



LA REGULACIÓN DE BIOTECNOLÓGICOS EN LA REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA DESDE 1971

Dunia Pérez¹, María Teresa Ibarz²

RESUMEN

Los Productos Biológicos son medicamentos con características particulares que los diferencian claramente de los medicamentos obtenidos por vía de síntesis química. El método de producción incide de manera significativa en la calidad, seguridad y eficacia del producto final. Esto es aún más evidente, en el caso de los Productos Biotecnológicos, obtenidos gracias a la aplicación de técnicas de Ingeniería Genética.

Las Autoridades Reguladoras deben afrontar el reto que representan los avances biotecnológicos, en la aplicación de normativas sanitarias para la evaluación de estos medicamentos con fines de registro sanitario, control, farmacovigilancia y autorización de protocolos clínicos.

El propósito del presente trabajo es presentar como la Autoridad Reguladora Venezolana asumió este reto en 1971, con la creación de una unidad específica para la evaluación de biológicos y la publicación en 1993 de la norma para evaluación de productos obtenidos por tecnología ADN recombinante, evitando así su aprobación como productos similares o genéricos. Actualmente, cuenta con normativa específica fortalecida y laboratorio nacional de control con metodologías analíticas establecidas que le permite además, regular la producción y desarrollo nacional de biosimilares.

Palabras clave

Productos Biotecnológicos, Regulación, Biosimilares, Productos Biológicos, Ingeniería genética.

¹ Farmacéutico Microbiólogo, Especialista en Aseguramiento de la Calidad, Jefe del Departamento de Control de Recombinantes y Terapéuticos del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

² Farmacéutico Microbiólogo, Magister Scientiarum en Farmacología Sanitaria, Gerente Sectorial de Registro y Control del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas 3 décadas, hemos visto el desarrollo de medicamentos por la tecnología del ADN recombinante (interferón, factor estimulante de colonias de granulocitos, hormona de crecimiento, anticuerpos monoclonales, entre otros), que han revolucionado la farmacoterapéutica actual. Sin embargo, su elaboración requiere de un minucioso sistema de control de calidad y buenas prácticas de manufactura en cada una de las etapas de producción, con el fin de garantizar la identidad, pureza, potencia y seguridad del producto final.

Las experiencias de su uso clínico, han resaltado ésta necesidad. Las reacciones adversas desencadenadas y el desarrollo de anticuerpos neutralizantes, han despertado el alerta de las autoridades sanitarias a nivel mundial.

El panorama se complica en la actualidad ante el desarrollo de medicamentos biotecnológicos "biosimilares", elaborados por diferentes productores a nivel mundial y la limitada capacidad de las Autoridades Nacionales Reguladoras (ANR) para su análisis y determinación del balance riesgo beneficio de su utilización.

En tal sentido, recientemente se han aunado esfuerzos internacionales para establecer normativas reguladoras adecuadas, como las desarrolladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Grupo de trabajo de la Red de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

La Autoridad Regulatoria Venezolana es pionera en la región en la regulación sanitaria de biotecnológicos, con una unidad de evaluación de productos biológicos creada en el año 1971, una normativa para productos recombinantes que data del año 1993 y un laboratorio de análisis que tiene como misión evidenciar las características de calidad, declaradas por el fabricante. Este desarrollo será descrito en el presente trabajo.

METODOLOGÍA

En este trabajo se resume la historia de la regulación de biotecnológicos en Venezuela, así como el avance en la evaluación y análisis con fines de registro y control sanitario.

Para ello se describirá desde la creación de la Unidad de análisis de productos biológicos en el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INH "RR") en 1971, la elaboración en 1993 de la norma regulatoria para productos obtenidos por la tecnología del ADN recombinante, el establecimiento de requisitos específicos para el registro sanitario en 2005 y el desarrollo del Laboratorio Nacional de Control de Biotecnológicos, como logros obtenidos.

RESULTADOS

Los medicamentos biotecnológicos, obtenidos empleando Técnicas de Ingeniería Genética, son considerados por la OMS como Productos Biológicos⁽¹⁾.

La regulación de los productos biológicos en Venezuela nace en 1971 con la creación en el INH "RR" de una unidad encargada del control de calidad de las vacunas de fabricación nacionales e importadas. En 1991, se reestructura esta unidad y se crea la División de Control Nacional de Productos Biológicos (DCNPB), con mayor número de funcionarios adscritos y competencias en el área de registro y control sanitario de vacunas y productos biológicos comercializados en el país⁽²⁾.

Esta reestructuración coincide además, con la publicación en 1991 de la serie de informes técnicos de la OMS N° 814 *Guidelines for assuring the quality of pharmaceuticals and biological products prepared by recombinant DNA technology*, y con la llegada al país de las primeras solicitudes de registro sanitario de medicamentos obtenidos por la tecnología del ADN recombinante, poniendo en evidencia la necesidad de contar con una norma nacional para la regulación de este tipo de productos biológicos.

Así en 1993 se publica la primera normativa en la región latinoamericana, específica para productos obtenidos por la tecnología del ADN recombinante, que considera los aspectos

relevantes de la producción y control en cada etapa de producción: obtención de bancos celulares y de la proteína de interés, métodos de purificación, controles de calidad, estudios de farmacocinética, farmacodinamia y toxicología preclínica, así como la evaluación de la seguridad y eficacia clínica del producto, particularmente de su inmunogenicidad en el individuo tratado⁽³⁾.

El mayor impacto sanitario de esta normativa fue la calificación de los productos biológicos recombinantes como *PRODUCTOS NUEVOS*, impidiendo así la aplicación del concepto y regulación de medicamentos genéricos a los biotecnológicos.

Un hecho trascendental en el avance obtenido en el año 1993, fue la capacitación del personal del INH "RR" en la producción y control de los diversos tipos de productos biológicos, tanto a nivel nacional como internacional, en Instituciones públicas y privadas, construyendo el criterio científico, técnico y regulatorio necesario para establecer normativas propias.

En el año 2005, el avance regulatorio se consolidó con el establecimiento de requisitos específicos para el registro sanitario de productos biológicos en Venezuela, considerando vacunas, hemoderivados y productos obtenidos por la tecnología del ADN recombinante.

En el año 2006 se reestructura la DCNPB, para fortalecer las funciones de registro sanitario, renovación del registro, cambios posteriores al registro, control, evaluación de denuncias y evaluación de protocolos clínicos⁽²⁾.

En el año 2008, se evidencia la necesidad de contar con una Norma que recopile todos los aspectos regulatorios del registro Sanitario,

nombres, textos, productos biológicos con y sin prescripción facultativa, modificaciones, renovación del registro sanitario, liberación de lotes, control programado, autorización de ensayos clínicos y farmacovigilancia, que fue publicada ese mismo año⁽⁴⁾.

El principal logro regulatorio de esta norma, fue el establecimiento de solicitud del Protocolo de Farmacovigilancia Intensiva para productos Biotecnológicos, como requisito del registro sanitario, así como la potestad de la ANR de someter a liberación lote a lote, cualquier producto biológico y biotecnológico, cuando así se requiera por razones sanitarias.

El Laboratorio Nacional de Control, inserto en la estructura de la DCNPB del INH"RR", ha sido parte fundamental del avance alcanzado, contando desde 2007 con un laboratorio específico para análisis de productos biotecnológicos, que ha logrado la implementación de métodos para determinación de la identidad, pureza y concentración del producto en evaluación, como la electroforesis en gel de poliacrilamida SDS-PAGE y la Cromatografía Líquida de Alta Resolución HPLC.

Estos métodos han permitido evaluar los productos biosimilares que son sometidos a registro sanitario y evidenciar las posibles diferencias con el producto innovador, como se observa en la figura N° 1 para Hormona de Crecimiento del producto innovador y un biosimilar. La diferencia encontrada sugiere la existencia de posibles impurezas que deben ser justificadas por el fabricante y alerta a la ANR sobre los aspectos de calidad, seguridad y eficacia del biotecnológico en evaluación.

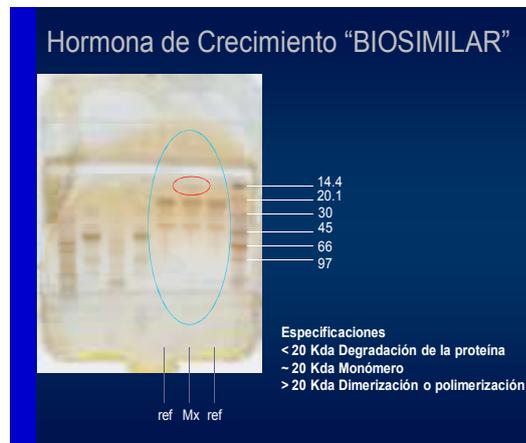


Figura Nº 1: Resultados de SDS-Page para Hormona de Crecimiento Innovador y un Biosimilar.

En la figura Nº 2, se observan los perfiles de HPLC obtenidos para Filgrastim innovador y de un biosimilar. Esta metodología permite evaluar la pureza del producto y que las formas oxidadas estén dentro de especificaciones. Se puede

observar que las formas oxidadas en el producto biosimilar no se encuentran en la misma proporción que en el innovador, probablemente por optimización de los procesos productivos y de purificación.



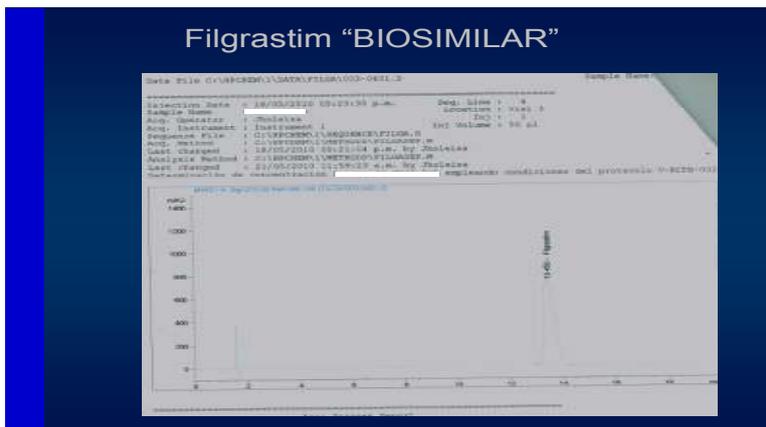


Figura N° 2: Perfiles de HPLC obtenidos para Filgrastim innovador y de un biosimilar.

Se debe resaltar además, que Venezuela cuenta con industria biotecnológica nacional, tanto en el área de vacunas, hemoderivados y biotecnológicos, lo que incrementó la necesidad de contar con una ANR fortalecida para la evaluación los primeros biosimilares nacionales.

En el futuro, el gran desarrollo biotecnológico alcanzado a nivel mundial será un gran reto para las ANR. Los próximos avances terapéuticos serán con aplicaciones aun más novedosas como las

terapias avanzadas y la terapia génica. Así lo indican los resultados mostrados en la figura N° 3, que señala el tipo de productos biológicos sometidos a registro sanitario en el INH"RR" desde el año 2007 hasta el 2010, donde se observa que las vacunas y hemoderivados, son la minoría y la mayoría lo representa los biotecnológicos.

Distribución de Solicitudes de Registro Sanitario 2007 - 2010

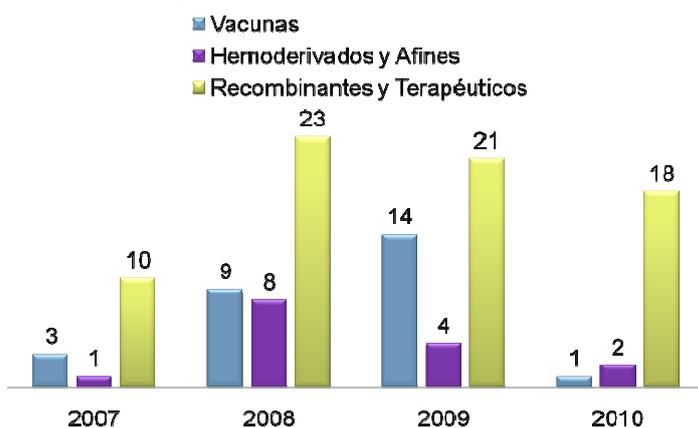


Figura N° 3: Numero de productos biológicos sometidos a registro sanitario en el INH"RR" desde el año 2007 hasta el 2010, discriminado por tipo de biológico.

En el año 2011, el INH"RR" somete a discusión pública una Norma para Regulación de los Productos Biológicos de Terapia Génica y se está

elaborando la actualización de la norma de productos obtenidos por la tecnología del ADN recombinante, publicada en el año 1993, para

incorporar el concepto de Producto Bioterapéutico Similar (PBS) y adecuar sus exigencias a la Guía publicada en 2009 por la OMS ⁽⁵⁾.

DISCUSION

En el año 2008, la OPS realizó una encuesta regional sobre la regulación de biotecnológicos y organizó una Reunión de Autoridades Nacionales Reguladoras de Productos Biológicos y Biotecnológicos en Latino América y el Caribe, que se llevó a cabo en República Dominicana y contó con la participación de 16 países (República Argentina, Bolivia, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Perú, República Dominicana y República Bolivariana de Venezuela)⁽⁶⁾.

Una de las conclusiones de estas actividades fue que la mayoría de los países de la región no poseen definiciones específicas en sus regulaciones para los productos biotecnológicos y que pudieron ser registrados como productos genéricos en algunos países ⁽⁷⁾.

La situación que se presenta en Venezuela es diferente, ya que gracias al esfuerzo realizado en la publicación de normativas específicas para los productos biológicos/biotecnológicos y los avances logrados a nivel de control de calidad, se ha logrado un elevado nivel de exigencia que garantice la calidad, seguridad y eficacia de este tipo de productos.

Por tanto, el objetivo principal de este trabajo es contribuir con la experiencia venezolana, al desarrollo de la regulación para biotecnológicos y biosimilares en la región, el fortalecimiento de las ANR y poner a disposición las experiencias y logros del Laboratorio Nacional de Control en esta área.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todo el personal del INH"RR" que ha formado parte del fortalecimiento del laboratorio nacional de control y del sistema de registro y control establecido para los productos biotecnológicos en Venezuela.

REFERENCIAS

- 1 Organización Mundial de la Salud [Homenaje]. *Biologicals*, [citado 06 de mayo de 2011]. Disponible en <http://www.who.int/biologicals/areas/en/>
- 2 Ibarz M, Zambrano A, Sosa A, Bandes A, Valedón E, Balbi G, et al. Evolución Histórica y logros de la Gerencia Sectorial de Registro y Control del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". *Revista del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"* 2088; 39(1): 17-36.
- 3 Junta Revisora de Productos Farmacéuticos. *Productos obtenidos por tecnología ADN recombinante* Boletín 1993; 27 (10)
- 4 Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" [Homepage]. *Productos Biológicos y materiales médicos de origen biológico*, [citado 06 de mayo de 2011]. Disponible en http://www.inhrr.gob.ve/pb/normas_boletines.html
- 5 World Health Organization. *Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SPBs)*. Expert Committee on Biological Standardization 2009.
- 6 Organización Panamericana de la Salud [Homepage]. *Tópicos de Salud: Productos Biológicos* [citado 06 de mayo de 2011]. Disponible en http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=201&Itemid=259
- 7 Pombo M, Di Fabio J, Cortés M. Review of regulation of biological and biotechnological products in Latin America and Caribbean countries. *Biologicals* 2009; 37: 271-276.

