



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**AVANCES EN LA REGULACIÓN NACIONAL E INTERNACIONAL
DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS NO
INNOVADORES**

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA

***QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO***

PRESENTA:

FERNANDO GARIBAY RODRÍGUEZ



MÉXICO, D.F.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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: INÉS FUENTES NORIEGA

VOCAL: KENNETH RUBIO CARRASCO

SECRETARIO: ROBERTO CARLOS CAÑAS ALONSO

1er. SUPLENTE: EDUARDO MORALES VILLAVICENCIO

2° SUPLENTE: JORGE RAFAEL MARTINEZ PENICHE

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

ASESOR DEL TEMA: ROBERTO CARLOS CAÑAS ALONSO

SUSTENTANTE: FERNANDO GARIBAY RODRÍGUEZ

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres, por haberme dado la oportunidad, la confianza y el apoyo de lograr este hermoso sueño. Porque a pesar de todo, siguieron creyendo en mí. Gracias. Les estoy infinitamente agradecido.

A mi madre, por ser tan fuerte ante los presagios más dolorosos de la vida. Por su fortaleza para continuar el camino ante grandes pérdidas familiares. Mami: te amo. Gracias por estar a mi lado.

A mi padre, que ya no está con nosotros y que siempre nos dio su buen ejemplo a la familia. Papi, cuanto lamento que no hayas podido acompañarme en este momento tan especial para mí, siempre te llevaré en mi memoria y, sobre todo, en mi corazón.

A mis hermanos, espero sigamos unidos por mucho tiempo sin importar las diferencias que puedan surgir entre nosotros.

A mis amigos con los que compartí esta preciosa y maravillosa etapa de mi vida, quizá la más hermosa. A los amigos que conocí fuera de las actividades escolares. Los tengo presentes a todos. A los que compartí tiempo de mi vida dentro y fuera de la universidad. Gracias por estar ahí.

A mis profesores con los que pude tener una relación más allá de profesor-alumno. Gracias por contribuir en mi formación académica.

A mi tutor, por su apoyo para la terminación de este trabajo escrito. Al jurado, por permitirme dar desenlace a esto que apenas comienzo.

A la vida, por atreverse a retarme.

“La verdadera locura quizá no sea otra cosa que la sabiduría misma, que cansada de descubrir las vergüenzas del mundo, ha tomado la inteligente resolución de volverse loca” Enrique Heine.

1. ÍNDICE.

1. ÍNDICE.....	1
2. RESUMEN.....	2
3. ANTECEDENTES.....	4
3.1 La biotecnología y los biofármacos.....	12
3.2 El problema de la biosimilitud [3] y [4].....	16
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
5. OBJETIVOS DEL PROYECTO.....	20
6. RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	21
6.1 La situación regulatoria de los biotecnológicos y biosimilares en México.....	21
6.1.1 Consideraciones básicas [4] y [5].....	21
6.1.2 Reglamento de Insumos para la Salud [6].....	22
6.1.2.1 Productos Biotecnológicos.....	22
6.1.2.2 Registros.....	23
6.1.3 Ley General de Salud [7].....	24
6.1.3.1 Medicamentos.....	24
6.1.3.2 Exposición de motivos en la adición del artículo 222 bis.....	26
6.1.4 Discusión de la legislación mexicana en materia de Medicamentos Biotecnológicos Innovadores y Medicamentos Biotecnológicos No Innovadores.....	32
6.2 Marco Regulatorio en Latinoamérica [8].....	32
6.3 Marco Regulatorio en los Estados Unidos de América.....	34
6.4 Marco Regulatorio en la Unión Europea [9], [10], [11], [12], [13], [14] y [15].....	38
7. CONCLUSIONES.....	43
8. REFERENCIAS.....	44

2. RESUMEN.

La principal estrategia para disminuir el gasto de la medicación ha sido la introducción de medicamentos genéricos en el mercado. Debido a la importancia de los genéricos en los cuidados de la salud es imperativo que la calidad farmacéutica y los estudios in vivo de genéricos sean evaluados confiablemente. Los estudios de Bioequivalencia tienen como objetivo determinar la equivalencia terapéutica entre dos medicamentos, de tal forma de establecer la seguridad y eficacia.

El desarrollo de la biotecnología ha abierto nuevas y prometedoras puertas en la medicina, permitiendo la obtención de tratamientos eficaces y seguros para numerosas enfermedades graves. La complejidad del proceso de manufactura de los biofármacos convierte a la molécula final en un producto totalmente dependiente de cada una de las etapas del proceso de fabricación, de manera que pequeños cambios podrían ocasionar alteraciones clínicamente significativas en términos de seguridad y eficacia del producto final. Este proceso determina que el producto resultante sea único, es decir, imposible de reproducir si no se replican exactamente las mismas etapas, variables y tiempos probados y validados. Otra de las peculiaridades de estos medicamentos es el riesgo del desencadenamiento de una respuesta inmunitaria o inmunogenicidad, y es que al tratarse de moléculas biológicamente activas, "proteínas extrañas", derivadas de células vivas, tanto ellas como otras relacionadas que se generan en el proceso o aparecen como producto de degradación tienen el potencial de activar la respuesta inmunitaria y de desarrollar inmunogenicidad, con las posibles consecuencias clínicas que se pueden derivar de este hecho.

Por todos estos motivos, en el caso de los medicamentos biotecnológicos, no es suficiente una demostración de bioequivalencia de la manera convencional que compruebe que son estadísticamente iguales al producto original, sino también estudios específicos de seguridad, eficacia y calidad.

La comunidad internacional enfatiza la necesidad de adoptar normativas apropiadas para la regulación de los productos biotecnológicos no innovadores que se quieran comercializar (recientemente nombrados en México como biocomparables y en algunas otras regiones del mundo como biosimilares), con el objetivo de disipar dudas y permitir la optimización tanto de las oportunidades terapéuticas como de los beneficios económicos relacionados con estos fármacos.

Con la finalidad de conocer los avances en la regulación nacional e internacional de los productos antes mencionados, el presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica exhaustiva en torno a este importante tema que afecta de manera directa a la población en materia de salud.

3. ANTECEDENTES.

El gasto económico en el cuidado de la salud ha ido creciendo durante las dos últimas décadas, esto ha llevado a esfuerzos de la mayoría de los países a reducir este gasto. Se sabe que la mayoría de las intervenciones en el cuidado de la salud son hechas a través de la medicación. Desde que los costos de la medicación también se han incrementado a través de los años, la contribución del precio de los medicamentos por encima de los costos del cuidado de la salud ha recibido considerable atención. La principal estrategia para la baja del costo de la medicación, y de este modo reducir su contribución a los costos totales del cuidado de la salud, ha sido la introducción en el mercado global de equivalentes genéricos de medicamentos de patente (fármacos innovadores). La estrategia ha sido efectiva. El ahorro promedio nacional en el uso de fármacos genéricos de 1997-2000 fue aproximadamente de 9 billones de dólares o el 11% del costo total de las prescripciones. Al mismo tiempo los genéricos han capturado más del 65% del mercado farmacéutico global. El promedio de la prescripción dispensada en Estados Unidos de América (EUA) llegó a los 286 billones en 2007, sugiriendo así, poner atención en el uso más frecuente de los genéricos para reducir los costos sin que la calidad se vea comprometida. Los medicamentos genéricos llegan al 66% de la prescripción en EUA pero a menos del 13% del costo [1].

Debido a la importancia de los genéricos en los cuidados de la salud es imperativo que la calidad farmacéutica y los estudios in vivo de genéricos sean evaluados confiablemente. Como los genéricos podrían ser intercambiados por los productos innovadores en el mercado, se tiene que demostrar que la seguridad y la eficacia de los genéricos son comparables a la seguridad y eficacia de los correspondientes fármacos innovadores. El establecimiento de la "intercambiabilidad" entre el genérico y el producto innovador es llevado a cabo por un estudio de disolución (in vitro) y de equivalencia in vivo o bioequivalencia (BE).

El concepto de BE ha sido aceptado alrededor del mundo por la industria farmacéutica así como por las autoridades regulatorias nacionales y es aplicado a los nuevos medicamentos como a los productos genéricos. Como resultado, cientos de medicamentos genéricos de alta calidad con un precio reducido han llegado a estar disponibles en todas partes del mundo. El estudio de BE no es un asunto simple, mucha de la búsqueda ha sido hecha en años recientes para desarrollar nuevos y más efectivos criterios para la evaluación de la BE.

Los conceptos de biodisponibilidad (BD) y BE han obtenido considerable importancia durante las últimas 3 décadas debido a su aplicación a nuevos medicamentos de marca de igual manera que a los medicamentos genéricos. Durante este período, las autoridades regulatorias también comenzaron a desarrollar y a formular los requerimientos para aprobar los productos con fármacos genéricos. Consecuentemente, grandes avances han tenido lugar en la aplicación del establecimiento de criterios a estos conceptos científicos. BD y BE han llegado a ser los cimientos para la aprobación de fármacos innovadores y genéricos globalmente y han sido utilizados para los medicamentos de marca para reducir el costo de desarrollo. Es alentador saber que hay esfuerzos continuos de las autoridades regulatorias y de la comunidad científica, tanto nacional como internacional, para entender y desarrollar más eficiente y científicamente criterios válidos para el establecimiento de la BE de varias formas farmacéuticas incluyendo algunas formas sólidas complejas.

El concepto de BE y parámetros para su establecimiento fueron desarrollados en varias etapas alrededor de los últimos 35 años. Al principio de los años 70, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) llegó a interesarse en la biodisponibilidad biológica de los nuevos fármacos. Durante este período, un panel del estudio de bioequivalencia fue formado por la Organic Trade Association (OTA por sus siglas en inglés) para entender la equivalencia química y

terapéutica entre los medicamentos. Basándonos en las recomendaciones presentadas por este panel, la FDA formuló las primeras reglas para la emisión de los datos de biodisponibilidad. Estas regulaciones son actualmente incorporadas en el volumen 21 del Código de la Regulación Federal (CFR), parte 320 [1].

A principios de los años 80, se puso atención a los métodos estadísticos para evaluar la BE. La FDA consideró el análisis de datos y análisis estadístico. Los principales métodos incluyeron a la potencia (reformulación de la hipótesis de la BE), la regla 75/75, el intervalo de confianza y el análisis Bayesiano.

En 1984, el congreso de los Estados Unidos aprobó la “Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984” que autorizó a la FDA aprobar medicamentos genéricos a través de estudios de BD y BE. Como resultado de la aprobación de esta ley, varias actividades se iniciaron por la FDA para la revisión y aprobación de la solicitud de los medicamentos genéricos (Abbreviated New Drug Application, comúnmente conocida como ANDA). En el período de 1984 a 1992, la FDA publicó para la industria una serie de guías de BD/BE para fármacos específicos, guías generales para conducir estudios, recomendaciones regulatorias y guías estadísticas para documentar BE. Consecuentemente, estas guías ayudaron a la industria a conducir estudios de BD/BE y recibir aprobación de un gran número de medicamentos genéricos durante ese período.

En 1986, la preocupación pública se expresó en EUA respecto a la calidad terapéutica equivalente de los fármacos genéricos aprobados bajo los criterios existentes hasta entonces para la evaluación de la BE. La cuestión aquí planteada no fue solamente sobre la bioequivalencia de los medicamentos si no también incluyeron cuestiones relacionadas a la equivalencia terapéutica. Como resultado, la FDA dirigió estos señalamientos en un congreso sobre bioequivalencia de formas farmacéuticas sólidas. Basados en los resultados del congreso, se formó un grupo de trabajo para examinar

los procedimientos y los criterios estadísticos aplicados a los ensayos de bioequivalencia de formas farmacéuticas sólidas [1].

Desde entonces, grandes avances se han llevado a cabo por la FDA y otras autoridades (nacionales, internacionales y supranacionales) y por la industria y academia en el área de la evaluación de la BE. Criterios actuales para determinar la bioequivalencia de productos farmacéuticos se han estandarizado arduamente. Esto ha ocurrido debido a la discusión y consenso alcanzado entre varios grupos interesados, en numerosas reuniones, conferencias y talleres, nacionales e internacionales.

La evaluación de la BE de diferentes medicamentos se basa en el supuesto fundamental de que dos productos son equivalentes cuando la velocidad y el grado de absorción del fármaco del medicamento de prueba no muestra diferencia significativa de la velocidad y grado de absorción del fármaco del medicamento de referencia cuando se administran a la misma dosis del principio activo bajo condiciones experimentales similares para unidosis o múltiples dosis. Prácticamente, la equivalencia está indicada cuando los parámetros farmacocinéticos clave usados para establecer velocidad y grado de los medicamentos de prueba y referencia caen en un intervalo de confianza preestablecido.

La FDA declara que un medicamento genérico es bioequivalente al innovador (terapéuticamente equivalente al innovador) si es farmacéuticamente equivalente (mismo principio activo, forma farmacéutica, potencia y vía de administración) y alcanzan concentraciones plasmáticas del fármaco similares a la misma velocidad, demostrado bajo un criterio estadístico. Estos productos pueden ser usados como intercambiables. Por lo tanto, los estudios de BE se realizan para ser considerados sustitutos de los ensayos clínicos comparativos para el establecimiento de la equivalencia terapéutica en la seguridad y eficacia entre dos medicamentos.

La FDA generalmente recomienda los estudios de BE usando los siguientes criterios de valoración:

- Criterio farmacocinético.
- Criterio farmacodinámico.
- Criterio clínico.
- Criterio In vitro.

Por lo tanto, el criterio farmacocinético de los estudios de BE se conduce primordialmente debido a su importancia para los medicamentos donde el nivel del fármaco puede ser determinado en un fluido biológico fácilmente accesible y el nivel del fármaco es correlacionado con el efecto clínico. En general, este criterio se aplica para la mayoría de los fármacos. Si este criterio no es factible se recomiendan otros criterios, y para ciertos medicamentos especiales, se recomiendan múltiples estudios de BE con diferentes criterios pueden ser recomendados para la aprobación.

La temática da un giro definitivamente diferente cuando se trata de medicamentos biotecnológicos. La primera generación de medicamentos producidos mediante biotecnología se comercializó a comienzos de la década de 1980. Si bien las patentes de estos fármacos se encuentran en período de vencimiento, las regulaciones para las formas "genéricas" todavía están en etapa de elaboración. Se considera que las normativas procedentes de las autoridades encargadas de la regulación de los productos farmacéuticos deben incluir estos fármacos a corto o mediano plazo. En países como Francia, la legislación impide que estos productos se denominen "genéricos" como también la sustitución automática de su prescripción. En relación con este debate, la FDA sugirió al inicio nombrarlos como biogénicos, productos biológicos no patentados, o bien, productos biológicos de seguimiento. Desde la European Medicines Agency (EMA) se ha propuesto la expresión "biosimilares", la cual, según expertos, constituye el término más adecuado, ya que resulta imposible la

recreación de un mismo producto biotecnológico por medio de dos sistemas diferentes de producción.

Desde la elaboración de los productos biotecnológicos, como la insulina recombinante y la eritropoyetina, se han producido más de 150 fármacos de estas características y se están evaluando muchos otros en estudios clínicos. Según los expertos, las normas de regulación redactadas para la primera generación de estos fármacos deben generar repercusiones inmediatas e intensas sobre otros medicamentos en el contexto del vencimiento de las patentes. La EMA fue uno de los primeros organismos en publicar normativas de regulación para los fármacos producidos por biotecnología. En EUA, el proceso de aprobación de los medicamentos bioequivalentes se realiza por medio de una evaluación individual de cada caso, pero se espera que la FDA establezca un marco de regulación en el futuro próximo. La complejidad de la temática impide la aplicación a los productos de biotecnología la legislación vigente para los medicamentos genéricos. Existen proyectos de ley en ambas cámaras del Congreso estadounidense para autorizar nuevas modalidades de revisión de los productos bioequivalentes por parte de la FDA.

Como consecuencia de variables técnicas y científicas específicas, no parece posible aplicar a los productos de biotecnología las leyes que regulan a los medicamentos genéricos. Se destaca que la identidad química de los productos de bajo peso molecular debe confirmarse por medio de métodos analíticos precisos, como la espectroscopia de masas y la resonancia magnética. Estas técnicas permiten también la detección de impurezas y contaminantes. En cambio, las moléculas biotecnológicas de más de 500 kDa se analizan mediante electroforesis y ensayos biológicos [2].

De acuerdo con los especialistas, la inmunogenicidad de los productos biofarmacéuticos es uno de los riesgos inherentes a este tipo de medicamentos y puede atribuirse a la presencia de moléculas exógenas que activan a los linfocitos B,

como la estreptoquinasa o la calcitonina de salmón. Algunos productos biotecnológicos idénticos a las proteínas humanas, como la eritropoyetina o el interferón, se han vinculado a reacciones inmunitarias que no pueden evaluarse o predecirse en los modelos preclínicos *in vivo* o *in vitro* [2]. No es posible esclarecer con anticipación si la producción de anticuerpos se asociará con consecuencias clínicas o con cambios en la eficacia del medicamento.

En consecuencia, la inmunogenicidad constituye un criterio importante para la evaluación de la seguridad de los medicamentos bioequivalentes. Los autores destacan la aparición de episodios de aplasia pura de la serie eritrocitaria vinculada a la reformulación de la eritropoyetina alfa fuera de EUA [2]. Estos eventos se atribuyeron a una alteración de la tolerancia inmunitaria con generación de anticuerpos dirigidos tanto a la eritropoyetina nativa como a su forma recombinante.

Los investigadores hacen hincapié en la distinción entre medicamentos genéricos y fármacos biosimilares. Recuerdan que el producto original y su versión biosimilar no pueden considerarse idénticos. En el análisis de las normativas sugeridas por la EMA coinciden en la necesidad de definir las características de los fármacos biosimilares en modelos preclínicos de características comparativas. Las experiencias *in vitro* pueden ser útiles para determinar las propiedades farmacodinámicas, mientras que los experimentos *in vivo* permiten comparar los aspectos clínicamente relevantes de estos productos. Los expertos agregan que deberían incluirse estudios sobre mutagénesis y toxicología reproductiva [2].

Por otra parte, expresan su acuerdo con las normativas de la EMEA en relación con la necesidad de evaluar las propiedades farmacocinéticas de los productos biosimilares en estudios comparativos de fase 1 y proponen la realización de ensayos de fase 3 para determinar la eficacia terapéutica de estas moléculas. En caso de medicamentos con diversas indicaciones, sería suficiente demostrar la eficacia de un producto

biosimilar para una de las indicaciones con extrapolación de los resultados para las restantes opciones. De todos modos, advierten acerca de la importancia de llevar a cabo estudios de farmacovigilancia según las circunstancias del caso para confirmar esta hipótesis.

En virtud de la imposibilidad de comparar un fármaco genérico con un producto biosimilar, no es suficiente consignar el nombre del principio activo en la historia clínica de los pacientes. Se propone además el control de la trazabilidad por medio de otros parámetros, como el número de lote y el sustrato celular empleado para la producción, entre otros.

Se presume que los enfermos que no han recibido aún productos biotecnológicos pueden considerarse candidatos adecuados para iniciar un tratamiento con fármacos bioequivalentes. Por el contrario, se recomienda precaución ante la modificación de un esquema terapéutico, en especial en los sujetos que reciben estos medicamentos de manera estable. A pesar de las ventajas económicas del uso de productos biosimilares, los investigadores recuerdan que el costo no puede representar el factor decisivo para la elección del tratamiento. En consecuencia, la sustitución de las prescripciones de los productos biotecnológicos sólo debe llevarse a cabo con la aprobación previa del médico clínico tratante, al menos durante los primeros años de la comercialización. Esta prohibición se encuentra vigente en algunas naciones europeas, como Francia. No resulta aconsejable la sustitución repetida entre diversos medicamentos biosimilares a lo largo del tratamiento hasta demostrar la ausencia de diferencias en el potencial inmunógeno de estos productos [2].

Los autores enfatizan la necesidad de adoptar normativas apropiadas para la regulación de los productos biosimilares, con el objetivo de disipar dudas y permitir la optimización tanto de las oportunidades terapéuticas como de los beneficios económicos relacionados con estos fármacos. No obstante, recuerdan la importancia

de anteponer la salud de los pacientes por encima del ahorro en los costos. Enfatizan que el ingreso de los productos biosimilares en el mercado farmacéutico representa un estímulo para la innovación y la competencia en esta disciplina.

3.1 La biotecnología y los biofármacos.

La palabra biotecnología fue inicialmente acuñada en 1919 por el ingeniero húngaro Kart Ereky. En 1992, se estableció la definición estándar en el marco de la Convención sobre Diversidad Biológica: cualquier aplicación tecnológica que usa sistemas biológicos, organismos vivos o sus derivados, para crear o modificar productos y procesos para usos específicos. Esta definición fue más tarde ratificada por 168 países y aceptada por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO según sus siglas en inglés) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Sin embargo, en el ámbito de la salud, el concepto de “biotecnología” se amplía, implicando una manipulación del material genético del organismo vivo productor. El desarrollo de la biotecnología ha abierto nuevas y prometedoras puertas en la medicina, permitiendo la obtención de tratamientos eficaces y seguros para numerosas enfermedades graves. En la actualidad, se estima que existen más de 500 moléculas biotecnológicas en investigación a nivel mundial, con más de 100 medicamentos de este tipo ya autorizados.

Los productos biológicos como los biofármacos, también llamados fármacos biotecnológicos o medicamentos biológicos/biotecnológicos son fármacos cuyo principio activo ha sido fabricado por células vivas modificadas genéticamente a través de la tecnología del ADN recombinante como son bacterias, hongos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal. Se diferencian de los medicamentos químicos convencionales debido a que sólo pueden ser producidos por células y por ello poseen

un peso molecular mucho mayor al de los productos hechos de sustancias químicas o sintéticas.

Desde el punto de vista de la bioquímica, los fármacos biotecnológicos son proteínas, por tanto poseen alto peso molecular, de hasta 1000 veces el de las moléculas de síntesis química y en su efecto ejerce un papel fundamental el plegamiento de la proteína, es decir, su estructura tridimensional así como el grado y el patrón de glicosilación en el caso de que se trate de una glicoproteína, y el perfil de isoformas del producto final. La proteína recombinante es la que se administra al ser humano para el tratamiento de una determinada enfermedad en que ésta se encuentra deficiente o alterada. Los biofármacos se obtienen a partir de procesos de producción que pueden durar meses y que comprenden varias etapas complejas. Éstas van desde la definición de la secuencia de DNA que codifica la proteína deseada, pasando por el desarrollo del banco de células en el cual se producirá la expresión de esta secuencia para obtener la proteína recombinante que posteriormente será purificada y analizada adecuadamente. Por otra parte, las células productoras de la proteína requieren unas condiciones ambientales muy específicas (luz, temperatura, oxigenación, aporte de nutrientes, etc.), un estricto control para evitar una posible contaminación por microorganismos, y una exhaustiva purificación de las posibles impurezas (restos de otras proteínas o ADN de la célula productora, componentes de los medios de cultivo, reactivos utilizados como inductores de crecimiento o disolventes, antibióticos, etc.). Además, la estabilidad de este tipo de fármacos es muy lábil, por lo que cambios mínimos de temperatura o pH, pueden provocar la degradación de la molécula o modificar el plegamiento de la misma, lo que podría resultar en un efecto clínico imprevisible.

Todo ello da idea de lo complicado del proceso de producción de este tipo de medicamentos, y de la diversidad de factores que pueden modificar sus parámetros de efectividad o seguridad; la complejidad de este proceso convierte a la molécula final en

un producto totalmente dependiente de cada una de las etapas del proceso de fabricación, de manera que pequeños cambios (en los excipientes, uso de nuevos bancos de células etc.) podrían ocasionar alteraciones clínicamente significativas en términos de seguridad y eficacia del producto final. Es por este motivo, que se dice en biotecnología que “el proceso es el producto”, en referencia a la total dependencia que los biofármacos tienen de cada uno de los detalles de su proceso de manufactura. Este proceso determina que el producto resultante sea único, es decir, imposible de reproducir si no se replican exactamente las mismas etapas, variables y tiempos probados y validados. Al ser generado el biofármaco por organismos vivos no es predecible el efecto que el cambio de un parámetro pueda tener sobre el medicamento resultante.

Para que el proceso de fabricación sea reproducible debe conocerse cabalmente el proceso y los datos de seguridad y eficacia pre-clínicos y clínicos. Para apreciar la diferencia solo basta mencionar el siguiente ejemplo: las pruebas de calidad para un producto de síntesis química son en promedio entre 40 y 50 mientras que para un biotecnológico, más de 200 [3].

Otra de las peculiaridades de estos medicamentos es el riesgo del desencadenamiento de una respuesta inmunitaria o inmunogenicidad, y es que al tratarse de moléculas biológicamente activas, “proteínas extrañas”, derivadas de células vivas, tanto ellas como otras relacionadas que se generan en el proceso o aparecen como producto de degradación tienen el potencial de activar la respuesta inmunitaria y de desarrollar inmunogenicidad, con las posibles consecuencias clínicas que se pueden derivar de este hecho. Este es un efecto completamente impredecible en el que pueden influir múltiples aspectos: dosis, duración del tratamiento, fisiología del paciente, presencia de contaminantes, defecto de la proteína, etc.

Según la Agencia Europea del Medicamento (EMA), los medicamentos biotecnológicos, también denominados fármacos biotec, pueden ser proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vectores para el transporte de material genético, fragmentos de anticuerpo, ácidos nucleicos, oligonucleótidos antisentido, vacunas, etc. que comparten la característica de ser productos medicinales obtenidos a partir de técnicas de biotecnología (r-DNA, expresión génica controlada, métodos basados en anticuerpos, etc.).

Algunos ejemplos de medicamentos biotecnológicos que se utilizan actualmente son: eritropoyetina, indicado para el tratamiento de cuadros anémicos, hormona del crecimiento, que se administra en casos de retraso en el crecimiento por deficiencia de esta hormona, insulina, para pacientes diabéticos, o interferones, empleados en enfermedades inflamatorias graves y múltiples neoplasias.

Cerca de un 20% de los fármacos de tipo innovador introducidos actualmente al mercado son ya obtenidos por técnicas de biotecnología, aunque si se tienen en cuenta los fármacos que se encuentran en fase de desarrollo los biotec pueden representar el 50% de los fármacos en fase de investigación clínica.

Estos fármacos poseen múltiples características farmacológicas, farmacoeconómicas, e incluso en su marco regulatorio legal, que les diferencian con respecto a los medicamentos que se obtienen mediante la habitual síntesis química. La investigación de este tipo de medicamentos es ardua y cara, aunque la tasa de fracaso en el desarrollo de nuevas moléculas es inferior a la de los productos de origen químico. Además, la biotecnología se ve favorecida por la situación actual de la investigación de los medicamentos convencionales, que ha perdido fuerza. Esto es debido a que la industria farmacéutica prefiere invertir en el negocio de medicamentos genéricos, en detrimento de la innovación farmacéutica. En términos generales, los costos de producción de los medicamentos biotecnológicos son más elevados que los del resto,

por la complejidad de su investigación y obtención, lo que repercute en su precio final de mercado.

3.2 El problema de la biosimilitud [3] y [4].

Un aspecto que actualmente está creando polémica es la caducidad de las patentes de medicamentos biotecnológicos, y la posibilidad de comercialización de los denominados biosimilares. Los medicamentos biosimilares por lo tanto se definen como aquellos productos medicinales de origen biotecnológico similares a otros fármacos innovadores en donde la patente ha expirado, producidos por un fabricante diferente, en nuevas líneas celulares, nuevos procesos y nuevos métodos analíticos. Pretenden tener un perfil de seguridad, eficacia y calidad similar al original. En realidad se trata de medicamentos similares pero no exactamente idénticos a los productos de referencia que hasta hace poco se les nombraba también con el término biogénicos (un término inexacto), por analogía a los fármacos de síntesis tradicional. Los medicamentos biosimilares no son exactamente iguales a los innovadores que se han utilizado como referencia, ya que el complejo proceso de producción, condicionado por múltiples factores, es imposible de reproducir con exactitud, lo que hace que pueda verse modificada la actividad del medicamento, o incluso aumentar el riesgo de aparición de determinados efectos adversos. Por este motivo, en el caso de los biosimilares, no es suficiente la aplicación de un estudio de bioequivalencia de la manera convencional que compruebe que son estadísticamente iguales al producto original, sino también estudios específicos de seguridad, eficacia y calidad.

La controversia surge porque, aunque la autorización de estos medicamentos supone una importante reducción del gasto en salud pública, es necesario que las autoridades sanitarias apliquen sistemas regulatorios específicos y estrictos que controlen las condiciones de autorización de estos medicamentos, fortalezca el procedimiento de farmacovigilancia y garantice en todo momento la seguridad de los pacientes que utilizan este tipo de medicamentos.

Uno de los problemas que surgen cuando se compara un biosimilar con el innovador de referencia es cómo determinar la biosimilitud. Se dispone de pruebas in vitro que permiten evaluar aspectos estructurales, características de inmunorreactividad, etc. pero que no reproducen la actividad biológica in vivo del biosimilar. A la vez, la actividad biológica in vivo es difícil de establecer con modelos animales ya que no ofrecen información extrapolable que permita predecir la actividad del biosimilar en humanos.

La única manera de demostrar similitud entre el innovador y el biosimilar en el desarrollo es a través de ensayos clínicos comparativos. A pesar de esto, su insuficiente potencia para detectar complicaciones iatrogénicas poco frecuentes, convierte la exigencia de la realización de farmacovigilancia activa en un requisito indispensable en la autorización y posterior comercialización de todos los biosimilares.

El desarrollo de los medicamentos biosimilares comprende un proceso mucho más complejo que en el caso de los medicamentos genéricos tradicionales, lo que se traduce en una inversión de obtención muy superior al de los fármacos de síntesis química, tanto en términos de tiempo como de dinero. De acuerdo con la legislación europea, los medicamentos biosimilares se obtienen a través de procesos de desarrollo y fabricación de calidad contrastada y similares a los de los productos biotecnológicos originales. La comparabilidad con el fármaco de referencia, la eficacia y la seguridad a largo plazo de los biosimilares estará asegurada tanto por los estudios preclínicos exigidos, así como por la obligación de realizar estudios post-comercialización con este nuevo grupo de fármacos.

La seguridad de los pacientes es la prioridad. Si la comparación analítica de los productos presenta diferencias en sus resultados, puede haber diferencias clínicas. Estas pueden darse por cambios en la sustancia activa, su pureza y los productos de degradación o contaminantes que sean detectables por métodos analíticos.

Cambios en la estructura del principio activo o sus productos relacionados pueden tener efectos antagónicos o diferentes del original. También hay posibilidad de riesgo para la salud de los pacientes aún cuando la copia no presente diferencias detectables por métodos analíticos disponibles, debido a las respuestas inmunológicas. La inmunogenicidad genera una respuesta pudiendo ocasionar desde la pérdida del efecto terapéutico del producto hasta poner en riesgo la vida del paciente.

La única manera de garantizar seguridad, eficacia y calidad de un biocomparable es mediante la realización de estudios pre-clínicos, clínicos y estudios post-comercialización o de farmacovigilancia.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los medicamentos biosimilares no pueden considerarse iguales a los innovadores que se han utilizado como referencia, ya que el complejo proceso de producción, condicionado por múltiples factores, es imposible de reproducir con exactitud, lo que hace que pueda verse modificada la actividad del medicamento, o incluso aumentar el riesgo de aparición de determinados efectos adversos. Por este motivo, en el caso de los biosimilares, no es suficiente la aplicación del estudio de bioequivalencia, sino también estudios específicos de seguridad, eficacia y calidad.

Debido a estos señalamientos, explicados con más detenimiento en los antecedentes, ha surgido la necesidad de las autoridades sanitarias nacionales e internacionales por reformar los lineamientos para que un medicamento biotecnológico no innovador pueda ser comercializado. Debido a esta nueva tendencia en la regulación de los estudios de intercambiabilidad de medicamentos biotecnológicos, el presente trabajo muestra los avances en esta materia, en el ámbito nacional como internacional.

5. OBJETIVOS DEL PROYECTO.

- Reportar la situación actual nacional e internacional sobre la legislación en materia de intercambiabilidad de medicamentos biotecnológicos.
- Discutir las ausencias y/o necesidades de la regulación jurídica mexicana en el tema de los medicamentos biotecnológicos tanto innovadores como no innovadores, según expertos y lo encontrado en esta investigación.

6. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

6.1 La situación regulatoria de los biotecnológicos y biosimilares en México.

El 11 de junio de 2009, las autoridades mexicanas establecieron lineamientos generales para regular los medicamentos biológicos y los biocomparables a través de un decreto que modificó la Ley General de Salud. El artículo 222 bis determina los requerimientos sobre como regular los biotecnológicos y biocomparables y ordena a la Secretaria de Salud que establezca los detalles necesarios para implementar este decreto. Posteriormente, la Secretaria de Salud presentó un anteproyecto de reglamentación cuyo documento fué expuesto a consulta pública a través del sitio web de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria (COFEMER). Se estimaba que el documento final de reglamentación estaría listo para principio de 2011, sin embargo, aún se encuentra en proceso.

6.1.1 Consideraciones básicas [4] y [5].

- 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.

- 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).

6.1.2 Reglamento de Insumos para la Salud [6].

TÍTULO SEGUNDO

INSUMOS

CAPÍTULO VIII

6.1.2.1 Productos Biotecnológicos.

Artículo 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 eucariote 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, conforme a los avances técnicos y científicos.

TÍTULO SEXTO

AUTORIZACIONES Y AVISOS

CAPÍTULO III

6.1.2.2 Registros

Artículo 177. Para obtener el registro sanitario de biomedicamentos, se requiere presentar solicitud en el formato oficial, al que se anexará la información documental siguiente:

- I. La monografía del biofármaco, composición y fórmula;
- II. El origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo;
- III. El resumen del proceso de fabricación: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación;
- IV. Los métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos;

V. La validación del fabricante de que el producto final cumple con las especificaciones predeterminadas;

VI. La monografía del medicamento: forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas;

VII. El proceso de fabricación: formulación, llenado y acondicionamiento;

VIII. Proyectos, en su caso, de Etiqueta y del instructivo correspondiente, así como las especificaciones de los Envases Primario y Secundario, y

IX. Los estudios in-vitro o clínicos que señale la Secretaría.

La Secretaría resolverá las solicitudes de registro de los Insumos a que se refiere el presente artículo en un plazo máximo de ciento ochenta días naturales.

6.1.3 Ley General de Salud [7].

TÍTULO DÉCIMO SEGUNDO

CONTROL SANITARIO DE PRODUCTOS Y SERVICIOS DE SU IMPORTACIÓN Y EXPORTACIÓN

CAPÍTULO IV

6.1.3.1 Medicamentos.

Artículo 222.- La Secretaría de Salud sólo concederá la autorización correspondiente a los medicamentos, cuando se demuestre que éstos, sus procesos de producción y las sustancias que contengan reúnan las características de seguridad, eficacia y calidad exigidas, que cumple con lo establecido en esta Ley y demás disposiciones generales, y tomará en cuenta, en su caso, lo dispuesto por el artículo 428 de esta Ley.

Para el otorgamiento de registro sanitario a cualquier medicamento, se verificará previamente el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y del proceso de producción del medicamento así como la certificación de sus principios activos. Las verificaciones se llevarán a cabo por la Secretaría o sus terceros autorizados o, de ser

el caso, se dará reconocimiento al certificado respectivo expedido por la autoridad competente del país de origen, siempre y cuando existan acuerdos de reconocimiento en esta materia entre las autoridades competentes de ambos países.

Artículo 222 Bis.- Para efectos de esta Ley, se considera medicamento biotecnológico toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas. Los medicamentos biotecnológicos innovadores podrán ser referencia para los medicamentos biotecnológicos no innovadores, a los cuales se les denominará biocomparables. La forma de identificación de estos productos será determinada en las disposiciones reglamentarias.

Para la obtención del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, el solicitante deberá cumplir con los requisitos y pruebas que demuestren la calidad, seguridad y eficacia del producto, de conformidad con las disposiciones de esta Ley, sus reglamentos y demás disposiciones jurídicas aplicables y una vez comercializado el medicamento biotecnológico se deberá realizar la farmacovigilancia de éste conforme la normatividad correspondiente.

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

En caso de que no se hubieren emitido las disposiciones sobre los estudios necesarios y sus características a que hace referencia este artículo, éstos se definirán caso por caso, tomando en cuenta la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, el que para efectos de lo dispuesto en este artículo contará con un Subcomité de Evaluación de

Productos Biotecnológicos que estará integrado por especialistas y científicos en materia de biotecnología farmacéutica.

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

6.1.3.2 Exposición de motivos en la adición del artículo 222 bis.

El derecho a la protección de la salud como garantía consagrada en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos se concreta a través de una gran diversidad de acciones y medidas; los medicamentos en este contexto juegan un papel fundamental.

Las aplicaciones de la biotecnología para la solución de problemas relevantes del género humano y de su entorno, son una realidad cotidiana en México, al igual que en la mayoría de los países del mundo.

Debido a la novedad de estas tecnologías y productos, su incorporación al mercado farmacéutico se ha venido realizando mediante un principio de precaución, consistente en la evaluación, caso por caso, de estos productos por las autoridades sanitarias, puesto que hasta hace pocos años se ha tratado invariablemente de medicamentos innovadores, es decir nuevos. Esto necesariamente ha dado lugar a nuevos criterios, principios y procedimientos regulatorios, aplicables a este tipo de medicamentos, tanto a nivel de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), así como de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) de los EUA. Se trata de una regulación en construcción. El reto regulatorio para México

consiste ahora en establecer las bases que permitan construir, progresivamente, una regulación que armonice con el marco regulatorio de las comunidades de países con mayor desarrollo en esta materia.

Lograr este propósito tendría importantes implicaciones, como son señaladamente las siguientes:

Asegurar eficacia y seguridad de los medicamentos biotecnológicos, tanto en sus versiones originales, como en las versiones desarrolladas a partir de éstas.

Hacer posible y ágil la incorporación de medicamentos biotecnológicos al mercado, es decir la disponibilidad de los mismos por instituciones, médicos y pacientes.

Impulsar el desarrollo de la biotecnología farmacéutica en México, desde aspectos de investigación, hasta actividades productivas.

Evitar los riesgos que, en ausencia de un marco regulatorio adecuado, pudieran presentar medicamentos que no demuestran satisfactoriamente seguridad, eficacia y calidad.

Establecer reglas claras de identificación del producto para brindar mayor certeza a los médicos que prescriben y a los pacientes que consumen medicamentos biotecnológicos.

Asegurar la aplicación de la normatividad existente sobre farmacovigilancia de los medicamentos.

La autorización por las autoridades sanitarias de un medicamento para consumo en México, requiere que el laboratorio interesado demuestre seguridad y eficacia del producto. Sin embargo, las disposiciones de la Ley General de Salud en la materia no prevén actualmente los requerimientos, pruebas clínicas específicas y, de ser necesario preclínicas, para la autorización de medicamentos biotecnológicos. Las

características particulares de los medicamentos de origen biotecnológico hacen necesario un régimen especial dentro de la regulación sanitaria.

Actualmente en la regulación sanitaria nacional existen, entre otras clasificaciones, dos tipos de medicamentos para efecto de su autorización: en primer término, aquellos que cumplen con pruebas clínicas a partir de características individuales propias de su novedad, denominados innovadores, y en segundo término, aquellos otros medicamentos que cumplen con pruebas de intercambiabilidad a partir de una referencia preexistente. Estos medicamentos son denominados genéricos intercambiables.

La intercambiabilidad de un medicamento implica que sus características, respecto a las de un medicamento innovador o de referencia, son estadísticamente idénticas y por tanto ya han sido demostradas su seguridad y su eficacia, previamente, al autorizar el medicamento nuevo. Estas pruebas de intercambiabilidad han sido aceptadas internacionalmente para los medicamentos con base química en virtud de la posibilidad de replicar una y otra vez su proceso de fabricación.

En el caso de los medicamentos biotecnológicos, no es posible demostrar en todos los casos que un medicamento no innovador es idéntico a su medicamento de referencia. Esta situación enfrenta un reto de suma importancia en términos de acceso para la población, pues ante la imposibilidad de garantizar la seguridad y eficacia de un medicamento a partir de su intercambiabilidad, aquellos medicamentos de origen biotecnológico no innovadores tendrían que presentar pruebas clínicas y preclínicas completas, como corresponde a todo medicamento no intercambiable, lo que por su elevada complejidad y costo retrasaría su entrada al mercado en perjuicio del consumidor final.

De igual manera, es necesario evitar riesgos en el consumo de estos productos, por lo que no es posible relajar los mecanismos de autorización ignorando la exigencia de

pruebas clínicas suficientes para la aprobación de medicamentos biotecnológicos no innovadores.

Debido a que esta situación no es exclusiva del país, y considerando la complejidad técnica de la biotecnología farmacéutica, la Comisión de Salud de la Cámara de Diputados, convocó a expertos de diversas ramas a participar en dos foros de medicamentos biotecnológicos, en los cuales se abordaron aspectos científicos, médico-clínicos y regulatorios, para el efecto de abordar la problemática de dichos medicamentos en la legislación de salud. En estos foros participaron también autoridades sanitarias, legisladores, representantes de la industria nacional e internacional, científicos, académicos y médicos, en los que se plantearon y discutieron los elementos y orientaciones para una iniciativa de reformas a la Ley General de Salud que atienda de manera adecuada la problemática derivada de la carencia de disposiciones específicas para autorizar este tipo de medicamentos. Como conclusión de esos foros se identificaron los siguientes elementos básicos para la legislación de medicamentos biotecnológicos.

El valor fundamental que debe prevalecer en la regulación de medicamentos biotecnológicos es la seguridad, la eficacia y la calidad de los mismos, como requisito y condición indispensables.

Los medicamentos biotecnológicos originales han contado y deberán seguir contando con requisitos estrictos de aprobación, como corresponde a todo producto farmacéutico innovador.

Es recomendable adoptar y asimilar la estructura y principios básicos conforme a los cuales se han venido regulando por la EMEA los medicamentos biosimilares.

Es oportuno requerir la adopción de medidas inmediatas por autoridades e instituciones para la farmacovigilancia e identificación efectivas de copias de

medicamentos biotecnológicos autorizadas, en tanto las reformas a la ley se llevan a cabo, definiendo que sean estos aspectos parte de la reforma legal.

La regulación de calidad es un factor crucial para favorecer la creciente disponibilidad de medicamentos biotecnológicos, tanto innovadores como biosimilares, para el beneficio de los mexicanos, en tanto que con ello se hace posible el acceso a las mejores tecnologías disponibles para la prevención, el tratamiento y la curación de las enfermedades.

El intercambio de experiencias internacionales y la discusión al más alto nivel técnico y científico permitió identificar los aspectos más significativos para una adecuada regulación en la materia, conforme a los siguientes criterios y lineamientos.

Los métodos analíticos actuales no pueden predecir en su totalidad las propiedades biológicas de los medicamentos biotecnológicos no innovadores. Esto implica que los criterios usados para la aprobación de los medicamentos químicos genéricos intercambiables no son aplicables a los medicamentos biotecnológicos, entre otras razones porque no es posible prever la respuesta inmunológica derivada de estos medicamentos.

Un aspecto adicional es el hecho de que el desarrollo de medicamentos con base biotecnológica implican una gran diversidad de productos, que requieren de pruebas clínicas particulares según sus características individuales. Esto implica que cierto tipo de pruebas aplican a cierto tipo de productos biotecnológicos no innovadores, pero no es posible determinar aún un tipo de prueba que aplique a todos los medicamentos biotecnológicos no innovadores. Por esta razón los mecanismos de comprobación de seguridad y eficacia para este tipo de medicamentos deben determinarse a partir de las características individuales de cada producto.

Ante dichas circunstancias, y tomando en cuenta las experiencias regulatorias de la Unión Europea y los Estados Unidos de América, cuyos marcos jurídicos son los que han demostrado mejores resultados en esta materia, se ha propuesto que los estudios clínicos necesarios para comprobar seguridad y eficacia para efectos de autorización sanitaria sean definidos caso por caso, a partir de estudios de comparabilidad o similitud entre los productos farmacéuticos innovadores (referencia) y los no innovadores (biosimilares), pruebas de inmunogenicidad, estudios sobre nuevas indicaciones terapéuticas y farmacovigilancia.

Esta caracterización particular permitirá también diferenciar individualmente a los medicamentos biotecnológicos innovadores y a los biosimilares dentro de los cuadros básicos y catálogos de medicamentos, tanto nacionales como institucionales con el fin de llevar una efectiva farmacovigilancia directa, individualizada e intensiva de estos medicamentos a fin de proteger la salud pública.

Se ha propuesto que sea el Comité de Moléculas Nuevas al que se refiere el decreto del 02 de enero de 2008 que reforma el Reglamento de Insumos para la Salud, quien se encargue de determinar las pruebas clínicas y preclínicas que le serán aplicables a cada medicamento biocomparable, a fin de garantizar individualmente, y en condiciones óptimas la seguridad y eficacia, el consumo de estos productos, y con ello su aceptación por médicos y pacientes.

A las disposiciones reglamentarias y demás normatividad corresponde establecer, a partir de los elementos generales en este artículo 222 bis para la Ley General de Salud, requisitos generales para la obtención del registro sanitario

Se propuso la información que permita la identificación de estos medicamentos (biotecnológicos innovadores o biosimilares) en etiquetas y empaques, con el propósito de informar a médicos y pacientes de la naturaleza de estos productos, lo que propicia que se difunda la mayor información posible sobre los mismos y será

cada profesional de salud con el consentimiento de su paciente quien decida cuál será la opción que más le convenga.

6.1.4 Discusión de la legislación mexicana en materia de Medicamentos Biotecnológicos Innovadores y Medicamentos Biotecnológicos No Innovadores.

La prescripción de los productos biotecnológicos por Denominación Común internacional (DCI o INN por sus siglas en inglés) no es posible y, hasta tanto esto pueda resolverse, su prescripción debe realizarse por su nombre comercial o marca.

Para evitar exponer a la población a riesgos de salud es importante contar con un plan de farmacovigilancia que permita identificar y rastrear el producto que genera efectos adversos, especialmente efectos de inmunogenicidad para los productos biocomparables, tal como se exige a los biológicos innovadores; así como un plan para manejar la aparición de consecuencias clínicas inesperadas. Para lograr una correcta implementación de ambos programas, es además necesario que estos medicamentos, sean innovadores o biocomparables, tengan una etiqueta y nombre de marca único que no sea el de su componente activo. En México, los innovadores y biocomparables comparten la misma clave de identificación en el cuadro básico, lo cual los hace más difícil de diferenciar. Por ello, el tema del etiquetado único toma mayor relevancia en México.

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.

Urge la adecuación del marco regulatorio a la realidad resultante del vertiginoso avance científico, analizando las experiencias regulatorias en otras jurisdicciones.

La legislación en México habrá de enfatizar la diferencia existente entre los medicamentos sintéticos y los medicamentos biotecnológicos.

Resulta igualmente importante establecer que tratándose de medicamentos biotecnológicos, 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 biotecnológicos.

Habrà 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 un medicamento biotecnológico no innovador, dichos requisitos, pruebas y requerimientos habrán de ser, cuando menos, los mismos que se hubieren establecido para el registro del medicamento biotecnológico innovador de referencia, salvo que el medicamento biotecnológico no innovador respectivo hubiere acreditado su comparabilidad en relación al correlativo medicamento biotecnológico innovador de referencia en los términos previstos en las disposiciones reglamentarias, administrativas y normas oficiales mexicanas que fueren aplicables.

6.2 Marco Regulatorio en Latinoamérica [8].

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 biosimilares.

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 biosimilares pero sin establecer parámetros de dichos estudios. Así se han aprobado biosimilares de eritropoyetina, inmuno-globulina, heparina, somatropina e insulina. En este país se reconoce de manera especial la urgente necesidad de regular el registro de biosimilar 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 biosimilar.

6.3 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 (FDCA)
2. Public Health Service Act (PHSA)

Ante la falta de reconocimiento de vías adecuadas de autorización para los biosimilares 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 medicamento biotecnológico innovador de referencia.

La ALSMA proponía la utilización, por parte del solicitante del registro de un biosimilar, de información relacionada al medicamento biotecnológico innovador 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 biosimilar debe incluir información que acredite que el producto materia de la solicitud ostenta las mismas características estructurales de la molécula principal del biotecnológico innovador de referencia y el mismo mecanismo de acción, en caso de ser conocido.

En junio de 2007, 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 biosimilares sujetos a la presentación de información que acredite que:

- l) El biosimilar es comparable al biotecnológico innovador 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 biosimilar de que se trate, en una o más de las indicaciones de uso para las cuales fue autorizado el biotecnológico innovador de referencia y eviten la duplicación innecesaria de exámenes clínicos éticamente cuestionables.

II) El biosimilar y el biotecnológico innovador 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 prescritas, recomendadas o sugeridas en el etiquetado propuesto para el biosimilar han sido aprobadas para el biotecnológico innovador de referencia.

IV) La vía de administración, la dosis y la potencia del biosimilar son las mismas que las del biotecnológico innovador de referencia.

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

El solicitante puede anexar a la solicitud de registro de un biosimilar información públicamente disponible en relación con previos pronunciamientos del Secretario de Salud en el sentido de que el biotecnológico innovador de referencia es seguro, puro y potente o en relación con el biotecnológico innovador de referencia en general.

Es posible que el solicitante presente información adicional con el propósito de demostrar que el biosimilar es intercambiable con el biotecnológico innovador 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

biotecnológico innovador 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 biosimilar bajo el procedimiento a que se refiere dicha iniciativa.

En materia de análisis y evaluación de solicitudes de registro de biosimilares la FDA ha venido actuando sosteniendo en forma reiterada diversos postulados, entre los que destacan los siguientes:

A diferencia de los medicamentos genéricos, los biosimilares no pueden ser caracterizados usando técnicas analíticas disponibles. Los biosimilares 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 biosimilar y el biotecnológico innovador 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 esta razón se exigirían, caso por caso, pruebas clínicas y exámenes de eficacia.

Para determinar, caso por caso, el nivel de comparabilidad de los biosimilares con los biotecnológicos innovadores, 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 biotecnológico innovador de referencia.
- tratándose de biosimilares fabricados mediante tecnología de DNA, el nivel de similitud estructural entre el biosimilar y el biotecnológico innovador de referencia es el factor crucial para determinar la información científica que pertenece al biosimilar y el alcance de los estudios clínicos de seguridad y eficacia que se requieran.

6.4 Marco Regulatorio en la Unión Europea [9], [10], [11], [12], [13], [14] y [15].

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 medicamentos biotecnológicos no innovadores 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.

Lineamientos emitidos por el Comité de Productos Medicinales para Consumo Humano (CHMP) de la Agencia de Medicina 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 medicamentos biotecnológicos no innovadores.
- b) Relativos a aspectos de calidad, clínicos y no clínicos que habrán de considerarse en la práctica de los ejercicios de comparabilidad entre los medicamentos biotecnológicos no innovadores y los medicamentos biotecnológicos innovadores 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 medicamentos biotecnológicos no innovadores, 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 (medicamentos biotecnológicos no innovadores) 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 medicamento biotecnológico no innovador 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 medicamento biotecnológico no innovador 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 medicamento biotecnológico no innovador y el medicamento biotecnológico innovador de referencia podrían no aparecer en forma evidente hasta que se obtenga mayor experiencia en cuanto a su empleo.

El fabricante de un medicamento biotecnológico no innovador no tendría acceso a la información necesaria para permitir una exhaustiva comparación con el medicamento biotecnológico innovador 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 medicamento biotecnológico no innovador.

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 medicamento biotecnológico no innovador y el medicamento biotecnológico innovador de referencia, es esencial llevar a cabo estudios de farmacocinética y farmacodinamia.

Se requiere la realización de ensayos clínicos para demostrar que el medicamento biotecnológico no innovador tiene la misma eficacia que el medicamento biotecnológico innovador 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 medicamento

biotecnológico no innovador y el medicamento biotecnológico innovador 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.

7. CONCLUSIONES.

Los objetivos propuestos en este proyecto fueron llevados a cabo. El proyecto académico presentado informa la situación actual que se tiene de los medicamentos biotecnológicos no innovadores en cuanto a sus requisitos para poder ser comercializados bajo condiciones de seguridad y eficacia que permitan el bienestar de los pacientes en búsqueda de una terapia con este tipo de medicamentos y resulte así menor la relación riesgo/beneficio. La información recopilada y ofrecida en este trabajo de consulta bibliográfica pertenece al ámbito nacional como internacional.

En cuanto a la situación de México, se pudieron señalar las limitaciones relacionadas a esta área, la cual está ha adquirido importancia, hoy día, en el ámbito de salud pública. Las carencias que caracterizan a la normatividad en el área de los medicamentos biotecnológicos, específicamente a los medicamentos biotecnológicos no innovadores, biocomparables o biosimilares, también fueron redactadas en el presente escrito.

Ahora es cuestión de esperar a que nuestras autoridades competentes actúen de acuerdo a los avances científicos y tecnológicos y que junto con el apoyo de los expertos nacionales y vanguardistas internacionales en este tema de interés México pueda reformar todo lo inherente a este tipo de productos de biotecnología moderna.

8. REFERENCIAS.

- [1]. Bioequivalence; Its History, Practice, and Future. Kamal K. Midha and Gordon McKay. The AAPS Journal, Vol. 11, No. 4, December 2009.
- [2]. Biosimilar Drugs: Concerns and Opportunities Genazzani, Armando A; Biggio, Giovanni; Caputi, Achille Patrizio; Del Tacca, Mario; Drago, Filippo; Fantozzi, Roberto; Canonico, Pier Luigi. Biodrugs: 2007 - Volume 21 - Issue 6 - pp 351-356.
- [3]. Relevancia de la Biotecnología en España 2007". Fundación Genoma España. Biosimilares: una nueva realidad. Panorama Actual Med 2007; 31 (308): 1083-6.
- [4]. Perayre M, Leiva E, Jodar RJ. Biotecnológicos y biosimilares: el proceso es el producto. Aten Farm 2007; 9 (6) : 358-64.
- [5]. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular-weight pharmaceuticals. Daan Crommelin et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars. P. 15. The European Journal of Hospital Pharmacy Science Volume 11 • 2005 • Issue 1 • P. 11 – 17
- [6]. Reglamento de Insumos para la Salud. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 04 de febrero de 1998. Última reforma publicada DOF 13 de enero de 2011.
- [7]. Ley General de Salud. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984. TEXTO VIGENTE. Últimas reformas publicadas DOF 27-04-2010.
- [8]. Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica, Biofármacos. Marzo 2006. P. 13.
- [9]. Committee for medicinal products for human use. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 2005.

- [10]. EMEA/CHMP/42832/05. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and Clinical issues (CHMP adopted Feb 2006).
- [11]. EMEA/CHMP/BWP/49348/05. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances:Quality issues (CHMP adopted Feb 2006).
- [12]. EMEA/CHMP/32775/05. Annex Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and Clinical issues–Guidances on similar medicinal products containing recombinant Human Insulin (CHMP adopted Feb 2006).
- [13]. EMEA/CHMP/94526/05. Annex Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and Clinical issues–Guidances on similar medicinal products containing recombinant Erythropoietins (CHMP adopted March 2006).
- [14]. EMEA/CHMP/94528/05. Annex Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and Clinical issues–Guidances on similar medicinal products containing Somatropin (CHMP adopted Feb 2006).
- [15]. EMEA/CHMP/31329/05. Annex Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and Clinical issues–Guidances on similar medicinal products containing recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor (CHMP adopted Feb 2006).