

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

BIOTECNOLÓGICOS: ESTUDIOS CLÍNICOS

MGTER: GIOCONDA CASTILLERO

MGTER: IRIS MONSERRATE

Panamá, 10 de julio de 2020.

Fundamento legal para la solicitud de estudios clínicos

Ley No.1 de 10 de enero de 2001, modificada por la Ley No.97 de 04 de octubre de 2019.

Reglamentada por el Decreto No.95 de 14 de mayo de 2019.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Decreto Ejecutivo No.1389 de 04 de septiembre de 2012. Gaceta No.27114.

“Por medio del cual se reglamenta la protección de la información contenido en los datos de prueba y otros datos no divulgados para obtener el registro sanitario de medicamentos”

- El artículo No. 2, preceptúa que para el registro sanitario y de nuevas indicaciones se exigirá la presentación de estudios clínicos y el resumen de todas las fases de investigación (I, II, III), según corresponda, conforme a lo normado en el numeral del artículo 25 de la Ley No.1 de 10 de enero de 2001.

- **Decreto No. 95 de 14 de mayo de 2019**
Productos biológicos
- (Gaceta Oficial 28776 B)



DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Requisitos de seguridad, calidad y eficacia

- Presentar estudios clínicos que demuestren evidencia de seguridad, calidad y eficacia del producto.
- Los estudios comparativos deben ser propios del producto a registrar y deben incluir aspectos no clínicos, clínicos, inmunogenicidad y de calidad que demuestre similitud con el innovador.
- Se toman como referencia para su evaluación las recomendaciones del Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la OMS o Las Guías técnicas de autoridades como de la FDA de Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y de organismos internacionales como la ICH (Conferencia Internacional de Armonización).

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Lineamientos

- **Registro Sanitario.** Se aplicará la reglamentación para la obtención de Registro Sanitario, además de cumplir con lo establecido por el Comité de Expertos en Productos Biológicos de la OMS (Organización Mundial de la Salud y en los casos procedentes con las normas de otras autoridades y organismos reguladores tales como la Administración Federal de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA), La Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y de la Agencia de Medicamentos Europea (EMA) y tomando en cuenta los requisitos que se detallan más adelante.
- Para los productos procedentes de países de alto estándar, puede optar por el procedimiento abreviado para los análisis de calidad, siempre que presente la declaración jurada correspondiente.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Grupos de Productos biológicos

- Productos derivados de sangre o plasma humano.
- Vacunas.
- Surfactantes pulmonares
- Heparinas
- Sueros inmunes
- Toxinas y antitoxinas
- Anticuerpos monoclonales
- Factores estimulantes de colonias de granulocitos
- Interferones
- Eritropoyetinas
- Inhibidores de los factores de necrosis tumoral
- Terapia de reemplazo enzimático
- Hormonas
- Insulinas
- Otros que se desarrollen en el futuro

Ensayos Clínicos

Es reconocido como el método más poderoso con que cuenta la epidemiología para establecer y comparar la eficacia de los tratamientos médicos.

La característica fundamental de este tipo de estudio es la aplicación de una intervención en los sujetos participantes, cuyo impacto se evalúa comparativamente con otra intervención similar aplicada a un grupo control.

- **Fases de investigación y desarrollo de un medicamento**

- Descubrimiento
- Desarrollo Farmacéutico
- Preclínica
- Clínica:

- Estudios Fase I

- Estudios Fase II

- Estudios Fase III

- Estudios Fase IV

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

- **Estudios Fase I**

Fase I: Farmacología Humana

- Seguridad inicial y tolerabilidad
- Farmacocinética (FC) preliminar (determinación de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de la droga).
- Participantes voluntarios sanos
- Los sujetos son con frecuencia admitidos a una unidad de fase I.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Estudios de Fase I

Se utilizan también para demostrar la Bioequivalencia de medicamentos convencionales, cuando por las características del principio activo, forma farmacéutica y vía de administración del producto no es posible demostrarla a través de estudios in vitro. No hay bioexención.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Estudios de Fase II

- Fase II: Exploración terapéutica:
 - Más énfasis en seguridad que eficacia
 - Relación dosis-respuesta
 - Se emplean pacientes con la enfermedad para la que se desea probar la droga.
 - Se enroлан menos de 1000 pacientes
 - Generalmente son Doble Ciego Placebo- Control (Si es ético el empleo del placebo)

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Estudios de Fase III

- Fase III: Confirmación terapéutica
 - Énfasis en eficacia
 - Mayor numero de pacientes (diferentes edades, sexos, etnia, etc.)
 - Estudios doble-ciego, aleatorizados, controlados, multicéntricos y multinacionales.
 - Evaluación de la seguridad con el uso “normal” de la droga y evaluación de la eficacia
 - Perfil de eventos adversos
 - Fase necesaria para aprobación (New drug Application)
 - Limitante conseguir suficientes pacientes.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Para productos biotecnológicos

- En lo que se refiere a productos innovadores las fases de estudios clínicos son idénticas a la de los medicamentos convencionales a excepción que debe valorarse la inmunogenicidad en todas las fases.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Sometimiento del expediente de registro

- Después de terminar los estudios fase III, la compañía someten la aplicación (NDA) a la FDA, EMEA o Autoridad Sanitaria.
- Durante este tiempo pueden conducirse otros estudios clínicos.

Se les llama estudios fase IIIB. Son estudios complementarios y se realizan con el fin de ampliar la información disponible para una nueva indicación del producto o para satisfacer regulaciones locales.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Productos biotecnológicos

- Para productos biotecnológicos no innovadores, se debe verificar en sitios como la EMA la existencia de una Guía específica que aplique al principio activo en la forma farmacéutica y vía de administración a registrar de un medicamento innovador.
- Los estudios clínicos deben realizarse con el producto que se desea registrar, es decir debe corresponder al fabricante y país especificado en la solicitud de registro comparado con el medicamento innovador.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

FDA, adaptive designs for clinical trials | Outlook | Multidisciplinary: biosimilar | European Medicines Agency

← → 🔒 ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary-biosimilar

Data on medicines (ISO IDMP standards)

Ethical use of animals

Innovation in medicines

Medicines for older people

Orphan designation

Paediatric medicines

Pharmacovigilance

PRIME: priority medicines

Quality by design

Scientific advice and protocol assistance

Scientific guidelines ▾

Search guidelines

Biologicals

Clinical efficacy and safety

Clinical pharmacology and pharmacokinetics

ICH

Multidisciplinary ▾

Biosimilar

For a complete list of scientific guidelines currently open for consultation, see [Public consultations](#).

Overarching biosimilar guidelines

- Similar biological medicinal products
- Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues
- Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues

Product-specific biosimilar guidelines

- Biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues)
- Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins
- Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues
- Similar biological medicinal products containing interferon beta
- Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues
- Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins
- Similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone
- Similar medicinal products containing somatropin (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues)

Reflection papers

- Draft concept paper on the revision of the reflection paper on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant interferon alpha or pegylated recombinant interferon al...

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

May 2019
Biosimilars

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA



ENGLISH ONLY
FINAL

EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION
Geneva, 19 to 23 October 2009

GUIDELINES ON EVALUATION OF SIMILAR BIOTHERAPEUTIC PRODUCTS (SBPs)

© World Health Organization 2009

All rights reserved. Publications of the World Health Organization can be obtained from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int). Requests for permission to reproduce or translate WHO publications – whether for sale or for noncommercial distribution – should be addressed to WHO Press, at the above address (fax: +41 22 791 4806; e-mail: permissions@who.int).

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use. The named authors [editors] alone are responsible for the views expressed in this publication.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Annex 2

Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs)

1. Introduction	97
2. Purpose and scope	98
3. Terminology	99
4. Special considerations for characterization and quality assessment	101
4.1 Strategy for assessment of mAb biological activity	101
4.2 Considerations for selection of the expression system	103
4.3 International standards for biological assays used in the characterization	104
5. Special considerations for nonclinical evaluation	104
5.1 In vitro studies	104
5.2 In vivo studies	106
6. Special considerations for clinical evaluation	109
6.1 Pharmacokinetics studies	109
6.2 Pharmacodynamics studies	112
6.3 Comparative clinical efficacy study	113
6.4 Indication extrapolation	122
6.5 Pharmacovigilance and post-approval consideration	123
Authors and acknowledgements	123
References	125

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA



WHO Questions and Answers: similar biotherapeutic products

Complementary document to the WHO Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)¹

© World Health Organization 2018

Some rights reserved. This work is available under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO licence (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Under the terms of this licence, you may copy, redistribute and adapt the work for non-commercial purposes, provided the work is appropriately cited, as indicated below. In any use of this work, there should be no suggestion that WHO endorses any specific organization, products or services. The use of the WHO logo is not permitted. If you adapt the work, then you must license your work under the same or equivalent Creative Commons licence. If you create a translation of this work, you should add the following disclaimer along with the suggested citation: "This translation was not created by the World Health Organization (WHO). WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation. The original English edition shall be the binding and authentic edition".

Any mediation relating to disputes arising under the licence shall be conducted in accordance with the mediation rules of the World Intellectual Property Organization.

General disclaimers. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by WHO in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by WHO to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall WHO be liable for damages arising from its use.

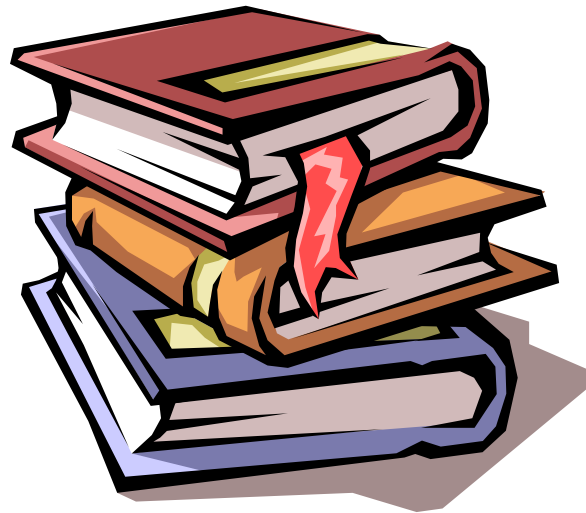
DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Estudios de Fase IV

- Participan pacientes (más de 1000)
- Ampliar la eficacia y la seguridad
- Farmacovigilancia
- Estudios de utilización
- Farmacoeconómicos
- Calidad de vida

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

- Que se requiere presentar de un informe final de un estudio clínico?



DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

El Informe final del estudio clínico

- Documento que describe los objetivos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un ensayo.
- Documento formal que refleja los elementos que nos permiten conocer que es lo que se investigó y cómo se investigó.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Partes que contiene el Informe Final

- Resumen
- Índice
- Información General- Antecedentes
- Justificación y Objetivos
- Tipo de ensayo clínico y diseño del mismo
- Selección de los sujetos
- Descripción de los tratamientos

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Partes que contiene un Informe Final

- Desarrollo del ensayo (procedimientos) y evaluación de la respuesta
- Análisis Estadístico
- Acontecimientos adversos
- Conclusiones.
- Anexos

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Información General

- Título del Protocolo, número de identificación y fecha. Cualquier enmienda debe llevar el número de enmienda y la fecha. Nombre y dirección del patrocinador.
- Aspectos éticos de la Investigación.
- Antecedentes

Nombre y descripción del producto en investigación.

Resumen de los hallazgos no clínicos, que tengan potencialmente un significado clínico y de los ensayos clínicos realizados que sean relevantes para el ensayo actual.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Aspectos éticos de la investigación.

- Aprobación del estudio por un comité de ética en investigación.
- Consentimiento informado de los participantes.
- Cumplimiento de las Pautas éticas internacionales en investigación como la Declaración de Helsinki.
- Cumplimiento de las buenas prácticas clínicas.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Selección y retiro de los sujetos

- Criterios de inclusión de los sujetos.
- Criterios de exclusión de los sujetos.
- Criterios de retiro de los sujetos, incluir:
 - a. Cuando y como retirar a los sujetos del ensayo/tratamiento con el producto en investigación.
 - b. El tipo de datos que recogerán de los sujetos retirados.
 - c. Si los sujetos serán reemplazados y cómo.
 - d. El seguimiento de los sujetos retirados del tratamiento con el producto en investigación.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Tratamiento de los sujetos

- El tratamiento que se administrará, incluye el nombre de todos los productos, la dosis, el esquema de dosificación, la vía/ modo de administración y el periodo de tratamiento, incluyendo el periodo de seguimiento en cada brazo del estudio.
- La medicación/ tratamientos permitidos (y la medicación de rescate) y los no permitidos antes y/o durante el ensayo.
- Procedimientos para monitorizar el cumplimiento por parte del sujeto.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Evaluación de la eficacia

- Especificación de los parámetros de eficacia.
- Métodos y calendario para evaluar, recoger y analizar los parámetros de eficacia.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Evaluación de la seguridad

- Especificación de los parámetros de seguridad.
- Métodos y calendario para evaluar, recoger los parámetros de seguridad.
- Procedimientos para obtener informes, registrar y reportar eventos adversos y enfermedades intercurrentes.
- Tipo y duración del seguimiento a los sujetos después de los eventos adversos
- Seguimiento de la seguridad luego de concluir el tratamiento con el producto en investigación.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Presente y futuro

- Estudios clínicos adaptativos: tienen sus ventajas y sus desventajas.
- Se están diseñando para enfermedades como el cáncer, el COVID-19 y enfermedades raras.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Relación entre:

- Estudios clínicos.
- Monografía farmacológica y
- Plan de manejo de riesgo y farmacovigilancia.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

Nuevos medicamentos para el tratamiento de la infección por el COVID-19

- Antivirales.
- Anticuerpos monoclonales.

Preventivos

- Vacunas.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

REGULADORES EN UNA INVESTIGACIÓN DE MEDICAMENTOS

COMITÉ DE BIOÉTICA

DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

REQUISITOS EN LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS PARA INVESTIGACIÓN DE MEDICAMENTOS

- Formulario F-01-ERS-DNFD
- Copia simple del o los Certificados de Análisis del o los lotes de los medicamentos o placebos a importar.
- Nota dirigida a DNFD, solicitando la autorización de importación del medicamento para investigación.

- Adjuntar copia simple de la nota de aprobación y del protocolo emitido por el comité de bioética de la investigación debidamente acreditado, en español y en formato electrónico.
- Adjuntar copia de la constancia de registro del protocolo de investigación en la unidad de regulación de investigación para la salud de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Salud, indicando el número de consecutivo.
- Adjuntar copia simple del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del Laboratorio que produce el medicamento o producto en investigación y/o placebo detallado en el estudio.
- Si el solicitante no es el investigador principal del estudio, presentar autorización del mismo a favor del solicitante.
- Entregar esta documentación en la recepción del Edificio 240 de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud.

OBSERVACIÓN:

- Se les recuerda a los Usuarios la **Circular N° 035/DNFD/2020** de **13 de marzo de 2020** sobre la Solicitud de trámite electrónicamente. Se adjunta.

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA

No. 29066

Gaceta Oficial Digital, viernes 10 de julio de 2020

REPÚBLICA DE PANAMÁ
MINISTERIO DE SALUD

DECRETO EJECUTIVO N.º 855
de 10 de Julio de 2020



Que suspende temporalmente la aplicación del artículo 8 del Decreto Ejecutivo No. 36 de 17 de enero de 2020, a los medicamentos que ingresen al país por excepción al registro sanitario para el tratamiento de la Covid-19.

- Licencia de operación del establecimiento farmacéutico, vigente.
- Formulario de excepción al Registro Sanitario.
- Copia del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del laboratorio fabricante.
- Certificado de análisis del lote a importar.
- Certificado de Libre Venta o Certificado de Producto Farmacéutico del medicamento, expedido por el país de fabricación.
- Solicitud de la entidad requirente, pública o privada.”



REPÚBLICA DE PANAMÁ
— GOBIERNO NACIONAL —

MINISTERIO
DE SALUD

DIRECCIÓN NACIONAL
DE FARMACIA Y DROGAS

DEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD HUMANA



MUCHAS
GRACIAS...