

**Red PARF 2013 - Ottawa (Ontario)**

# **Desafíos en la implementación de directivas para productos bioterapéuticos similares**

**Dra. Agnes V. Klein, Directora  
Centro de Evaluación de Productos Radiofarmacéuticos y Bioterapéuticos  
Ministerio de Salud de Canadá**



Government  
of Canada

Gouvernement  
du Canada



# Esquema de la ponencia

## Consideraciones generales

- ❖ Reglamentación del ciclo de vida útil de los medicamentos biológicos en Canadá
- ❖ Contexto regulatorio para los biosimilares
- ❖ ¿Qué desafíos enfrentó Canadá y continúa viendo en la implementación de directrices para biosimilares?

## Desafíos y cuestiones ulteriores a la comercialización de **productos bioterapéuticos similares más antiguos**

- ❖ ¿Existen varios “tipos de biosimilares”?
- ❖ Qué pueden hacer los entes reguladores para confiar en la calidad, la inocuidad y la eficacia de los **biosimilares más antiguos**?
- ❖ ¿Cómo se pueden corregir las deficiencias?
- ❖ Conclusiones

## Reglamentación del ciclo de vida útil de los medicamentos biológicos

- ❖ Los medicamentos son **entidades vivas** cuyo ciclo de vida útil comprende varias etapas: el momento de su descubrimiento, su desarrollo, su utilización para tratar enfermedades y, en algunos casos, su retiro del mercado por razones de seguridad o por falta de uso.
- ❖ Es cada vez más clara la necesidad de gestionar este ciclo de vida útil con el fin de ampliar sus beneficios y mantener sus riesgos en niveles de inocuidad aceptables para su uso haciendo un balance entre riesgos y beneficios.
- ❖ **La gestión del ciclo de vida útil de los medicamentos es similar para los medicamentos de origen, al igual que para los productos genéricos y los productos biosimilares.**
- ❖ Canadá ha adoptado la más reciente **Directiva E2C(R2) de la ICH** (Conferencia Internacional sobre Armonización) para la gestión de todos los medicamentos, incluyendo productos biológicos, después de autorizar su comercialización.

# CONTEXTO REGULATORIO PARA LOS BIOSIMILARES

- ❖ En Canadá, los biosimilares son llamados Productos Biológicos Ulteriores (*Subsequent Entry Biologics*, o *SEBs*)
- ❖ **Están supeditados a los mismos reglamentos y procesos que los medicamentos biológicos de origen**
- ❖ Un marco de directivas facilita una interpretación adecuada y establece el contexto regulatorio para los biosimilares
  - ❖ El ente regulador federal canadiense autoriza la comercialización de los medicamentos.
  - ❖ Se les aplica el reglamento para drogas y se los clasifica como “nuevas drogas”
  - ❖ Disposiciones de protección de la propiedad intelectual similares a las aplicadas a los productos genéricos
  - ❖ Por su naturaleza compleja, existen consideraciones especiales para la extrapolación de las indicaciones u observaciones.
  - ❖ No se hace ninguna declaración de que puedan ser sustituidos; ésta es una cuestión que compete a las provincias y que está relacionada con la práctica de la Medicina

# ¿EXISTEN VARIOS “TIPOS DE BIOSIMILARES”?

- ❖ Para los reglamentos canadienses sólo existe un tipo de medicamento biosimilar o medicamento biológico ulterior.
- ❖ En algunas jurisdicciones, la nomenclatura de “biosimilar” se aplica a una serie de medicamentos biológicos que son considerados idénticos a la molécula del medicamento de origen.
- ❖ **Sin embargo, como los medicamentos biológicos nunca pueden ser reproducidos como moléculas idénticas, el concepto de identidad no se aplica en su caso.**
- ❖ Como mínimo, existen riesgos desconocidos entre diversos lotes e ingredientes activos que son considerados iguales.
- ❖ Por lo anterior, estas moléculas sólo se pueden considerar como nuevos medicamentos biológicos que fueron comercializados sin un análisis completo de su inocuidad, eficacia y calidad. Como para estos productos no se investigaron las interrelaciones entre esos tres aspectos, no hay datos útiles para estos productos (salvo publicaciones e información sólo teórica).

# DESAFÍOS EN LA COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES

## Desafíos de fabricación y de índole farmacéutica:

- ❖ La fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo puede dar paso a impurezas que difieren del producto de origen.
- ❖ La formulación, aunque sea equivalente, puede incidir en las propiedades farmacocinética y farmacodinámicas – y, por lo tanto en la dosificación del producto final
- ❖ La comparabilidad entre el producto bioterapéutico de referencia y el producto biosimilar puede variar de lote a lote o con el tiempo.
- ❖ El producto bioterapéutico de referencia no es un producto canadiense y difiere en la forma de dosificación y(o) vía de administración establecidos para el producto biosimilar.
- ❖ No existen justificaciones con respecto al producto canadiense o a un producto comercializado en el extranjero. Los estudios requeridos no están disponibles porque los patrocinadores no solicitaron con anticipación información sobre los requisitos

**Dos productos biológicos cumplen con la norma de ser genuinamente similares sólo en el momento de su autorización de comercialización inicial**

# DESAFÍOS EN LA IMPLEMENTACIÓN DE DIRECTIVAS PARA LOS PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES

## ❖ Desafíos en materia de seguridad/inocuidad:

- ❖ La potencial toxicidad o inocuidad del producto ¿es similar al del producto bioterapéutico de referencia (PBR)?
- ❖ Es muy probable que difiera la inmunogenicidad de los dos productos (PBR y producto similar). Ejemplo: eritropoyetina (EPO)
- ❖ Suplantar el PBR por un biosimilar puede provocar fenómenos inmunitarios que no estaban previstos
- ❖ Lo que nos preocupa más son las reacciones generalizadas y sistemas del sistema inmunitario y las enfermedades secundarias
- ❖ Desde un punto de vista clínico, las cuestiones relativas a la seguridad/inocuidad también pueden tener consecuencias imprevistas

# DESAFÍOS EN LA IMPLEMENTACIÓN DE DIRECTIVAS PARA LOS PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES

## Nomenclatura y rastreo de biosimilares

Un biosimilar debería tener un nombre de marca propio (nombre comercial), como sucede con todos los medicamentos nuevos

La Denominación Común Internacional (DCI) es responsabilidad de la OMS. El Ministerio de Salud de Canadá actualmente aplica las políticas de la OMS, pero se necesita reexaminar cuándo se justifica otorgar una DCI única

En los informes sobre reacciones adversas deberían estar incluidos: el nombre de marca, DCI, número de identificación de la sustancia farmacológica (DIN), número de lote o partida, nombre del fabricante del producto biológico



# DESAFÍOS EN LA IMPLEMENTACIÓN DE DIRECTIVAS PARA LOS PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES

## Desafíos relativos a la eficacia:

- ❖ **Dificultades en la toma de decisiones cuando el diseño no es un ensayo de equivalencia y los márgenes de equivalencia no han sido predefinidos**
- ❖ **Los ensayos de no inferioridad no siempre arrojan los resultados anticipados:**
  - ❖ Llevan a dificultades en torno a la eficacia
  - ❖ Son aceptables para la seguridad/inocuidad y la inmunogenicidad
- ❖ **Consideraciones relativas a la extrapolación de indicaciones**
  - ❖ Diseño de estudio inadecuado y/o criterios no suministrados
  - ❖ Consideraciones que suelen faltar: patofisiología de la(s) enfermedad(es); inadecuada población de pacientes inscritos; diferencias no explicadas de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas; cuestiones de dosificación; vía de administración; rangos de las dosis; terapia aislada o combinada
  - ❖ Factores no tomados en cuenta: edad, género, raza, genómica
  - ❖ Duración demasiado breve del estudio

# DESAFÍOS EN LA IMPLEMENTACIÓN DE DIRECTIVAS PARA LOS PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES

- ❖ **Pueden presentarse desafíos inesperados**, tales como una falta de datos.
- ❖ Aunque todavía nos encontramos en una fase de aprendizaje, estamos adoptando un enfoque pragmático y funcional para resolver estas cuestiones, hasta que el conocimiento acumulado sea suficiente para actualizar nuestras directivas.
- ❖ Cabe señalar, sin embargo, que nos esforzamos por tomar decisiones congruentes.
- ❖ Las decisiones tomadas deben aplicarse tanto a los biosimilares como a los nuevos métodos para la fabricación de medicamentos biológicos de origen.

# BIOSIMILARES MÁS ANTIGUOS: CONFIANZA EN SU CALIDAD, SEGURIDAD/INOCUIDAD Y EFICACIA

- ❖ Algunos países/entes reguladores tienen productos biosimilares que no han sido comparados nunca con un producto de origen plenamente desarrollado.
- ❖ Las indicaciones y usos han sido copiados de indicaciones para categorías elaboradas en países utilizados como punto de referencia.
- ❖ Se conoce muy poco sobre estos productos.
- ❖ Su status científico y médico es incierto. Su status reglamentario es más incierto todavía.
- ❖ Las consecuencias son: falta de conocimientos sobre su eficacia y, lo que es más importante, sobre sus riesgos (reales y supuestos). El tipo de riesgos que presentan no está claro y(o) se desconoce.

## ¿CÓMO SUBSNAR HOW CAN THE GAPS BE BRIDGED?

- ❖ Risks can be evaluated and categorized
- ❖ The type of categorization will depend on the regulations existing in each country
- ❖ Guidelines may be available already. If not, guidelines could be drafted to fit with general scientific and risk-assessment principles that will allow the risk of each product to be evaluated
- ❖ Stakeholders should play a role in all of these activities: consultation is important
- ❖ Guidelines should contain the minimal requirements for updating of information, especially on the safety side. ICH E2c(R2) can serve as a basis

# ¿CÓMO CORREGIR LAS DEFICIENCIAS?

- ❖ La Directiva E2C (R2) del ICH se ocupa de los informes periódicos de evaluación de beneficios y riesgos para productos presentes en el mercado.
- ❖ Es importante dar plazos suficientes para actualizar la información y, cuando es necesario, para retirar productos del mercado con la autoridad reguladora de cada país.
- ❖ Un conocimiento general de la categoría del producto también puede ser útil para definir los riesgos y los plazos.
- ❖ Utilizar información internacional – por ejemplo cartas de advertencia emitidas por otros entes reguladores, etc. – puede servir para las evaluaciones de los riesgos y para determinar el curso a seguir.
- ❖ Establecer procedimientos de trabajo normalizados y modelos para registrar la información puede ser muy útil y también servir para asegurar la uniformidad.

# ¿CÓMO CORREGIR LAS DEFICIENCIAS?

- ❖ Es igualmente útil elaborar informes anuales sobre los parámetros de calidad para cada producto
- ❖ **Los informes periódicos de evaluación de beneficios y riesgos proporcionan información y una explicación de las ventajas y riesgos de un producto. Es importante tener presente que los enfoques y puntos de vista de todos los grupos concernidos pueden no ser los mismos**
  - ❖ Industria y socios (desarrollo)
  - ❖ Entre regulador (evaluación independiente/decisión)
  - ❖ Pacientes, pagantes, interesados directos (experiencia en el mundo concreto)
- ❖ Una fase de aprendizaje es importante en todas las actividades nuevas y los biosimilares no son una excepción a esta regla.

# ¿CÓMO CORREGIR LAS DEFICIENCIAS?

## Ejemplo práctico:

- ❖ Se observó que un producto biológico presenta varios riesgos relacionados con incertidumbre en tres áreas: fabricación; seguridad/inocuidad; y etiquetado
- ❖ Se efectuó una evaluación de riesgos.
- ❖ Se realizaron consultas (por Internet)
- ❖ Aunque el grado de riesgo no se definió, resultó evidente que las lagunas de información existentes debían subsanarse.
- ❖ Los patrocinadores recibieron un plazo de hasta 2 años para suministrar información que corrobore el grado actual de la eficacia, la seguridad/inocuidad y la calidad de sus productos.
- ❖ El proceso continúa actualmente y estamos recibiendo solicitudes de comercialización completas.

# CONCLUSIONES

- ❖ La gestión del ciclo de vida útil de los productos farmacéuticos es similar, tanto para los productos de origen como para los biosimilares.
- ❖ Los productos biosimilares están supeditados a los mismos reglamentos y procesos que los medicamentos biológicos de origen.
- ❖ Los productos biológicos no pueden ser reproducidos como moléculas idénticas y, por ello, el concepto de identidad no se aplica.
- ❖ Dos productos biológicos cumplen con la norma de ser genunamente similares sólo en el momento de su autorización de comercialización inicial.
- ❖ Cuando se hacen cambios, es necesaria una aplicación adecuada de los principios de la evaluación de riesgo adecuada, de la gestión y de la comunicación
- ❖ Las directivas internacionales son útiles:
  - ❖ Los informes periódicos de la INCH informan y explican los beneficios y riesgos permanentes de un producto. Es importante tener en cuenta que es posible que los enfoques y puntos de vista de todos los grupos interesados no sean iguales
- ❖ Es recomendable consultar a los interesados directos para conocer su opinión
- ❖ Establecer plazos de implementación es muy recomendable.





Gracias por su atención