

## Originales

- » **Efectos de un programa de Atención Farmacéutica para pacientes con esclerosis múltiple sobre la adherencia al tratamiento inmunomodulador.**

Sánchez Casanueva T, Tenías Burillo JM, Martínez Martínez F, Valenzuela Gámez JC, Navarro Maestre E, Calleja Hernández MA.

- » **Estudios microbiológicos y toxicológicos de *Mitracarpus megapotamicus***

Toribio MS, Pombar AS, Oriani SD, Toso RE, Fernández JG.

- » **Estabilidad de la quitosana derivada de quitina de langosta *Panulirus argus*, materia prima.**

De la Paz N, Pérez D, Fernández M, García C, López O, Nogueira A.

## Revisiones

- » **La calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España entre 1944 y 1992. Revisión de los requerimientos de calidad establecidos en la legislación oficial durante este período.**

Buhigas Cardó MR, Suñé Negre JM, Bel Prieto E.

## Originales Breves

- » **Evaluación de la biosimilitud y comparabilidad de medicamentos biosimilares**

Calvo Hernández B, Zúñiga Hernando L, Gómez López-Tello P.

## Artículos Especiales

- » **Ionic liquids based active pharmaceutical ingredients**

Sekhon BS.

## Evaluación de la biosimilitud y comparabilidad de medicamentos biosimilares

Begoña Calvo Hernández, Leyre Zúñiga Hernando, Paloma Gómez López-Tello.

Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco / EHU. Vitoria-Gasteiz (España)

### Short reports Original Breve

#### Correspondence/Correspondencia:

Begoña Calvo Hernández  
Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.  
Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco  
Pº Universidad, 7  
01006 - Vitoria (España)  
E-mail: b.calvo@ehu.es  
Tel.: +34 945 01 30 92  
Fax.: +34 945 01 30 40

#### Competing interest / Conflicto de intereses:

Authors declared that there was no conflict of interest associated with this research work.

#### Fundings / Financiación:

The authors declare that they haven't received funding.

Received: 29.01.2013

Accepted: 26.09.2013

### RESUMEN

Al finalizar el periodo de patente de los medicamentos de origen biotecnológico, como las proteínas de origen recombinante y los anticuerpos monoclonales, se ha abierto la posibilidad de fabricar copias de dichos fármacos, denominados medicamentos biosimilares. Para conseguir la aprobación de estos fármacos no es aplicable el marco legal existente para los genéricos, ya que los biosimilares son productos similares pero no idénticos al medicamento innovador.

El fabricante del medicamento biosimilar debe demostrar que su producto es tan seguro y eficaz como el medicamento original (medicamento de referencia). Esta demostración se lleva a cabo mediante el denominado "ejercicio de comparabilidad o de biosimilitud", que incluye la caracterización analítica de ambos productos (medicamento original y biosimilar), así como los estudios de estabilidad y estudios preclínicos y clínicos que permitan realizar una evaluación de las propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas e inmunogénicas del medicamento biosimilar, además de los estudios de eficacia y seguridad. **Palabras clave:** Biosimilares, Comparabilidad, Proteínas recombinantes, EMA, Medicamentos genéricos.

**PALABRAS CLAVE:** Biosimilares, Comparabilidad, Proteínas recombinantes, EMA, Medicamentos genéricos.

### ABSTRACT

Some biotechnology-derived medicines (e.g. therapeutic proteins and monoclonal antibodies) patents have expired allowing the so-called biosimilars hit the market. As biosimilars are similar but not identical to the innovator product the existing legal framework for generic drugs does not apply.

The applicant of a biosimilar marketing authorization must demonstrate that its product is as safe and effective as the innovator product (reference product). This comparison is performed by means of a "biosimilarity /comparability exercise", which includes analytical characterization of both products (innovator and biosimilar), stability studies and preclinical and clinical studies to determine the pharmacokinetics, pharmacodynamic and immunogenic evaluation of the biosimilar medicine. Efficacy and safety studies are also required.

**KEY WORDS:** Biosimilars, Comparability, Recombinant proteins, EMA, Generic medicines.

## INTRODUCCIÓN

La aprobación de comercialización de las copias de los medicamentos de bajo peso molecular (medicamentos genéricos), solo requiere demostrar su identidad química y bioequivalencia respecto al medicamento original. Sin embargo, en el caso de las segundas versiones de medicamentos biotecnológicos (medicamentos biosimilares) no es aplicable el marco legal existente para los genéricos. Esta diferencia en la legislación radica en que mientras que los genéricos contienen exactamente el mismo principio activo que el medicamento original, los biosimilares son similares pero no son idénticos al medicamento innovador<sup>1</sup>.

La obtención de medicamentos biosimilares conlleva diferencias en los procesos y en los materiales biológicos respecto al medicamento original<sup>2</sup>. Las variaciones existentes a nivel de la glicosilación del producto o de su purificación, formulación y almacenamiento pueden alterar sus perfiles de seguridad y eficacia.

En la Unión Europea (UE), a partir del establecimiento de la vía regulatoria<sup>3</sup> para la comercialización de biosimilares en 2004 se han aprobado un total de catorce medicamentos biosimilares, correspondientes a cuatro productos de referencia (Tabla 1).

La comparación a nivel de la calidad entre el biosimilar y el producto innovador es crucial, ya que la calidad de los medicamentos de naturaleza proteica influye directamente tanto en su seguridad como en la eficacia; dicha comparación se incluye en el denominado "ejercicio de comparabilidad"<sup>3</sup>. La calidad de los biofármacos depende de forma crítica del proceso de fabricación, habiéndose observado con frecuencia alteraciones en la calidad del producto, utilizando incluso el mismo proceso.

En el presente artículo se lleva a cabo un análisis general de los estudios requeridos a nivel europeo en el desarrollo del ejercicio de comparabilidad de un medicamento biosimilar respecto al producto original.

### **Estudios de comparabilidad: calidad, seguridad y eficacia**

El fabricante del medicamento biosimilar debe demostrar que su producto es comparable al medicamento original (medicamento de referencia) en términos de calidad, seguridad y eficacia. Para ello se debe realizar una caracterización analítica de ambos productos (medicamento original y biosimilar), así como estudios de estabilidad y estudios preclínicos y clínicos que permitan realizar una evaluación de las propiedades farmacocinéticas,

farmacodinámicas e inmunogénicas del medicamento biosimilar, además de los estudios de eficacia y seguridad (Tabla 2). Por tanto, la comparación en base al producto estándar de una monografía de la Farmacopea Europea no es suficiente ya que sus especificaciones se consideran requisitos mínimos pero no son capaces de definir cada producto en particular.

El ejercicio de biosimilitud se basa en la premisa de que previamente se ha demostrado el beneficio clínico del producto de referencia. Por ello, el objetivo del programa de desarrollo del biosimilar consiste en el establecimiento de similitud respecto al producto innovador y no en la demostración del beneficio clínico del biosimilar.

En los años 2001 y 2003 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) publicó sendas directrices (la primera ya ha sido revisada)<sup>4-5</sup> acerca de la comparabilidad de medicamentos de origen biotecnológico en relación a los aspectos de calidad y los estudios preclínicos y clínicos respectivamente. Posteriormente la EMA también ha aprobado otras directrices que establecen los estudios a realizar para el desarrollo y aprobación de los biosimilares<sup>6-8</sup>. El tipo y la extensión de estos estudios debe analizarse "caso por caso" dada la complejidad y diversidad de los productos. Asimismo se han aprobado varias directrices específicas de producto sobre los estudios preclínicos y clínicos a desarrollar en cada caso, detallando los estudios farmacodinámicos y toxicológicos adecuados (en el apartado preclínico) y sobre los estudios farmacodinámicos, farmacocinéticos, de eficacia y seguridad (en el apartado clínico)<sup>9-10</sup>.

La directriz que aborda los aspectos de calidad de estos productos biotecnológicos establece los requisitos que deben cumplir los biosimilares en relación al proceso de fabricación, la metodología analítica utilizada en el desarrollo del ejercicio de comparabilidad, la selección del producto innovador de referencia, así como la caracterización físico-química y la determinación de la actividad biológica del biosimilar, la pureza y los requisitos de calidad.

El perfil de calidad que se persigue para el biosimilar debe basarse en los datos disponibles para el producto de referencia. Dicho perfil debe detallarse al inicio del desarrollo del biosimilar, ya que constituye la base de su proceso de fabricación. Por otra parte, es fundamental identificar los aspectos de calidad que puedan influir en la seguridad y eficacia del producto.

El objetivo del ejercicio de comparabilidad consiste en demostrar que el producto biosimilar a desarrollar y el medicamento de referencia seleccionado son similares

a nivel del producto acabado, es decir del producto que se administrará al paciente. Hay que tener en cuenta que no todos los atributos de calidad deben ser idénticos para ambos productos, siendo aceptables pequeñas diferencias si se justifican adecuadamente. En el caso de que existan diferencias cuantitativas, debe comprobarse que dichas diferencias no son relevantes a nivel clínico. Asimismo deben justificarse los criterios de aceptación utilizados en el ejercicio de comparabilidad y a ser posible también deben establecerse los límites cuantitativos<sup>4</sup>.

### Estudios preclínicos y clínicos

En relación a los estudios preclínicos y clínicos necesarios para la aprobación de los biosimilares la directriz correspondiente<sup>7</sup> aborda el modo de evaluación farmacológica y toxicológica, los requisitos de los estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, de eficacia y seguridad, con un énfasis especial en la evaluación de la inmunogenicidad del medicamento biosimilar. Los estudios preclínicos, deben ser estudios comparativos entre ambos productos y deben diseñarse de forma que permitan detectar las diferencias en la respuesta entre el biosimilar y el medicamento de referencia.

Una parte fundamental del ejercicio de comparabilidad son los estudios farmacocinéticos comparativos que deben diseñarse para demostrar que el biosimilar y el producto de referencia son comparables en los parámetros farmacocinéticos clave<sup>7</sup>.

El laboratorio solicitante de la aprobación del biosimilar debe justificar la elección del diseño del estudio tanto para estudios en dosis única como en dosis múltiples. En este tipo de productos basados en proteínas con una larga semivida de eliminación el diseño cruzado no es apropiado.

El margen de aceptación para establecer la existencia de comparabilidad en relación a los parámetros farmacocinéticos debe basarse en el juicio clínico, teniendo en cuenta toda la información sobre eficacia y seguridad disponible sobre el producto de referencia y el producto a ensayar. Por tanto, los criterios utilizados en los estudios de bioequivalencia llevados a cabo para conseguir la aprobación de medicamentos genéricos, no son adecuados, siendo necesario el establecimiento y la justificación de límites de comparabilidad clínica previamente al desarrollo del estudio.

Por otra parte, los marcadores farmacodinámicos deben seleccionarse en base a su relevancia en la demostración de la eficacia terapéutica del producto y las propiedades farmacodinámicas de ambos productos, el de referencia y el producto a ensayar. Deben compararse en una población

en la que las posibles diferencias entre ellos puedan detectarse de forma óptima.

### Conclusiones

Para la aprobación de los biosimilares no es aplicable el marco legal existente para los medicamentos genéricos, ya que los biosimilares son productos similares pero no idénticos al medicamento innovador. Para asumir que un medicamento es biosimilar respecto al medicamento de referencia, debe demostrarse que el biosimilar es equivalente tanto a nivel de calidad como de seguridad y eficacia.

Actualmente, los biosimilares son una realidad en el mercado farmacéutico europeo aunque el escenario relativo a estos productos debe adaptarse paulatinamente a las políticas regulatorias establecidas por la EMA.

### BIBLIOGRAFIA

1. Zúñiga L, Calvo B. Biosimilars approval process. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010; 56:374-7.
2. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood.* 2012; 120:5111-7.
3. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal product, EMA (CHMP/437/04). 2004 [citado 15 enero 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf)
4. European Medicines Agency. Guideline on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1), EMA (CHMP/BWP/247713/2012). 2012 [citado 15 enero 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/05/WC500127960.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf)
5. European Medicines Agency. Guideline on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, EMA (CPMP/3097/02). 2003 [citado 15 enero 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003963.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003963.pdf)
6. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance. Quality issues, EMA (CHMP/BWP/49348/05). 2006 [citado 15 enero 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003953.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf)
7. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance. non-clinical and clinical issues, EMA (CHMP/BMWP/42832/05). 2006 [citado 15 enero 2013]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/docs/>

**Tabla 1. Biosimilares aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**

Principio activo	Denominación del producto biosimilar	Indicaciones principales
Somatropina	Omnitrope® Valtropin®	- <i>Niños</i> : Trastorno del crecimiento (secreción insuficiente de hormona de crecimiento). - <i>Adultos</i> : Terapia sustitutiva en adultos con un déficit importante de hormona de crecimiento.
Epoetina alfa	Abseamed® Binocrit® Epoetin alfa Hexal®	- Tratamiento de la anemia asociada con insuficiencia renal crónica. - Tratamiento de la anemia en pacientes adultos con cáncer.
Epoetina zeta	Retacrit® Silapo®	- Tratamiento de la anemia asociada con insuficiencia renal crónica. - Tratamiento de la anemia en pacientes adultos con cáncer.
Filgrastim	Biograstim® Filgrastim Hexal® Filgrastim Ratiopharm® Nivestim® Ratiograstim® Tevagrastim® Zarzio®	- Tratamiento de la neutropenia febril inducida por la quimioterapia antineoplásica.

**Tabla 2. Diferencias entre los medicamentos genéricos y los biosimilares.**

	Genéricos	Biosimilares
Características del principio activo	Moléculas pequeñas ( $\leq 5$ kDa) Ej. Ácido acetilsalicílico (108 daltons)	Macromoléculas complejas (5 kDa - 500 kDa) Ej. Somatropina (22 kDa)
Producción	- Síntesis química - Fermentaciones microbianas simples - Métodos analíticos sencillos	- Líneas celulares genéticamente modificadas - Procedimientos complejos de fermentación y purificación - Métodos analíticos complejos - Elevado coste de producción
Desarrollo Preclínico	-	- Ensayos comparativos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> - Estudios Farmacocinéticos - Estudios Farmacodinámicos - Inmunogenicidad - Toxicidad
Desarrollo Clínico	- Estudios de Bioequivalencia (absorción y eliminación) 20-40 pacientes	- Estudios de Bioequivalencia (absorción y eliminación) - Estudios de Eficacia y Seguridad (que aseguren la comparabilidad con el medicamento innovador) - Estudios en Fase III - Estudios en Fase IIIb/IV - Estudios de Farmacovigilancia postautorización - Plan de Gestión de Riesgos  500-1000 pacientes

en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2009/09/WC500003920.pdf

- European Medicines Agency. Concept paper on the revision of the guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, EMA (CHMP/BMWP/572828/2011). 2011 [citado 15 enero 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/10/WC500115611.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/10/WC500115611.pdf)
- European Medicines Agency. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical

issues-Guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor, EMA (CHMP/BMWP/31329/2005). 2006 [citado 15 enero 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003955.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003955.pdf)

- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies - non-clinical and clinical issues, EMA (CHMP/BMWP/403543/2010). 2012 [citado 15 enero 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf)