



Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

Position Paper

“Medicamentos de Origen Biotecnológico: Proyecto Decreto de Biotecnológicos en Colombia”

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) es una agencia especializada en salud, subordinada a la Organización de las Naciones Unidas (ONU). Entre sus varias atribuciones, está la publicación de directrices de estandarización de intervenciones en salud para los países miembros¹.

Como parte de su direccionamiento para asegurar la calidad global, seguridad y eficacia de los productos biotecnológicos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha generado normas y estándares globalmente aceptados para la evaluación de estos productos^{2,3}.

Los productos biotecnológicos tienen un histórico de éxito en términos de eficacia y seguridad en el tratamiento de muchas enfermedades crónicas que ponen en riesgo a la vida. A nivel mundial, recientemente, el vencimiento de patentes y/o protección de datos para el primer gran grupo de biotecnológicos de referencia dio inicio a una era de productos que son desarrollados para ser “similares” a un producto original patentado. Esos productos dependen, en parte, para su aprobación, de información previa sobre la seguridad y eficacia obtenida con los productos de referencia. La experiencia clínica y el perfil de seguridad establecido de los productos de referencia deben contribuir para el desarrollo de productos biológicos similares (PBSs). Una variedad de términos, como “productos biosimilares”, “productos proteicos similares” y “productos biológicos de entrada posterior”, fueron acuñados utilizados por diferentes jurisdicciones para describirlos.

¹ Organización Mundial de la Salud. Directrices en la evaluación de productos biológicos similares. Adoptado por la 60^a reunión del Comité de Especialistas para la Estandarización Biológica de la OMS, Ginebra 2009.

² *Guidelines for assuring the quality of pharmaceutical and biological products prepared by recombinant DNA technology*. In: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-first report*. Geneva, World Health Organization, 1991, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 814).

³ *Requirements for the use of animal cells as in vitro substrates for the production of biologicals*. In: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-seventh report*. Geneva, World Health Organization, 1998, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 878).



Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

El término “medicamento genérico” es utilizado para describir productos medicamentosos químicos de pequeñas moléculas, que son estructural y terapéuticamente equivalentes a un producto original cuya patente y/o período de protección de datos haya expirado. La demostración de bioequivalencia del medicamento genérico con un producto de referencia es generalmente adecuada y suficiente para inferir la equivalencia terapéutica entre el medicamento genérico y el producto de referencia. Sin embargo, el abordaje establecido para los medicamentos genéricos no es adecuado para el desarrollo, evaluación y licenciamiento de los PBSs, una vez que los biotecnológicos consisten en proteínas complejas y relativamente grandes que son difíciles de caracterizar. La eficacia y seguridad de los biotecnológicos esta muy influenciado por el proceso de fabricación, y determinados estudios clínicos también serán necesarios para sustentar la seguridad y eficacia de un PBS. Como sucede con cualquier programa de desarrollo de medicamento, el desarrollo de un PBS comienza con la caracterización y evaluación de los atributos de calidad del producto, seguido de estudios no clínicos y clínicos, siempre comparados con el producto biotecnológico de referencia.

Los estándares escritos establecidos por el Comité de Especialistas para la Estandarización Biológica (CEPB) de la Organización Mundial de la Salud sirven como base para la implantación de los requisitos nacionales para producción, control de calidad y regulación en general de los medicamentos biotecnológicos. Además de eso, los Estándares Internacionales de medida son herramientas esenciales para el establecimiento de la potencia de los medicamentos biotecnológicos en todo el mundo⁴. Una variedad cada vez mayor de PBSs está en desarrollo o ya está licenciada en muchos países, y la necesidad de orientaciones para su evaluación y regulación en general fue formalmente reconocida por la OMS en 2007⁵.

⁴ WHO reference materials for cytokines/growth factors and endocrinological substances (<http://www.who.int/bloodproducts/Catalogue/en/index.html>).

⁵ Joung J, Robertson JS, Griffiths E, Knezevic I. WHO informal consultation on regulatory evaluation of therapeutic biological medicinal products held at WHO Headquarters, Geneva, 19-20 April 2007. *Biologicals*, 2008, 36(4):269-76.



Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

En esta guía ha sido reconocido que varios aspectos importantes asociados al uso de PBSs necesitan ser definidos por las autoridades nacionales. Ellas incluyen aspectos de propiedad intelectual; sustitución de PBS con el producto biotecnológico de referencia (PBR); farmacovigilancia; e informaciones de rótulo y prescripción.

Un producto biotecnológico de referencia es utilizado como comparador para estudios de similitud frente a frente con el producto biotecnológico similar, a fin de demostrar la similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia.

En 26 de enero de 2012, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia dispuso para consulta pública la Versión 24-01-2012 del decreto que regula el Registro de Productos Biotecnológicos en dicho país⁶, por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano

El análisis cuidadoso del nuevo decreto evidencia varios aspectos en desacuerdo con los lineamientos internacionales y también con la directriz de la OMS. El decreto es conceptual, genérico, y no especifica los puntos críticos necesarios para el desarrollo de PBS en los apartados de comparabilidad analítica, así como sobre seguridad y eficacia para su registro y comercialización en Colombia. No está claro cuál es la denominación específica de “Productos Biotecnológicos Similares”, pues el término “Medicamentos de Origen Biológico” es utilizado indiscriminadamente.

En el artículo 5 está evidenciado el punto más crítico ya que no están incluidos como trámite de registro sanitario de un producto biotecnológico los estudios clínicos propios, comparativos, por productos, tampoco indicación. Esta decisión estaría bajo criterio de la comisión revisora.

Esta *position paper* tiene como objetivo presentar los puntos críticos que pueden comprometer la seguridad, eficacia y calidad de los PBS disponibles en Colombia durante los próximos años. El objetivo es contribuir para discusión del acceso y calidad de los productos biotecnológicos en América Latina.

⁶ <http://www.minproteccionsocial.gov.co/Paginas/default.aspx> (acceso al 29 de Abril de 2012)



Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

DESARROLLO

Necesidad del producto biotecnológico de referencia para comparación analítica

El decreto Colombiano⁶ no deja claro sobre la necesidad de utilización del producto biológico de referencia (PBR) como comparador para licenciamiento del producto biotecnológico similar (PBS).

Según la directriz de la OMS, el PBR es fundamental para el licenciamiento de un PBS. Las informaciones completas sobre el PBR proveen la base para el establecimiento de los perfiles de seguridad, calidad y eficacia al cual el PBS es comparado. El PBR también provee la base para selección de dosis y vía de administración, y es utilizado en estudios de comparación exigidos para sustentar la solicitud de licenciamiento. El mismo PBR debe ser utilizado a lo largo de todos los ejercicios de comparación.

La justificación para la elección del PBR debe ser provista por el fabricante del PBS cuando se somete a la ARN (Agencias Regulatorias Nacionales). Tradicionalmente, las ARNs han solicitado el uso de un producto de referencia licenciado nacionalmente para el licenciamiento de medicamentos genéricos. El PBR debe haber sido comercializado por un periodo adecuado y tener un volumen de uso comercial, de tal forma que la demostración de la similitud al mismo proporcione un conjunto sustancial de datos aceptables en relación a la seguridad y eficacia. Más importante aún, el PBR debe ser licenciado con base en datos completos de calidad, seguridad y eficacia.

Delineamiento de los estudios de eficacia y seguridad

Respecto al diseño del estudio, el decreto Colombiano⁶ no define el tipo de delineamiento del ensayo clínico necesario para comparar eficacia y seguridad entre el PBS y el PBR. El decreto cita: “El ejercicio de comparación puede incluir estudios pre-clínicos y clínicos para proporcionar un conjunto integrado de datos comparables.” Es decir, los estudios clínicos no están incluidos como requisito en la información básica para otorgar un registro sanitario, sino que se deja a criterio de la agencia reguladora.



Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

La directriz de la OMS posiciona que la eficacia similar entre el PBS y el PBR elegido, debe ser demostrada en ensayo(s) clínico(s) debidamente controlado(s), randomizado(s) y con poder estadístico adecuado. Los estudios clínicos deben ser preferentemente del tipo doble-ciego, o, como mínimo, observador-ciego. En ausencia de cualquier factor ciego, una justificativa cuidadosa será necesaria para probar que los resultados del estudio están libres de sesgo significativo.

En principio, los diseños de equivalencia (que requieren límites inferior y superior de comparativo) son claramente los preferidos para comparación de eficacia y seguridad del PBS con el PBR. Los diseños de no-inferioridad (que requieren apenas un límite) pueden ser considerados, se son debidamente justificados.

Los límites de equivalencia/no-inferioridad deben ser pre-especificados y justificados con base en la relevancia clínica, es decir, el límite seleccionado debe representar la mayor diferencia en la eficacia que no tendría importancia en la práctica clínica. Las diferencias de tratamiento dentro de este límite serían entonces, por definición, aceptables porque no tendrían relevancia clínica.

El decreto Colombiano tampoco detalla las consideraciones pre-clínicas o clínicas que deben tenerse en cuenta para la extrapolación de las indicaciones entre el producto de referencia y el PBS.

Aspectos relacionados a la calidad del producto

En relación a los criterios de calidad del producto, el decreto es omiso sobre la necesidad de estructura molecular idéntica del producto biotecnológico similar (PBS) respecto del producto biotecnológico de referencia (PBR).

La directriz de la OMS es clara al definir que la comparación de la calidad mostrando similitud molecular entre el producto biotecnológico similar y el producto biotecnológico de referencia es indispensable para proveer justificativas para la previsión de que el perfil de seguridad y eficacia clínica del PBR debe también aplicarse al PBS. Pequeñas diferencias en el proceso de fabricación



Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

pueden afectar la farmacocinética, farmacodinamia, eficacia y/o seguridad de los productos biotecnológicos.

De manera ideal, el desarrollo de un PBS envuelve la caracterización completa de un número de lotes representativos del PBR y, en seguida, la ingeniería de un proceso de fabricación que reproducirá un producto muy semejante al PBR en todos los atributos de calidad clínicamente relevantes del mismo, o sea, los atributos del producto que pueden impactar en el desempeño clínico. Un PBS es generalmente derivado de un banco central de células separado e independiente, utilizando procesos de fabricación y control independientes. Estas deben ser seleccionadas y desarrolladas para atender a los criterios de comparación necesarios. Un dossier completo de calidad, tanto para los principios activos como para los medicamentos, es siempre necesario, lo que atiende a los estándares conforme exigidos por las ARNs para los productos originales.

El amplio conocimiento sobre las relaciones entre las propiedades bioquímicas, físico-químicas y biológicas del producto y sus resultados clínicos, facilitarán el desarrollo de un PBS. Para evaluar la comparación, el fabricante debe realizar una completa caracterización físico-química y biológica del PBS, frente a frente con el PBR. Todos los aspectos de calidad del producto y de la heterogeneidad deben ser evaluados.

Al realizar un ejercicio de comparación, estudios de caracterización frente a frente son necesarios para comparar el PBS y el PBR. La estructura primaria del PBS y del PBR debe ser idéntica.

Características de los estudios de seguridad, inclusive farmacovigilancia e inmunogenicidad

Sobre las características de seguridad, farmacovigilancia e inmunogenicidad, el decreto no detalla las características necesarias del PBS para concesión del registro y tampoco hay directrices que orienten en ese sentido.

La directriz de la OMS define que los datos de seguridad pre-licenciamiento deben ser obtenidos en un número suficiente de pacientes para caracterizar el perfil de seguridad del PBS. La comparación con el PBR debe incluir el tipo, la frecuencia y la gravedad de los



Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

eventos/reacciones adversas. Para los casos en que la eficacia similar es demostrada en estudios confirmatorios de farmacocinética/farmacodinamia, y los datos de seguridad relevantes para la población objetivo no puedan ser deducidos de esos estudios, los datos de seguridad en la población objetivo todavía serán necesarios.

Los datos de seguridad deben ser comparativos. Se espera que los datos de seguridad obtenidos a partir de los ensayos clínicos puedan, principalmente, detectar evento/reacciones adversas frecuentes y de corto plazo. Esos datos normalmente son suficientes para el pre-licenciamiento, pero en general es necesario un acompañamiento minucioso de la seguridad clínica del PBS en la fase de post-comercialización.

La inmunogenicidad de los productos biotecnológicos debe siempre ser investigada antes del licenciamiento. Inclusive si la eficacia y la seguridad entre un PBS y un PBR se hayan mostrado similares, la inmunogenicidad todavía puede ser diferente.

La respuesta inmune contra un biotecnológico es influenciada por muchos factores, tales como la naturaleza del principio activo, impurezas relacionadas al producto y al proceso, excipientes y estabilidad del producto, por vía de administración, régimen de dosis, y factores relacionados al paciente, a la enfermedad y la terapia⁷. Las consecuencias de la inmunogenicidad indeseada pueden variar considerablemente, desde clínicamente irrelevante hasta grave y potencialmente fatal.

Finalmente y posterior a la comercialización del PBS, los estudios de farmacovigilancia pueden ser requeridos en función de los datos presentados previos a la autorización y considerando el riesgo beneficio del PBS.

⁷ Committee for Medicinal Products for Human Use. *Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins*. Londres, European Medicine Evaluation Agency, 2007 (CHMP/BMWP/14327).



Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

CONCLUSIÓN

Los países de América Latina protagonizaron un crecimiento de sus economías, minimización de las desigualdades socioeconómicas de la población y estabilidad política en momentos de crisis económica del hemisferio Norte. El incremento en el acceso de la población Latinoamericana a los cuidados de salud es prioridad de las políticas públicas de estos países. El desafío de ofrecer asistencia a poblaciones más longevas, con gran carga de enfermedades crónico degenerativas, es mayor frente a la pesquisa y desarrollo de medicamentos de origen biológico que mejoran deshechos de morbi-mortalidad y calidad de vida, pero que tienen gran impacto presupuestario. Otro punto fundamental de esta discusión es la calidad de los productos, pues el camino fácil de aumentar acceso sin establecer criterios rígidos de calidad es preocupante, principalmente en el tópico de los medicamentos de origen biológico. Los daños a la salud pueden superar a los beneficios, caso las recomendaciones de la directriz de la OMS no sean adoptadas.

El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia se encuentra en momento decisivo de elaboración del decreto sobre regulación de los medicamentos de origen biotecnológico. La etapa de elaboración del “Manual de Evaluación de Solicitudes de Registro Sanitario para Medicamentos de Origen Biológico” puede contemplar las recomendaciones de la directriz OMS para asegurar la calidad y seguridad deseada.

La comunidad académica y los institutos de investigación en Salud Latinoamericanos pueden contribuir en este debate de búsqueda de equilibrio entre acceso, calidad y racionalización de costos para formuladores de políticas de salud de este continente.

Autor: Denizar Vianna Araujo

- **Associate Professor of Internal Medicine at the State University of Rio de Janeiro.**
- **Coordinator of ProVac Center of Excellence in Economic Evaluations and Decision Analysis from the Pan American Health Organization (PAHO).**
- **Member of the Brazilian Health Technology Assessment Network (REBRATS) from Science & Technology Department (DECIT) of the Brazilian Ministry of Health.**