# El reto de los medicamentos biosimilares

*José Josán Aguilar [1], Alberto Casas Lucich [2]*

## Medicamentos Biológicos Similares o Biosimilares

Comienzan a expirar las patentes de los primeros productos biológicos innovadores de interés farmacológico (por ejemplo: proteínas de extracción u obtenidas por biotecnología o anticuerpos monoclonales) y está llegando al mercado una segunda generación de productos de los que se afirman que son similares a alguno de los productos innovadores originales. Es importante señalar que mientras es relativamente sencillo copiar las moléculas de pequeño tamaño producida por síntesis química, resulta muy complicado copiar productos biológicos, pues tienen estructuras moleculares complejas y su elaboración requiere sistemas vivos a través de complejísimos procesos de fabricación, difíciles de reproducir. Las limitaciones de los métodos analíticos y las pruebas preclínicas para caracterizar completamente un medicamento biológico, hacen obligatorio obtener datos clínicos con el fin de demostrar la similitud de las propiedades moleculares así como la seguridad y eficacia con respecto al producto de referencia. Estos productos "similares" no pueden considerarse como los genéricos tradicionales, y el término «biogenérico» es totalmente inadecuado debido a que las pruebas requeridas para desarrollar estos productos y para demostrar que son comparables al producto de referencia, dependen del nivel de complejidad de la molécula y son más exigentes que las de los genéricos tradicionales, de los cuales las autoridades reguladoras de la mayoría de los países admiten un conjunto reducido de datos. Por este motivo, se denominan "biosimilares", o "follow-on protein products"[1-5].

## Necesidad de un marco legislativo bien definido para los Biosimilares

Dada la naturaleza compleja de estos productos, cuyo perfil beneficio/riesgo debe ser cuidadosamente evaluado y supervisado, es preciso disponer de un marco legislativo bien definido y transparente que abarque los procedimientos de desarrollo, evaluación, registro y el seguimiento tras su puesta en el mercado. En los últimos años, las autoridades de la Unión Europea (UE) han establecido ya las primeras bases legales para este marco jurídico y se han autorizado varios biosimilares en base a la nueva normativa (otras solicitudes fueron rechazadas o retiradas). En Estados Unidos, por su parte, el Congreso y la FDA (la agencia de medicamentos estadounidense) ha comenzado a debatir a fondo este asunto con vistas a establecer un proceso de autorización. En otros países, incluidos países latinoamericanos como Guatemala y Panamá, ya se han adoptado normativas para la aprobación de productos biosimilares o actualmente están en discusión. La sociedad debe apoyar el desarrollo de un marco legislativo para la introducción de biosimilares, con el fin de garantizar que a estos se les aplique un alto nivel de protección de la salud pública que sea coherente con el marco legal aplicado actualmente a los productos innovadores de referencia. La legislación sobre biosimilares no debería impedir, sino más bien promover e incentivar, la investigación de medicamentos innovadores. La autorización de biosimilares vía procedimientos de registro abreviados, solamente se puede justificar sustentado en el criterio de similitud (por ejemplo comparación con un producto de referencia definido para el que se dispone de amplia experiencia analítica y clínica). La demostración de similitud tiene que incluir estudios relacionados con la calidad, la preclínica así como estudios clínicos. Los productos Biofarmacéuticos actualmente en el mercado cubren un amplio rango de complejidad molecular, desde moléculas relativamente pequeñas, proteínas no glicosiladas (como la insulina o la somatotropina) a moléculas más grandes, glicosiladas (por ejemplo, eritropoyetinas) hasta glicoproteínas muy complejas que pueden poseer funciones múltiples mediadas por diferentes partes de la molécula (por ejemplo, anticuerpos monoclonales), o que están relacionadas con varias rutas biológicas (por ejemplo, interferones). En estos casos, además de la caracterización analítica - que debe incluir una evaluación del impacto de las diferencias de glicosilación en la funcionalidad de la molécula, deberían exigirse pruebas funcionales adicionales adecuadas. Debido a estas particularidades, la cantidad de datos a facilitar para la aprobación de productos biosimilares se debería definir caso a caso en normativa específica. Actualmente hay enorme cantidad de normas en diversos países, tratando de legislar sobre estos nuevos productos y especialmente en el caso de sus "similares" así por ejemplo en Australia, las directrices de la EMEA (Agencia Europea del medicamento) se han adoptado directamente, reglamentos basado en los mismos principios que se han introducido en Suiza, así como en Malasia, Turquía y Japón. Países como Canadá están revisando proyectos de reglamento; dado que para algunos no están muy claras las normativas a seguir, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido la necesidad de definir la reglamentación para estos productos a nivel mundial, por ello ha definido las pautas para establecer un consenso global en la regulación de los biosimilares [6-18].

## Definiendo nuevos conceptos

La introducción de fármacos biotecnológicos ha obligado a definir términos como comparabilidad y similitud.

[1] *Médico Epidemiólogo, Docente de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC), Director Médico de Roche.*
[2] *Doctor en Medicina, Miembro de American Physiological Society, Docente de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC), Gerente Médico de Roche.*

La comparabilidad se establece sobre la base de una evaluación de si un cambio incremental sobre un proceso de fabricación establecido por un fabricante concreto, afecta a la calidad, seguridad o eficacia del producto comercializado tras la modificación frente al producto anterior a dicho cambio. La similitud se establece sobre la base de una evaluación de un medicamento biológico fabricado independientemente y de entrada posterior al medicamento innovador de referencia, ya comercializado, frente al que solicita ser similar. La patente de dicho producto innovador estaría a punto de vencer y su período de protección de datos habría expirado ya. La comparabilidad no se puede establecer para un proceso de fabricación diferente, sin datos previos de fabricación, calidad ni información preclínica y clínica, en el que se emplee una nueva estirpe celular o en el que existan diferencias en comparación con el proceso del innovador. Es imposible entender el impacto de estas diferencias en el proceso sobre la seguridad y eficacia de un medicamento biológico, exclusivamente a partir de los datos analíticos y/o pre-clínicos. Solamente datos de ensayos clínicos significativos y robustos vincularán el proceso de fabricación y las características del producto, específicos, con la seguridad y la eficacia [19-21].

## Criterios fundamentales para la valoración de un producto bio similar: la seguridad del paciente

### Necesidad de disponer de datos adecuados

Con productos biofarmacéuticos existe un riesgo considerable para la salud pública en relación a la posibilidad de respuestas inmunitarias atribuibles a múltiples factores: la propia sustancia farmacéutica, su tamaño molecular, sus propiedades entre las que se incluye su solubilidad, su perfil de heterogeneidad, así como pequeños cambios que podrían alterar estas propiedades y que no son detectables por métodos analíticos; además los excipientes y vehículos utilizados en la formulación del medicamento, así como diversos factores dependientes del propio paciente y la enfermedad, juegan un papel importante. Puesto que no es posible prever la inmunogenicidad mediante modelos preclínicos, ésta debe valorarse siempre, antes de autorizar la comercialización de un medicamento biosimilar. Las autoridades reguladoras y los expertos coinciden en que hacen falta datos preclínicos y clínicos, además de realizar una valoración del riesgo de inmunogenicidad para demostrar la seguridad y la eficacia de un medicamento biosimilar. El riesgo debe valorarse antes de la autorización con un número suficiente de pacientes y estudios clínicos de la duración adecuada, así como mediante datos de farmacovigilancia y datos epidemiológicos pertinentes en el marco de un plan de gestión de riesgos, requiriendo una clara identificación del producto utilizado. La similitud debe ser demostrada siempre para cada una de las indicaciones solicitadas. Al igual que para el producto original, será necesario demostrar que la dosis es apropiada y que el perfil de seguridad en una segunda población, que puede ser más susceptible a presentar inmunogenicidad, es aceptable, por lo expuesto no se debería considerar pertinente la extrapolación de la similitud demostrada para una indicación a otras indicaciones del producto de referencia para la cual el biosimilar no aporta datos [22,23].

### Necesidad de identificación única de los medicamentos Biosimilares

En caso de que aparezcan reacciones adversas, especialmente por inmunogenicidad, es esencial poder identificar y asegurar la trazabilidad del producto utilizado, tal y como se exige al medicamento biológico innovador u original. Es necesario tener el nombre comercial de los medicamentos Biosimilares para poder identificar el producto biológico utilizado en la práctica clínica, así mismo para una prescripción y dispensación segura y que la farmacovigilancia sea eficaz es necesario que los diferentes medicamentos (incluso si son similares) puedan ser identificados mediante un nombre comercial y una denominación común internacional (DCI) distintas. Debido a la inmunogenicidad potencial, cambiar pacientes entre unos productos biofarmacéuticos y otros, puede exponer a un riesgo adicional a los pacientes. De este modo, se entiende que la comercialización y la utilización de biosimilares (que son similares, pero no idénticos a sus productos de referencia) no debe implicar como práctica aceptable la sustitución genérica o automática con un producto de referencia, y /o la intercambiabilidad sin el consentimiento de un profesional sanitario cualificado. El etiquetado de los biosimilares debe indicar claramente sus propios datos de eficacia y seguridad clínica obtenidos con el producto biosimilar [6,8,10-12].

### Otras Definiciones: Intercambiabilidad y Substitución

Un medicamento intercambiable es un equivalente terapéutico a un producto comparador y que puede ser intercambiado con el comparador en la práctica clínica. En varios países, la intercambiabilidad está ligada, por un proceso administrativo nacional, que permite, recomienda o incluso faculta a los químicos farmacéuticos a sugerir a los pacientes el cambio de su medicina prescrita por otra conocida que tiene la misma calidad, seguridad y eficacia, que en la práctica se conoce como "sustitución automática".

En aquellos países que permiten la sustitución automática, los medicamento genéricos (moléculas pequeñas de síntesis química) pueden ser considerados sustituibles al producto innovador o de referencia si cumplen con las siguientes características: (i) tienen la misma composición cualitativva y cuantitativa respeto a la sustancia activa, (ii) tienen la misma dosis y forma terapéutica y (iii) si tienen equivalencia farmacéutica (equivalentes moleculares y estructurales) y si son bioequivalentes (equivalencia farmacocinética).

Mientras que para las moléculas pequeñas (químicas), existen medicamentos genéricos considerados o clasificados como intercambiables, esto no es el caso para medicamentos

biológicos: aquí la intercambiabilidad debe ser demostrada por datos científicos que prueben que dos productos pueden ser sustituidos en forma segura sin crear eventos adversos para la salud, por ejemplo, generando una respuesta patológica inmune después de cambios repetitivos. En ausencia de estos datos, los pacientes y los médicos deben evitar que productos biológicos con composición similar pueden intercambiarse. Considerando que el biosimilar y el producto biológico innovador no son idénticos la EMA recomienda que la decisión para tratar a un paciente con un medicamento biológico innovador o un biosimilar debería ser tomada siguiendo la opinión de un profesional de la salud calificado. La sustitución automática de medicamentos biológicos (incluyendo biosimilares) a nivel de las farmacias o instituciones ha sido excluida por regulaciones legales y administrativas en Europa [1,10,11,32,33].

## A manera de conclusión: Principios claves

El proceso de autorización para la comercialización de un biosimilar debe basarse en el concepto de Similitud usando un proceso de registro bien definido y transparente, como en el caso de los medicamentos biológicos innovadores. Este concepto tiene que ser claramente diferenciado del concepto de comparabilidad. La seguridad de los pacientes debe seguir siendo la preocupación prioritaria en el desarrollo, la evaluación y la autorización de los medicamentos biosimilares. Ello requiere datos de calidad, datos preclínicos y datos clínicos para demostrar la seguridad y la eficacia en todas las indicaciones que se soliciten. La cantidad de datos a presentar dependerá de la complejidad del principio activo, así como de la experiencia clínica y legislativa con ese fármaco en particular. Hace falta un plan de gestión de riesgos, que incluya la evaluación de la inmunogenicidad y la farmacovigilancia, para garantizar la correcta evaluación del perfil beneficio/riesgo de un medicamento biosimilar. Para alcanzar este objetivo, todo medicamento biosimilar debería ser identificable, por ejemplo, mediante su propia marca comercial. Como se menciona líneas arriba, ni la sustitución, ni la intercambiabilidad deberían ser consideradas una práctica médica aceptable [24-32].

**Referencias bibliográficas**


1. **Kresse G-B,** Biosimilar-Science, status, ans strategic perspective, Eur. J. Pharm. Biophar. (2009), doi:10-1016/j-ejpb.2009.02.014 (in press)
2. **Grabowski HG, Ridley DB, Schulman KA.** Entry and competition in generic biologics, Managerial and Decision Economics 2007;28:439-451.
3. **Jenkins N, Murphy L, Tyther R.** Post-translational modifications of recombinant proteins: significance for biopharmaceuticals, Mol. Biotechnol. 2008;39:113-118.
4. **Caliceti P, Veronese FM.** Pharmacokinetic and biodistribution properties of poly (ethylene glycol)-protein conjugates, Adv. Drug Del. Rev. 2003;55:1261-1277.
5. **Hepner F, Czasar E, Roitinger E, Lubec G.** Mass spectrometrical analysis of recombinant human growth hormone (Genotropin_) reveals amino acid substitutions in 2% of the expressed protein, Proteome Sci. 2005;3:1-12.
6. **Kozlowski S, Swann P.** Current and future issues in the manufacturing and development of monoclonal antibodies, Adv. Drug Del. Rev. 2006;58:707-722.
7. **Grabowski H.** Follow-on biologics: data exclusivity and the balance between innovation and competition, Nat. Rev. Drug Disc. 2008;7:479-488.
8. **Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004, 2004.** Disponible en eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057
9. **EMEA.** Guideline on similar medicinal products, CHMP/437/04, 2005. Disponible en: www.emea.europa.Eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf
10. **EMEA.** Guideline on similar medicinal products containing biotechnologyderived proteins as active substance: quality issues, EMEA/CHMP/BWP/49348/2005, 2006. Disponible en: www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4934805en.pdf
11. **EMEA.** Guideline on similar medicinal products containing biotechnologyderived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005, 2006. Disponible en: www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf
12. **EMEA.** EPARs for authorised medicinal products for human use. Disponible en: www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm
13. **FDA.** Regulatory and Scientific Issues Related to Developing Follow-On Protein Products. Disponible en: www.fda.gov/cder/regulatory/follow_on/default.htm
14. **Johnson JA.** FDA regulation of follow-on biologics, CRS Report for Congress,Congressional Research Service, 2007. Disponible en assets.opencrs.com/rpts/RL34045_20070618.pdf
15. **TGA.** European Guidelines adopted in Australia, 2007. Disponible en: www.tga.gov.au/docs/html/euguide/euad_clin.htm
16. **Swissmedic,** Anleitung für die Zulassung ähnlicher biologischer Arzneimittel (Biosimilars), 2008. Disponible en : www.swissmedic.ch/files/pdf/ZL101_00_002d_AL_Zulassung_aehnl_biolog_AM.pdf
17. **Ministry of Health Malaysia National Pharmaceutical Control Bureau, Guidence document and guidelines for registration of biosimilary in Malaysia, 2008.** Disponible en: 202.144.202.76/bpfk/view_file.Cfm ? fileid=302
18. **Dudzinski DM, Kesselheim AS.** Scientific and legal viability of follow-on protein drugs, New Engl. J. Med. 2008;358:843-849.
19. **WHO** Informal Consultation on Regulatory Evaluation of Therapeutic Biological Medicinal Products, Meeting Report, 2007. Disponible en: www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/Final%20Biosimilar%20meeting%20Report%20for%20web%2013%20September%202007.pdf
20. **ICH Q5E** Guideline "Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process", 2004. Disponible en: www.ich.org/LOB/media/MEDIA1196.pdf
21. **Chirino AJ, Mire-Sluis A.** Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes, Nat. Biotechnol. 2004;22:1383-1391.
22. **Heavner GA, Arakawa T, Philo JS, Calmann MA, Labrenz, S.** Protein isolated from biopharmaceutical formulations cannot be used for comparative studies: follow-up to "A case study using epoetin alfa from Epogen and EPREX", J. Pharmaceut. Sci. 2007;96:3214-3225.
23. **ICH Q6B** Guideline "Specifications: Test Procedures and

Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products", 1999. Disponible en: www.ich.org/LOB/media/MEDIA432.pdf

24. **ICH Q8** Guideline "Pharmaceutical Development", 2005. Disponible en: www.ich.org/LOB/media/MEDIA1707.pdf
25. **EMEA.** Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues/ Guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins, EMEA/CHMP/BMWP/94526/2005, 2006. Disponible en: www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf
26. **European Commission, Notice to applicants: a guideline on summary of product characteristics, 2005.** Disponible en: ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/c/spcguidrev1-oct2005.pdf
27. **EMEA, CPMP** Position Paper on Compliance with Pharmacovigilance Regulatory Obligations, CPMP/PhVWP/1618/01, 2001. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phvwp/161801en.pdf
28. **EMEA,** Executive Summary Report on EMEA Meeting with interested parties and research centers on ENCEPP, EMEA/601107/2007, 2007. Disponible en: www.emea.europa.eu/pdfs/human/phv/60110707en.pdf
29. **WHO** Informal Consultation on International Nonproprietary Names (INN) Policy for Biosimilar Products, Geneva, 4–5 September 2006. Disponible en: www.who.int/medicines/services /inn /BiosimilarsINN _ Report
30. .pdf

    **WHO,** International nonproprietary names (INN) for biological and biotechnological substances (a review), WHO Document 05.179, 2007. Disponible en: www.who.int/medicines/
31. services/inn/CompleteBio Revdoc%2008-11-07_2_.pdf

    **WHO,** Guidelines on the use of International Nonproprietary Names (INNs) for pharmaceutical substances, WHO publication WHO/PHARM S/NOM 1570, 1997. Disponible en:
32. whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_PHARM_S_NOM_1570.pdf

    **WHO** Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations,WHO Technical report series No. 937, Annex 7 – Multisource (generic)pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability, 2006. Disponible en: healthtech.who.Int/pq/info_general/documents/
33. TRS937/WHO_TRS_937__annex7_eng.pf

    **EMEA,** Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products), EMEA/74562/2006, 2007. Disponible en: www.emea.europa.eu/pdfs/human/pcwp/74

DIAGNOSTICO

REVISTA MÉDICA DE LA FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

**Toda la información médica que ofrece la**

FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

**está en Internet**

- Versión en línea de la Revista DIAGNOSTICO
- Buscador Temático dentro de la revista
- Noticias Médicas
- Información sobre la Fundación

---

- Premio Medalla de Oro
- Premio a los Mejores Trabajos de Investigación en las Ciencias de la Salud
- Premio a la Mejor Edición Científica sobre Ciencias Médicas
- Financiación de Proyectos de Investigación
- Becas de Estudio

http://www.fihu-diagnostico.org.pe