

Hablemos De Calidad

Mirada Nacional e Internacional



¿Bioequivalencia o Equivalencia Terapéutica?

Equivalente Terapéutico o Bioequivalentes: Es aquel que habiéndose registrado como copia de un medicamento innovador, ha demostrado mediante estudios biofarmacéuticos que posee la misma eficacia y seguridad que el producto innovador, y por lo tanto son intercambiables.

GUÍA TÉCNICA G-BIOF 01: "Estudios de Biodisponibilidad Comparativa con un Producto de Referencia (R) para establecer Equivalencia Terapéutica", Chile.

MEDICAMENTOS ORALES

BIOEQUIVALENCIA: Las formas farmacéuticas Sólidas Orales de liberación convencional y no convencional, de estrecho margen terapéutico y de disolución bucal que contengan alguno de los principios activos indicados en Decreto MINSAL 500/12 y sus modificaciones (864/12; 981/12 y 123/14) tienen exigencia de demostración de Bioequivalencia mediante los siguientes estudios:

- **Estudio de equivalencia terapéutica:** Estudio comparativo (clínico, de biodisponibilidad, farmacodinámico o "in vitro") entre un producto farmacéutico de referencia o comparador y otro en estudio.
- **Estudios de biodisponibilidad:** Estudios farmacocinéticos que, a través de un diseño experimental preestablecido, permiten determinar la biodisponibilidad de un principio activo.
- **Estudios farmacocinéticos:** Ensayos "in vivo" que, mediante diseños experimentales preestablecidos, permiten establecer la cinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los principios activos y metabolitos de un producto farmacéutico.

D.S. 3/10 APRUEBA REGLAMENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE CONTROL DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

Soluciones Acuosas (Orales e Inyectables), gases y aerosoles

EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA: Todas las soluciones acuosas, para vía intravenosa, oral, ótica, oftálmica y tópica, gases medicinales, inhalador o aerosol nasal, principios activos de alta solubilidad y alta permeabilidad (según clasificación SCB) **están bioexentos de demostración de bioequivalencia;** sin embargo se pueden someter voluntariamente a evaluación técnica de sus antecedentes y obtener Equivalencia Terapéutica.

GUÍA TÉCNICA G-BIOF 01: "Estudios de Biodisponibilidad Comparativa con un Producto de Referencia (R) para establecer Equivalencia Terapéutica", Chile.



Estabilidad de los medicamentos

Es la capacidad para mantener las propiedades físicas, químicas, biológicas y microbiológicas originales dentro de las especificaciones señaladas y autorizadas en la monografía de un principio activo o de un producto farmacéutico terminado, durante todo su período de eficacia.

- **ESTABILIDAD EN RECONSTITUCIÓN:** Se realiza análisis Físico químico del producto **reconstituido**, en 1 o más solventes según farmacopea. Con ello se puede establecer compatibilidad y estabilidad con las soluciones empleadas. Por lo general se realiza a temperatura ambiente y bajo refrigeración.
- **ESTABILIDAD EN DILUCIÓN:** Se realiza análisis Físico químico del producto **diluido (o reconstituido en más volumen)**, en 1 o más solventes según farmacopea. Con ello se puede establecer compatibilidad y estabilidad con las soluciones empleadas.

Por lo general se realiza a temperatura ambiente y bajo refrigeración para homologar las condiciones en que es usado el medicamento.

D.S. 3/10 APRUEBA REGLAMENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE CONTROL DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

Resolución Exenta 437- Santiago, 6 de febrero de 2015, ESTABLECE LINEAMIENTOS PARA ACTUALIZAR REGISTROS SANITARIOS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS INYECTABLES



Calificación de Autoridades Reguladoras Nacionales (ARN) de Medicamentos

El proceso de evaluación y calificación de las ARNs se basa en el cumplimiento de indicadores críticos fundamentados en recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el fortalecimiento de los Organismos Reguladores.

Se han establecido cuatro niveles de desarrollo:

- **Nivel IV** Autoridad Nacional Reguladora competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos. Autoridad de Referencia Regional.
- **Nivel III** Autoridad Nacional Reguladora competente y eficiente que debe perfeccionar el desempeño de determinadas funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos.
- **Nivel II** Estructuras u organizaciones con mandato de Autoridad Nacional Reguladora que cumplen determinadas funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos.
- **Nivel I** Dependencias de instituciones de salud que cumplen determinadas funciones de regulación sanitaria de medicamentos.

http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615%3A2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&catid=1267%3Aquality-drug-regulation&Itemid=1179&lang=es

¿Qué Tipos de Registro Otorga el ISP a través de la ANAMED?

Registro sanitario: Proceso de evaluación de un producto farmacéutico que siendo favorable, se traduce en una inscripción en un rol especial con numeración correlativa que mantiene el Instituto, previo a su distribución y uso. Corresponde a la autorización para la comercialización del medicamento en Chile.

A nivel Nacional nuestra entidad reguladora otorga 2 tipos de registro:

PRODUCTO FARMACÉUTICO NUEVO

- **Para productos innovadores:** aquellos que han sido desarrollado por la industria farmacéutica desde su síntesis química, y se han sometido a estudios farmacológicos, toxicológicos y han sido estudiados en la población mediante estudios Clínicos.
- **Para Productos Originales:** aquellos que no siendo innovadores, han sido sometidos a comparación con el innovador y se registran por primera vez en el país.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES

Son aquellos desarrollados por la industria farmacéutica una vez terminada la patente del innovador, contienen el mismo principio activo en igual cantidad, en igual forma farmacéutica, tiene igual vía de administración, pero que NO necesariamente son Equivalentes Terapéuticos o Bioequivalentes.



¿Qué certificación entrega la FDA?

¿Por qué no todos los productos tienen certificación FDA?

La certificación FDA en realidad es una "Autorización de Comercialización" de un Producto Farmacéutico, Alimento o Dispositivo Médico, en territorio de Estados Unidos, el cual será otorgado al solicitante luego de la revisión y aprobación de un dossier (Common Technical Document o CDT) que contenga toda la información administrativa, técnica, de seguridad y eficacia del producto.



Los tipos de Autorización de Comercialización que entrega la FDA son:

- **NDA:** por "New Drug Application" número de registro para medicamentos nuevos (moléculas nuevas o sales diferentes de drogas ya comercializadas).
- **ANDA:** por "Abbreviated New Drug Application" número de registro para medicamentos genéricos.

Si no es de interés para una compañía farmacéutica comercializar un producto dentro del territorio Estadounidense, no necesita obtener una autorización de comercialización otorgada por la FDA.

<https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/abbreviatednewdrugapplicationandgenerics/default.htm>

¿Qué importancia tienen las certificaciones GMP?

Buenas prácticas de fabricación manufactura (bmp) o gmp por su sigla en inglés (good manufacturing practices): Asegura que los productos medicinales se producen de manera consistente y controlada para los estándares de calidad adecuados para su uso previsto.

Están diseñadas para minimizar los riesgos involucrados en la producción de cualquier producto farmacéutico y que no pueden ser eliminados a través del análisis final del producto. Cubren todos los aspectos de la producción, desde los materiales iniciales, fabricación, empaques, equipos, hasta el entrenamiento e higiene del personal.

El certificado de cumplimiento de GMP es emitido por la Agencia Sanitaria del país donde se encuentra la planta fabricante, ya sea de principio activo o producto terminado. Podría someterse a inspección por otra agencia sanitaria que también certifique el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura en caso de ser necesario. La vigencia del certificado puede ser de 1 a 3 años desde la fecha de inspección.

El 1 de Noviembre del 2017 entra en vigencia un acuerdo de reconocimiento mutuo entre Estados Unidos (US) y la Unión Europea (EU) respecto a la inspección de plantas productivas y emisión de certificados de cumplimiento de GMP.

Hito importante hacia una cooperación más estrecha para mejorar el uso de los recursos para salvaguardar la calidad y la seguridad de los medicamentos.

Es indispensable que tanto la planta de producción de Materias Primas y de Producto Terminado cumplan con ésta normativa para que el producto final sea de calidad.

http://www.who.int/biologicals/vaccines/good_manufacturing_practice/en/

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/10/news_detail_002842.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1



¿Qué es EMA y HMA?

EMA La Agencia Europea de Medicamentos (operativa desde 1995), es una agencia descentralizada que se encarga de la evaluación de las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos en la Unión Europea (28 estados miembros) y su supervisión.

Su objetivo es contribuir a la protección de la salud pública y animal asegurando que los medicamentos para uso humano y veterinario sean seguros, eficaces y de alta calidad, dentro de la Unión Europea.



HMA Es la Red de Jefes de las Autoridades Nacionales Competentes (NCA) cuyas organizaciones son responsables de la regulación de los medicamentos de uso humano y veterinarios en el Espacio Económico Europeo (estados de la Unión Europea más Noruega, Liechtenstein e Islandia).

La HMA coopera con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Comisión Europea en el funcionamiento de la red de regulación europea de medicamentos y es un modelo único de cooperación y trabajo compartido en la ley, así como las actividades de regulación voluntaria.



http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid=
<http://www.hma.eu/abouthma.html>

¿Todos los medicamentos comercializados en Europa son evaluados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)?

No, sólo es obligatorio para los medicamentos que figuran en la parte A del anexo del Reglamento 2309/93 y se puede solicitar de forma voluntaria para los medicamentos que figuran en la parte B del mismo anexo.

Procedimiento Centralizado Obligatorio (anexo, Parte A)

Medicamentos obtenidos por:

- Tecnología de ADN recombinante.
- Expresión controlada en los genes que codifican proteínas activas en procariontes y eucariotes, incluidas las células de mamífero transformadas.
- Métodos basados en hibridomas y anticuerpos monoclonales.
- Medicamentos veterinarios, incluidos los no obtenidos por biotecnología, empleados principalmente como potenciadores para fomentar el crecimiento o aumentar el rendimiento de los animales tratados.
- Medicamentos con componentes proteínicos obtenidos por procedimientos biotecnológicos*.

Procedimiento Centralizado Voluntario (anexo, Parte B)

Medicamentos obtenidos por:

- Otros procedimientos biotecnológicos que en opinión de la Agencia constituyan una innovación importante.
- Que el modo de administración sea totalmente nuevo o constituya en opinión de la Agencia una novedad importante.
- Que la indicación sea totalmente nueva o constituya en opinión de la Agencia una innovación importante.
- Medicamentos con radioisótopos, que en opinión de la Agencia presenten un interés importante.
- Nuevos a partir de sangre o plasma humano.
- Medicamentos cuya fabricación se base en procedimientos que, en opinión de la Agencia, supongan un avance técnico importante.
- Sustancia activa nueva, que en la entrada en vigor del Reglamento, no esté autorizada por ningún Estado miembro en ningún medicamento de uso humano.

¿Cuáles son las Formas de Registrar un Medicamento en Europa?

Existen 4 formas de Registrar en Europa:

• Registro Nacional

Se utiliza para registrar sólo en un estado miembro de la Comunidad Europea, esta autorización sólo permite la comercialización del medicamento en el país que emite el registro.

Una vez registrado, el país puede ser utilizado como "Reference Member State" (RMS), y puede preparar un informe que es enviado a los otros países donde el solicitante quisiera obtener nuevas autorizaciones mediante un registro de reconocimiento mutuo.



• Reconocimiento Mutuo (MRP, Mutual Recognition Procedure)

Se utiliza cuando el producto está autorizado en al menos un estado miembro, y el titular desea obtener un nuevo registro en al menos otro estado miembro. El RMS somete a evaluación su producto en otro estado miembro interesado, conocido como "Concerned Member State" (CMS). Esta autorización es reconocida por el resto de los países involucrados en el procedimiento.



Si un medicamento se comercializa en la Comunidad Europea Mediante Procedimiento Centralizado, puede buscar su registro en la página de EMA: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Para poder revisar los registros en Europa mediante los otros procedimientos es posible ingresar a las páginas: <http://www.hma.eu/mriproductindex.html>, <http://mri.cts-mrp.eu/Human/> para obtenerlos.

<http://www.ema.europa.eu/ema/>

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatoryandproceduralguideline/2009/10/WC500004481.pdf

La elección de un procedimiento de registro u otro es opcional para el solicitante, excepto en el caso del procedimiento centralizado, ya que éste es obligatorio para determinados tipos de medicamentos.

• Descentralizado (DCP, Decentralized Procedure)

Se utiliza cuando el producto no está previamente autorizado en ningún estado miembro y está fuera de la obligación de un registro centralizado y/o el solicitante no quiere someterlo de manera centralizada (EMA).

La compañía solicitante debe entregar a al menos 2 estados miembros. uno actuará como RMS y los otros como CMS, si todos los países concuerdan y aprueban la evaluación, cada estado miembro emitirá un registro para el producto permitiendo su comercialización.

Al final del proceso todas las Agencias emiten una autorización idéntica que es válida para su territorio de competencia.



Centralizado (CP, Centralized Procedure)

Es la única autorización que valida la comercialización en todos los estados miembros de la Unión Europea y es coordinada por la EMA. El procedimiento centralizado es obligatorio para ciertos tipos de medicamentos.

El "Committee for Medicinal Products for Human Use" (CHMP) de la EMA, elige a uno de los países miembros como Rapporteur y si es relevante a otro país como Co-Rapporteur.

El CHMP, emite el dictamen final que posteriormente da lugar a la autorización de la Comisión Europea. Los medicamentos autorizados se inscriben en el Registro Comunitario de Medicamentos y se les adjudica un número que debe figurar en el embalaje.





**FRESENIUS
KABI**

caring for life

Fresenius Kabi Chile
Carlos Fernández 244, San Joaquín
CP 8940575, Santiago, Chile
Fono: 56 2 2368 4800
www.fresenius-kabi.cl