

DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO DE BIOSIMILARES

Introducción

Según la EMA, “un medicamento biosimilar es un medicamento biológico similar a otro de origen que ya ha sido autorizado (medicamento biológico de referencia) y cuya patente ha caducado”. Los biosimilares son productos que intentan replicar a los medicamentos biotecnológicos de origen, producidos por un fabricante diferente al del medicamento biotecnológico de referencia, utilizando distintos bancos de células maestras, distintos procesos de manufactura y probablemente distintos métodos analíticos. Se trata así, de medicamentos similares pero no idénticos a los productos de referencia.

Los medicamentos biotecnológicos se diferencian de los medicamentos de síntesis química fundamentalmente por su origen a partir de organismos vivos (p.ej. bacterias, tejidos animales o humanos, células eucariotas, etc.) lo que a su vez determina la alta complejidad de sus moléculas; además se diferencian por otros factores tales como los diferentes procesos que se utilizan en su fabricación. Se trata en la mayoría de los casos para los productos bioterapéuticos actualmente disponibles, de proteínas humanas obtenidas por técnicas de ingeniería genética. A diferencia de los fármacos de síntesis química tradicional, las moléculas de productos biotecnológicos suelen ser proteínas de alto peso molecular, con un tamaño de hasta 1000 veces el de las moléculas de síntesis química. Igualmente, a diferencia de los fármacos químicamente sintetizados y fundamentalmente como consecuencia de su mayor tamaño y complejidad estructural, los medicamentos biotecnológicos tienen un potencial mayor de generar una respuesta inmunológica en quien lo recibe, con los potenciales eventos adversos que esto puede acarrear.

Aspectos Normativos

La EMA¹ ha desarrollado un marco regulador específico en el que se establecen los requisitos que los medicamentos biosimilares deben cumplir para su autorización. Se distinguen dos partes bien diferenciadas: la primera hace referencia a exigencias de tipo general², aplicable a todos los biosimilares, en lo relativo a su fabricación y control de calidad³, así como en lo referente a los estudios preclínicos y clínicos⁴ fase I y fase III que han de llevarse a cabo para demostrar la comparabilidad en términos de calidad, seguridad y eficacia respecto al medicamento biotecnológico de referencia.

En lo que respecta a la segunda parte, la EMA ha publicado guías específicas aplicables a cada clase de biosimilares concretas en desarrollo. Ha elaborado cuatro anexos con requisitos específicos sobre desarrollo, fabricación y autorización de biosimilares de insulina recombinante⁵, hormona de crecimiento recombinante⁶,

factores de crecimiento de colonias de granulocitos⁷, de rEPO⁸ y anticuerpos monoclonales biosimilares⁹. En la actualidad, la EMA ha publicado "concept papers" para FSH recombinante¹⁴ e interferón beta¹⁵.

Los primeros biosimilares autorizados por el Comité para Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA en abril de 2006 fueron dos medicamentos con hormona de crecimiento recombinante (Omnitrope® y Valtropin®, siendo los innovadores de referencia Genotropin® y Humatrope®, respectivamente), seguidos de tres biosimilares de EPOa autorizados en agosto del 2007 (Abseamed®, Binocrit®, Epoetin alfa Hexal®) que tienen como biotecnológico de referencia a Eprex®, y de dos biosimilares de EPO zeta. Recientemente se han aprobado cuatro biosimilares de Filgrastim®.

Sin embargo, y con el fin de reflejar la complejidad subyacente en el registro y evaluación de biosimilares, vale la pena recalcar que la actividad biológica de los productos biológicos, incluyendo los biosimilares está condicionada en gran medida por su estructura, la cual está definida no sólo por su estructura primaria (secuencia de aminoácidos) y de mayor orden (secundaria, terciaria y en algunos casos cuaternaria) sino también por el grado y el patrón de modificaciones post-traduccionales tales como glicosilación en el caso que se trate de una glicoproteína, u otras (como p.ej. metilaciones, hidroxilación, fosforilación, etc.) y como consecuencia de esto, por el perfil de isoformas, pureza e impurezas del producto final. Debido a esta estructura compleja, los medicamentos biotecnológicos son más difíciles de analizar y caracterizar que los medicamentos químicos. Por lo tanto, el perfil de seguridad y de eficacia de estos productos depende en gran medida, pero no únicamente, de la consistencia de los aspectos de calidad y de su monitorización durante los procesos de obtención y fabricación.

Tal es así, que lo que aparenta ser ligeras diferencias entre el biosimilar y el original pueden suponer diferencias clínicas relevantes en la eficacia y/o la seguridad. Así, pequeñas diferencias en la estructura de estos compuestos pueden generar cambios en la identificación de proteínas, reconocimiento y unión a ligandos, actividad biológica, estabilidad, farmacocinética, farmacodinamia e inmunogenicidad entre otros, dando lugar a la posibilidad de diferencias de eficacia y/o seguridad.

Las diferencias de farmacocinética y farmacodinamia a pesar de tener una estructura físico-química similar se evidenciaron con las tres insulinas desarrolladas por Marvel¹⁶, cuya comercialización no fue autorizada por la EMA.

La EMA también ha rechazado solicitudes de biosimilares por carecer de información suficiente de seguridad clínica. Tal ha sido el caso de la evaluación del fármaco Biferonex®, biosimilar de Avonex® que solicitaba la indicación en esclerosis múltiple remitente-recurrente. En febrero de 2009 la EMA rechazó esta solicitud porque el laboratorio solicitante no demostró adecuadamente que los lotes de desarrollo (utilizados en los ensayos clínicos) y los lotes industriales fueran

equivalentes, con una mayor degradación de las proteínas por deamidación que el fármaco original, así como el fracaso en alcanzar la variable primaria de la tasa de brotes a dos años en el único ensayo clínico comparativo realizado¹⁷.

El objetivo de este documento no es otro que el de trasladar a la comunidad científica, y en particular a las autoridades sanitarias, unas reflexiones que permitan generar un debate científico con el fin de esclarecer algunos aspectos relevantes.

Cuestiones clave de estudio

En nuestra opinión, existen tres cuestiones que no están totalmente resueltas por la EMA desde la entrada en el mercado de los biosimilares.

1. Extrapolación de indicaciones

La EMA¹⁰ requiere que los biosimilares demuestren con ensayos clínicos comparativos que son similares al medicamento de referencia. Una vez han conseguido demostrar eficacia y seguridad similar, medida en base a criterios clínicos en lo que debe ser catalogada como la indicación autorizada con la población "más sensible" para detectar diferencias clínicamente importantes entre el candidato a biosimilar y su producto de referencia, las indicaciones del biosimilar pueden ser ampliadas al resto de indicaciones del fármaco original o de referencia una vez se cumplan los otros requisitos delineados tanto en las "Guías Sobre Productos Medicinales Biológicos Similares Conteniendo Proteínas Derivadas por Biotecnología Como Sustancia Activa: Temas No-Clínicos y Clínicos" como en las guías específicas para cada clase de biosimilares .

Un aspecto que inquieta especialmente a los clínicos es cuando existen dudas de que el mecanismo de acción pueda no ser el mismo para las diferentes indicaciones¹⁸, lo cual parece ser el caso particularmente para los biológicos más complejos como los anticuerpos monoclonales^{19,20} "La eficacia en cada indicación debe ser demostrada", apunta el profesor Alfredo Carrato, catedrático y jefe del servicio de Oncología Médica del Hospital Ramón y Cajal.

Para un biosimilar la extrapolación de indicaciones se puede permitir, cuando se demuestre una alta similitud entre los datos aportados por el biosimilar y el producto innovador en los datos analíticos, incluyendo datos químicos así como del proceso de fabricación y sus controles de calidad; así como para los datos pre-clínicos y clínicos. Además, el mecanismo de acción del producto innovador debe ser conocido, debe ser el mismo en todas las indicaciones y dentro de cada población de pacientes. También, los estudios de equivalencia clínica controlados, comparativos *head-to-head* en humanos deben resultar en una alta comparabilidad en la población considerada como la más sensible para detectar aún pequeñas

diferencias clínicamente significativas en cuanto a eficacia y/o seguridad entre el producto biológico de referencia y su potencial biosimilar.

Para los biológicos más complejos, el mecanismo de acción en las diferentes indicaciones es a menudo desconocido o no es el mismo; y la población más sensible dentro o entre las distintas indicaciones no ha podido ser definida. Por lo tanto, dado el estado actual del conocimiento científico consideramos que la extrapolación de indicaciones no es apropiada para los biológicos más complejos, como los anticuerpos monoclonales.

En caso de que se extrapole alguna indicación, siempre debidamente justificada, debe ser complementada con adecuados compromisos post-autorización y deberá ser reflejado en la ficha técnica qué datos son aportados por el producto biosimilar y cuales son extrapolados del medicamento innovador, entre otros elementos que deben formar parte integral de este documento de referencia pública

En este sentido, las Comisiones de Farmacia y Terapéutica hospitalarias deben evaluar rigurosamente estos aspectos de cara a utilizar los biosimilares, y sobre todo a intercambiar automáticamente el innovador por el biosimilar en tratamientos ya instaurados.

2. Inmunogenicidad

Como fue mencionado antes en este documento, una de las características diferenciales fundamentales entre las moléculas de síntesis química y las obtenidas por biotecnología es el riesgo inherente de producir inmunogenicidad, ya que al tratarse de moléculas biológicamente activas derivadas de células vivas y de alta complejidad y peso molecular, tienen el potencial de activar la respuesta inmunitaria, con las posibles consecuencias clínicas que se pueden derivar de este hecho.

Los medicamentos biológicos presentan una estructura más compleja y son sumamente sensibles a los cambios en las condiciones ambientales, siendo así más inestables que los fármacos químicos, pudiéndose dar diferencias en los cambios post-traduccionales como la glicosilación o en la estructura tridimensional de las proteínas por oxidación, deamidación o agregación de éstas. Esta sensibilidad a los factores ambientales involucrados dentro de la complejidad del proceso de fabricación convierte a la molécula final en un producto totalmente dependiente de cada una de las etapas del proceso, de manera que pequeños cambios (en los excipientes, uso de nuevos bancos de células, uso de diferentes medios de cultivo o métodos de purificación, etc.) podrían comportar alteraciones clínicamente significativas en términos de seguridad (incluyendo inmunogenicidad) y/o eficacia del producto final.

Es por este motivo, que se dice en biotecnología que "el proceso es el producto", en referencia a la total dependencia que los biotecnológicos tienen de cada uno de los detalles de su proceso de fabricación.

Aunque de manera infrecuente, los medicamentos biotecnológicos pueden presentar riesgo de inmunogenicidad, como se demostró con la aparición de anticuerpos anti-eritropoyetina y el posterior desarrollo en algunos pacientes de episodios de aplasia pura de células rojas. Este riesgo de inmunogenicidad requeriría una evaluación de seguridad pre y post comercialización. Para facilitar esta farmacovigilancia y asegurar una correcta trazabilidad de los fármacos prescritos sería muy útil el desarrollo de nombres DOEs (Denominación Oficial Española) propios para los biosimilares. Además, estos nombres DOE reducirían las potenciales confusiones en las prescripciones, diferenciarían claramente unos fármacos de otros y en caso de no tener las mismas indicaciones aseguraría que reciben medicamentos que están indicados para la patología que tiene el paciente.

La inmunogenicidad por lo tanto, es un problema real como se recoge en la *"Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins"*²¹ y en la *"Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use"*²² de la EMA, en el tratamiento de los pacientes con productos biológicos. Los ensayos in-vitro tienen una limitada capacidad para predecir la inmunogenicidad de un biológico en una persona. El riesgo de desarrollar inmunogenicidad va a depender de factores relativos al fármaco: origen de la molécula (humana, murina...), el patrón de glicosilación, las impurezas y otros atributos de calidad, así como el mecanismo de acción y el patrón de dosificación. Y otros relativos al paciente: la edad, la patología de base, la exposición a otros biológicos similares, el estado de auto-inmunidad, las comorbilidades y el uso de medicación inmunosupresora concomitante. Las consecuencias de este desarrollo de inmunogenicidad también son variadas: puede reducir la eficacia, provocar reacciones infusionales, alérgicas o patologías autoinmunes graves. La incapacidad de predecir la inmunogenicidad, su gravedad y la variabilidad en las distintas poblaciones hace que sea necesario establecer claramente el riesgo en cada población antes de permitir la extrapolación de las indicaciones.

3. Intercambio Terapéutico

Por último, la EMA deja espacio abierto a la discusión acerca del intercambio terapéutico de medicamentos biotecnológicos innovadores por medicamentos biosimilares. Así, el director ejecutivo de la EMA, Thomas Lönngrén, ha comentado que "no es posible poder garantizar que un biosimilar sea intercambiable, y esta sustitución es una competencia que debe ser discutida y tomada, probablemente, a nivel nacional".

En el caso de España, el Ministerio de Sanidad y Política Social ha establecido que los medicamentos biotecnológicos no pueden ser sustituidos sin autorización expresa del médico. Este aspecto ha sido regulado mediante la Orden SCO /2874/2007, de 28 de septiembre de 2007, 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. En esta norma se establecen una serie de medicamentos que, por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico, suponen una

excepción a los criterios generales de sustitución por el farmacéutico sin la autorización expresa del médico prescriptor. Según se especifica en la orden, el objetivo primordial es asegurar la protección de la salud de los pacientes.

Esta Orden posteriormente ha sido aclarada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en la Notificación publicada el 8 de abril de 2008, según la cual la no sustitución de medicamentos biológicos es aplicable a cualquier ámbito asistencial.

No sustitución automática en España¹¹

Artículo único. Medicamentos no sustituibles.

1. De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, no podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor los siguientes medicamentos

a) Los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos).

b)

Tanto es así que podemos encontrar declaraciones de expertos en este sentido.

El Dr. Adrián Alegre¹², Jefe del Servicio de Hematología del Hospital La Princesa de Madrid, ha manifestado que “la intercambiabilidad y la sustitución terapéutica de los agentes disponibles no deberían hacerse de forma automática y bajo criterios sólo económicos. En esta cuestión han de participar las Comisiones de Farmacia y Terapéutica y adoptar una decisión conjunta con los médicos prescriptores ya que pequeñas diferencias entre dos medicamentos pueden tener consecuencias importantes”.

El profesor Alfredo Carrato¹² también ha expresado que “En este momento, no podemos centrarnos solamente en argumentos económicos para justificar la sustitución. El beneficio del paciente es el que debe guiar nuestra actuación. Previsiblemente se producirá también una disminución en el precio de la molécula original y, en igualdad de condiciones, se seguirá prescribiendo el medicamento innovador”.

No se dispone de evidencia científica que avale la posibilidad de intercambiar de manera segura un producto biológico por otro que lleve la misma Denominación Común Internacional (DCI), si éstos son elaborados por diferentes fabricantes. Un ejemplo, lo tenemos en la hormona de crecimiento que es fabricada por varias compañías en el mundo y, aunque todas tienen 191 aminoácidos, peso molecular de 22 KDa y no son glicosiladas, se metabolizan a diferentes velocidades. Esto hace que también existan diferencias en su farmacocinética, variando las vidas medias entre 1,75 horas y 10 horas. Por lo que no pueden ser considerados medicamentos bioequivalentes, debiendo evitarse la sustitución automática de estos fármacos.

Otros países europeos se han posicionado a este respecto, como es el caso de Francia¹³. En 2007, el Parlamento francés aprobó una ley sobre medicamentos que incluye el reconocimiento de la particular naturaleza de los productos biológicos y la prohibición de su sustitución automática. El Parlamento francés reconoce que no se puede sustituir un medicamento biológico por otro y establece el término 'medicamento biosimilar' como la opción no original de estas medicinas, exige para la autorización de medicamentos biotecnológicos biosimilares, datos comparativos de calidad, pre-clínicos y clínicos y explica que no se puede clasificar como 'genérico' porque al igual que los componentes químicos, eventualmente sus efectos varían según las características propias de su elaboración. "Como los biosimilares no son copias exactas, pueden no tener la misma efectividad del medicamento biotecnológico original".

CONCLUSIONES:

- Consideramos que las diferencias entre un biosimilar y el fármaco innovador de referencia pueden tener imprevisibles consecuencias clínicas, por lo que la seguridad de un nuevo fármaco biosimilar debe ser ampliamente evaluada comenzando con los datos clínicos recabados durante la fase de desarrollo del potencial biosimilar, y continuando con adecuados compromisos postcomercialización que deben, al menos, ser los mismos que para el producto biológico de referencia. Además, pensamos que en la información del producto debería incluirse que la sustancia activa de una marca puede no considerarse idéntica a la de otra marca debido a las diferencias en los procesos de producción y formulación.
- El proceso regulatorio abreviado por el cual se le otorga la autorización a un biosimilar, tal y como ha sido establecido por la EMA, asegura los mismos altos y exigentes estándares de calidad, eficacia y seguridad que los exigidos a los medicamentos innovadores; por tanto, consideramos que es indispensable que se mantenga este alto estándar y sea seguido por los patrocinantes de productos biosimilares, demostrando eficacia y seguridad en todas las indicaciones solicitadas al igual que el fármaco innovador, permitiendo la extrapolación de indicaciones sólo en aquellos casos donde todos los requerimientos de orden científico sean cumplidos y demostrados a cabalidad por dichos patrocinantes.
- El riesgo de inmunogenicidad requiere una evaluación de seguridad pre y post comercialización. Por lo que se debería exigir un sistema de denominación más sólido que facilite la farmacovigilancia. Para ello sería muy útil el desarrollo de DOE propios para los biosimilares.

- Debido a la complejidad del proceso de producción de los productos biotecnológicos, hasta el momento, no hay una base científica sólida que avale un seguro intercambio entre los productos biológicos con el mismo principio activo. Por lo que debería evitarse la sustitución automática de estos fármacos, como recoge la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios.

Referencias

1. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. European Medicines Agency London 2006b: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>.
2. Guideline on similar biological products CHMP/437/04. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf>.
3. Guideline on similar biological products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues CHMP/49348/05. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4934805en.pdf>
4. Guideline on similar biological products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues CHMP/42832/05. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>
5. 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 Human Insulin. Reference number CHMP/32775/05
6. 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 Somatropin. Reference number CHMP/94528/05
7. 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. Reference number CHMP/31329/05
8. 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. Reference number CHMP/94526/05

9. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues - Reference number EMA/CHMP/BMWP/403543/2010
10. Comparability of Biotechnology-Derived Medicinal Products after a change in the Manufacturing Process - Non-Clinical and Clinical Issues
11. Orden SCO/2874/2007, de 28 septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantía uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (*BOE núm. 239, de 5 octubre 2007*).
12. http://www.medicosypacientes.com/noticias/2009/05/09_05_16_bioteecnologicos
13. http://www.legifrance.gouv.fr/html/actualite/actualite_legislative/exp_ddac_medicament
14. Concept paper on similar biological medicinal products containing recombinant follicle stimulation hormone. EMA/CHMP/BMWP/94899/2010.
15. Concept paper on similar biological product containing recombinant interferon beta. EMA/CHMP/BMWP/86572/2010.
16. The British Journal of Diabetes and Vascular Disease.
<http://dvd.sagepub.com>
17. CHMP ASSESSMENT REPORT FOR Biferonex –Reference number EMEA/H/C/000901
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500061394.pdf
18. <http://www.europapress.es/salud/salud-bienestar-00667/noticia-reumatologos-insisten-farmacos-biosimilares-no-son-mismo-generico-20120828170023.html>
19. Vos ACW, et al. Gastroenterology 2011;140:221-230
20. Vos ACW, et al Inflamm Bowel Dis 2012 (18);3:401-408
21. GUIDELINE ON IMMUNOGENICITY ASSESSMENT OF BIOTECHNOLOGY-DERIVED THERAPEUTIC PROTEINS- EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006
22. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use-EMA/CHMP/BMWP/86289/2010