



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
BIOSIMILARES: UN ENFOQUE GLOBAL**

AUTOR: Beatriz Ramos Melián

CONVOCATORIA: Febrero 2020

TUTOR: M^a Sofía E. Negro Álvarez

ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. ABSTRACT	3
3. OBJETIVOS	3
4. INTRODUCCIÓN	3
5. MATERIALES Y MÉTODOS	6
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
6.1. Características de los medicamentos biosimilares: diferencias con los genéricos.	6
6.2. Demostración de biosimilitud y comparabilidad.	10
6.3. Intercambiabilidad y sustitución.	11
6.4. El marco regulatorio de los medicamentos biosimilares.	12
6.5. Farmacovigilancia.	13
6.6. Mercado de los medicamentos biológicos y biosimilares.	14
7. CONCLUSIONES	15
8. BIBLIOGRAFÍA	16

1. RESUMEN

Los medicamentos biosimilares, según la Agencia Europea del Medicamento (EMA), son medicamentos biológicos (incluyen como mínimo un principio activo producido o derivado de una fuente biológica, de origen recombinante o extractivo, que contiene una versión del principio activo (PA) del producto de referencia (medicamento biológico original), cuya exclusividad en el mercado ha expirado, y frente al cual posee biosimilitud equivalente en calidad, eficacia y seguridad. Esta biosimilitud esencial se demuestra mediante pruebas altamente sensibles de tipo fisicoquímicas y otras que determinan su actividad biológica. La posología y vía de administración deben ser las mismas en el producto de referencia (medicamento biológico original a partir del cual va a desarrollarse el biosimilar) y el biosimilar. Este último se autoriza para todas, o algunas de las indicaciones clínicas aprobadas previamente para el biológico de referencia.

La biotecnología aplicada al ámbito farmacéutico es el uso de microorganismos, plantas y animales o compuestos procedentes de los mismos para la producción de componentes activos. Es una novedosa técnica que ha sustituido en muchos casos a las tradicionales fuentes biológicas (microorganismos o plantas de donde se extraían las moléculas químicas) sin modificar de las que provienen los medicamentos biológicos. Posee la particularidad de generar fármacos a partir de líneas celulares modificadas genéticamente mediante técnicas de ingeniería genética, pero no todos los medicamentos biológicos han sido producidos mediante biotecnología. Este hecho condiciona que sean aprobados para su comercialización mediante vía centralizada o que puedan ser aprobados a nivel nacional.

Los medicamentos biosimilares incluyen vacunas, alérgenos, anticuerpos mono y policlonales, proteínas recombinantes, productos hemoderivados, terapias celulares para el tratamiento de enfermedades genéticas y terapias génicas.

Palabras clave: biosimilar, biotecnología, biosimilitud.

2. ABSTRACT

Biosimilar medicines (or similar biological medicines) according to the European Medicines Agency (*EMA*) are biological medicines (medicines that include an active substance of biological source of recombinant or extractive origin) that contain a version of the active substance of an original biological product (reference product) whose exclusivity in the market has expired, for which equivalence in terms of quality, efficacy and safety has been demonstrated. Equivalence with the reference product must be established by means of an exhaustive “comparability exercise” consisting of highly sensitive tests to determine its physicochemical characteristics and biological activity. The biosimilar medicine is approved for all, or some of the indications of the reference product, and its posology and route of administration must be the same.

Biotechnology applied to the pharmaceutical field is the use of microorganisms, plants and animals or compounds from them for the production of active components. It is a novel technique that has replaced in many cases the traditional unmodified biological sources (microorganisms or plants from which the chemical molecules were extracted). It has the particularity of generating drugs from genetically modified cell lines through genetic engineering techniques. But not all biological medicines have been produced using biotechnology. This fact determines whereas the biosimilar is approved through a centralized route or nationally.

Biosimilar medicines include vaccines, allergens, monoclonal and polyclonal antibodies, recombinant proteins, blood products, cell therapies for genetic diseases and gene therapies.

Key words: biosimilar, biological agent, biotechnology, biosimilarity.

3. OBJETIVOS

Este trabajo pretende abordar los aspectos generales y de regulación de los llamados medicamentos biosimilares, en concreto se tratarán algunas cuestiones como son: definiciones de medicamentos biológicos, biosimilares y biotecnológicos; diferencias entre biosimilares y genéricos; requisitos para aprobar la comercialización de biosimilares e importancia de la farmacovigilancia entre otros.

4. INTRODUCCIÓN

Según la definición dada por el Ministerio de Sanidad, un medicamento biológico es un producto cuyo principio activo es, a su vez, una sustancia producida o extraída a partir de una fuente biológica y que necesita para su correcta caracterización, optimización y determinación de la calidad, una combinación de ensayos físico-químicos y biológicos junto con los procesos de producción y control del mismo.

Los fármacos biológicos incluyen: la insulina, la eritropoyetina que se sintetiza en forma de hormona humana recombinante para la anemia de la insuficiencia renal crónica en pacientes en prediálisis, la hormona del crecimiento, anticuerpos monoclonales para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y cáncer, productos sanguíneos o hemoderivados (1) que se emplean por ejemplo en la hemofilia, inmunomoduladores como el interferón beta usado en la esclerosis múltiple, vacunas, etc. El proceso para generar estos fármacos no es sencillo. Los organismos vivos producen proteínas (complejas moléculas de gran tamaño) y muchos fármacos biológicos son de naturaleza proteica. Este hecho determina que sus características y

propiedades estén íntimamente relacionadas con sus respectivos procesos de producción.

Para que se comience a comercializar un biosimilar, debe haber expirado el tiempo de patente de su biológico de referencia. El periodo de patente de los medicamentos de referencia u originales es de aproximadamente 10 años, esto viene amparado bajo la Ley de Patentes¹. Será entonces cuando los biosimilares puedan salir al mercado. Por eso a medida que el tiempo de patente de los medicamentos biológicos avanza, aumenta el desarrollo de los fármacos biosimilares. Estas moléculas serán equivalentes pero no idénticas al fármaco biológico original ya que proceden de líneas celulares distintas y/o de procesos de fabricación diferentes.

El 12 de abril de 2006 fue aprobado el primer biosimilar en la UE, el Omnitrope® cuyo PA es la somatropina, que es un biosimilar de la hormona del crecimiento, somatotropina, que no es solamente útil en el tratamiento del lento crecimiento con baja estatura en niños, sino que también cuenta con otras aplicaciones médicas menos conocidas como el síndrome de Prader-Willi, el síndrome de Turner y el síndrome del intestino corto entre otras. Desde 2013, la aprobación de moléculas biosimilares como los anticuerpos monoclonales, insulina glargina o enoxaparina, ha supuesto un escenario completamente nuevo en el uso de los medicamentos biosimilares. Se ha ampliado el número de pacientes susceptibles de ser tratados con ellos y el número de medicamentos prescritos, y el ámbito de dispensación ha pasado de ser exclusivamente hospitalario a ampliarse a la asistencia primaria y las oficinas de farmacia para algunos medicamentos en concreto.

En enero de 2019 en la UE, según la EMA, había 53 fármacos biosimilares que incluían 16 principios activos (2): adalimumab, bevacizumab, enoxaparina sódica (usada para tratar la trombosis venosa profunda), epoetina alfa y epoetina zeta (tratamientos para la anemia secundaria a procesos oncológicos e insuficiencia renal terminal), etanercept, filgrastim (tratamiento de la neutropenia en pacientes oncológicos y trasplante de precursores hematopoyéticos), folitropina alfa (para la anovulación), infliximab, insulina glargina (usada en diabetes mellitus), insulina lispro, pegfilgrastim, rituximab, somatropina, teriparatida y trastuzumab (Tabla 1). En 2019 se sumaron cuatro medicamentos de los cuales uno contiene pegfilgrastim como PA, dos adalimumab y uno bevacizumab. Sólo los medicamentos de origen biotecnológico deben ser aprobados por la Comisión Europea. Ese es el motivo por el cual algunos de los medicamentos que están aprobados a nivel nacional por la AEMPS, no aparecerán como aprobados en el listado de la EMA. En España contamos con 38 medicamentos biosimilares autorizados que se corresponden con 15 principios activos.

Los biosimilares no se autorizan necesariamente para todas las indicaciones correspondientes a los biológicos originales. La mayoría de los biosimilares están orientados hacia el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales, diabetes, distintos tipos de cáncer y en distintos estadios (generalmente en combinación con otros medicamentos), artritis reumatoide, esclerosis múltiple, patologías dermatológicas y también forman parte de los actuales tratamientos de fertilidad.

¹ Ley 24/2015, de 24 de julio, de Patentes. BOE núm. 177, de 25/07/2015.

Nombre comercial	Principio Activo	Empresa Autorizada para la comercialización	Fecha de Autorización
Omnitrope®	somatropin	Sandoz GmbH	12/04/2006
Abseamed®	epoetin alfa	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	28/08/2007
Binocrit®	epoetin alfa	Sandoz GmbH	28/08/2007
Epoetin Alfa Hexal®	epoetin alfa	Hexal AG	28/08/2007
Retacrit®	epoetin zeta	Hospira UK Limited	18/12/2007
Silapo®	epoetin zeta	Stada Arzneimittel AG	18/12/2007
Ratiograstim®	filgrastim	Ratiopharm GmbH	15/09/2008
Tevagrastim®	filgrastim	Teva GmbH	15/09/2008
Filgrastim Hexal®	filgrastim	Hexal AG	06/02/2009
Zarzio®	filgrastim	Sandoz GmbH	06/02/2009
Nivestim®	filgrastim	Pfizer Europe MA EEIG	08/06/2010
Inflectra®	infliximab	Pfizer Europe MA EEIG	10/09/2013
Remsima®	infliximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013
Ovaleap®	follitropin alfa	Teva Pharma B.V.	27/09/2013
Grastofil®	filgrastim	Apotex Europe BV	18/10/2013
Bemfola®	follitropin alfa	Gedeon Richter Plc.	27/03/2014
Abasaglar®	insulin glargine	Eli Lilly Nederland B.V.	09/09/2014
Accofil®	filgrastim	Accord Healthcare Ltd	18/09/2014
Benepali®	etanercept	Samsung Bioepis UK Limited	14/01/2016
Flixabi®	infliximab	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	26/05/2016
Inhixa®	enoxaparin sodium	Techdow Europe AB	15/09/2016
Thorinane®	enoxaparin sodium	Pharmathen S.A.	15/09/2016
Terrosa®	teriparatide	Gedeon Richter Plc.	04/01/2017
Movymia®	teriparatide	STADA Arzneimittel AG	11/01/2017
Truxima®	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17/02/2017
Amgevita®	adalimumab	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Solymbic®	adalimumab	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Rixathon®	rituximab	Sandoz GmbH	15/06/2017
Riximyo®	rituximab	Sandoz GmbH	15/06/2017
Erelzi®	etanercept	Sandoz GmbH	23/06/2017
Blitzima®	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Ritemvia®	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Rituzena® (prev. Tuxella®)	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Insulin lispro Sanofi®	insulin lispro	sanofi-aventis groupe	19/07/2017
Imraldi®	adalimumab	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	24/08/2017
Cyltezo®	adalimumab	Boehringer Ingelheim International GmbH	10/11/2017
Ontruzant®	trastuzumab	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	15/11/2017
Mvasi®	bevacizumab	Amgen Europe B.V.	15/01/2018
Herzuma®	trastuzumab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	09/02/2018
Semglee®	insulin glargine	Mylan S.A.S	23/03/2018
Kanjinti®	trastuzumab	Amgen Europe B.V., Breda	16/05/2018
Zessly®	infliximab	Sandoz GmbH	18/05/2018

Nombre comercial	Principio Activo	Empresa Autorizada para la comercialización	Fecha de Autorización
Halimatoz®	adalimumab	Sandoz GmbH	26/07/2018
Hefiya®	adalimumab	Sandoz GmbH	26/07/2018
Trazimera®	trastuzumab	Pfizer Europe MA EEIG	26/07/2018
Hyrimoz®	adalimumab	Sandoz GmbH	26/07/2018
Hulio®	adalimumab	Mylan S.A.S	17/09/2018
Pelgraz®	pegfilgrastim	Accord Healthcare Ltd	20/09/2018
Udenyca®	pegfilgrastim	ERA Consulting GmbH	20/09/2018
Fulphila®	pegfilgrastim	Mylan S.A.S	20/11/2018
Pelmeg®	pegfilgrastim	Cinfa Biotech S.L.	20/11/2018
Ziextenzo®	pegfilgrastim	Sandoz GmbH	22/11/2018
Ogivri®	trastuzumab	Mylan S.A.S	12/12/2018

Tabla 1. Medicamentos biosimilares aprobados por la CE. Tomado de (2).

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas dedicadas al estudio de biosimilares. También se han consultado estudios científicos sobre el tema a tratar.

El sistema que se ha utilizado para realizar la búsqueda de artículos es el acceso a la EMA, la web del CIMA, Pub Med y empresas o asociaciones expertas en la materia como la Asociación Española de Biosimilares (*BioSim*) y la Asociación Española de Bioempresas (*ASEBIO*), siendo las palabras clave más comúnmente utilizadas: biosimilar, biological agent, biotechnology, biosimilarity, biotecnología y biosimilitud.

Se han seleccionado los artículos y otros documentos relevantes de las fuentes más fiables y científicas, sobre todo aquellas dirigidas al personal sanitario como médicos y farmacéuticos. También se han consultado leyes y Reales Decretos que regulan dichos medicamentos.

Entre los criterios de selección para decidir qué artículos son óptimos para la revisión bibliográfica, destacamos como requisitos esenciales:

- La página constituye una fuente segura, por ejemplo: la Asociación Española de Biosimilares (*BioSim*).
- Los artículos contienen una correcta y rica bibliografía o los autores son expertos en la materia.
- Principal tema tratado: medicamentos biosimilares.

Una vez elegidos los artículos, el trabajo se ha dispuesto de manera que el lector pueda lograr los objetivos mencionados en el apartado de “Objetivos”.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES: DIFERENCIAS CON LOS GENÉRICOS

Resulta ineludible resaltar la diferencia entre los medicamentos genéricos y los biosimilares, pues aunque en un principio puedan parecer lo mismo, de ella proceden los distintos requisitos regulatorios a los que son sometidos por parte de las agencias reguladoras con respecto a los estudios realizados para demostrar la equivalencia hacia un producto de referencia (2).

La siguiente tabla (Tabla 2) refleja, a modo de resumen, las principales diferencias entre biosimilares y genéricos. Las características varían desde su fuente de obtención (organismos vivos o fuente biológica en el caso de biosimilares versus la síntesis química necesaria en los genéricos) hasta la principal vía de administración (parenteral en muchos biosimilares y oral en la mayoría de medicamentos genéricos).

MEDICAMENTOS	BIOSIMILARES	GENÉRICOS
Obtención	Organismos vivos (fuente biológica)→ inherente variabilidad.	Síntesis química
Estructura molecular	Similar al de referencia, compleja, difícil de reproducir, elevado peso molecular	Idéntica al de referencia, sencilla, fácilmente reproducible, bajo peso molecular
Vía principal de administración	Parenteral (SC, IV, IM)	Oral
Desarrollo -Tiempo -Inversión	6-8 años 30-200 millones €	2-3 años 0.6-4 millones €
Regulación -Autorización -Aprobación -Necesidad de ensayos clínicos	Centralizada (EMA) Comparabilidad, biosimilitud Sí	Nacional o centralizada (EMA) Bioequivalencia Solamente bioequivalencia
Farmacovigilancia	Seguimiento adicional (plan detallado de gestión de riesgos)	Seguimiento habitual
Estabilidad	Baja	Alta
Inmunogenicidad	Capacidad inmunogénica	No producen

Tabla 2. Principales diferencias entre medicamentos biosimilares y genéricos. Adaptado de (3).

Entre las diferencias está la estabilidad (baja en biosimilares frente a genéricos) y la inmunogenicidad (alta en biosimilares frente a genéricos). La EMA define la inmunogenicidad como “el potencial o capacidad de una sustancia o antígeno de provocar una reacción o respuesta inmune”. Esto es propio de todos los medicamentos biológicos (originales o biosimilares) y se puede ver afectada por la variabilidad intraindividual de cada paciente.

Durante las fases de desarrollo de estos medicamentos (biológicos similares e innovadores), es obligatorio realizar extensas evaluaciones de la inmunogenicidad. Así se evalúa la tendencia del fármaco a inducir reacciones adversas de naturaleza inmunitaria (por ejemplo anticuerpos dirigidos contra el medicamento biológico «anticuerpos contra fármacos») que podrían neutralizar la actividad del medicamento y reducir su eficacia (4).

Cuando no intervienen fuentes biológicas en la fabricación de un medicamento (como es el caso de los genéricos) es posible, en general, producir una sustancia activa estructuralmente idéntica independientemente de los cambios en las condiciones de fabricación. Así cuando se desarrolla un medicamento genérico mediante síntesis química, la empresa que lo desarrolla puede sintetizar el mismo ingrediente activo que contiene el medicamento original y realizar los estudios analíticos que garanticen dicho reconocimiento. Posteriormente se procede a realizar un estudio de bioequivalencia en humanos con el fin de asegurar la equivalencia terapéutica entre ambos medicamentos

(genérico y medicamento de referencia). Para ello se realiza un estudio comparativo de biodisponibilidad que muestra que la velocidad y el grado en que el principio activo alcanza la circulación es equivalente. De ser así, se puede suponer con base científica que tanto el producto original como el genérico comparten el perfil de seguridad y eficacia. Esto no ocurre con los medicamentos biológicos en general, y con los biotecnológicos en particular. Los medicamentos biosimilares son versiones altamente parejas del principio activo del producto original, pudiendo sin embargo presentar ínfimas diferencias estructurales con el medicamento de referencia que deben ser caracterizadas. Por ello, se necesitan más estudios para su aprobación que los requeridos en los genéricos, a fin de poder garantizar que las pequeñas diferencias encontradas no se ven reflejadas en la eficacia ni en la seguridad del nuevo medicamento.

La inherente variabilidad fisicoquímica de los medicamentos biológicos (original o biosimilar) imposibilita que sean idénticos. Esto es debido a cambios en su proceso de fabricación porque las fuentes biológicas son variables por naturaleza. Gran parte de estos medicamentos son proteínas terapéuticas recombinantes, altamente sensibles a las condiciones ambientales durante la producción, almacenamiento y/o uso(5). Su composición es, por lo tanto, microheterogénea, es decir, el producto obtenido presentará diversidad de isoformas moleculares.

Esto implica que se pueda producir una variabilidad significativa entre lotes, incluso cuando se producen cambios menores en el proceso de fabricación (cambios en el pH, la temperatura, el volumen de producción, etc.). A modo de ejemplo presentamos la figura 1 que evidencia que lotes consecutivos del mismo medicamento biológico pueden presentar un pequeño grado de variabilidad (sombreado amarillo) dentro de los límites aceptados, por ejemplo, en glicosilación (moléculas de azúcar unidas a la proteína, representadas por pequeños triángulos azules). La secuencia de aminoácidos (representada mediante círculos) y la actividad biológica de la proteína se mantienen sin cambios en todos los lotes, aun cuando se registren estas pequeñas diferencias en las cadenas de azúcar señaladas (6).

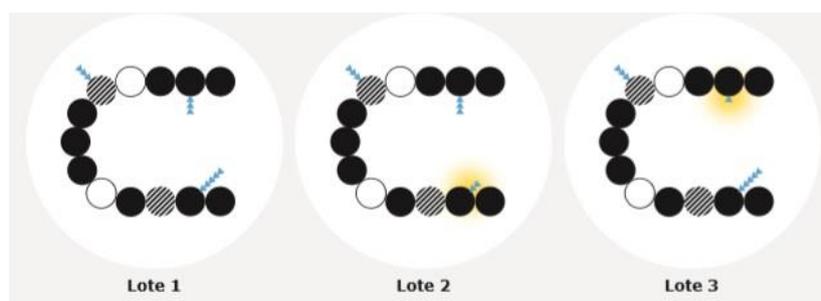


Figura 1. Ejemplo de variabilidad entre distintos lotes de un mismo fármaco biológico(6).

En ocasiones los cambios conformacionales moleculares que se producen pueden afectar a la eficacia y/o seguridad del medicamento (7). Para evitar esto, se han tomado medidas reglamentarias para que las empresas comprueben que las modificaciones de procedimiento no tienen implicaciones terapéuticas relevantes. La importancia de este hecho queda recogida en la Tabla 3 que muestra el número de cambios inevitables sufridos por siete principios activos (adalizumab, etanercept, infliximab, tocilizumab, abatacept, golimumab y certolizumab) desde sus correspondientes autorizaciones.

Molécula	Tiempo desde su comercialización (años)	Número total de cambios	Tiempo desde la autorización hasta el primer cambio (años)	Tasa anual de cambios
Adalimumab	11.3	20	0.48	1.78
Etanercept	14.9	18	1.97	1.21
Infliximab	15.3	41	0.87	2.67
Tocilizumab	5.9	6	0.70	1.02
Abatacept	7.6	13	0.50	1.72
Golimumab	5.2	7	0.48	1.35
Certolizumab	5.2	4	0.99	0.77

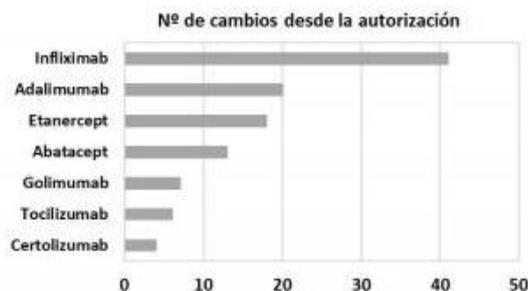


Tabla 3. Cambios producidos durante el proceso de fabricación en fármacos biológicos originales (8).

Por todo lo anterior, las empresas deben tener en cuenta la determinación de los atributos de calidad crítica (CQA por sus siglas en inglés) que podrían afectar la seguridad y la eficacia de un producto es importante para la evaluación de la biosimilaridad.

Todos los medicamentos que acceden al mercado han superado previamente controles de calidad rigurosos y exhaustivos. En los medicamentos biológicos se llevan a cabo estudios de sus propiedades fisicoquímicas específicas de la molécula, la actividad biológica para las indicaciones pertinentes, su pureza, esterilidad y estabilidad, con el objetivo de asegurar que cumplen todas las normas exigidas antes de proceder a la comercialización de los lotes.

Una vez seleccionada la línea celular para desarrollar el biosimilar, la molécula candidata es analizada y comparada estrechamente con el producto de referencia utilizando un número de características, denominadas las CQAs. Estas características están asociadas con el posible impacto en la seguridad, potencia y farmacocinética. Entre ellas podemos citar las siguientes:

- Los puentes disulfuro. Los cambios en estos enlaces pueden dar como resultado una estructura de proteína y actividad biológica diferentes. Si muchos residuos de cisteína se encuentran en posiciones adyacentes, el análisis completo de los enlaces disulfuro podría resultar difícil. En tal caso, un análisis de la extensión de los grupos sulfhidrilo libres puede proporcionar datos complementarios para la comparación de estructuras proteicas.
- En muchos casos, los productos proteicos están involucrados en la estimulación o inhibición de las vías de transducción de señales relacionadas con el crecimiento celular, la diferenciación y la modulación inmune al unirse a los receptores implicados. Las estructuras de orden superior de los productos proteicos, pueden afectar este tipo de unión y, por lo tanto, la evaluación de los intervalos de comparabilidad de la estructura de la proteína debe considerarse en función de la actividad biológica.

6.2 DEMOSTRACIÓN DE BIOSIMILITUD Y COMPARABILIDAD

La demostración de la biosimilitud entre el medicamento biosimilar y el biológico original se consigue con exhaustivos estudios de comparabilidad. En la figura 2 se muestran las diferentes etapas y estudios que se realizan con el medicamento de referencia y el biosimilar.

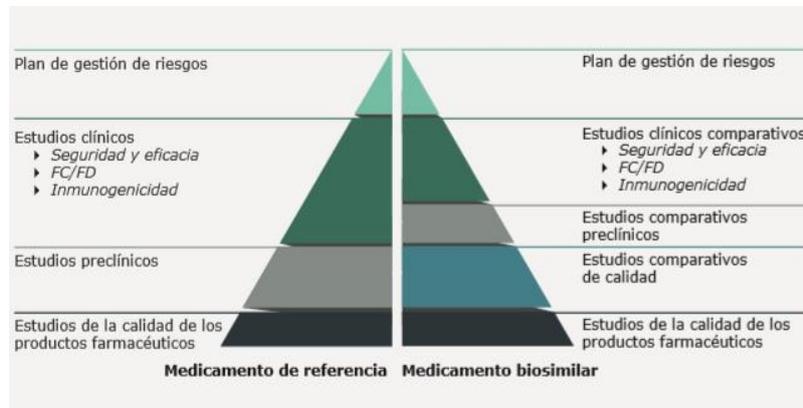


Figura 2. Comparación de las etapas requeridas para aprobar medicamentos de referencia y biosimilares. (6)

Con el propósito de regularizar estos procedimientos y que sirvan de base para otros países con el fin de globalizarlos y que no existan diferencias importantes para cada medicamento que se apruebe, la EMA se ha encargado de elaborar guías o directrices, algunas generales (se aplican a todos los biosimilares) y otras específicas para cada producto. Un ejemplo de guía general se aplica a los medicamentos biológicos similares que contienen proteínas derivadas de la biotecnología como sustancia activa(9). Ejemplos de directrices específicas se refieren a los medicamentos biológicos similares que contienen interferón beta (10), anticuerpos monoclonales o heparinas de bajo peso molecular, entre otros.

Los estudios requeridos para demostrar la comparabilidad se dividen en tres etapas principales:

- 1. Etapa de comparabilidad fisicoquímica:** utilizando técnicas analíticas, se realizan ensayos físico-químicos con el fin de garantizar la biosimilitud estructural entre ambos medicamentos (medicamento biológico de referencia y medicamento biosimilar). Algunas de las técnicas empleadas en función de la propiedad que se desea comparar se recogen en la Tabla 4.

ATRIBUTO ANALIZADO	TÉCNICA ANALÍTICA
Estructura primaria	· Absortividad molar · Mapeo de péptidos
Estructuras de orden superior	· Análisis de puentes disulfuro · Análisis de grupos tiol libres · Espectrometría infrarroja por Transformadas de Fourier
Contenido	· Concentración de proteínas
Pureza (agregados y fragmentos)	· Ultracentrifugación analítica · Cromatografía capilar · Cromatografía de exclusión por tamaño
Isoformas (variantes de carga)	· Cromatografía de intercambio iónico · Isoelectroenfoque
Glicosilación	· Perfil de oligosacáridos · Determinación de N-Glicanos · Análisis de Ácido Siálico

Tabla 4. Técnicas analíticas según el atributo analizado (2).

- 2. Etapa de comparabilidad de la actividad biológica:** se realizan estudios in vitro, ex vivo y en caso necesario, in vivo.

Estos ensayos preclínicos permiten caracterizar las aplicaciones principales para su acción terapéutica, además de la toxicidad (por ejemplo la unión a receptores o dianas biológicas, transducción de señales biológicas, viabilidad celular). Se trata de estudios más específicos.

En el caso de insulinas y análogos de insulinas, se incluyen distintos test:

- Test de unión a receptores de insulina (IR-A and IR-B)
- Test de autofosforilación del receptor
- Test de actividad mitogénica mediada por IGF-1
- Medición de la formación de glucógeno
- Medición de la inducción de lipogénesis
- Medición de lipólisis inducida. Medición de transporte de glucosa transmembrana

- 3. Etapa de comparabilidad clínica:** estos estudios se llevan a cabo en humanos. Igual que ocurre en el caso de los genéricos, comienza con el estudio farmacocinético, es decir, se pretende demostrar una equivalencia de biodisponibilidad entre el medicamento original y el biosimilar. A continuación, se estudia la farmacodinámica. Además se debe realizar algún estudio que garantice que tanto la seguridad como la eficacia de ambos medicamentos son similares. La particularidad es que este ensayo clínico no es necesariamente el mismo que se utilizó en el de referencia para estudiar el comportamiento clínico (11).

Los aspectos clínicos a valorar en dichos estudios estarán condicionados por las características del biosimilar en concreto. En el caso particular de las insulinas, se estudiaría el área bajo la curva de la glucemia.

Este estudio diversificado en etapas permitirá establecer que las diferencias irrelevantes encontradas, no afectarán a la/las indicaciones terapéuticas para las que ha sido aprobado el biosimilar y tampoco a su seguridad, que se va verificando en cada etapa.

6.3 INTERCAMBIABILIDAD Y SUSTITUCIÓN

El cambio o switching que es el cambio de un medicamento por otro para tratar la misma patología en el mismo paciente, está englobado dentro de la práctica médica, mientras que la sustitución de un medicamento prescrito por el médico por otro sustituible pertenece al ámbito farmacéutico. Como ya hemos comentado anteriormente, un biosimilar no tiene que incluir todas las indicaciones para las cuales se autorizó su medicamento de referencia, puede autorizarse solamente para algunas, la empresa solicitará según le convenga (12). Los profesionales de la salud deben comprobar que el biosimilar está autorizado para el uso previsto antes de que se complete la cadena (prescripción médica → dispensación farmacéutica en hospital u oficina de farmacia → administración al paciente).

Aunque la EMA no establece directrices concretas en este ámbito, sí publica los informes de la evaluación científica que efectúan sus comités científicos, y podría ser la justificación de las decisiones tomadas por los profesionales del sector sanitario. Esto se regula a nivel nacional. En España, el artículo 89 del capítulo IV, del uso de medicamentos en las oficinas de farmacia, incluido en el Real Decreto Ley 1/2015, por

el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios², y que regula la sustitución por el farmacéutico establece:

“4. Quedarán exceptuados de esta posibilidad de sustitución aquellos medicamentos que, por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico, determine el Ministerio de Sanidad y Consumo.”

“5. Cuando la prescripción se realice por denominación comercial, si el medicamento prescrito tiene un precio superior al precio menor de su agrupación homogénea, el farmacéutico sustituirá el medicamento prescrito por el de precio más bajo de su agrupación homogénea. En el caso de los medicamentos biosimilares, se respetarán las normas vigentes según regulación específica en materia de sustitución e intercambiabilidad.”

Además, para cada medicamento que se autoriza (incluidos los biosimilares) la EMA publica una serie de documentos denominados Informe Público Europeo de Evaluación (*EPAR= European public assessment reports*). Estos contienen no solo las características del medicamento sino también informes de evaluación de los estudios científicos realizados: estudios de comparabilidad para evidenciar la biosimilitud, comparabilidad analítica, clínica, funcional, la farmacocinética y la inmunogenicidad. Se actualizan añadiendo cambios importantes como el aumento de indicaciones terapéuticas (6).

Sin embargo, desde asociaciones como BioSim, los expertos reclaman un marco regulatorio específico que aborde estos asuntos que, a día de hoy, generan mucho debate y discrepancia.

6.4 EL MARCO REGULATORIO DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Las agencias evaluadoras son la EMA y las agencias nacionales de cada país (AEMPS, en el caso de España). Desde 2006 cuando se aprobó el primer medicamento biosimilar (la hormona de crecimiento somatropina) hasta la fecha, la UE ha autorizado la mayoría de los biosimilares mediante una vía específica introducida en 2004 que explicaremos a continuación (6).

Las directrices científicas en que se basa la aprobación de estos medicamentos están en continua evolución dada la velocidad de los avances que sufren la biotecnología y las técnicas analíticas. Estas deben ser estrictamente seguidas por las compañías farmacéuticas a la hora de desarrollar los medicamentos. Otros países como EEUU y Australia han basado los requisitos de desarrollo y autorización de los biosimilares en la legislación de la UE, aunque hay especificidades que varían debido a las diferencias que presentan sus marcos jurídicos. La OMS por su parte, ha desarrollado sus propias normas para los Productos Biológicos Similares (*PBS*) que sirven de orientación a otros organismos reguladores de todo el mundo. Expertos de la UE han participado en la elaboración de dichas normas, de modo que los principios científicos propuestos por la EMA han sido incorporados.

Los medicamentos biosimilares de origen biotecnológico siempre deben seguir la vía centralizada: un único expediente de registro por la EMA que a continuación es evaluado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (*CHMP= The Committee for*

² Real Decreto Legislativo 1/2015, del 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE-A-2015-8343 «BOE» núm. 177, de 25/07/2015. Departamento: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Medicinal Products for Human Use) y posteriormente autorizado por la Comisión Europea en todo el territorio de los países miembros. Por otro lado, los medicamentos biosimilares que no han sido obtenidos mediante biotecnología (por ejemplo algunas heparinas de bajo peso molecular obtenidas de la mucosa intestinal porcina), pueden aprobarse mediante vía centralizada, descentralizada, reconocimiento mutuo e incluso a nivel nacional (2).

Hasta ahora y a excepción de las heparinas de bajo peso molecular, todos los biosimilares autorizados en la UE son de origen biotecnológico y, consecuentemente, han sido aprobados por vía centralizada con la participación de la EMA.

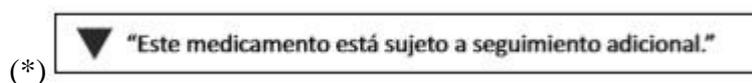
El fundamento científico que sustenta su aprobación implica la inexistencia de diferencias significativas en eficacia, seguridad y calidad entre el biosimilar y su medicamento biológico de referencia mediante las técnicas divididas en tres etapas principales, ya descritas. Es también imprescindible que el beneficio obtenido del uso del biosimilar sea mayor que el riesgo que supone por ejemplo su capacidad inmunogénica o efectos adversos asociados a la medicación. Los informes que se aporten sobre calidad farmacéutica deben detallar la caracterización estructural y demás propiedades fisicoquímicas de la molécula, la pureza, actividad biológica, dosis y formulación así como los excipientes y materia prima empleada para su desarrollo.

La EMA ha emitido, además de una Guía sobre Medicamentos Biológicos Similares (documento CHMP/437/04) y un documento llamado “Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares)”, otros documentos y guías referidas a los procedimientos y técnicas de fabricación, exigencias en controles de calidad y los estudios preclínicos y clínicos precisos para señalar la comparabilidad en cuestiones de calidad, seguridad y eficacia terapéutica con respecto al medicamento de referencia (13).

6.5 FARMACOVIGILANCIA

Tras efectivamente demostrar que los biosimilares son iguales al medicamento original en calidad, eficacia y seguridad y una vez alcanzan el mercado, surge la necesidad de una evaluación post-comercialización para controlar la seguridad (perfil de reacciones adversas) e inmunogenicidad. A esto se le llama farmacovigilancia y se realiza en todos los medicamentos (14). De los más de 25 biosimilares autorizados en la UE, ninguno ha sido retirado o suspendido por motivos de seguridad o eficacia.

En 2010 y 2012 la UE adoptó nuevas regulaciones por las que se modificaban los requisitos en materia de farmacovigilancia, recogidos en la Directiva 2010/84/UE y Directiva 2012/26/UE ya incorporadas en la legislación española por el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Esta nueva normativa incluye nuevas exigencias entre ellas realizar un seguimiento adicional, incluir el triángulo negro (*) en los envases y llevar a cabo el Plan de Gestión de Riesgos (*PGR*). El concepto de seguimiento adicional se aplica a “[...] todos los medicamentos que contengan nuevos principios activos, y medicamentos biológicos, incluidos biosimilares.”



Este seguimiento adicional dura unos cinco años o el tiempo que el Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (*PRAC*) decida para asegurarse de su seguridad. Es necesario aclarar que el hecho de tener este triángulo en el envase no

implica que exista mayor riesgo con este medicamento, simplemente facilita la identificación de aquellos que están sujetos a este seguimiento adicional (15).

Por su parte, el PGR se encarga de determinar el perfil de seguridad del medicamento, enumerando los riesgos junto a posibles medidas a tomar para minimizarlos. Este se basa en la experiencia y conocimientos aportados por el medicamento biológico original en sus años de comercialización y uso.

Ambos requisitos se aplican a los medicamentos aprobados después del 27 de julio de 2013, fecha en que entró en vigor el Real Decreto mencionado (Real Decreto 577/2013) y no a los aprobados previamente.

Otra exigencia importante de los biosimilares es la trazabilidad del producto a lo largo de toda la cadena (producción, comercialización, prescripción médica, dispensación y administración) y número de lote tanto de las prescripciones como de las administraciones a los pacientes. Así, los medicamentos deben tener un nombre comercial y ser prescritos por dicho nombre, no por su PA para evitar confusiones.

Por otro lado dentro de todo este marco regulatorio que pretende ampliar el grado de seguridad, están los Post Authorisation Safety Study (*PASS*) que permiten registrar el seguimiento de las reacciones adversas medicamentosas conocidas y detectar las otras menos frecuentes que se manifiestan solamente cuando el número de pacientes que han sido tratados es grande y durante un largo período.

6.6 MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES

En España, los medicamentos pueden ser dispensados a nivel hospitalario o desde las Oficinas de Farmacia. En el caso de los medicamentos biológicos (originales o de referencia y biosimilares), la mayoría son de uso hospitalario. Entre los pocos que sí se dispensan en la farmacia comunitaria en España están la insulina glargina para el tratamiento crónico de la Diabetes Mellitus, el condroitín sulfato, indicado en el tratamiento sintomático de la artrosis, la folitropina alfa que se usa por ejemplo en la anovulación y la enoxaparina sódica, antitrombótica y anticoagulante.

Desarrollar y producir un medicamento biológico supone un gran gasto económico para las empresas. Se invierten entre 10 y 100 millones de euros para los biosimilares, cifra menor que el de un innovador al que habría que añadir el coste en I+D, y mucho menor que un medicamento genérico, cuyas cifras están en uno o dos millones (16). Al elevado coste de este proceso se suma, por ejemplo, la distribución en caso de fármacos termolábiles. En los hospitales aproximadamente el 40% del gasto en España corresponde a los fármacos biológicos (13).

El esquema siguiente (Figura 3) evidencia la eficiencia en repercusión de costes de la entrada al mercado de biosimilares. El coste asociado al medicamento original se reduce con el uso del biosimilar y este presupuesto liberado se puede utilizar para ampliar el número de pacientes a tratar con el medicamento, para cubrir otras necesidades sanitarias e incluso para facilitar la entrada al mercado de otros fármacos más caros. Por otro lado, esto obliga a los laboratorios a competir bajando sus precios e investigando nuevas moléculas.

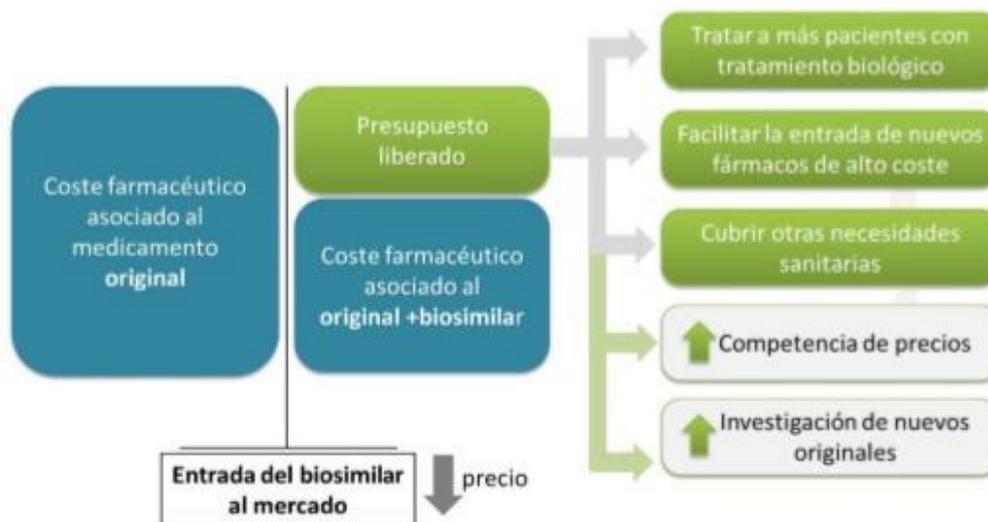


Figura 3. Repercusión de la entrada del biosimilar al mercado(2).

Al igual que ocurre con los genéricos, la aparición de los medicamentos biosimilares obliga a los de referencia a bajar sus precios y esto se traduce en una competencia en el mercado (17) que favorece tanto a los más de 700 millones de pacientes como a las entidades de Sanidad. Además, incentivan a las compañías a continuar investigando y a mejorar, por ejemplo los dispositivos de administración, que aumentan la comodidad para el paciente y, por tanto, la adherencia al tratamiento, o también facilitando la identificación de los medicamentos que se traduce en un aumento de efectividad en la trazabilidad tanto en el Servicio de Farmacia Hospitalaria como en las farmacias comunitarias.

7. CONCLUSIONES

La biotecnología ha supuesto una revolución en la industria farmacéutica, desarrollando multitud de fármacos biológicos que tratan enfermedades graves como la esclerosis múltiple, el cáncer y otras patologías, por ejemplo, endocrinas y reumatológicas, que antes disponían de tratamientos menos adecuados e innovadores. La novedosa particularidad de los fármacos biológicos es su mecanismo de acción, concreto y enfocado a una célula o conjunto de células específico. El hecho de que se trate, en muchos casos, de proteínas u otras moléculas producidas de manera natural por el organismo humano, facilita que sean reconocidas por nuestro sistema y actúen eficazmente en el órgano diana, mejorando los síntomas y expectativas de la enfermedad e, incluso, retrasando su evolución.

El acceso a medicamentos y vacunas esenciales, seguros, efectivos, de calidad garantizada y asequibles para todos es clave para lograr la cobertura sanitaria universal. Como tal, es uno de los objetivos del desarrollo sostenible. La disponibilidad y el uso de biosimilares son una contribución importante para mejorar el acceso a los medicamentos. Actualmente sabemos que los medicamentos biológicos representan aproximadamente el 40% del gasto hospitalario en fármacos y que los biosimilares podrían suponer una reducción de alrededor del 20%. Su uso ha mejorado indudablemente la calidad de vida de millones de pacientes y se puede considerar un paso muy importante en el avance del tratamiento de enfermedades graves y altamente limitantes que previamente tenían una mayor tasa de mortalidad. Sin embargo, no se puede obviar el elevado coste que suponen su desarrollo y producción. Otra desventaja

que presentan es la incertidumbre de la posible inmunogenicidad y otras reacciones adversas, sobretodo en el caso de los biosimilares que llevan menos tiempo administrándose y por tanto se dispone de menos datos al respecto. Ahí reside la importancia de los rigurosos controles de seguridad y la farmacovigilancia posterior a su comercialización.

Por otro lado, la línea coste-efectividad puede resultar muy fina y debería aumentarse la información y regulación de las técnicas como switching y sustitución, teniendo en cuenta no solo las repercusiones en el ámbito económico sino también la situación individual del paciente. A esto hay que añadir la decisión por parte del gobierno de financiar dichas terapias a medida que surgen nuevos fármacos. Partiendo del evidente desconocimiento general del panorama actual, una medida a implementar podría ser informar con más claridad, mediante protocolos o guías, tanto al personal sanitario como a los pacientes de las opciones terapéuticas disponibles, con el fin de clarificar posibles dudas, consensuar un proceso de cambio que incluya un diálogo directo entre las partes interesadas (profesionales de la salud, industria farmacéutica, pacientes, autoridades de la salud, etc.) y diseñar políticas que promuevan un mercado con un precio justo de los medicamentos.

Las patentes de muchos medicamentos biológicos están próximas a expirar y esto supondrá la entrada al mercado de un gran número de biosimilares. ¿Será posible en este futuro próximo garantizar la sostenibilidad de estas terapias, altamente demandadas por los pacientes y profesionales del sector sanitario? Dada la vorágine en la que se ven envueltos estos nuevos medicamentos que no dejan de evolucionar, es razonable plantearse esta duda y, para resolver el dilema habrá que estudiar las repercusiones a largo plazo en todos los ámbitos a los que afectan.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Gribben J, Merlini G, Hagenbeek A. Here to Stay: Biosimilars in Hematology. 2017;(May):2017–8.
2. BioSim Agencia Española de Biosimilares. Guía de medicamentos biosimilares para farmacéuticos [Internet]. 2019. 36 p. Available from: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/medicamentos/Documents/2019-Guia-Biosimilares-Farmaceuticos.pdf>
3. Larráyoz B. Medicamentos biosimilares. Concepto, regulación y controversias en su utilización. Boletín Inf Farmacoter Navarra. 2015;23(3):110.
4. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins Table of contents. 2017;44(May):1–24.
5. Schiestl M, Stangler T, Torella C et al. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. Nat Biotechnol. 2011;29:310–2.
6. European Medicines Agency (EMA). Los Biosimilares en EU: Guía informativa para profesionales sanitarios. 2017;1–40.
7. De Mora F. Biosimilar: What it is not. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(5):949–56.
8. Jiménez-Pichardo L, Gázquez-Pérez R, Sierra-Sánchez J. Degree of prescriber's knowledge about variability in biological drugs “innovators” in manufacturing process. Eur J Clin Pharmacol. 2017;

9. 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. 2014;44(December 18):1–16.
10. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta. 2012;44(December 2011):1–16.
11. Santiago-Freijanes C, Reboredo-García S, Santaló-Ríos J, Casal-Llorente C, Pardo-Ponte I, González-Criado-Mateo C. Nuevos medicamentos: Insulina Glargina Biosimilar. Boletín Inf Farmacoter Nuevos Medicam Subdirección Xeral Farm Serv Galego Saúde [Internet]. 2016;1–6. Available from: <https://extranet.sergas.es/catpb/Docs/cas/Publicaciones/Docs/Farmacia/PDF-2538-es.pdf>
12. Fleischmann R, Jairath V, Mysler E, Nicholls D, Declerck P. Nonmedical Switching From Originators to Biosimilars: Does the Nocebo Effect Explain Treatment Failures and Adverse Events in Rheumatology and Gastroenterology? *Rheumatol Ther* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s40744-019-00190-7>
13. Medicamentos biológicos [Internet]. 2019. Available from: www.asebio.com
14. Oza B, Radhakrishna S, Pipalava P, Jose V. Pharmacovigilance of biosimilars - Why is it different from generics and innovator biologics? *J Postgrad Med* [Internet]. 2019;65:227–32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6813686/#!po=81.5789>
15. Hobbs AL, Crawford JP. Biosimilars and implications for pharmacy practice: Ready or not, here they come! *Pharm Pract (Granada)*. 2019;17(3):1–5.
16. Lobo F. Aspectos farmacoeconómicos de los medicamentos biológicos. *Asebio*. 2018;1:13.
17. Ferrario A, Dedet G, Humbert T, Vogler S, Suleman F, Pedersen HB. Strategies to achieve fairer prices for generic and biosimilar medicines. *BMJ*. 2020;368.