

	AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	Versión: 00
	SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO	Emisión: 01/02/2020
	NOTA TÉCNICA AL USUARIO N°2	Página: 1 de 5

**LINEAMIENTOS PARA EL REGISTRO DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR
DE PRODUCTOS SIN ESTUDIOS CLÍNICOS PROPIOS**

I. Clasificación de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Las heparinas de bajo peso molecular se obtienen de la despolimerización de la heparina, que se obtiene de la mucosa intestinal de bovino. Por lo tanto, considerando a la mucosa intestinal de bovino el material de partida, las heparinas de bajo peso molecular se clasifican en Chile como productos biológicos, ya que la obtención y el tratamiento del material de partida determina las características de la heparina, como producto intermedio y de las diferentes heparinas de bajo peso molecular.

II. Lineamientos existentes en otras autoridades

EMA:

En la *Guideline on the use of starting materials and intermediates collected from different sources in the manufacturing of non-recombinant biological medicinal products. EMA/CHMP/BWP/429241/2013. 27-06-2013:*

- se menciona que la heparina y sus derivados cumplen con la definición reguladora de sustancia biológica dada por la Directiva 2001/83 / CE: y, debido a su complejidad, es necesario realizar una combinación de pruebas fisicoquímicas-biológicas junto con pruebas y control del proceso de fabricación, para su caracterización y determinación de calidad.
- se define como el material de partida para cualquier heparina o HBPM a las mucosas intestinales de porcino.
- La heparina unida a resina, heparina cruda parcialmente purificada o heparina de sodio/calcio se consideran intermedios y no, materiales de partida.
- De acuerdo a lo anterior, el módulo 3 del expediente de autorización de comercialización debe abarcar todo el proceso de fabricación a partir del abastecimiento de la mucosa.

Existe una guía que entrega información respecto aspectos específicos de la comparación de calidad y a la información clínica y no clínica requerida para heparinas de bajo peso molecular: *Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins. EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1. 10-11-2016.*

FDA:

FDA publicó en el año 2016, la guía: *Immunogenicity-Related Considerations for Low Molecular Weight Heparin. Guidance for Industry*, que apunta a caracterizar adecuadamente el riesgo de inmunogenicidad para los productos de HBPM en comparación con sus productos de referencia abordando tres elementos críticos principales:

- (1) la similitud del ingrediente farmacéutico activo (API), para solicitudes abreviadas;

	AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO NOTA TÉCNICA AL USUARIO N°2	Versión: 00 Emisión: 01/02/2020 Página: 2 de 5
---	--	---

(2) las impurezas en el producto que pueden afectar la asociación del producto con la quimiocina PF4, así como el tamaño y la carga de los complejos formados con PF4; y

(3) las impurezas en el producto que podrían modificar la detección, absorción, procesamiento o presentación del producto (o los complejos que forma con PF4) al sistema inmune.

Y recomienda:

- a) Para la caracterización de la similitud del ingrediente activo (de solicitudes abreviadas), 5 criterios
- Equivalencia de propiedades físico-químicas
 - Equivalencia del material fuente de heparina y modo de despolimerización
 - Equivalencia en bloques de construcción, mapeo de fragmentos y secuencia de oligosacáridos
 - Equivalencia en ensayos biológicos y bioquímicos
 - Equivalencia del perfil farmacodinámico *in vivo*
- b) Impurezas y riesgo de inmunogenicidad
- Estudios que evalúan la interacción de la HBPM con el factor plaquetario
 - Caracterización de las impurezas
 - Uso de modelos inmunológicos *in vitro* e *in vivo*
 - Selección y especificación de lotes de productos utilizados para estudios para evaluar el riesgo de inmunogenicidad

III. Requisitos para registro

En Chile los productos biológicos (por ende, las HBPM) deben someterse al procedimiento ordinario de registro sanitario, lo que implica la presentación de todos los estudios clínicos y no clínicos que permitan demostrar la seguridad y eficacia del producto.

Considerando las guías técnicas existentes que actualizan los aspectos científicos y reglamentarios que deben contener los antecedentes que permiten la autorización de comercialización de heparinas de bajo peso molecular que no cuentan con estudios clínicos propios, este Instituto informa que, para efectos de registro de heparinas de bajo peso molecular, basado en información científica publicada de una heparina diferente a aquella para la cual se solicita registro sanitario, es necesario la presentación de los siguientes antecedentes:

- a) Aspectos para comparación de calidad
- información sobre la fuente biológica de la HBPM biosimilar
 - información del proceso de fabricación de la heparina no fraccionada, su modo de despolimerización y las respectivas condiciones del proceso.
 - caracterización integral y la comparación entre la HBPM biosimilar y la de referencia, utilizando métodos de última generación. *El cumplimiento de los requisitos de la Farmacopea Europea (Ph.Eur.) sólo se considera un estándar mínimo.*

	AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO NOTA TÉCNICA AL USUARIO N°2	Versión: 00 Emisión: 01/02/2020 Página: 3 de 5
---	--	---

- análisis comparativos de los atributos fisicoquímicos y biológicos del biosimilar y la HBPM de referencia deben demostrar una gran similitud con respecto a:
 - distribución del peso molecular y composición química general
 - material de partida (tipo y especie de tejido) y modo de despolimerización
 - bloques de construcción de disacáridos, perfiles de mapeo de fragmentos y secuencias de oligosacáridos no fragmentados seleccionados
 - ensayos biológicos y bioquímicos.

Estudios no clínicos.

Se deben realizar estudios no clínicos antes de iniciar los ensayos clínicos. Los estudios deben ser de naturaleza comparativa y deben estar diseñados para detectar diferencias en la respuesta entre el biosimilar y la HBPM de referencia y no solo evaluar la respuesta *per se*. El enfoque adoptado deberá estar plenamente justificado en la visión general no clínica.

Estudios farmacodinámicos

Estudios *in vitro*:

Con el fin de comparar la actividad farmacodinámica del biosimilar y la HBPM de referencia, los datos de una serie de bioensayos comparativos (basados en el conocimiento del estado de la técnica sobre los efectos farmacodinámicos clínicamente relevantes de HBPM e incluyen, al menos, se deben realizar evaluaciones de actividad de anti-FXa y anti-FIIa). Deben usarse ensayos estandarizados de acuerdo con la Ph.Eur para medir la actividad. Es posible que dichos datos ya estén disponibles en bioensayos presentados como parte del expediente de calidad.

Estudios *in vivo*:

Si la caracterización fisicoquímica y biológica del biosimilar y la LMWH de referencia realizada utilizando métodos sensibles de última generación demuestran de manera convincente una similitud cercana, no se requieren estudios *in vivo* como parte del ejercicio de comparabilidad.

De lo contrario, la actividad farmacodinámica *in vivo* del biosimilar y la HBPM de referencia deben ser realizados en forma comparativa y cuantitativa en:

- Un modelo farmacodinámico *in vivo* apropiado, que tenga en cuenta el conocimiento del estado de la técnica sobre los efectos farmacodinámicos clínicamente relevantes de la HBPM e incluye al menos una evaluación de la actividad anti-FXa y anti-FIIa y de la liberación del inhibidor de la vía del factor tisular.

y/o

- Se puede utilizar un modelo animal adecuado de trombosis venosa o arterial que refleje adecuadamente los efectos clínicos previstos de HBPM.

	AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO NOTA TÉCNICA AL USUARIO N°2	Versión: 00 Emisión: 01/02/2020 Página: 4 de 5
---	--	---

Estudios toxicológicos

En general, no se requieren estudios de toxicidad de dosis repetidas por separado.

En casos específicos, por ejemplo, cuando se introducen excipientes nuevos o menos estudiados, se debe considerar la necesidad de estudios toxicológicos adicionales.

No se recomienda la realización de estudios de toxicidad para evaluar solo la toxicidad inespecífica. Las impurezas, como las proteínas, deben mantenerse como mínimo de acuerdo con las monografías farmacopeicas, que es la mejor estrategia para minimizar cualquier riesgo asociado.

Si la inmunogenicidad no se evalúa en un ensayo clínico, el potencial inmunogénico del biosimilar y la HBPM de referencia deben compararse en pruebas no clínicas apropiadas. La predictibilidad de los estudios en animales para evaluar la inmunogenicidad en humanos generalmente se considera baja. Sin embargo, se pueden usar pruebas *in vitro* para caracterizar las propiedades fisicoquímicas de los complejos HPF4. Los métodos disponibles permiten la determinación de la afinidad de unión de LMWH a PF4, la estequiometría, la carga y el tamaño de los complejos resultantes y los cambios en la aparición de elementos de estructura secundaria (hélices α y láminas β) en la proteína PF4. Estas características del complejo HPF4 deben determinarse en función de la concentración y la relación de HBPM y PF4. Además, se debe considerar investigar la capacidad de los complejos de HPF4 para unirse a anticuerpos previamente formados contra HPF4 y activar trombocitos mediante el uso de sueros de pacientes con HIT II.

La idoneidad de cualquier prueba empleada debe justificarse adecuadamente. Para demostrar la sensibilidad suficiente de estos ensayos, la heparina no fraccionada (que es más inmunogénica que la HBPM) puede servir como control positivo.

No se requieren estudios sobre farmacología de seguridad y toxicología de reproducción para pruebas no clínicas de un biosimilar que contiene HBPM. No se requieren estudios sobre tolerancia local a menos que se introduzcan excipientes para los cuales no hay o hay poca experiencia con la vía de administración prevista. Si se realizan otros estudios *in vivo*, se puede evaluar la tolerancia local como parte de estos estudios.

Estudios clínicos.

Estudios farmacocinéticos / farmacodinámicos.

Debido a la heterogeneidad de las HBPM, no se puede realizar estudios farmacocinéticos convencionales, pero sí se puede evaluar la actividad farmacodinámica, siendo de mayor importancia la actividad anti-FXa y anti-FIIa, que deben compararse entre el biosimilar y la HBPM de referencia. Además, se debe comparar la relación de actividad anti-FXa y anti-FIIa, así como la actividad del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI).

Estas propiedades farmacodinámicas deben investigarse en un estudio aleatorizado, de dosis única, cruzado de dos vías y, preferiblemente, en un estudio doble ciego en voluntarios sanos mediante administración subcutánea. Dado que la administración subcutánea cubre

	AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO NOTA TÉCNICA AL USUARIO N°2	Versión: 00 Emisión: 01/02/2020 Página: 5 de 5
---	--	---

tanto la absorción como la eliminación de HBPM, no se requieren estudios farmacológicos adicionales para uso intravenoso o intraarterial, si corresponde.

La dosis seleccionada debe estar en la parte sensible (de mayor pendiente) de la curva dosis-respuesta.

Los márgenes de equivalencia deben especificarse previamente y justificarse adecuadamente.

Eficacia clínica

La evidencia fundamental para determinar eficacia similar dependerá de la similitud demostrada en las comparaciones fisicoquímicas, funcionales y farmacodinámicas. Por lo tanto, no se considera necesario un ensayo de eficacia comparativa exclusivo.

Seguridad clínica.

Los biosimilares y la HBPM de referencia deben exhibir características fisicoquímicas y funcionales convincentes y perfiles farmacodinámicos similares. Bajo esta premisa, se pueden esperar efectos adversos relacionados con efectos farmacológicos exagerados (por ejemplo, sangrado) a frecuencias similares. Si, además, el perfil de impurezas y la naturaleza de los excipientes del biosimilar no crean incertidumbres con respecto a su impacto en la seguridad / inmunogenicidad, puede no ser necesario un estudio de seguridad / inmunogenicidad. En este caso, se debe realizar una mayor exploración del potencial inmunogénico como se sugiere en la sección Estudios no clínicos.

De lo contrario, los datos comparativos de seguridad / inmunogenicidad en pacientes deben generarse antes de la comercialización. En dicho estudio clínico, la evaluación de inmunogenicidad debe incluir la determinación de los anticuerpos contra HPF4 y el monitoreo obligatorio de los recuentos de plaquetas para la detección de eventos HIT II. Además, los eventos hemorrágicos mayores y los eventos hemorrágicos no graves clínicamente relevantes deben ser cuidadosamente evaluados y documentados. Se debe utilizar una clasificación consistente y clínicamente relevante de las hemorragias. Preferiblemente, la adjudicación de los eventos hemorrágicos debe ser realizada por un comité de expertos central independiente y ciego.

Se exigirá la presentación de los antecedentes de calidad y eficacia, conforme a lo aquí señalado, en las solicitudes de registro sanitario de HBPM que se ingresen a partir de la publicación de esta Nota técnica en la página WEB.