuesto para el MBNI ha sido aprobada para el MBI de referencia.

IV) La vía de administración, la dosis y la potencia del MBNI es la misma que las del MBI de referencia.

V) El establecimiento en el que un MBNI es fabricado, procesado, empaquetado o conservado, cumple con los estándares diseñados para asegurar que el MBNI continúa siendo seguro, puro y potente.

- El Secretario de Salud y Servicios Humanos está facultado para determinar, a su discreción, cual de los requisitos antes mencionados es innecesario.
- El solicitante puede anexar a la solicitud de registro de un MBNI información públicamente disponible en relación con previos pronunciamientos del Secretario de Salud en el sentido de que el MBI de referencia es seguro, puro y potente o en relación con el MBI de referencia en general.
- Es posible que el solicitante presente información adicional con el propósito de demostrar que el MBNI es intercambiable con el MBI de referencia.

- La aprobación de una solicitud bajo el procedimiento antes descrito no podrá surtir efectos sino hasta transcurridos 12 años después de la fecha en que fue autorizado el MBI de referencia y la solicitud no podrá presentarse sino hasta transcurrido un plazo de 4 años a partir de la fecha antes citada.
- La BPCIA contempla disposiciones tendientes a salvaguardar los derechos de patente de tal suerte que los mismos no sean transgredidos a causa de la autorización de un MBNI bajo el procedimiento a que se refiere dicha iniciativa.
- La BPCIA habrá de ser revisada por el Comité Judicial del Senado antes de ser definitivamente aprobada.

- En materia de análisis y evaluación de solicitudes de registro de MBNI la FDA ha venido actuando sosteniendo en forma reiterada diversos postulados, entre los que destacan los siguientes:
 - A diferencia de los medicamentos genéricos, los MBNI no pueden ser caracterizados usando técnicas analíticas disponibles. Los MBNI suponen una mezcla de moléculas que afectan la estructura de la proteína (heterogéneos).
 - La calidad y naturaleza de la fuente natural varían dependiendo de factores como año, especie y procedimiento empleado para la extracción y purificación.

- Es sumamente complejo, desde un punto de vista científico, determinar cuántos y qué clase de datos son necesarios para establecer si las diferencias entre un MBNI y el MBI de referencia son o no significativas clínicamente.
- En 1986 la FDA determinó que se requerirían nuevas solicitudes para registrar nuevas versiones de productos existentes que pretendieran fabricarse mediante tecnología de DNA recombinante, por considerar que dichas nuevas versiones podrían ostentar variaciones en estructura, microheterogeneidad y nuevos contaminantes que pueden afectar la seguridad y eficacia. Por esto razón se exigirían, caso por caso, pruebas clínicas y exámenes de eficacia.

- Para determinar, caso por caso, el nivel de comparabilidad de los MBNI con los MBI, la FDA ha empleado los siguientes criterios.
 - solidez del proceso de manufactura
 - similitud estructural
 - mecanismo de acción
 - farmacocinética
 - inmunogenicidad

- alcance de la experiencia con el MBI de referencia
- tratándose de MBNI fabricados mediante tecnología de DNA, el nivel de similitud estructural entre el MBNI y el MBI de referencia es el factor crucial para determinar la información científica que pertenece al MBNI y el alcance de los estudios clínicos de seguridad y eficacia que se requieran .

IV. MARCO REGULATORIO EN LATINOAMERICA

- En toda la región prevalece la preocupación en el sentido de garantizar a toda costa, la eficacia y seguridad de los medicamentos biotecnológicos. Algunos estados, sin embargo, han avanzado más rápidamente que otros.
- El órgano regulador en Brasil (ANVISA) ha implementado una regulación específica para productos medicinales biológicos. Se excluye la posibilidad de que productos obtenidos por biotecnología sean registrados como genéricos. Exige documentación relativa a estudios clínicos para el registro de MBNI.
- Venezuela contempla la diferencia entre medicamentos biotecnológicos nuevos y conocidos y exige la realización de ensayos clínicos para el registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos.

- En Colombia, el órgano regulador, INVIMA ha solicitado estudios clínicos para aprobar MBNI pero sin establecer parámetros de dichos estudios. Así se han aprobado MBNI de eritropoyetina, inmuno-globulina, heparina, somatropina e insulina. En este país se reconoce de manera especial la urgente necesidad de regular el registro de MBNI siguiendo la pauta marcada por la regulación europea.
- En Chile se identifica la necesidad de distinguir a los medicamentos biotecnológicos de otros productos farmacéuticos, sin que exista hoy una posición regulatoria específica respecto de los MBNI.

V. APROXIMACIONES A LA MODIFICACIÓN DEL MARCO REGULATORIO EN MÉXICO.

- Urge la adecuación del marco regulatorio a la realidad resultante del vertiginoso avance científico, analizando las experiencias regulatorias en otras jurisdicciones.
- La legislación en nuestro país habrá de enfatizar la diferencia existente entre los medicamentos sintéticos y los medicamentos biológicos.
- Deberá reconocerse que los medicamentos biológicos que la legislación reconoce actualmente, no sólo comprenden a las vacunas, antibióticos y hemoderivados, sino que también abarcan a los medicamentos de origen biológico fabricados mediante biotecnología.

- Resulta igualmente importante establecer que tratándose de medicamentos biológicos, el medicamento de referencia siempre deberá ser el innovador, es decir el fabricado o comercializado al amparo de la patente original otorgada en México o en el extranjero.
- Es preciso resaltar que la modalidad de “genérico intercambiable” y por ende, las disposiciones legales y reglamentarias atinentes a la misma, solamente son referibles a los medicamentos sintéticos y no a los biológicos.
- Habrá de contemplarse la facultad de la autoridad reguladora para establecer los requisitos, pruebas y demás requerimientos que deban cumplir los medicamentos sintéticos y biológicos, en el entendido de que tratándose del registro de MBNI, dichos requisitos, pruebas y requerimientos habrán de ser, cuando menos, los mismos que se

hubieren establecido para el registro del MBI de referencia, salvo que el MBNI respectivo hubiere acreditado su comparabilidad en relación al correlativo MBI de referencia en los términos previstos en las disposiciones reglamentarias, administrativas y normas oficiales mexicanas que fueren aplicables.

➤ **MBNI APROBADOS POR LA FDA**

a) No Recombinantes

- **ALBÚMINA.-** Para tratar enfermedades alérgicas. Resolvió que podrá no requerirse un exhaustivo análisis clínico en base a la experiencia y conformidad con estándares conocidos.

- **DIGI-TAB.-** Controla la amenaza de una sobredosis de DIGOXIN (efectos cardiacos). Se autorizó utilizando información comparable de Digibind (Glaxo) y exigiendo pruebas clínicas en 15 pacientes mediante estudios de reversión de toxicidad.

b) Recombinantes

- **GLUCAGON.-** Para regular el metabolismo de carbohidratos. Casos críticos de hipoglucemia. La FDA aprobó dos MBNI exigiendo exámenes clínicos que apoyen seguridad y eficacia. También se exigió una secuencia de aminoácidos idéntica al Glucagon pancreático humano y bovino; datos de farmacocinética y farmacodinamia.

- **FORTICAL.-** Para tratar osteoporosis post-menopáusica. Se aprobó bajo la base de que era similar al MIACALCIN (Novartis). Se tomó en cuenta farmacocinética, farmacodinamia e inmunogenicidad.

- OMNITROPE (SOMATROPIN).- La primera hormona humana de crecimiento autorizado por la FDA. La aprobación se basó en análisis físico-químicos, farmacocinética, farmacodinamia y datos clínicos comparándolo con el GENOTROPIN aprobado en 1985. Se utilizaron datos clínicos en 86 casos. Se analizó información no clínica y pruebas adicionales controladas sustentando eficacia y seguridad.

- EPREX (Eritropoyetina). Para el tratamiento de anemia asociada a deficiencia renal crónica. Se aprobó bajo la base de su comparabilidad con el EUPOGEN (Amgen) y es que la manufactura de ambos era idéntica al igual que la composición estructural, farmacocinética, farmacodinamia y el perfil de seguridad. Un cambio en el proceso de manufactura produjo el desarrollo de inmunogenicidad. No es comercializado en Estados Unidos de América.

- RECOMBIVAX.- (Vacuna vs hepatitis B). Es una alternativa desarrollada por el mismo fabricante. Estudios físico-químicos y analíticos revelaron que ambos productos son diferentes, sin embargo pruebas en 1,200 voluntarios demostraron que ambos productos protegen contra la transmisión del hepatitis B. Por eso, para la aprobación del RECOMBIVAX se exentó la realización de pruebas clínicas.

- AVONEX.- Mediante su aprobación se comprueba que cambios en el procesos de manufactura no afectaron la seguridad y eficacia del producto. El producto original BIOFERON fue desarrollado por una empresa alemana y el MBNI pretendió ser comercializado por BIOGEN-IDEC. La FDA autorizó el producto descansando en las pruebas fisicoquímicas y de bioactividad y farmacocinética que sustentaron la aprobación del Bioferon.