



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“RETOS DE LA NORMALIZACIÓN DE BIOSIMILARES”

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

“INGENIERÍA QUÍMICA”

PRESENTA

“ALFREDO ALEXIS MENDOZA JIMÉNEZ”

México D.F. Noviembre 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE:

MARÍA LUISA GARCÍA PADILLA

VOCAL:

GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ

SECRETARIO:

MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS

1er. SUPLENTE:

RAÚL LUGO VILLEGAS

2º. SUPLENTE:

ZOILA NIETO VILLALOBOS

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química.

Edificio D, Departamento de educación continua.

Circuito Institutos, Ciudad Universitaria, CP. 04510

M. en F. María del Socorro Alpizar Ramos
Asesor

Alfredo Alexis Mendoza Jiménez
Sustentante

A MIS PADRES, QUIENES ME HAN DADO TODO, LES AGRADEZCO DE TODO CORAZÓN POR SU AMOR, CARIÑO Y COMPRENSIÓN.

ÍNDICE

	Página
1. OBJETIVO	1
2. INTRODUCCIÓN	1
3. EL MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS	2
4. MEDICAMENTOS GENÉRICOS	3
5. MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS	3
5.1 DEFINICIÓN DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS	5
5.2 ANÁLISIS COMPARATIVO	5
5.3 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS	6
6. INMUNOGENICIDAD	8
7. CONTROL DE CALIDAD Y CARACTERIZACIÓN	9
7.1 LA EXPERIENCIA DE LA UNIÓN EUROPEA	10
8 MARCO REGULATORIO	11
8.1 REGULACIÓN EN MÉXICO	11
8.1.2 LEGISLACIÓN NACIONAL ESPECÍFICA PARA BIOTECNOLÓGICOS	11
8.2 LA REGULACIÓN INTERNACIONAL	14
8.2.1 REGULACIÓN EN LA UNIÓN EUROPEA	15
8.2.1.1 LOS PRIMEROS BIOSIMILARES APROBADOS EN EUROPA	16
8.2 SITUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA	16
8.2.3 SITUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN OTROS PAÍSES	16
9. RETOS CON LOS PRODUCTOS BIOSIMILARES EN MÉXICO	17
10. CONCLUSIONES	18
11. REFERENCIAS	19

1. OBJETIVO

Analizar las principales características de los medicamentos denominados Biosimilares, comparar la legislación aplicable en México con la del resto del mundo y presentar las bases por las que no deben considerarse medicamentos genéricos.

2. INTRODUCCIÓN

La biotecnología farmacéutica ofrece enormes posibilidades para mejorar el cuidado de la salud y por ende la calidad de vida de las personas. Esta área del conocimiento representa sin duda, la mejor opción para la innovación de tecnología médica, pues los medicamentos obtenidos a través de procesos biotecnológicos tienen un gran impacto en el mercado actual. El vencimiento de las patentes de los primeros medicamentos biotecnológicos ha suscitado una segunda generación de medicamentos a los que se les han denominado Biosimilares, Biogénicos, Follow-on Biologics, etc.

Estos medicamentos Biosimilares están enfocados a cubrir la gran demanda por desarrollar medicamentos de menor precio y a pesar del interés por impulsar a los medicamentos Biosimilares, estos productos se ven afectados por una serie de factores que van mucho más allá de los costos.

El hecho de utilizar el término de medicamento Biosimilar se debe a que los procesos biológicos por los que se obtienen son difíciles de reproducir y a diferencia de los fármacos de síntesis química, los productos que se obtienen no son exactamente iguales.

Durante el proceso de fabricación de los medicamentos biotecnológicos intervienen infinidad de variables que condicionan la funcionalidad del medicamento, **la tecnología es el proceso y no el producto**. La dificultad de reproducir de manera idéntica el proceso de fabricación, impide obtener como resultado el mismo producto y que se tenga la garantía de que su eficacia y seguridad sean idénticas al medicamento original, por esto es muy importante que se haga un estricto análisis de riesgo-beneficio, antes de aprobar la comercialización de los medicamentos Biosimilares.

Para autorizar la comercialización de los medicamentos biosimilares es necesario demostrar su calidad, su eficacia y sobre todo su seguridad.

Es necesario contar con un marco regulatorio global bien definido que comprenda la evaluación, el registro y el seguimiento post-comercialización (farmacovigilancia), es indispensable que este marco legislativo garantice que a los medicamentos biológicos similares se les exija un alto nivel de seguridad para la protección de los pacientes, al igual que a los productos innovadores.

En los tres últimos años, las autoridades de la Unión Europea han establecido ya las primeras bases legales para este marco jurídico, lo que ha permitido la autorización en Europa del primer medicamento Biosimilar; la hormona del crecimiento somatropina^(1*).

3. EL MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

A partir de los años 70 la industria biotecnológica ha crecido a través de numerosos desarrollos tecnológicos para ser hoy, uno de los sectores industriales más robustos.

La FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado más de 150 productos biológicos, dando servicio a más de 325 millones de pacientes^(2*). Hay más de 300 medicamentos Biotecnológicos y vacunas en estudios clínicos, enfocándose al tratamiento de más de 200 enfermedades, incluyendo cáncer, Alzheimer, insuficiencia cardiaca, esclerosis múltiple, SIDA, diabetes y artritis reumatoide^(3*). Los medicamentos biotecnológicos representan más del 25% de los nuevos registros de medicamentos^(4*) a nivel mundial.

La industria biotecnológica farmacéutica representa uno de los sectores más exitosos y con mayor crecimiento de Estados Unidos, hace 10 años las ganancias de esta industria eran de aproximadamente \$8 billones de dólares, hoy en día las ganancias exceden los \$39 billones^(3*) de dólares, el crecimiento más grande fue durante 2005 cuando las ventas se incrementaron en un 17.2%^(5*).

Se estima que el crecimiento de los productos biotecnológicos de alta especialidad alcance los \$90 billones de dólares para el 2009^(6*).

De acuerdo con Medco Health Solutions, una de las compañías líderes en biotecnología obtuvo un crecimiento durante 2005 de 16.9%, contra el crecimiento promedio de 5.4% de las compañías farmacéuticas tradicionales^(7*). El valor de la biotecnología para el cuidado de la salud crece mucho más rápido que la economía.

Mientras que muchos productos ya no cuentan con protección de patente, se estima que durante los siguientes 5 años expirarán las patentes de otros productos, éstos con un valor en el mercado de más de \$10 billones de dólares^(8*).

El mercado de genéricos tradicionales representa 53% de las recetas emitidas en los Estados Unidos, pero sólo 12% de las ventas de medicamentos. En 2005 las ventas de la industria farmacéutica fueron de \$229.5 billones de dólares, comparado con las ventas de medicamentos genéricos por \$22.3 billones de dólares^(4*).

4. MEDICAMENTOS GENÉRICOS:

Definición: Especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopéicas iguales o comparables, que después de haber cumplido con las pruebas reglamentarias, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se identifica con su denominación genérica^(9*).

Composición del programa de Medicamentos Genéricos Intercambiables según datos de la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios):

Denominaciones genéricas	468
Medicamentos genéricos intercambiables	4631
Laboratorios participantes	147
Especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo GI (enero 2007)	770
Laboratorios terceros autorizados	25
Niveles de precio en comparación con el medicamento innovador	57 %

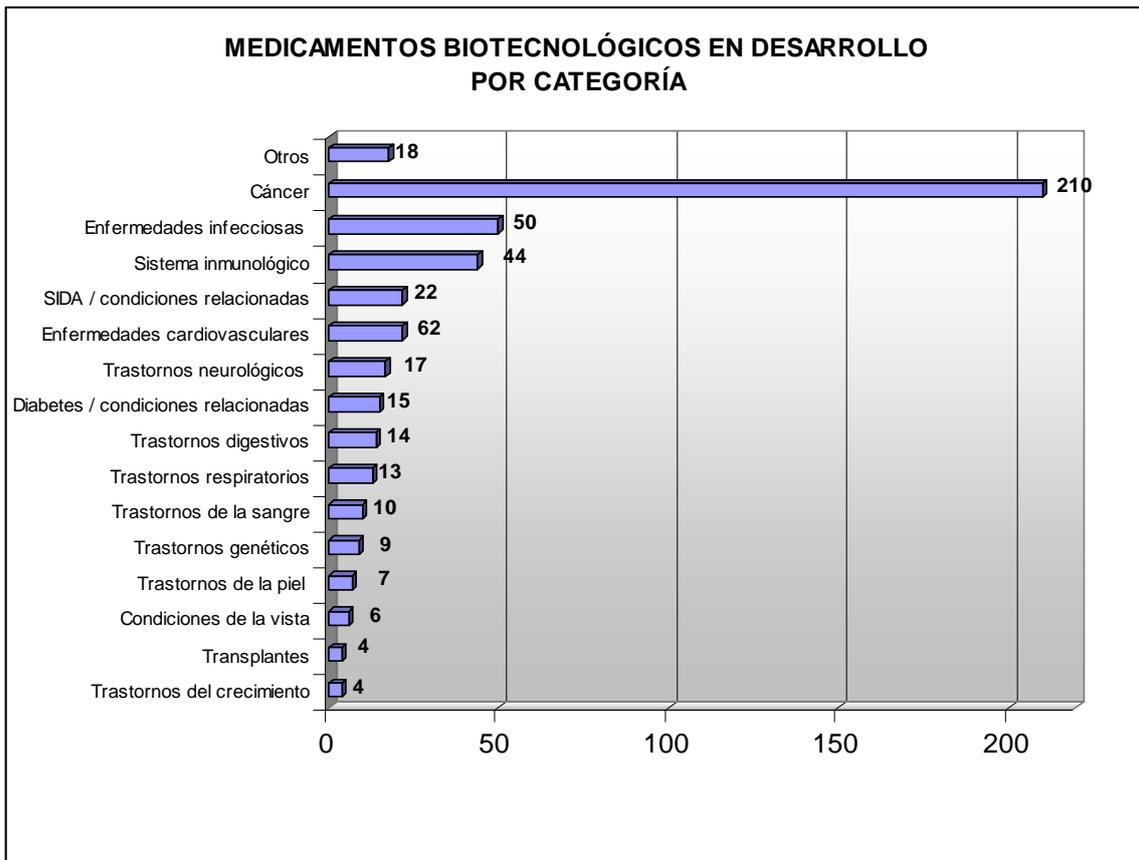
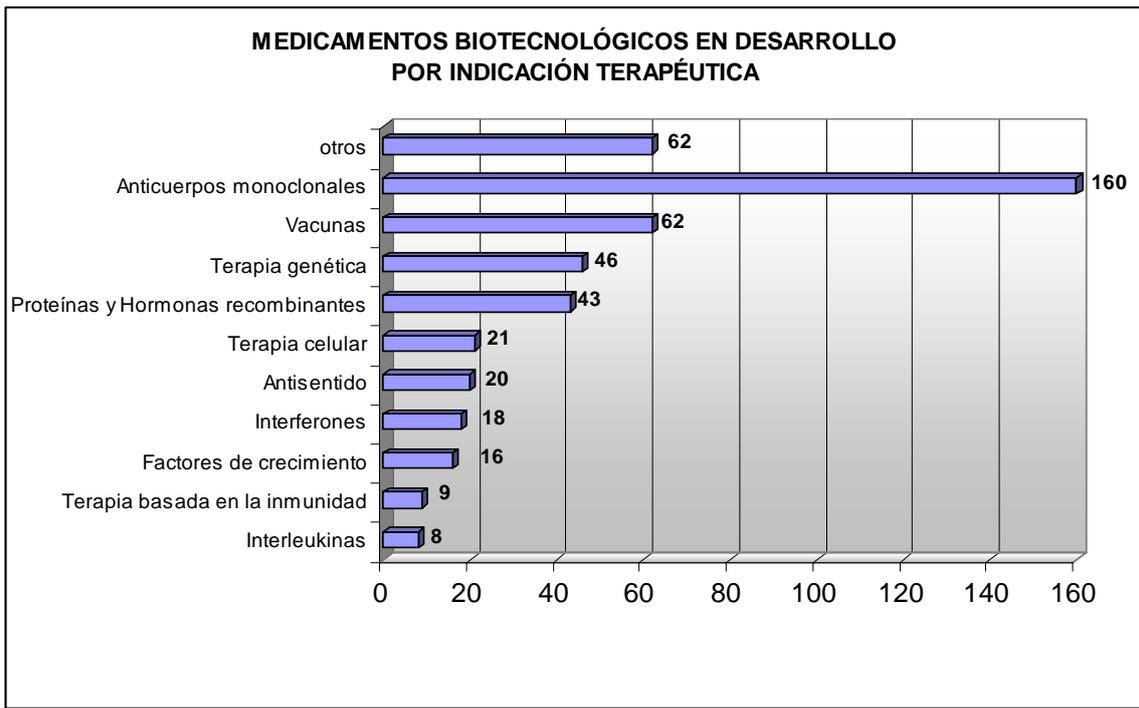
(10*)

5. MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS:

Los medicamentos biotecnológicos son producidos a través de organismos vivos, generalmente se trata de proteínas constituidas por largas cadenas de aminoácidos que forman una estructura muy compleja^(2*).

Millones de personas se han beneficiado con medicamentos y vacunas desarrolladas mediante biotecnología y un nuevo informe de la empresa Phrma reveló que existen 418 medicamentos de biotecnología en desarrollo para más de 100 enfermedades, estos medicamentos están siendo evaluados por la FDA (Food and Drug Administration). Actualmente se encuentran aprobados medicamentos que ofrecen tratamientos para prevenir ataques cardíacos, apoplejías, esclerosis múltiple, leucemia, hepatitis, artritis reumatoide, cáncer de mama, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, linfomas, cáncer renal, fibrosis quística, y muchas otras enfermedades.

A continuación se presentan los medicamentos biotecnológicos en desarrollo por indicación terapéutica y por categoría.



**Phrma, Informe de medicamentos en desarrollo, 2006

5.1 DEFINICIÓN DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS

De acuerdo con el artículo 282-bis de la Ley General de Salud:

“...se consideran productos biotecnológicos, aquellos alimentos, ingredientes, aditivos, materias primas, insumos para la salud, plaguicidas, sustancias tóxicas o peligrosas, y sus desechos, en cuyo proceso intervengan organismos vivos o parte de ellos, modificados por técnica tradicional o ingeniería genética.”

En el Reglamento de Insumos para la Salud, se le considera biofármaco a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas, que reúna condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento o ingrediente de un medicamento.

Asimismo, se entiende por biomedicamento 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 biofármacos y los biomedicamentos podrán ser:

I. Proteínas recombinantes: las proteínas producidas por cualquier ente biológico procarionte o eucarionte al que se le introduce, por técnicas de ingeniería genética, una secuencia de ácido desoxirribonucleico que las codifica;

II. Anticuerpos monoclonales: las inmunoglobulinas intactas producidas por hibridomas, inmunoconjugados, fragmentos de inmunoglobulinas y proteínas recombinantes derivadas de inmunoglobulinas;

III. Péptidos sintéticos: los péptidos constituidos por menos de cuarenta aminoácidos producidos por técnicas de biotecnología molecular;

IV. Ácidos nucleicos sintéticos o de plásmidos: los ácidos nucleicos obtenidos de plásmidos naturales o modificados por técnicas de ingeniería genética, y

V. Los demás que, en su caso, determine mediante acuerdo la Secretaría de Salud, conforme a los avances técnicos y científicos.

5.2 ANÁLISIS COMPARATIVO.

Las características más representativas de los principios activos resultado de síntesis química y de los de origen biológico son:

CARACTERÍSTICAS	Síntesis Química	Biotecnológicos
Tamaño en Daltons	Fluoxetina: 346 Da	Daclizumab: 144,000 Da
Estructura molecular	Sencilla	Compleja
Estabilidad de la molécula	Alta	Baja
Tipo de medio:	Inerte	Celular
Esterilidad	Fácilmente alcanzable	Complicada
nº ensayos necesarios para garantizar la calidad	40 - 50	250
Vías de administración posibles	Todas (oral, parenteral, tópica, etc.)	Parenteral

2*

COMPLEJIDAD

Masa molecular del principio activo de algunos medicamentos expresada en Daltons (unidad de masa molecular).

Síntesis Química			Biotecnológicos		
Marca	P. Activo	Daltons	Marca	P. Activo	Daltons
Glucophage®	Metformina	166 Da	Neupogen®	Filgrastim	18,800 Da
Vioxx®	Rofecoxib	314 Da	Pulmozyme®	Alfa-dornasa	37,000 Da
Prozac®	Fluoxetina	346 Da	Humatrope®	Somatropina	22,125 Da
Zantac®	Ranitidina	351 Da	Enbrel®	Etanercept	75,000 Da
Sporanox®	Itraconazol	533 Da	Factor VIII	---	264,000 Da

(2*)

5.3 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

Para fabricar productos biotecnológicos es necesario contar con la capacidad para producir consistentemente una proteína producto de organismos vivos que cumpla con las cualidades de calidad, que se asocian a un margen de seguridad y a un efecto terapéutico, según lo definido en estudios clínicos.

La fabricación de medicamentos biotecnológicos es un procedimiento altamente complejo que consta generalmente de las siguientes etapas^(2*):

- **Clonación a un vector de DNA.**
El DNA de interés es fragmentado para extraer un segmento relevante, este fragmento amplificado se introduce en un vector y es incubado bajo las condiciones necesarias,
- **Transferencia hacia el banco celular maestro.**
Una vez ligado el vector con el gen se transfiere a una célula o banco celular maestro para inducir la síntesis de la proteína deseada.
- **Fermentación a gran escala.**
En un biorreactor o fermentador se establece el banco celular de trabajo que se obtiene con alícuotas del banco celular maestro y un medio de cultivo único, que reúne las características necesarias para que la proteína crezca en el biorreactor. Los biorreactores se encuentran equipados con sistemas de aire, pH, agitadores, nutrientes y temperatura.
- **Cosecha y Purificación.**
Se realiza la recuperación de la proteína y la purificación, primero se retiran todos los insolubles por filtración, se aísla y se separa el producto deseado y se lleva a cabo una purificación de cualquier sustancia relacionada con el cultivo como virus, contaminantes, etc.
- **Estabilización, formulación y llenado.**
Se lleva la proteína a una forma estable y lista para su comercialización.

El proceso de fabricación es un factor determinante para el desarrollo de un medicamento biotecnológico, este proceso incluye el tipo y características del banco celular y todas las etapas durante la fermentación, purificación y llenado. Cualquier variación puede impactar al producto final, estos cambios pueden ir desde la neutralización de la actividad biológica o un incremento en la potencia de la proteína, cualquier caso puede resultar muy serio para la seguridad del paciente^(12*).

Dado que el proceso de fabricación es tan específico las compañías farmacéuticas han desarrollado sus propios estándares, pruebas y otros análisis para sus líneas celulares. La consistencia va ligada a un proceso de fabricación bien establecido, que cuente con evidencias de que se tienen los controles y pruebas de calidad adecuados.

En caso de los productos biológicos siempre habrá diferencias en los procesos de fabricación, aún cuando se fabrique el mismo producto.

Los productos Biosimilares son desarrollados independientemente después del vencimiento de la patente del producto innovador^(2°). La denominación de genérico se refiere a que sea idéntico al producto de referencia, esta comparación no puede ser establecida para los productos biotecnológicos.

En general, un estudio comparativo de un Biosimilar no puede ser realizado al nivel del proceso de manufactura ya que éste es propiedad de la compañía innovadora, por lo que sólo se pueden realizar pruebas usando el producto terminado.

Por lo anterior, los científicos están de acuerdo en que un estudio comparativo debe incluir todos los estudios pre-clínicos y clínicos, además de la comparación físico-química disponible del principio activo, para poder determinar las diferencias de calidad, eficacia y seguridad. La seguridad del paciente es la principal preocupación de los fabricantes de productos biológicos^(12°).

6. INMUNOGENICIDAD

Es la capacidad que presenta una molécula para generar una respuesta inmune en un organismo dado^(13*). También se define como la propiedad que permite a una sustancia inducir una respuesta inmune detectable^(14*) o la capacidad de inducir una respuesta inmune específica. Esta respuesta incluye la formación de anticuerpos y puede resultar en el desarrollo de inmunidad, hipersensibilidad o tolerancia.

Es sabido que proteínas externas son inmunogénicas en el hombre, la experiencia de la última década ha mostrado que aun las proteínas recombinantes humanas derivadas de una fuente no humana pueden ser inmunogénicas. Los estudios clínicos de los medicamentos biotecnológicos registrados, han demostrado que esta inmunogenicidad desarrollada por los pacientes tratados con medicamentos biotecnológicos varía en muy pocos casos.

Hay muchos factores que influyen en la inmunogenicidad y están relacionados directamente con las características físico-químicas de las proteínas. A continuación se muestran algunos factores que influyen en la inmunogenicidad de los medicamentos biotecnológicos:

- Variaciones en las secuencias de los aminoácidos.
- Variaciones en glicosilación
- Modificación de las cadenas de amino ácidos, estos cambios se pueden inducir durante la recuperación del producto y su purificación
- Cambios en la estructura tridimensional de la proteína, p.ej. por proteólisis, desnaturalización parcial, precipitación o adsorción en la superficie.
- Presencia de contaminantes o impurezas, p.ej. proteínas de la célula huésped, endotoxinas, etc.
- La Inmunogenicidad puede ser modificada con cualquier cambio químico de la proteína. La estructura de las proteínas es potencialmente influenciada por las condiciones del ambiente, la inmunogenicidad también se puede ver impactada por los aditivos utilizados en la formulación.
- La inmunogenicidad también se ve afectada por la vía de administración, la dosificación, la duración del tratamiento y hasta por el tipo de población.

Debido al impacto que tienen estos cambios en la eficacia y seguridad de los medicamentos biotecnológicos, la inmunogenicidad es un aspecto de preocupación y se ha puesto especial cuidado en la revisión de los estudios clínicos realizados para el registro de los medicamentos.

Estos estudios de inmunogenicidad han dado como resultado algunos efectos inmunes en los pacientes, como alergias, anafilaxis, enfermedad del suero, etc. Estas complicaciones pueden ser controladas con un buen monitoreo clínico y adaptación del tratamiento, sin embargo, en algunos casos los medicamentos han llevado a la neutralización de alguna proteína endógena humana. Esto puede provocar efectos fatales en los pacientes, un ejemplo es el repentino incremento en casos de aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) asociada directamente con pacientes tratados con una marca particular de eritropoyetina.

Los métodos analíticos actuales no pueden predecir la inmunogenicidad, hay variaciones que pueden ser pasadas por alto durante los análisis, sin embargo el sistema inmune humano puede detectar cualquier alteración en las proteínas. Estas diferencias se traducen en reacciones clínicas, que en su mayoría pueden ser benignas, pero se puede dar el caso de reacciones muy severas, es por eso que los estudios clínicos son decisivos para revelar la inmunogenicidad de los medicamentos. La inmunogenicidad sólo se puede determinar mediante estudios clínicos comparativos y no es válida la comparación con información histórica del producto innovador^(15*).

7. CONTROL DE CALIDAD Y CARACTERIZACIÓN:

La industria farmacéutica se ha caracterizado por ser muy exigente en cuanto al control de calidad de los medicamentos, estos controles están presentes en todo el proceso de fabricación desde las materias primas, pruebas de productos intermedios, liberación de producto terminado, acondicionamiento, transporte y almacenamiento. El número y tipo de controles en proceso, así como las etapas para la fabricación de productos biotecnológicos, es mucho mayor que para los medicamentos de síntesis química.

Métricas / Lote	Moléculas Pequeñas	Biotecnológicos
No. Expedientes / lote	< 10	> 250
Análisis	< 100	> 2,000
Pasos críticos	< 100	> 5,000
Datos de Proceso	< 4,000	> 60,000

Los sistemas de control de calidad para los medicamentos biotecnológicos son muy parecidos a los establecidos para los productos biológicos tradicionales, se establecen controles para mantener la esterilidad, la seguridad del producto en animales de experimentación, la potencia y los perfiles de impurezas.

Estos medicamentos requieren una detallada caracterización de las células de producción. La caracterización debe cubrir todas las etapas del proceso de fabricación:

- **Producción en la línea celular:** evidencias de la seguridad de los sustratos y consistencia genética
- **Proceso:** Caracterización y validación de todas las etapas
- **Ensayos:** Para el análisis del producto y de las impurezas relacionadas con el banco celular así como posibles contaminantes derivados del almacenamiento.

Una de las etapas cruciales es el proceso de recuperación y purificación, estos se llevan a cabo mediante métodos de separación cromatográfica, como cromatografía de enfoque isoeléctrico, interacción hidrofóbica, transferencia de carga, exclusión (por tamaño), intercambio iónico y de afinidad.

Los procesos de recuperación deben ser diseñados para purificar el producto, ya que los medicamentos biotecnológicos contienen ciertas impurezas muy características como trazas de DNA, factores de crecimiento, proteínas residuales de la célula huésped, endotoxinas y proteínas residuales del medio de cultivo.

Impurezas potenciales y contaminantes de los medicamentos biotecnológicos:

Impurezas	Método de detección
Endotoxinas	Prueba de endotoxina bacteriana. Prueba de pirógenos.
Proteína de la célula huésped	SDS-PAGE ^(a) - inmunoensayos
Otras impurezas de proteínas	SDS-PAGE, HPLC ^(b) , inmunoensayos
DNA	Hibridación del DNA, espectrofotometría UV, enlace de proteínas
Proteínas mutantes	Mapeo peptídico HPLC, IEF ^(c) , MS ^(d)
Formilmetionina	Mapeo de péptidos HPLC, MS
Metioninas oxidadas	Mapeo de péptidos, análisis de aminoácidos, HPLC, análisis de degradación de Edman, MS
Ruptura proteolítica	IEF, SDS-PAGE, análisis de degradación de Edman.
Agregado de proteínas	SDS-PAGE, HPSEC ^(e)
Desamidación	IEF, HPLC, MS, análisis de degradación de Edman

Contaminantes	Método de detección
Microbianos (bacterias, hongos y levaduras)	Prueba de límite microbiano, prueba de esterilidad.
Virus (endógenos o adventicios)	Método modificado 21 CFR ^(f) , DNAF ^(g) CEP ^(h) y HAD ⁽ⁱ⁾ (solo virus exógenos) actividad de la transcriptasa reversa, MAP ^(j)

- (a) Dodecil sulfato de sodio – electroforesis en gel de poliacrilamida
- (b) Cromatografía líquida de alta resolución
- (c) Enfoque isoeléctrico
- (d) Espectroscopía de masas
- (e) Cromatografía de exclusión de tamaño de alta resolución
- (f) Guías del Código Federal de regulaciones, título 21
- (g) Enlace DNA-fluorocromo
- (h) Efecto citopático
- (i) Hemadsorción
- (j) Producción de anticuerpos de ratón

La regulación a nivel mundial es muy exigente en cuanto a las pruebas que deben realizarse para asegurar que un medicamento cumpla con los requerimientos de seguridad, eficacia y con todas las características de pureza y calidad. Algunas de las pruebas analíticas son las siguientes:

Empaque	Uniformidad de dosis por unidad
Estabilidad	pH
Identidad	Contenido de una sola cadena
Mapeo de péptidos	Porcentaje de monómeros
Endotoxinas bacterianas	Pirógenos
Pureza cromatográfica	Proteínas totales
Contenido de proteínas	Proteínas de la célula huésped
Potencia biológica	Enfoque isoeléctrico
Constitución de la solución	Hermeticidad
Esterilidad	

7.1 LA EXPERIENCIA DE LA UNIÓN EUROPEA

Recientemente, la EMEA (European Medicines Agency) ha publicado “*guías*” para demostrar la comparabilidad biofísica y clínica de los productos Biosimilares contra los productos que se comercializan actualmente en el mercado. La EMEA indica claramente que la justificación de cualquier cambio en estructura biofísica debe estar soportada con experiencia clínica^(16*).

8. MARCO REGULATORIO

8.1 REGULACIÓN EN MÉXICO

En México hay una Ley, Normas y Reglamentos que regulan la fabricación y comercialización de medicamentos:

- Ley General de Salud
- Reglamento de Insumos para la Salud
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad
- Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación
- Normas Oficiales Mexicanas
 - NOM-059 Buenas prácticas de fabricación
 - NOM-073 Estabilidad de fármacos y medicamentos
 - NOM-164 Buenas prácticas de fabricación de fármacos
 - NOM-177 Pruebas de Intercambiabilidad para GI
 - NOM-220 Farmacovigilancia

8.1.1 LEGISLACIÓN NACIONAL ESPECÍFICA PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS.

LEY GENERAL DE SALUD

Título Quinto: Investigación para la salud

art. 98

En las instituciones de salud, bajo la responsabilidad de los directores o titulares respectivos y de conformidad con las disposiciones aplicables, se constituirán: una comisión de investigación; una comisión de ética, en el caso de que se realicen investigaciones en seres humanos; y una comisión de bioseguridad, encargada de regular el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética. El Consejo de Salubridad General emitirá las disposiciones complementarias sobre áreas o modalidades de la investigación en las que considere que es necesario.

Capítulo XII bis: Productos Biotecnológicos

art. 282 bis

Para los efectos de esta Ley, se consideran productos biotecnológicos, aquellos alimentos, ingredientes, aditivos, materias primas, insumos para la salud, plaguicidas, sustancias tóxicas o peligrosas, y sus desechos, en cuyo proceso intervengan organismos vivos o parte de ellos, modificados por técnica tradicional o ingeniería genética.

art. 282 bis-1

Se deberá notificar a la Secretaría de Salud, de todos aquellos productos biotecnológicos, o de los derivados de éstos, que se destinen al uso o consumo humano.

art. 282 bis-2

Las disposiciones y especificaciones relacionadas con el proceso, características y etiquetas de los productos objeto de este capítulo, se establecerán en las normas oficiales mexicanas correspondientes.

REGLAMENTO DE CONTROL SANITARIO DE PRODUCTOS Y SERVICIOS

Título Decimotavo: Productos biotecnológicos

art. 164

Los productos biotecnológicos que quedan sujetos al control sanitario de este Reglamento son los alimentos, ingredientes, aditivos o materias primas para uso o consumo humano, de forma directa o indirecta, que deriven de o en su proceso intervengan, organismos o parte de ellos y que hayan sufrido cualquier manipulación genética. Se entiende por manipulación genética la transferencia y recombinación intencional de información genética específica de un organismo a otro, que para ello utilice fusión o hibridación de células que naturalmente no ocurre, introducción directa o indirecta del material hereditable y cualquier otra técnica que, para los mismos fines, pudiera aplicarse en el futuro.

art. 165

Los responsables del proceso de los productos a que se refiere el artículo anterior deberán presentar ante la Secretaría la información técnica de los resultados de estudios que sustenten su inocuidad y estabilidad. La comercialización de dichos productos estará sujeta a la evaluación que se haga de la información solicitada y, cuando proceda, también a los resultados del muestreo que realice la Secretaría.

art. 166

Las etiquetas de los productos a que se refiere este Título deberán contener información respecto de sus características y del riesgo que éstos representen para la salud, conforme a lo que disponga y especifique la Secretaría para el caso.

art. 167

En las Normas se establecerán, según corresponda, los lineamientos o especificaciones sanitarias sobre las actividades, establecimientos, productos y servicios relativos a este Título.

REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD

Capítulo VIII: Productos biotecnológicos

art. 81

Para efectos del presente Reglamento son productos biotecnológicos los biofármacos y los biomedicamentos. Se considera biofármaco toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas, que reúna condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento o ingrediente de un medicamento.

Asimismo, se entiende por biomedicamento 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 biofármacos y los biomedicamentos podrán ser:

I. Proteínas recombinantes: las proteínas producidas por cualquier ente biológico procarionte o eucarionte al que se le introduce, por técnicas de ingeniería genética, una secuencia de ácido desoxirribonucleico que las codifica;

II. Anticuerpos monoclonales: las inmunoglobulinas intactas producidas por hibridomas, inmunocombinados, fragmentos de inmunoglobulinas y proteínas recombinantes derivadas de inmunoglobulinas;

III. Péptidos sintéticos: los péptidos constituidos por menos de cuarenta aminoácidos producidos por técnicas de biotecnología molecular;

IV. Ácidos nucleicos sintéticos o de plásmidos: los ácidos nucleicos obtenidos de plásmidos naturales o modificados por técnicas de ingeniería genética, y

V. Los demás que, en su caso, determine mediante acuerdo la Secretaría, conforme a los avances técnicos y científicos.

REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE PUBLICIDAD

Título Décimo: Publicidad de productos biotecnológicos

art. 70

La publicidad de los productos biotecnológicos no podrá:

- I. Atribuir a los productos propiedades distintas a aquéllas con las cuales fueron evaluados técnicamente por la Secretaría;
- II. Presentarlos como indispensables para la vida humana; y
- III. Emplear calificativos que los presenten como superiores a los productos convencionales o a los productos similares no obtenidos biotecnológicamente.

art. 71

La Secretaría mediante acuerdo determinará, en su caso, la información y las leyendas precautorias o de advertencia que deberá incluir la publicidad de los productos a que se refiere el presente Capítulo.

REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD

Título Cuarto: De la bioseguridad de las investigaciones

art. 85

Para los efectos de este Reglamento, se entenderá por ácidos nucleicos recombinantes a las nuevas combinaciones de material genético obtenidas fuera de una célula vigente, por medio de la inserción de segmentos naturales o sintéticos de ácido desoxirribonucleico en un virus, plásmido bacteriano u otras moléculas de ácido desoxirribonucleico, que sirven como sistema vector, para permitir su incorporación en una célula huésped, en la que no se encuentran en forma natural, pero en la que serán capaces de replicarse. Igualmente quedan comprendidas las moléculas de ácido desoxirribonucleico que resultan de dicha replicación.

art. 86

Las investigaciones con ácidos nucleicos recombinados deberán diseñarse en tal forma que se logre el máximo nivel de contención biológica, seleccionando los sistemas de huésped y vector idóneos que disminuyan la probabilidad de diseminación fuera del laboratorio de las moléculas recombinantes, tomando en cuenta el origen del material genético y las normas técnicas que emita la Secretaría.

art. 87

El investigador principal, de acuerdo con su superior jerárquico, con la Comisión de Bioseguridad y con el titular de la institución de salud, determinará, conforme a las normas técnicas emitidas por la Secretaría, el tipo de laboratorio de microbiología en el que habrán de realizar los experimentos a que se refiere este Capítulo, tomando en cuenta el origen del material genético que se pretenda replicar.

art. 88

Se requiere la autorización de la Secretaría para iniciar los siguientes tipos de experimentación:

- I. Formación de ácido desoxirribonucleico recombinante derivado de los microorganismos patógenos que queden clasificados en los grupos de riesgo III y IV a que se refiere el artículo 79 de este Reglamento, así como la formación de material genético recombinante derivado de las células que son infectadas por tales agentes, independientemente del sistema de huésped y vector que se use,
- II. Construcción intencional de ácidos nucleicos recombinantes para inducir la biosíntesis de toxinas potentes para los vertebrados;
- III. Liberación intencional al ambiente de cualquier microorganismo que porte ácidos nucleicos recombinantes;
- IV. Transferencia de resistencia a los antibióticos a microorganismos que no la adquieren en la naturaleza, si tal transferencia pudiera afectar negativamente el empleo del antibiótico en medicina humana, y

V. Experimentos con microorganismos con ácidos nucleicos recombinantes en cultivos mayores de 10 litros, debido a que su contención física y biológica es más difícil, a menos que las moléculas recombinadas se hayan caracterizado rigurosamente y se demuestre la ausencia de genes peligrosos en ellas. Quedan excluidos aquellos procesos de carácter industrial y agropecuario no relacionados directa y específicamente con las actividades establecidas en el artículo 3o. del presente Reglamento.

8.2 LA REGULACIÓN INTERNACIONAL.

REFERENCIAS INTERNACIONALES:

A nivel mundial existe una gran cantidad de documentos que hacen referencia a los medicamentos biotecnológicos, a continuación se enlistan los más relevantes:

EUROPEAN MEDICINES AGENCY		
EMA 42832:	Medicamentos Biosimilares que contienen proteínas derivadas por biotecnología como principio activo.	2006
EMA 94528:	Somatropina	2006
EMA 49348:	Guía sobre aspectos de calidad que deben considerarse para el desarrollo de medicamentos biosimilares.	2006
EMA 246511:	Guía sobre inmunogenicidad, análisis de proteínas terapéuticas	2006
EMA 3097/02	Guía sobre comparabilidad de medicamentos que contienen proteínas derivadas por biotecnología como principio activo. Aspectos clínicos y no-clínicos	2003
EMA 3207/00	Guía sobre comparabilidad en medicamentos que contienen proteínas derivadas por Biotecnología como principio activo. Aspectos de calidad.	2003

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION		
ICH Q5A:	Evaluación de seguridad viral de productos biotecnológicos derivados de líneas celulares de origen humano o animal.	1997
ICH Q5B:	Análisis de la construcción de expresión en líneas celulares usadas para la producción de productos proteicos derivados de R-DNA	1996
ICH Q5C:	Calidad de productos biotecnológicos	1996
ICH Q5D:	Derivación y caracterización de sustratos celulares empleados para la producción de productos biotecnológicos	1998
ICH Q5E:	Comparabilidad de productos biotecnológicos sujetos a cambios en su proceso de manufactura	2005
ICH Q6B:	Especificaciones: procedimientos analíticos y criterios de aceptación para productos biotecnológicos	1999
ICH S6:	Evaluación preclínica de seguridad de productos farmacéuticos obtenidos por biotecnología	1997

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION		
7345.848	Inspección de medicamentos biológicos	2004

8.2.1 REGULACIÓN EN LA UNIÓN EUROPEA

La Unión Europea es la región con mayor experiencia con los productos biotecnológicos y actualmente cuenta con una regulación definida para el registro de medicamentos Biosimilares. En esta región se implementaron guías de referencia desde diciembre de 2003 y una legislación publicada en septiembre del 2005 que entró en vigor a partir de junio 2006^(16*).

Directiva 2004/27/CE (modifica a 2001/83/CE) ^(17*):

Artículo 10, párrafo 4:

Cuando un medicamento biológico que sea similar a un medicamento 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.

Anexo I:

- La información que se proveerá no será limitada a los módulos 1, 2 y 3 (Información farmacéutica, química y biológica), adicionalmente con datos de bioequivalencia y biodisponibilidad. El tipo y la cantidad de datos clínicos adicionales (es decir información toxicológica, no-clínica y clínica apropiada) serán determinados caso por caso de acuerdo con pautas científicas relevantes.
- Debido a la diversidad de medicamentos biológicos, la necesidad de los estudios identificados previstos en los módulos 4 y 5 (información clínica y no-clínica) serán requeridos por la autoridad competente, considerando la característica específica de cada medicamento.
- Los principios generales que se aplicarán se referirán a las Guías publicadas por la Agencia tomando en consideración las características del medicamento en cuestión. En caso de que el medicamento original autorizado tenga más de una indicación, la eficacia y seguridad del medicamento similar solicitado tiene que ser justificada o en caso de ser necesario, ser demostrada por separado para cada uno de las indicaciones declaradas.

8.2.1.1 LOS PRIMEROS BIOSIMILARES APROBADOS EN EUROPA^(18*):

Producto	Compañía	Sometimiento	Dictamen
Omnitrope (somatropina)	Sandoz	1 Julio 2004	Aprobado 12 Abril 2006
Valtropin (somatropina)	Biopartners	3 Junio 2004	Aprobado 24 Abril 2006
Alpheon (interferon alfa-2a)	Biopartners	21 Junio 2004	*Negativa 29 Junio 2006

* Existen cuestionamientos referidos a la comparación de su eficacia y seguridad^(19*).

8.2.2 SITUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA

La FDA está tomando acciones en conjunto con la industria y la academia para definir un proceso para la aprobación de los Biosimilares.

Hoy en día existen dos caminos para la evaluación y autorización del registro de medicamentos genéricos:

- Abbreviated New Drug Application (ANDA) section 505(j)
Requiere estudios de bioequivalencia, como resultado se obtiene un producto intercambiable con el producto innovador.
- Abbreviated New Drug Application (ANDA) section 505(b)(2)
No requiere estudios de bioequivalencia, se obtiene un producto similar pero no intercambiable.

Se estima que se publicará un procedimiento definido aplicable a medicamentos Biosimilares a finales de 2007.

Antes de la aprobación de Omnitrope (somatropina), en septiembre de 2005 Sandoz demandó a la FDA por no tomar acción sobre la solicitud de registro, la FDA argumentaba que había cuestiones científicas y legales por resolver. En abril de 2006, la corte de distrito de EUA pidió a la FDA tomar acción sobre el tema. En mayo de 2006 la FDA finalmente aprobó el registro a pesar de que se ha indicado que la aprobación de Omnitrope no marca ningún nuevo precedente para el registro de medicamentos Biosimilares.^(21*)

8.2.3 SITUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN OTROS PAÍSES

Hay muchos otros países que consideran un esquema para estos productos, la mayoría siguen el ejemplo de la Unión Europea, como por ejemplo Suiza y Australia. En Canadá no habrá un esquema diferente para los Biosimilares, los requisitos serán los mismos que para un producto innovador.

China tiene una disposición para el registro de estos medicamentos desde 2005, en la que se requiere un programa de estudios clínicos para el registro y comercialización.

En Latinoamérica la mayoría de los países están conscientes de la problemática y la necesidad de plantear un marco regulatorio específico para los medicamentos Biosimilares. Se han creado a diferentes niveles, grupos de trabajo, asociaciones de compañías farmacéuticas y de pacientes, instancias gubernamentales, etc.

Brasil y Venezuela ya cuentan con un procedimiento formal para el registro y comercialización de Biosimilares. Ambos países tienen un reglamento para el registro de medicamentos genéricos en el que se excluye a los medicamentos biológicos y desarrollaron un procedimiento específico para el registro de dichos medicamentos.

9. RETOS CON LOS PRODUCTOS BIOSIMILARES EN MÉXICO

La comercialización de productos Biotecnológicos crece a un ritmo muy acelerado y México necesita contar con las bases necesarias para competir con el resto del mundo. Al parecer la tecnología ha rebasado a la legislación, hay que tomar en cuenta muchos factores para poder implementar la regulación de los productos Biotecnológicos.

Es necesario un marco regulatorio global y transparente para la evaluación y autorización para comercialización de los productos biotecnológicos, existen referencias y experiencia en otros países para marcar el camino a seguir. No debe autorizarse el registro de nuevos medicamentos biotecnológicos sin evidencia de su eficacia y su seguridad por medio de estudios clínicos.

Se debe exigir a las compañías comercializadoras de productos Biosimilares un plan de gestión de riesgos incluyendo un buen seguimiento post comercialización y un buen plan de farmacovigilancia.

La amplitud y diseño de los estudios clínicos debe estudiarse caso por caso y deben de considerarse estudios comparables. Es indispensable presentar pruebas de inmunogenicidad y un seguimiento estricto de farmacovigilancia durante todo el estudio clínico.

Es muy importante mantener un buen seguimiento post-comercialización y debe haber una correcta diferenciación, para lograr esto se requiere que los medicamentos Biosimilares estén correctamente identificados con su propia marca comercial y un INN (International Nonproprietary Name) particular. Ya que se trata de un medicamento alternativo y no de una posible sustitución, la comercialización y utilización de Biosimilares no debe aceptar la práctica de sustitución que actualmente se realiza con los medicamentos genéricos. Si cada producto tiene un INN particular se evitará la sustitución de medicamentos por parte del paciente y por el personal que atiende en la farmacia, además de que contará con datos de seguridad específicos y un seguimiento de farmacovigilancia independiente, que proporcionarán mayor información al médico para tomar decisiones más informadas.

10. CONCLUSIONES:

Los medicamentos biotecnológicos son productos sumamente complejos en comparación con los fabricados con principios activos obtenidos por síntesis química y no pueden ser caracterizados completamente por métodos analíticos, al igual que las moléculas pequeñas.

Un medicamento Biotecnológico no entra en la categoría de medicamentos genéricos ya que un Biosimilar no puede ser terminantemente idéntico al producto innovador. Las especificaciones están relacionadas tanto al proceso de manufactura como a los métodos analíticos utilizados para su evaluación, por lo que dos proteínas con diferentes métodos de manufactura no pueden tener las mismas especificaciones, no es aplicable una comparación con los productos hechos por procesos independientemente desarrollados. Los productos comercializados no son adecuados para establecer evidencias comparativas de calidad.

Clínicamente no es predecible el impacto causado por las pequeñas diferencias en la estructura del medicamento, estas variaciones se pueden ver reflejadas en las conclusiones de cualquier investigación clínica y dar como resultado deficiencias en la eficacia y la seguridad.

Se considera que con los avances tecnológicos se podría llegar a demostrar la similitud entre dos medicamentos biotecnológicos, pero por el contrario, conforme avanza la tecnología y se cuenta con metodologías analíticas más avanzadas, se ha llegado a la conclusión de que es imposible crear una copia idéntica de un medicamento biotecnológico original. “Entre más cerca veamos, más diferencias encontraremos”.

Un medicamento biotecnológico no puede ser genérico, para su registro y comercialización se deben presentar estudios clínicos para comprobar su eficacia y seguridad.

11. REFERENCIAS:

- (1*) First biosimilar drug gets EU market authorisation
<http://www.euractiv.com/en/health/biosimilar-drug-gets-eu-market-authorisation/article-154524> (enero 2007)
- (2*) Biological and Biosimilar Medicines
<http://www.europabio.org/documents/FS-Biosimilar.pdf> (enero 2007)
- (3*) Biotechnology industry facts.
<http://www.bio.org/speeches/pubs/er/statistics.asp> (enero 2007)
- (4*) What are biopharmaceuticals?
http://www.ebe-biopharma.org/index.php?option=com_content&task=view&id=26&Itemid=102&lang=en (enero 2007)
- (5*) About Generics, statistics
<http://www.gphaonline.org/Content/NavigationMenu/AboutGenerics/Statistics/default.htm> (enero 2007)
- (6*) The generic maze
<http://www.senate.gov/Senate404.html> (enero 2007)
- (7*) Medco Drug Trend report
http://www.medco.com/art/pdf/Drug_Trend_2005.pdf (enero 2007)
- (8*) Opening a path for biotech generics
<http://www.philly.com/mlb/philly/business/15551714.htm> (enero 2007)
- (9*) Medicamento Genérico Intercambiable
http://www.cofepris.gob.mx/pyp/qi/qi_glos.htm (enero 2007)
- (10*) Genéricos Intercambiables en gráficas
http://www.cofepris.gob.mx/pyp/qi/qi_graf.htm (enero 2007)
- (11*) Biological / Biotechnological generics cannot exist
http://www.vfa.de/vfa-bio_en/vb_press/vb_positionen_en/biosimilars.html
- (12*) POSITION ON BIOSIMILAR MEDICINAL PRODUCTS
http://www.europabio.org/articles/article_239_EN.doc (enero 2007)
- (13*) Anticuerpos y su producción
<http://www.ub.es/biocel/wbc/tecnicas/anticuerpos.htm> (enero 2007)
- (14*) Inmunogenicidad
<http://www.definicion.org/inmunogenicidad> (enero 2007)
- (15*) Factores que contribuyen a la inmunogenicidad
http://www.azprensa.com/informes_ext.php?idreg=406&AZPRENSA=82c3c3c304147c210b90ba3e6b5833a2&secc=3
- (16*) New Guidelines For Development And Approval Of Biosimilars
www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=34846 (enero 2007)

- (17*) Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo
<http://www.ub.es/legmh/disposici/direc27.htm> (enero 2007)
- (18*) Biosimilars: Regulatory pathways and debated issues
http://www.crowell.com/pdf/Biosimilars_Regulatory-Pathways.pdf (enero 2007)
- (19*) BioPartners' biosimilar drug knocked back in Europe
<http://www.drugresearcher.com/news/ng.asp?id=68818-biopartners-emea-biosimilar-biologic-drugs-interferon> (enero 2007)
- (20*) Abbreviated Approval of Generic Biologics
<http://www.genengnews.com/articles/chitem.aspx?aid=1936> (enero 2007)
- (21*) Rise of the Biogenerics?
<http://www.contractpharma.com/articles/2006/04/bio-news-views> (enero 2007)
- (22*) SPRINGHAM D. G.; Biotechnology: the science and the business, Ed. Harwood Academic Publishers, 1999
- (23*) BAINS W; Biotechnology from A to Z ,Oxford University Press, 2004
- (24*) BROWN , C.M.; Introducción a la biotecnología, Ed. Acribia España,1989
- (25*) MONKOLSKUK S.; Biotechnology and environmental science, Molecular aproaches, Plenum Press NY & London, 1992
- (26*) SCRAGG ALAN; Biotecnología para ingenieros, Ed. Limusa México D.F.,1996
- (27*) Food and Drug Administration
www.fda.com; Maryland, Estados Unidos, (2007)
- (28*) European Medicines Agency
www.emea.com; Londres, Inglaterra, (2007)
- (29*) Europa Bio
www.europabio.org; Bruselas, Bélgica, (2007)
- (30*) Díaz, S. C., Tesis: Revisión Bibliográfica del control de calidad de fármacos y medicamentos derivados de la biotecnología. UNAM, México D.F., 2002.
- (31*) Comisión Federal para la protección contra Riesgos Sanitarios
www.cofepris.gob.mx; Distrito Federal, México, (2007)
- (32*) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Octava edición, México D.F., (2004). www.feum.gob.mx;
- (33*) United States Pharmacopeia, USP30-NF25
<http://www.uspnf.com/uspnf/login>; (2007)
- (34*) International Conference on Harmonisation
www.ich.org; Geneva, Suiza, (2007).
- (34*) International Nonproprietary Names
<http://www.who.int/medicines/services/inn/en/>; Geneva, Suiza, (2007).