



# **Perspectivas Globales en la Armonización de Medicamentos Biotecnológicos**



Prof. Dr. Xavier Seuba  
UPF – Barcelona

**FORO PRE-ENCUENTRO: REGULACIÓN PARA PRODUCTOS  
BIOTECNOLÓGICOS, A LA LUZ DE LA POLÍTICA FARMACÉUTICA.**

24 de Noviembre de 2011

**1**

**Singularidad**

**2**

**Foros internacionales**

**3**

**Especificidad producto**

**4**

**Normas y controversias**

# ÁMBITO ABARCADO

- Múltiples ámbitos / temáticas relacionadas con la regulación bio y biotec han sido objeto de interés normativo internacional
  - Esto es distinto a un análisis comparado de experiencias nacionales: se retroalimentan pero son distintos
  - Identificar ámbitos y seleccionar uno por la complejidad, trascendencia de los problemas suscitados y foro en el que nos encontramos: **normas y estándares técnicos internacionales que impactan en biotecnología moderna**
- Numerosas normas internacionales impactan sobre los productos biotecnológicos
  - Por tipo: *hard law*, *soft law* y estándares técnicos

# TRATADOS INTERNACIONALES Y BIOTECNOLOGÍA

Derechos humanos:  
Acceso, calidad, I&D

Libre comercio:  
aranceles, OTC

Medio Ambiente:  
acceso a recursos  
genéticos,  
bioprospección, reparto  
de beneficios

Propiedad  
intelectual:  
exclusiones,  
condiciones, acceso a  
recursos, condiciones  
explotación, depósito  
de material biológico

Estándares técnicos,  
sanitarios y  
fitosanitarios:  
Bioseguridad, CSE

Subvenciones  
(Innovación y  
desarrollo)

Derecho de la  
competencia: PD,  
adquisiciones,  
fusiones, TT, personal

# NORMAS DE SOFT LAW Y BIOTECNOLOGÍA

- Pueden abarcar cualquiera de los anteriores ámbitos, aunque principalmente se referirán a cuestiones técnicas CSE
- ‘Declaraciones’, ‘estándares’, ‘directrices’, ‘pautas’...
- Particularmente importantes
  - Públicos: Recomendaciones de las OMS, en particular del Comité de Expertos para la Estandarización Biológica, Grupo de Expertos sobre DCI...
  - Público-privados: Directrices de la ICH (CIART)
  - Privados: ISO & normas impulsadas por ONG (AMM)

# FENÓMENOS PARTICULARES

Irrelevancia distinción *hard law /soft law*  
- Irrelevancia interno /internacional

Importación estándares

Reconocimiento autorización

Certificación extranjera

**2**

## **Foros internacionales**

# FOROS Y ORGANIZACIONES DE ARMONIZACIÓN GLOBAL: OMS

- Art. 2 Constitución OMS: función legislativa + art. 21 e), *adoptar reglamentos sobre normas uniformes sobre la seguridad, pureza y potencia* de productos biológicos y farmacéuticos de comercio internacional: obligatorios si no oposición formal
- Sin embargo se ha preferido seguir la vía del *soft law*: grupos de expertos que adoptan recomendaciones:
  - N<sup>a</sup> recomendatoria pero potencialmente legislación nacional (directa o incorporación)
  - Adoptados por el Comité de Expertos en Estandarización Biológica

# FOROS Y ORGANIZACIONES DE ARMONIZACIÓN GLOBAL: OMS (II)

- Comité de Expertos en Estandarización Biológica
  - Preparaciones de referencia internacional
  - Recomendaciones para la producción y el control de productos biológicos
  - Denominaciones para hemoderivados
- Estandarización biológica internacional, no por rango legal, sino por procedimiento resultante en consenso científico: recomendaciones adoptadas por comités de expertos
  - en ocasiones respaldadas por resoluciones de AMS
  - en otras reforzadas por algún mecanismo específico

# FOROS Y ORGANIZACIONES DE ARMONIZACIÓN GLOBAL: ICH

- Organismo atípico de carácter funcional: cooperación para armonización: reemplazo de la OMS
- “Six pack”: 3+3/IFPMA como Secretariado: acaparan consumo mundial
  - Destacan las ausencias
  - Visión PD & \$
- Sus estándares los adoptan órganos administrativos subestatales: DAG & autoridad privada internacional
- Los suyos se están convirtiendo en el estándar internacional de referencia: manejo de cuestiones más complejas que las que ahora mismo puede asumir la OMS.
- Demuestra que el impacto no depende del rango legal, sino del proceso de adopción y compromiso de quienes deben (directamente) respetar y hacer cumplir

# FOROS Y ORGANIZACIONES DE ARMONIZACIÓN GLOBAL: EMA

- Desde 2004 regulación y aprobación bio, para la UE
- En virtud del procedimiento centralizado, competencia única en aprobación de biotec
- 2003, primera definición de biosimilar en EMA: medicamento biológico con *similitud* probada con otro medicamentos biológico previamente licenciado *en la UE*
- Autoridad líder en el ámbito de los biosimilares: sus pautas son secundadas por numerosas AFN

**3**

**Especificidad producto**

# BIOSIMILARES Y ARMONIZACIÓN

- Alto coste de los biotecnológicos que con la finalización de las patentes y protección de datos podría disminuir si se introduce competencia
- Productos biosimilares, biogénéricos, biocomparables, seguidores, subsiguientes...
  - Son ‘similares’, no idénticos a un bitoec licenciado

Los biosimilares permiten a los *médicos* ofrecer tratamientos equivalentes a más pacientes, a los *comités* de evaluación introducir fármacos más costo-eficientes, a los *farmacéuticos* contribuir al ahorro y acceso, a los *gestores* públicos introducir mayor competencia en el mercado farmacéutico, reducir el coste y aumentar el acceso.

## Biofármacos

hechos a partir de/o a través  
de organismos vivos  
utilizando biotecnología

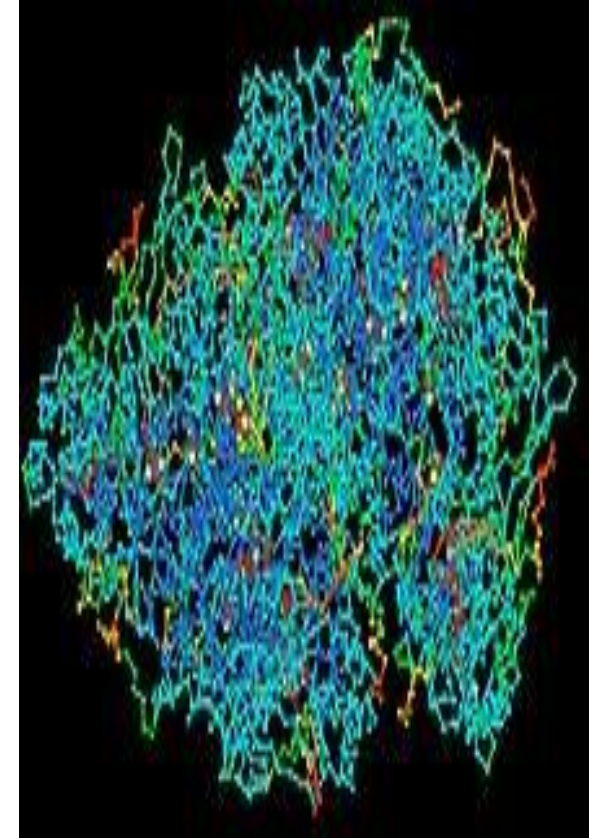
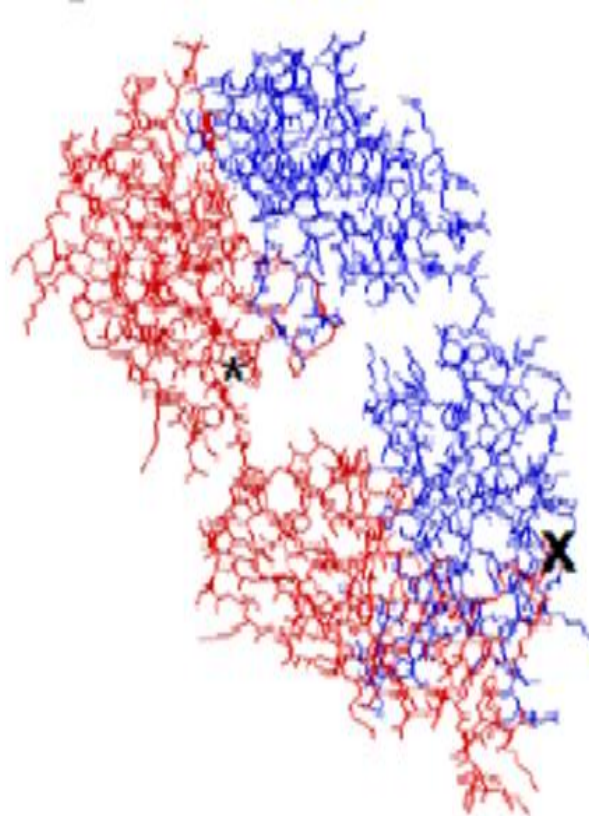
### Biofármacos originadores

Los primeros que solicitan  
registro: referente para el  
desarrollo de biosimilares

### Biosimilares

Comparabilidad y similitud  
permiten prescribirlos para la  
misma indicación que el  
originador





El peso molecular, en daltones, del factor anti-hemofílico A (Factor VIII) es de 264.000, mientras que el de una estatina no alcanza los 400



- Métodos analíticos y biotecnológicos más modernos
- Algunos datos son exclusivos de los biosimilares
- El principio de comparabilidad no es propio de los biosimilares

## Diferencias en producto

- proceso de fabricación
- material biológico del cual se parte
- la complejidad de la estructura molecular
- modos de acción terapéutica



## Mercado distinto

- 10%-30%
- 100 y 200 millones de dólares
- volumen de negocio superior a los 250 mill.
- No sustitución automática, y se discute intercambiabilidad
- Originadores retienen 80%

Datos según FTC, EEUU, 2010

# OPCIONES REGULATORIAS ACTUALES

- 1) BIO: “Follow-on Biologics Have Their Own Twists and Turns Let's Follow the Straight Path and Keep Patient Safety First”
- 2) EMA: comparabilidad exhaustiva debe demostrar similitud y determina datos a presentar
- 3) Aprobación sobre la base de presentación de literatura científica y algunos ensayos
- 4) Sin regulación, opciones:
  - i. Exigir todas las pruebas
  - ii. Bloqueo

# Importancia de que exista regulación

- Historia de la aprobación del Omnitrope (somatropina) en UE certifica la importancia de que exista regulación
- 2001: primer intento de Sandoz para obtener autorización de comercialización
  - Bibliografía científica y estudios de comparabilidad
  - 2003 CMUH aprueba, Comisión rechaza
  - 2004, recurso de la decisión a TJCE, mientras se aprueba nueva regulación
- Hasta el 2006 acciones administrativas y judiciales para obtener autorización

# OPCIÓN EMA

- Eje en torno al cual gira la mayoría de debates sobre la regulación de los biosimilares
- Modelo que ha guiado a Australia, Canadá, Japón, Sudáfrica, Taiwán, Singapur, Malasia...

## GUIDELINES OF RELEVANCE FOR BIOSIMILAR MEDICINES

### OVERARCHING BIOSIMILAR GUIDELINES

- GENERAL
- QUALITY ISSUES
- NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES

### PRODUCT-SPECIFIC BIOSIMILAR GUIDELINES

Insulin

Somatropin

G-CSF

EPO

LMWH

IFN-alpha

FSH

IFN-beta

mAbs

### OTHER GUIDELINES RELEVANT FOR BIOSIMILARS

- COMPARABILITY QUALITY ISSUES
- COMPARABILITY NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES
- IMMUNOGENICITY

<b>INTERNATIONAL NON-PROPRIETARY NAME (INN) OF ACTIVE SUBSTANCE</b>	<b>MARKETING AUTHORISATION HOLDER</b>	<b>DATE OF EC APPROVAL</b>	<b>BRAND NAME</b>	<b>REFERENCE PRODUCT</b>
SOMATROPIN	Sandoz GmbH	12 April '06	Omnitrope	Genotropin
	BioPartners GmbH	24 April '06	Valtropin	Humatrope
EPOETIN ALFA	Sandoz GmbH	28 August '07	Binocrit	Erypo /Eprex
	Hexal GmbH	28 August '07	Epoetin alfa HEXAL	Erypo /Eprex
	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	28 August '07	Abseamed	Erypo /Eprex
EPOETIN ZETA	STADA Arzneimittel GmbH	18 December '07	Silapo	Erypo /Eprex
	Hospira UK Ltd.	18 December '07	Retacrit	Erypo /Eprex
FILGRASTIM	Ratiopharm GmbH	15 September '08	Ratiograstim	Neupogen
	Teva Generics GmbH	15 September '08	TevaGrastim	Neupogen
	CT Arzneimittel GmbH	15 September '08	Biograstim	Neupogen
	Sandoz GmbH	6 February '09	Zarzio	Neupogen
	Hexal GmbH	6 February '09	Filgrastim HEXAL	Neupogen
	Hospira UK Ltd.	8 June '10	Nivestim	Neupogen

# DIRECTRICES DE LA ICH/CIART

No es probable que se adopten directrices específicas sobre biosimilares... pero sí algunas que afectan a biosimilares:

- Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin, *Q5A(R1)*;
- Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products, *Q5B*;
- Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products, *Q5C*;
- Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products, *Q5D*;
- Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process, *Q5E*
- Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products, *Q6B*.
- Pharmaceutical Development, *Q8*.

# OMS: Directrices para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares

- Negociaciones desde 2007
- Mejora sustancial de la versión de 2009, con mucha influencia BIO/IFPMA
- Elemento clave: ejercicio de comparación, solamente demostrando biosimilitud se reducen datos
- Cuestiones pendientes
  - no definición de intercambiabilidad/sustitución
  - Elimina posibilidad de cambios en la vía de administración y la dosis
  - Exclusión de vacunas recombinantes
- Producto de referencia en un país distinto

**4**

## **Normas y controversias**

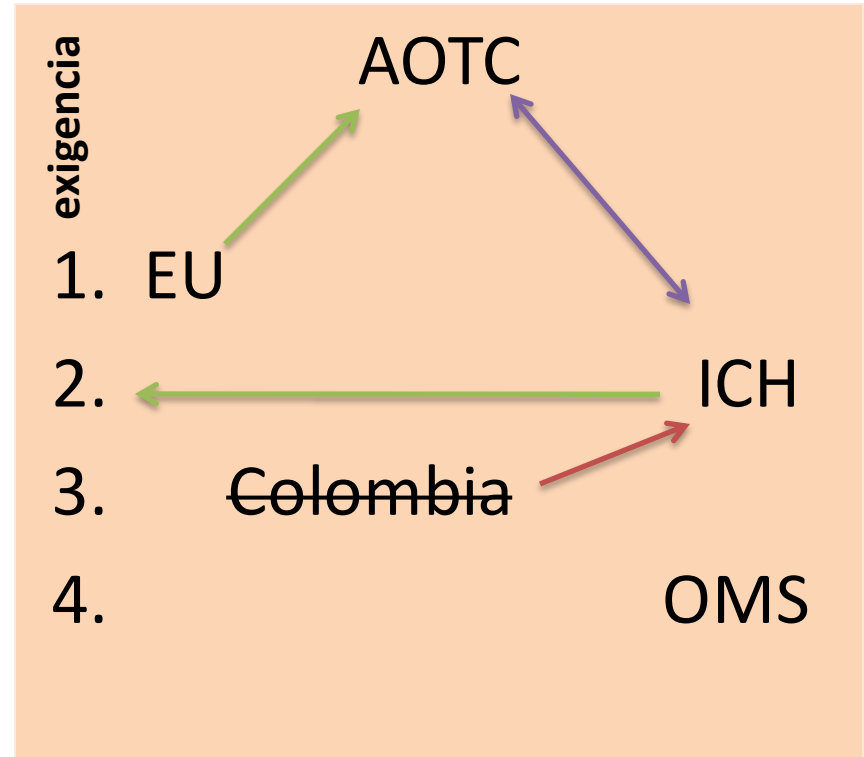
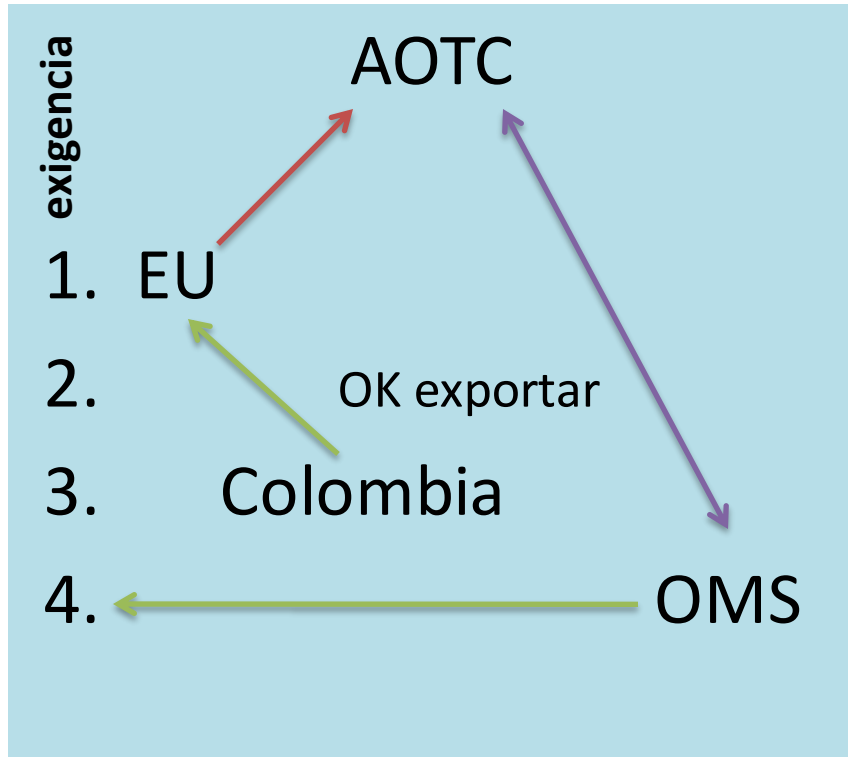
# DEBATES NORMATIVOS SOBRE...

- Estándares de referencia
- Protección de datos
- Propiedad intelectual
- Intercambiabilidad
- DCI & marcas
- Vigilancia post comercialización

# ESTÁNDARES DE REFERENCIA

- La libertad de los países para seguir un estándar u otro puede carecer de importancia:
  - para países con industria exportadora si los estándares foráneos se convierten en una barrera de entrada
  - si el país depende de importaciones y los exportadores están sujetos a estándares que encarecen el producto
  - en caso de que se crea a pies juntillas que los estándares adecuados son sólo los de afuera.
    - La OMS no consiga adoptar los estándares más adecuados
    - No se cuestione científicamente la conveniencia de ciertos estándares y se adopten de forma automática todos los ICH

# ESTÁNDARES DE REFERENCIA



Pero no solamente exportación:

- Importación se encarecerá porque principales productores están interesados en mercados ICH
- La adopción de directrices ICH por parte de la OMS y la referencia de numerosas legislaciones a OMS llevará a globalizar normas ICH y condicionar producción nacional a respeto ICH

# Apuntes sobre marcas

- Algunos productos no son sustituibles, aunque eso difiere a ser intercambiables. Las dudas sobre lo uno y lo otro llevan a cuestionar DCI del producto biosimilar
  - Si se prohíbe intercambiabilidad, ¿misma DCI?
  - BIO & Co promueven la prescripción por marca y el etiquetado nítidamente diferenciado
- De hecho, hay quien critica la propia aplicabilidad de la metodología DCI a biotecnológicos

# Apuntes sobre protección de datos

- El secreto industrial es aún más importante en el productos biotecnológicos
- En Colombia se ha optado por proteger los datos por períodos temporales en los cuales no pueden usarse para ulteriores autorizaciones (exclusividad de datos)
- En el caso de los biotec, la regulación va determinar la relevancia de la extensión
  - 11, 12.5... Replanteamiento Obama
- Evergreening de datos

# Conclusiones...

- Los biosimilares son fármacos biológicos terapéuticamente equivalentes a otros biológicos aprobados. Si no, no se habrían aprobado. No cabe dudar de su eficacia y calidad.
- Incertidumbre y presiones sobre reguladores
- Los debates se trasladan a directrices internacionales, en las que, sin embargo, la industria de biosimilares y los PVD tienen poco espacio y/o participación
- Principales focos: EMA, ICH, OMS
- Es un momento clave para que los países y los científicos desarrollen posturas: es preciso sosiego y potenciar al máximo QSE con acceso

## ...y preguntas

- ¿Por qué excluir el producto de referencia extranjero?
- Que lidere la adopción de estándares la ICH, ¿Debería ser motivo de preocupación?
- Los estándares, ¿Cuándo son necesarios y cuándo una barrera al comercio?
- ¿Está el interés público suficientemente representado en procesos internacionales?
- Y, en definitiva, ¿Dónde está el equilibrio entre promoción de la competencia y protección de la seguridad del paciente?

