



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Biosimilares, el camino ha comenzado

Alba Martos-Rosa¹, Juan Enrique Martínez-de la Plata¹, José Antonio Morales-Molina¹, Anna Fayet- Pérez¹ y Pedro José Acosta-Robles¹

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital de Poniente, El Ejido, Almería. España.

Resumen

Según la Agencia Europea del Medicamento, *un medicamento biosimilar es aquel obtenido por biotecnología que contiene una versión de la sustancia activa del medicamento biológico original (de referencia o innovador), previamente autorizado en el Espacio Económico Europeo*. La similitud entre medicamento de referencia y biosimilar en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia debe ser establecida según criterios de comparabilidad integral. El enfoque estándar para un medicamento genérico (demostración de bioequivalencia por estudios de biodisponibilidad) es aplicable a medicamentos derivados de síntesis química y no es suficiente para productos obtenidos por biotecnología, debido a su mayor complejidad estructural. Además estos productos biofarmacéuticos, en contraste con los convencionales, demuestran una mayor capacidad para activar la respuesta inmunitaria. La intercambiabilidad y sustitución en el acto de la prescripción y dispensación, respectivamente, es un aspecto que se plantea de forma continuada y deberá ser tratado por cada Estado Miembro de la Unión Europea, según comunica la Agencia Europea del Medicamento. Con el fin de apoyar la farmacovigilancia y trazabilidad se deberán tomar medidas oportunas para la identificación, atendiendo al nombre del producto, número de lote y fecha de caducidad. La situación en el entorno de la Comunidad Europea así como el marco regulatorio en términos de autorización y comercialización han evolucionado desde las primeras solicitudes (hormona del crecimiento), hace casi una década, hasta la reciente aparición de medicamentos biosimilares molecularmente complejos (anticuerpos monoclonales). Actualmente, la introducción en el mercado de estos medicamentos favorece la competencia mejorando el acceso a nuevas terapias biológicas.

Biosimilars, the journey has begun

Abstract

According to the European Medicine Agency, a "biosimilar" is a biological medicinal product that contains a version of the active substance of an original biological medicinal product (reference or innovative medicinal product) that has been authorized in the European Economic Area. The similarity to the reference medicinal product in terms of quality, biological activity, safety and efficacy needs to be set on a comprehensive comparability basis. The generic standard approach (demonstration of bioequivalence with a reference medicinal product by appropriate bioavailability studies), which is applicable to a wide range of chemically derived medicinal products, is not sufficient to prove the similarity of biotechnology derived products due to their structural complexity. Furthermore, these biopharmaceuticals products, in comparison with the conventional ones, show a greater ability to activate the immune response. The evaluation of biosimilar medicines for authorisation purposes by the European Medicine Agency does not include recommendations on whether a biosimilar should be used interchangeably with its reference medicine. Substitution policies are, therefore, within the remit of the EU member states. In order to support pharmacovigilance monitoring, all appropriate measures should be taken to clearly identify any biological medicinal product with due regard to its brand name and batch number. The situation of the European Community and the regulatory framework have been developed since the first applications (growth hormone), almost a decade ago, until the recent advent (monoclonal antibodies). The introduction to the market of biosimilars have positive effects on competition by improving access to biological therapies.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emilio.molina.cuadrado@gmail.com (Alba Martos Rosa).

PALABRAS CLAVE

Biología; Medicamento biosimilar; Comparabilidad; Intercambiabilidad; Autorización de comercialización

Farm Hosp. 2015;39(2):114-117

Un medicamento biosimilar (MBS) es un medicamento biológico similar a otro de origen que ya ha sido autorizado (medicamento biológico de referencia o innovador) y cuya patente ha caducado, compartiendo con éste posología y vía de administración. El principio activo del MBS y del medicamento de referencia es esencialmente la misma sustancia, salvo ligeras diferencias debido a la complejidad de su naturaleza y a los métodos de producción. Desviaciones en cuanto a dosis, forma farmacéutica, formulación, excipientes o presentación deberán ser justificadas¹. Según indica la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*, EMA) cambios destinados a mejorar la eficacia, como etapa de glicosilación en el proceso de producción, no contemplarán el concepto de biosimilitud, mientras que cambios destinados a mejorar la seguridad, como disminuir grado de impurezas o inmunogenicidad, no podrán impedirlo^{2,3}.

Se han empleado distintas denominaciones para hacer referencia a este grupo de medicamentos, desde agentes biológicos "follow-on" en EEUU o agentes biológicos de entrada posterior ("*subsequent entry biologics*", *SEB*) en Canadá. En 2003 entró en vigor en la Unión Europea (UE) el término "*medicamento biosimilar*", actualmente adoptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Las patentes de los primeros medicamentos biotecnológicos empezaron a expirar en los años 2004-2008. A partir de entonces se abrió el mercado a nuevas versiones de estos medicamentos, dando lugar a un desafío para las agencias reguladoras. La UE fue la primera región de todo el mundo en definir un marco jurídico y una vía normativa para los MBS, aprobando en 2006 Omnitrope®, MBS para la hormona del crecimiento¹.

Los medicamentos obtenidos por biotecnología incluyendo los MBS, tienen su origen a partir de líneas celulares, en algunos casos modificadas genéticamente, sufriendo un largo proceso de producción y dando lugar a una complejidad estructural y alto peso molecular. Sin embargo, una especialidad genérica es aquella obtenida mediante procesos de síntesis química y caracterizada por una estructura simple, pequeño tamaño y peso molecular. Todo ello hace a los MBS más difíciles de analizar y caracterizar que los medicamentos genéricos, presentando a su vez, una vía legal y regulatoria específica¹. En la comercialización de medicamentos genéricos se exigen estudios de bioequivalencia como única evidencia de apoyo clínico⁴. En el caso de los MBS, la caracterización de la molécula se considera crítica y ello comporta unas exigencias de calidad, en algunos casos, incluso superiores a las del producto de

KEYWORDS

biotechnology, biosimilar, comparability, interchangeability, regulatory framework

Farm Hosp. 2015;39(2):114-117

referencia. Además deben aportar datos preclínicos y clínicos que respalden la biosimilitud.

El paradigma "*el proceso es el producto*" es el más utilizado en el entorno de los medicamentos biológicos. Debido al complejo proceso, cientos de fases irreproducibles, al que son sometidas las diferentes líneas celulares, es imposible garantizar la producción de moléculas estructuralmente idénticas y pueden surgir dudas acerca de si la eficacia es realmente comparable.

Una vez aclarado que los MBS son similares pero no idénticos y que por tanto no son genéricos, se llevarán a cabo estudios de comparabilidad entre el MBS y su medicamento biológico de referencia. Será la EMA, a través de un ejercicio comparativo integral en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia, la agencia encargada en asegurar la biosimilitud^{2,5}.

En la última guía publicada por la EMA, Octubre de 2014, se introduce como novedad permitir la utilización de un comparador no autorizado en el Espacio Económico Europeo (EEE)². Aunque las nuevas directrices entrarán en vigor el 30 de abril del 2015, los solicitantes pueden ya adscribirse a sus disposiciones. Se establece así la posibilidad de desarrollar un MBS con un comparador autorizado en un país extranjero tanto en lo referente a ensayos preclínicos como clínicos. Sólo se podrán usar aquellos aprobados en EEUU, Canadá, Australia, Japón y Noruega (cuyas autoridades asuman estándares científicos y regulatorios similares a la EMA). El promotor tendrá que demostrar que el comparador es representativo del producto de referencia autorizado en el EEE. Esta directriz intenta facilitar el desarrollo global de los MBS, evitando repetir ensayos clínicos innecesarios.

Actualmente, existe una gran controversia relativa al intercambio terapéutico en especialidades biológicas. Teniendo en cuenta que en la intercambiabilidad prima la función del prescriptor y en la sustitución la figura del farmacéutico, un medicamento intercambiable es un equivalente terapéutico a un producto comparador, que en la práctica clínica puede ser sustituido en el acto de dispensación. En Europa, esta actividad reconocida como sustitución automática, estaría totalmente excluida en el entorno de los medicamentos biológicos por las regulaciones legales y administrativas¹. En la Orden Ministerial de Sanidad y Consumo (SCO 2874/2007) queda prohibida la sustitución automática de productos biotecnológicos sin autorización expresa del facultativo prescriptor⁶. El Artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de Julio, de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios (Título VI, Capítulo IV) atribuye la sustitución automática de medicamentos biológicos

al ámbito de la farmacia comunitaria⁷. La condición y opción de intercambiabilidad, así como la sustitución, es responsabilidad de los países miembros de la UE. La EMA recomienda que la decisión de tratar con un medicamento biológico innovador o su biosimilar debería tomarse siguiendo la opinión de un profesional de salud calificado². En esta cuestión han de participar las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, adoptando una decisión conjunta con los médicos prescriptores. Hasta el momento, son algunas las publicaciones que evidencian la ausencia de riesgo en el acto de intercambiabilidad con inhibidores de factor de necrosis tumoral, epoetinas, factores estimulantes de colonias de granulocitos y hormona del crecimiento^{8,9,10,11}.

La extrapolación de los datos de eficacia y seguridad no puede hacerse de forma automática o extenderse a otras indicaciones para las que el producto original está autorizado. Será el Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) junto con la EMA, quien determinará, caso por caso, si la extrapolación es o no aceptable en función de la similitud analítica, incluyendo datos químicos del proceso de fabricación, calidad, preclínica y clínica^{1,12}.

Como ya mencionamos anteriormente, una de las características diferenciales entre moléculas de síntesis química y las obtenidas por biotecnología es su origen. Los productos biotecnológicos tienen la capacidad de activar la respuesta inmune, efecto adverso más destacado de este grupo de medicamentos. Esta capacidad inmunógena, intrínsecamente relacionada con factores dependientes tanto del fármaco (tipo de molécula, patrón de glicosilación, grado de impurezas, mecanismo de acción, dosificación) como del paciente (edad, comorbilidades, estado inmunológico, tratamiento con otros biológicos o inmunosupresores) puede traducirse en pérdida de eficacia, aparición de reacciones alérgicas o incluso desarrollo de patologías autoinmunes. La inmunogenicidad no se puede predecir, por lo que debe ser valorada antes de la comercialización. En la web de la EMA, se encuentra el informe público europeo de evaluación (EPAR), que contiene información científica y técnica al respecto¹.

La Farmacovigilancia adquiere un papel muy importante en los medicamentos biológicos. Se trata de medicamentos sujetos a un control adicional y deberán incluir en el resumen de las características del producto un triángulo invertido de color negro. A partir del 2011 y según la legislación vigente, todos los medicamentos biológicos autorizados deberán ser incluidos en la lista de medicamentos de seguimiento adicional¹³. Según la Directiva 2001/83/CE, dadas las especiales características de los medicamentos biológicos, en la prescripción, la marca comercial debe utilizarse siempre, con el fin de asegurar su identificación inequívoca¹⁴. Se exige un registro para todos los medicamentos

biológicos, incluidos los MBS, por nombre del producto (marca comercial o denominación común internacional (DCI), acompañado del titular de la autorización de comercialización), número de lote y fecha de caducidad, asegurando una correcta trazabilidad. Para una mayor farmacovigilancia la EMA definió un Plan de Gestión de Riesgos con la descripción detallada del perfil de seguridad del medicamento¹⁵.

Los medicamentos biotecnológicos, así como los MBS, para su aprobación y comercialización, requieren un procedimiento de autorización centralizado, siendo evaluados por los mismos expertos Europeos^{1,16}. Será el CHMP quien evalúe si el nuevo producto biosimilar tiene el mismo perfil de eficacia, calidad y seguridad que el medicamento de referencia. Posteriormente, la Comisión Europea aprobará su comercialización según los estudios de calidad (programa exhaustivo de caracterización), estudios preclínicos (programa abreviado de pruebas o estudios in vitro) y clínicos (estudios de toxicidad con dosis repetidas, estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, junto con pruebas de tolerancia local) ofreciendo un respaldo adicional a la comparabilidad realizada previamente¹⁷.

Actualmente, en Europa hay 19 MBS autorizados: 8 estimulantes de colonias de granulocitos (filgrastim), 5 epoetinas (3 alfa y 2 zeta), 2 hormonas foliculo estimulantes (folitropin alfa), 2 anticuerpos monoclonales (infliximab), 1 hormona del crecimiento (somatropin) y 1 insulina glargina.

Los nuevos proyectos de MBS apuestan por anticuerpos monoclonales, los primeros aprobados por la EMA han sido para infliximab: Inflectra® y Remsima® (Celltrion Healthcare Hungary Kft. como laboratorio titular de la autorización de comercialización; Hospira y Kern Pharma como representantes en España respectivamente), ambos comparten indicaciones con su medicamento de referencia: Remicade® (Janssen-Cilag como laboratorio titular de la autorización de comercialización y representado en España por Merck Sharp & Dohme). En la tabla 1 se observan los MBS autorizados por la EMA y fecha de la misma, así como los autorizados y comercializados en España según la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Para concluir, podemos afirmar que actualmente el uso seguro de los MBS está garantizado gracias al marco regulatorio establecido en términos de calidad, criterios preclínicos y clínicos por autoridades reguladoras como la EMA. La intercambiabilidad y sustitución terapéutica de estos medicamentos no deberá hacerse de forma automática y bajo criterios puramente económicos, el beneficio del paciente debe guiar siempre nuestras decisiones. Tras la comercialización de los primeros MBS en anticuerpos monoclonales sería recomendable un estricto control, donde la trazabilidad juegue un papel fundamental para un correcto seguimiento.

Tabla 1. Medicamentos Biosimilares autorizados por la EMA.

TIPO DE MOLÉCULA	BIOSIMILAR - FECHA DE AUTORIZACION POR LA EMA	
HORMONAS	Omnitrope® - Abril 2006 **	Abseamed® - Agosto 2007
	Binocrit® - Agosto 2007 **	Epoetin Hexal® - Agosto 2007
	Retacrit® - Diciembre 2007 **	Silapo® - Diciembre 2007
	Ovaleap® - Septiembre 2013	Bemfola® - Marzo 2014 **
		Abasria® - Septiembre 2014
CITOQUINAS	Biograstim® - Septiembre 2008	Ratiograstim® - Septiembre 2008 **
	Tevagrastim® - Septiembre 2008 *	Filgrastim Hexal® - Febrero 2009
	Zarzio® - Febrero 2009 **	Nivestim® - Junio 2010 **
	Grastofil® - Octubre 2013	Accofil® - Septiembre 2014 *
ANTICUERPOS MONOCLONALES	Infectra® - Septiembre 2013	Remsima® - Septiembre 2013 *

*Medicamentos Biosimilares autorizados en España. ** Comercializados en España a 31/12/2014.

Bibliografía

1. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. Consensus Information Sheet. European Commission; 2013. Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf.
2. Guideline on similar biological medicinal products. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency; 2014 Oct. CHMP/437/04 Rev 1.
3. Schiestl M, Stangler T, Torella C, Cepeljnik T, Toll H, Grau R. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol.* 2011 Apr; 29(4):310-2. doi: 10.1038/nbt.1839.
4. López-Púa Y, Ruiz S, Calvo G. Medicamentos biosimilares. Un concepto europeo exportado con éxito a todo el mundo. *BioPharmaceuticals.* 2013; 2 (3):14-19.
5. Brigitte B. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) QE5 Comparability of Biotechnological/Biological products subject to changes in their manufacturing process. Harmonized Tripartite Guideline. ICH. Disponible en: <http://www.ich.org/products/guidelines.html>.
6. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, nº 239, (5 de octubre de 2007).
7. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, nº 178, (27 de julio de 2006).
8. Aranda Aguilera E, Camps Herrero C, Carrato Menac A, Clopés Estelad A, Cruz Hernández JJ, Delgado Sánchez O, et al. Documento de consenso sobre el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos biosimilares para la corrección de la neutropenia asociada en pacientes con cáncer. *Farm Hosp.* 2010 Mar; 34(Supl1): 45-50.
9. Ebbers HC, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther* 2012 Nov; 12(11):1473-85. doi: 10.1517/14712598.2012.711308.
10. Honorato-Pérez J. Evidencia clínica sobre intercambio terapéutico en medicamentos de origen tecnológico. *BioPharmaceuticals.* 2013 Sep; 2(3):14-19.
11. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood.* 2014 Nov 20; 124(22):3191-6. doi: 10.1182/blood-2014-06-583617.
12. Dorantes Calderon B, Montes Escalante IM. Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales. *Farm Hosp.* 2010 Mar; 34 (Supl1):29-44.
13. Medicamentos sujetos a seguimiento adicional. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/seguimiento_adicional.pdf.
14. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas.* 28 de noviembre de 2001.
15. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. *Boletín Oficial del Estado*, nº 179, (27 de julio de 2013).
16. Herrero Ambrosio A. Biosimilares: situación regulatoria para su autorización. *Farm Hosp.* 2010 Mar; 34(Supl 1):16-8.
17. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies, non-clinical and clinical issues. *European Medicines Agency*; 2010. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010.