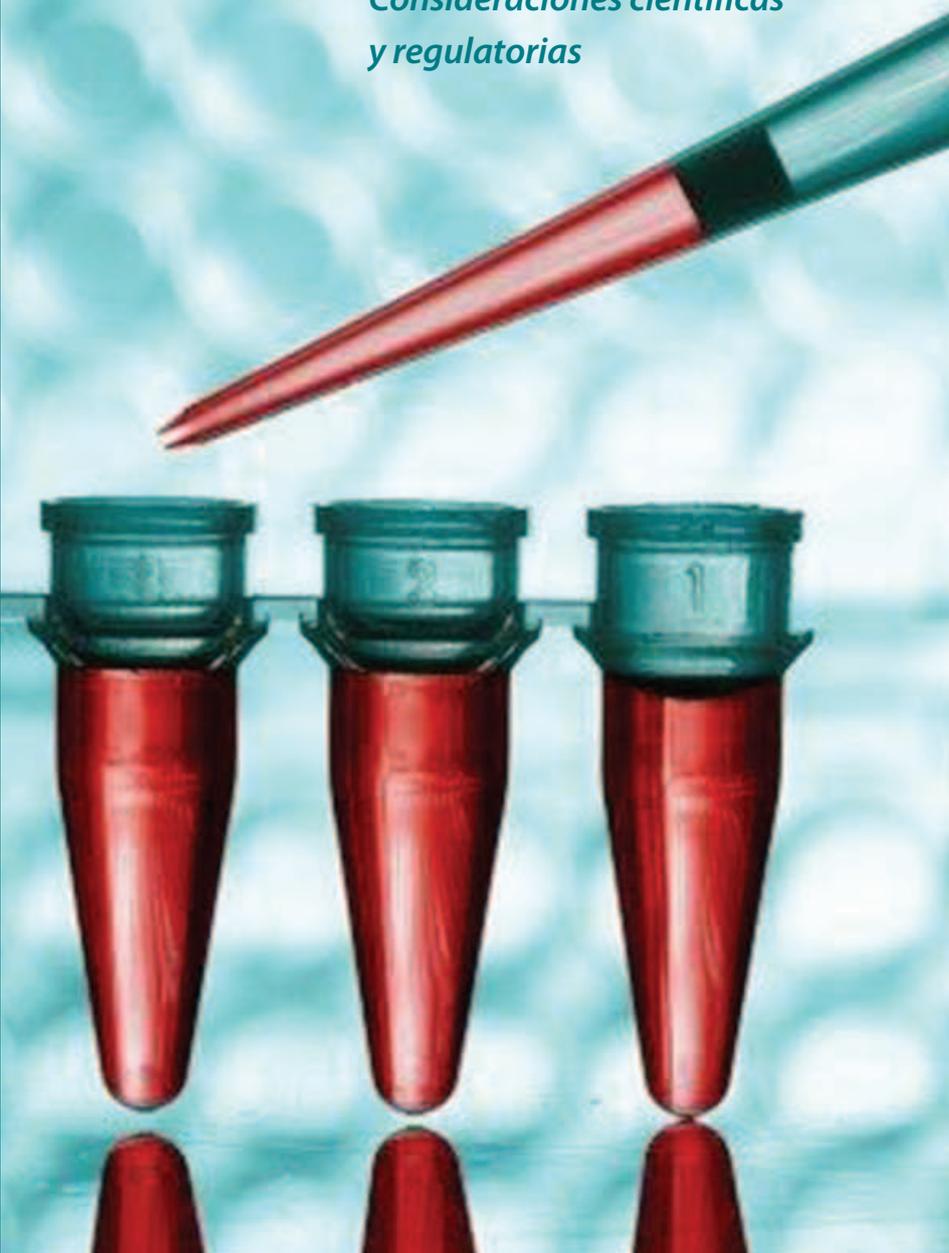


International Federation
of Pharmaceutical
Manufacturers & Associations

Productos Bioterapéuticos Similares

*Consideraciones científicas
y regulatorias*



IFPMA

Índice

Presentación de los medicamentos bioterapéuticos	1
Fabricación de medicamentos bioterapéuticos – síntesis de proteínas	
Complejidad de los medicamentos bioterapéuticos	2
¿Cómo actúan realmente los medicamentos bioterapéuticos?	
Productos bioterapéuticos similares o productos biosimilares	5
Evaluación de la biosimilaridad	6
Comprendiendo el concepto de biosimilaridad	7
Reglamentación de los productos biosimilares	8
Consideraciones sobre una vía regulatoria clara y basada en evidencias científicas para productos biosimilares	9
Desarrollo y fabricación de productos biosimilares	11
Resumen – factores claves sobre productos biosimilares	14
Referencias	15
Glosario	16

Presentación de los medicamentos bioterapéuticos

Los medicamentos bioterapéuticos¹ son medicamentos producidos por organismos vivos a través de procesos de alta complejidad, y cuyos principios activos son principalmente proteínas tales como hormonas, anticuerpos, citocinas e insulina². Son predominantemente más grandes y más complejos que los medicamentos de moléculas pequeñas sintetizados químicamente, se elaboran con organismos vivos y sus características y propiedades dependen del proceso de fabricación. Los medicamentos bioterapéuticos son una clase de medicamentos muy diversos – incluyen productos innovadores para el tratamiento de enfermedades crónicas tales como el cáncer, la diabetes y la artritis reumatoidea, así como para afecciones agudas tales como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular.

Por otra parte, los medicamentos de moléculas pequeñas se producen por medio de un proceso de síntesis química paso a paso. Su composición de moléculas más pequeñas y su estructura más simple permiten una buena caracterización y que su reproducción sea más fácil. En general, los medicamentos de moléculas pequeñas sintetizados químicamente tienen peso molecular mucho menor y son estructuralmente menos complejos que los medicamentos bioterapéuticos. En cambio, los productos bioterapéuticos son moléculas grandes y complejas (como por ejemplo los anticuerpos monoclonales, que contienen, en general, cientos de miles de átomos), con estructuras más difíciles de caracterizar.

Fabricación de medicamentos bioterapéuticos – síntesis de proteínas

Los medicamentos bioterapéuticos se elaboran con sistemas vivos, generalmente a través de la producción de proteínas recombinantes en células vivas (tales como las células de bacterias o mamíferos). El primer paso en la producción de una proteína es agrupar sus componentes básicos: los aminoácidos. Existen veinte aminoácidos diferentes codificados por secuencias específicas de ADN. Los ladrillos químicos que conforman el ADN se conocen con el nombre de nucleótidos y se representan con las letras A, C, G y T. Este código fue descifrado por primera vez en 1961, al descubrirse que las secuencias genéticas que codifican las proteínas están organizadas en tripletes de letras llamados codones.



¿Qué es la respuesta inmunitaria?

La respuesta inmunitaria es la suma de los mecanismos del organismo que lo ayudan a protegerse contra agentes extraños, incluidos los causantes de enfermedades. Este sistema consiste de diferentes tipos de células (tales como los glóbulos blancos, también conocidos como leucocitos y las sustancias solubles que éstos producen, conocidas como citocinas), cada una de las cuales tiene asignada una tarea específica en la defensa del organismo, mediante la identificación de y el ataque a sustancias extrañas (tales como virus y bacterias).

La respuesta inmunitaria es la forma en la que el organismo reconoce realmente estas sustancias y se defiende de ellas. Una preocupación importante con todos los medicamentos bioterapéuticos es el riesgo de una respuesta inmunitaria indeseada – tal como una reacción alérgica o shock anafiláctico – en la que el paciente presenta una reacción inmunitaria contra las proteínas del medicamento, limitando su eficacia o afectando su seguridad.

Complejidad de los medicamentos bioterapéuticos

La fabricación de los medicamentos bioterapéuticos es un proceso complejo. Mientras que los medicamentos de moléculas pequeñas sintetizados químicamente pueden producirse con un nivel de uniformidad casi absoluto, los productos bioterapéuticos, al ser producidos por sistemas de células vivas, están sujetos a microheterogeneidad, esto significa que el producto final se entiende como una mezcla de moléculas de proteínas. La naturaleza de esta heterogeneidad depende, en gran medida, del proceso de producción – pequeños cambios en este proceso pueden ocasionar cambios en la composición del producto final y, en consecuencia, pueden tener implicaciones clínicas. La frase «el proceso define al producto» se emplea a menudo con los medicamentos bioterapéuticos para indicar la importancia del proceso en la definición de la identidad del producto final.

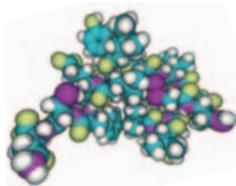
Debido a su complejidad estructural y a su perfil de impurezas, los medicamentos bioterapéuticos pueden inducir la formación de anticuerpos y desencadenar respuestas inmunitarias. La inmunogenicidad – capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria indeseada o no anticipada – es una preocupación cuando se utilizan medicamentos bioterapéuticos y debe considerarse, en lo posible, durante el desarrollo del medicamento.

¿Cómo actúan realmente los medicamentos bioterapéuticos?

Los medicamentos bioterapéuticos son moléculas grandes con frecuencia diseñadas específicamente para afectar, desencadenar o reemplazar interacciones complejas entre proteínas, entre células o entre proteínas y células en el organismo de un paciente. Por ejemplo, en el caso de la diabetes, la insulina humana producida por tecnología de ADN recombinante – el primer medicamento fabricado biotecnológicamente en el mundo – actúa como reemplazo de la proteína ausente en el paciente.

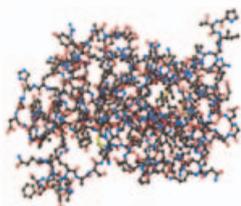
Los medicamentos bioterapéuticos se desarrollan en base a un profundo conocimiento de la biología de la enfermedad, y pueden atacar la causa específica o los síntomas debilitantes de una enfermedad.

Insulina



La insulina humana es una proteína relativamente pequeña, contiene 51 aminoácidos ordenados en dos cadenas, y es absolutamente esencial para el metabolismo de los carbohidratos. Durante muchos años, los pacientes diabéticos insulino dependientes podían usar únicamente insulina obtenida del páncreas de animales. Era eficaz pero susceptible a una mayor incidencia de reacciones inmunógenas, que, entre otras consecuencias, reducían la efectividad del tratamiento. En 1980, apareció la primera insulina humana producida por una técnica de ADN recombinante en un cultivo de bacterias *E. coli*, de calidad superior que los productos derivados de animales y en cantidad suficiente como para satisfacer la demanda. Cambios intencionales en la secuencia de aminoácidos de la hormona natural dieron origen a una segunda generación de insulinas, denominados análogos de insulina, que incluyen productos de acción más rápida así como de acción lenta y prolongada.

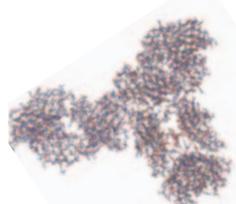
Hormona del crecimiento



La hormona del crecimiento humano es una proteína no glicosilada (compuesta únicamente por una secuencia específica de aminoácidos) que contiene 191 aminoácidos y se produce en la adenohipófisis. Regula funciones metabólicas importantes, produce efectos en casi todos los órganos, y es esencial para el desarrollo del cuerpo. La secreción insuficiente causa enanismo y otras formas de baja estatura en los niños. Durante muchos años, los pacientes que necesitaban tomar la hormona del crecimiento tenían acceso solamente al producto extraído de cadáveres. Sin embargo, la producción no era suficiente para satisfacer la demanda y los precios eran muy altos. En 1982, con el descubrimiento del príon que transmite la enfermedad cerebral degenerativa conocida con el nombre de enfermedad de Creutzfeldt-Jacob o encefalopatía espongiiforme humana (la versión bovina se denominó «la enfermedad de la vaca loca»), surgieron sospechas justificadas acerca de que el material cadavérico podría estar asociado con la transmisión de la enfermedad.

En abril de 1985, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos informó tres casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jacob en pacientes tratados con hormona del crecimiento, y otros casos se informaron más adelante. En septiembre de ese año, la industria farmacéutica lanzó la primera hormona del crecimiento humano recombinante producida en cultivos de *E. coli*. Este es uno de los muchos ejemplos de cómo la biotecnología molecular se utilizó para hacer frente a una necesidad médica insatisfecha a través de la producción de un medicamento más seguro.

Anticuerpos monoclonales



Los anticuerpos son glicoproteínas (proteínas unidas a glúcidos) producidas por las células B (un tipo de glóbulos blancos o linfocitos) del sistema inmunitario. Los anticuerpos presentan la notable capacidad de detectar, reconocer, unirse a e inactivar, específicamente, moléculas que se asumen como extrañas al organismo, llamadas antígenos. Se puede inducir la formación de anticuerpos contra un componente antigénico único por medio de un clon único de linfocitos B, altamente específicos, llamados anticuerpos monoclonales. Actualmente, es posible desarrollar anticuerpos monoclonales dirigidos a una amplia gama de objetivos moleculares. Con el uso de anticuerpos monoclonales, fue posible desarrollar tratamientos innovadores para distintos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunitarias, rechazos en trasplantes, y reactivos sofisticados para pruebas diagnósticas. El primer anticuerpo monoclonal producido comercialmente estuvo disponible en 1986 para la prevención del rechazo en trasplantes. Inicialmente, se producían a partir de células de ratas y se los conocía como murinos. Más adelante, se crearon moléculas mixtas con fragmentos murinos y humanos (conocidos como quiméricos), luego con componentes murinos minimizados (conocidos como humanizados), y, por último, completamente humanos, con la esperanza de reducir los problemas de inmunogenicidad de los pacientes. Actualmente, existen varias docenas de anticuerpos monoclonales disponibles para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y la cura de diversas enfermedades.

Las Pautas de la OMS (WHO Guidelines) definen los productos bioterapéuticos similares como «un producto bioterapéutico que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto de referencia previamente autorizado».



Productos bioterapéuticos similares o productos biosimilares

Una vez que vence la exclusividad y la protección de la patente sobre un medicamento bioterapéutico innovador específico, es posible el registro y la comercialización de productos bioterapéuticos similares (BPS), o productos biosimilares, como por ejemplo versiones posteriores de un producto bioterapéutico existente³. Como su nombre lo indica, los productos biosimilares son similares, pero no idénticos al medicamento bioterapéutico innovador de referencia. Es más, los productos biosimilares no son iguales a los productos genéricos, que tienen principios activos más simples y que puede demostrarse que son idénticos a su molécula de referencia⁴.

Debido a la naturaleza compleja de los medicamentos bioterapéuticos, la autorización de los productos biosimilares requiere vías regulatorias especializadas y normas específicas de desarrollo y de evaluación para considerar su naturaleza única. Varias autoridades regulatorias nacionales y regionales ya han comenzado a aplicar legislación y pautas acordes a estos productos.

Por ejemplo, en 2005, la Agencia Europea del Medicamento (EMA por su sigla en inglés) implementó el primer marco regulatorio exclusivo para la autorización de productos biosimilares⁵. Unos años después, en 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló pautas que actuaron como lineamiento para el desarrollo y la evaluación de los productos bioterapéuticos similares en cada país⁶.

En sus definiciones, estas reglamentaciones y pautas brindan una base útil para comprender las características únicas de los medicamentos biosimilares y como se diferencian significativamente de los medicamentos genéricos de moléculas pequeñas sintetizados químicamente.

- Las Pautas de la OMS (WHO Guidelines) definen los productos bioterapéuticos similares como «un producto bioterapéutico que es **similar** en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto de referencia previamente autorizado».
- La EMA⁷ establece que «un producto biosimilar es un medicamento biológico que contiene una versión del principio activo de una especialidad medicinal biológica original previamente autorizada (especialidad medicinal de referencia). Un producto biosimilar demuestra **similaridad** con el medicamento de referencia en términos de características de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia en base a un estudio de comparabilidad integral».
- La FDA⁸ de los Estados Unidos describe al producto biosimilar como «un producto biológico **altamente similar** a un producto biológico de referencia autorizado en los Estados Unidos sin perjuicio de diferencias menores en los excipientes, y sin diferencias clínicamente significativas entre el producto biológico y el producto de referencia en términos de seguridad, pureza y potencia».
- La PMDA⁹ de Japón establece que «un producto biológico de continuación (follow-on biologic) es un medicamento biotecnológico desarrollado para ser **comparable** en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto derivado de biotecnología de una empresa diferente autorizado (en Japón)».

Las «Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products» de la OMS definen un producto innovador como «un medicamento que fue autorizado por las autoridades regulatorias nacionales en base a un expediente de registro completo; es decir, la(s) indicación(es) aprobada(s) se otorgó (aron) en base a datos completos de calidad, eficacia y seguridad».

Evaluación de la biosimilaridad

A diferencia de los medicamentos genéricos de moléculas pequeñas obtenidos por síntesis química, es imposible que los productos biosimilares sean copias exactas de su producto bioterapéutico de referencia (PBR)¹⁰. Dada su naturaleza compleja, necesitan vías regulatorias diferentes de las que se aplican a los medicamentos genéricos. Esta necesidad fue reconocida por la OMS y por varias autoridades regulatorias nacionales y regionales que actuaron en consecuencia a fin de salvaguardar y proteger la seguridad de los pacientes.

Una parte integral de estas vías diferentes es la determinación de alta similaridad que se requiere para asegurar que los productos biosimilares pueden realmente lograr los resultados esperados sin comprometer la seguridad del paciente. La alta similaridad se determina a través de estudios de comparabilidad, definidos por la OMS como «comparación cabeza a cabeza de un producto bioterapéutico con un producto innovador autorizado, con el objetivo de establecer la similaridad en términos de calidad, seguridad y eficacia¹¹».

El objetivo de este estudio de biosimilaridad es demostrar que el producto biosimilar en desarrollo y el PBR son similares a nivel del producto terminado, es decir que el paciente puede esperar un perfil clínico comparable entre los dos medicamentos. Si se ha demostrado que no hay impacto en el perfil clínico, pueden justificarse científicamente diferencias

menores entre ambos productos. Para ello, las Pautas de las OMS definen similaridad como «la ausencia de una diferencia importante en el parámetro de interés estudiado¹²». La FDA de los Estados Unidos define este concepto como «la ausencia de diferencias clínicamente significativas en términos de calidad, seguridad y eficacia».

Diferencias estructurales o relacionadas con el proceso entre un producto biosimilar y el PBR podrían conducir potencialmente a impactos clínicos en la efectividad y seguridad del producto biosimilar. Este es particularmente el caso de los productos bioterapéuticos más complejos – tales como los anticuerpos monoclonales – ya que no se conocen plenamente los mecanismos que hacen a estos medicamentos tan eficaces. De igual manera, distintos grupos de pacientes pueden responder de una manera distinta al mismo producto bioterapéutico debido a diferencias de edad, género, sexo, enfermedad concomitante u otros medicamentos administrados.

Por ello, deben realizarse evaluaciones adecuadas de eficacia, seguridad e inmunogenicidad en la(s) población(es) de pacientes más sensible(s) a las diferencias en estos parámetros¹³. La población de pacientes más sensible a diferencias de eficacia puede no ser, por ejemplo, la misma que la población de pacientes más apta para la detección de diferencias potenciales de inmunogenicidad o seguridad.

Un medicamento genérico contiene una copia exacta del principio activo farmacéutico (PAF) de un medicamento innovador de referencia de moléculas pequeñas sintetizadas químicamente. Una vez que se ha comprobado que estas copias idénticas son bioequivalentes al medicamento innovador, su autorización depende de la seguridad y eficacia del medicamento de referencia.





Comprendiendo el concepto de biosimilaridad

A fin de implementar una vía regulatoria basada en evidencias científicas para los productos biosimilares coherente con las pautas y los estándares internacionales, es importante comprender el concepto de biosimilaridad. Según la OMS, «la capacidad de un producto bioterapéutico de ser autorizado en base a datos pre-clínicos y clínicos abreviados depende de la prueba de su similaridad respecto de un producto bioterapéutico de referencia por medio de un estudio de comparabilidad». Para autorizar productos biosimilares, es esencial que se sometan a estudios de comparabilidad gradual que comiencen con la comparación de sus características de calidad respecto de las del PBR. El objetivo principal de estos estudios es demostrar un

perfil clínico comparable. Este elemento clave es un prerequisite necesario para la reducción de los datos pre-clínicos y clínicos. Para ser «altamente similar», un producto biosimilar no debe tener diferencias importantes en términos de calidad (por ej. demostrar similaridad molecular), seguridad y eficacia. Si los estudios demuestran «alta similaridad» respecto de la calidad, entonces los estudios pre-clínicos y clínicos pueden abreviarse. Según la OMS, sin embargo, si se hallan «diferencias importantes» en los resultados de los estudios de calidad, seguridad, y eficacia, «el producto no debe calificar como [biosimilar]», y es probable que se requieran otros estudios clínicos para sustentar la autorización de comercialización.

Reglamentación de los productos biosimilares

Según lo mencionado previamente, para garantizar la seguridad del paciente resulta esencial contar con normas regulatorias basadas en evidencias científicas para los medicamentos. Dada la naturaleza compleja de los medicamentos bioterapéuticos y los desafíos resultantes de su caracterización, se requieren pruebas especializadas para garantizar la seguridad y la eficacia de los productos biosimilares, que por lo tanto, deben regularse por medio de vías distintas a las que se aplican a los medicamentos genéricos.

Al igual que los medicamentos bioterapéuticos, los productos biosimilares deben evaluarse de acuerdo con una vía regulatoria rigurosa con el objetivo de asegurar principios científicos sólidos y requisitos apropiados para la demostración de alta similaridad en términos de calidad, seguridad y eficacia respecto de un PBR autorizado.

Una vía regulatoria sólida basada en evidencias científicas para el desarrollo y la evaluación de un producto biosimilar debería requerir caracterización analítica comparativa exhaustiva del producto biosimilar propuesto y de un PBR adecuado. El objetivo de la caracterización analítica comparativa es demostrar que el producto biosimilar y el PBR son altamente similares a nivel molecular. Mientras que la caracterización analítica comparativa constituye la base de la evaluación de biosimilaridad, aún la tecnología analítica de última generación puede no identificar todas las diferencias entre un producto biosimilar propuesto y el PBR. Incluso con una caracterización analítica integral y sólida del producto biosimilar propuesto, las incertidumbres respecto de la biosimilaridad y de las implicaciones clínicas de las diferencias halladas permanecerán y deberán investigarse por medio de estudios comparativos adicionales, incluidos estudios pre-clínicos y clínicos. Los pasos de las pruebas pre-clínicas y clínicas deben diseñarse (y realizarse) únicamente una vez que un programa analítico sólido haya demostrado alta

similaridad entre el producto biosimilar propuesto y el PBR a nivel molecular (enfoque paso a paso).

Además, dada la complejidad de los productos biológicos y el hecho de que productos de distintos fabricantes pueden ser similares pero no iguales, un sistema de farmacovigilancia sólido¹⁴ es un componente clave de una vía regulatoria basada en evidencias científicas para todos los productos biológicos, incluidos los productos biosimilares

Previo a la implementación de una vía regulatoria basada en evidencias científicas para la autorización de productos biosimilares, en algunos países se habían introducido productos biológicos en el mercado. Debido a que no es clara la adecuación de los estudios comparativos respecto de un PBR apropiado y la base de autorización, estos productos se describen mejor como productos biológicos no comparables. Mientras que las autoridades regulatorias de todo el mundo buscan implementar vías regulatorias diferentes basadas en evidencias científicas para los productos biosimilares, existe reconocimiento simultáneo de la necesidad de regular apropiadamente los productos biológicos no comparables que pueden no haber sido evaluados por medio de estándares para productos biosimilares reconocidos internacionalmente.

La OMS define farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos u otro problema relacionado con el medicamento.



Consideraciones sobre una vía regulatoria clara y basada en evidencias científicas para productos biosimilares:

- 1 Establecer un marco regulatorio distinto del de los medicamentos genéricos de moléculas pequeñas sintetizados químicamente
- 2 Requerir que los patrocinadores del producto biosimilar seleccionen un PBR autorizado en base a un expediente completo para su uso en estudios comparativos.
- 3 Requerir que pueda demostrarse que el producto biosimilar propuesto y el PBR comparten el mismo mecanismo de acción (en la medida en que sea conocido), forma farmacéutica, concentración y vía de administración.
- 4 Requerir a los patrocinadores de productos biosimilares que demuestren una comprensión integral de las características fisicoquímicas y biológicas del producto biosimilar y del PBR por medio de estudios analíticos comparativos exhaustivos.
- 5 Requerir a los patrocinadores de productos biosimilares que confirmen la alta similaridad del producto biosimilar propuesto respecto del PBR, en términos de seguridad y eficacia por medio del diseño adecuado de estudios pre-clínicos y clínicos a medida.
- 6 Requerir que la inmunogenicidad del producto biosimilar propuesto sea evaluada en forma adecuada (es decir, en una cantidad adecuada de pacientes para permitir la detección de diferencias entre los tipos y frecuencias de episodios inmunitarios) previo a la comercialización así como post comercialización, en comparación con la del PBR.
- 7 Proporcionar mecanismos que aseguren la clara prescripción, dispensación, uso y farmacovigilancia de los productos biosimilares una vez comercializados (por ej. etiquetado claro, identificadores únicos, educación de pacientes y médicos, y un plan de farmacovigilancia adecuado).



El producto de referencia

La OMS define al producto bioterapéutico de referencia (PBR) como «comparador en estudios de comparabilidad cabeza a cabeza con el producto bioterapéutico similar a fin de demostrar similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia. Únicamente será un producto bioterapéutico de referencia (PBR) aquél producto innovador autorizado en base a un expediente de registro completo». El PBR brinda también la base para determinar la dosis y la vía de administración. El fabricante del producto biosimilar debe justificar su elección del PBR en su presentación ante la agencia de registro nacional.

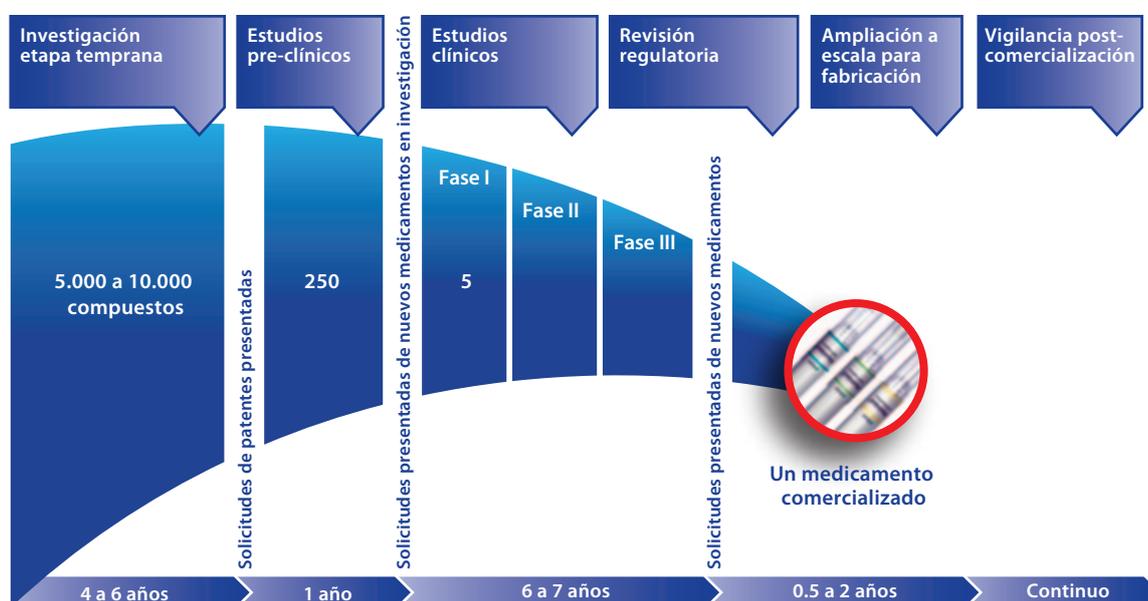


Desarrollo y fabricación de productos biosimilares

Los fabricantes de productos bioterapéuticos similares deben establecer su propio proceso y método de fabricación con controles adecuados. Demostrar la similitud entre un PBR y un producto biosimilar propuesto requerirá datos más extensos e integrales que evaluar la comparabilidad de un producto autorizado antes y después de un cambio en el proceso de fabricación. Un fabricante que modifica un proceso de fabricación establecido y autorizado tendrá amplios conocimientos e información tanto sobre el producto como sobre el proceso existente, incluidos los controles establecidos, los parámetros de aceptación y una extensa base de datos analíticos ligada a la experiencia de desarrollo clínico del producto. Esto facilitará el establecimiento de la comparabilidad analítica, tal como la demostración de que los productos antes y después del cambio son altamente similares en cuanto a seguridad y eficacia

Como el fabricante de un producto biosimilar propuesto no tiene acceso a los datos de desarrollo y fabricación del producto innovador, utilizará un proceso de fabricación diferente (es decir línea celular, materias primas, equipos, procesos, controles de proceso y criterios de aceptación

diferentes) en comparación con el utilizado para producir el PBR. Dada la alta sensibilidad de los productos bioterapéuticos a cambios aparentemente insignificantes en el proceso de fabricación, se esperan diferencias estructurales menores entre el producto biosimilar y el PBR. Cuando se detectan diferencias cuantitativas y/o cualitativas, debe demostrarse que tales diferencias no tienen importancia en el comportamiento clínico del producto biosimilar y aceptarse únicamente si carecen de importancia clínica. No puede predecirse el impacto potencial de estas diferencias sobre la seguridad y la eficacia a través de la evaluación analítica por sí sola, y, por lo tanto, siempre se requerirá un enfoque de desarrollo gradual que incluya estudios pre-clínicos y clínicos comparativos impulsados por los resultados de la evaluación de comparabilidad analítica y seguidos por fuerte vigilancia post-comercialización (farmacovigilancia). Un sistema de farmacovigilancia fuerte puede, de hecho, asegurar la prescripción, dispensación, uso y rastreo claros de los productos biosimilares después de su comercialización.



Como ya hemos comentado, la biosimilaridad se demuestra cuando un producto es altamente similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un PBR. Entonces, ¿cómo se realizan estas evaluaciones durante el desarrollo de un producto biosimilar?

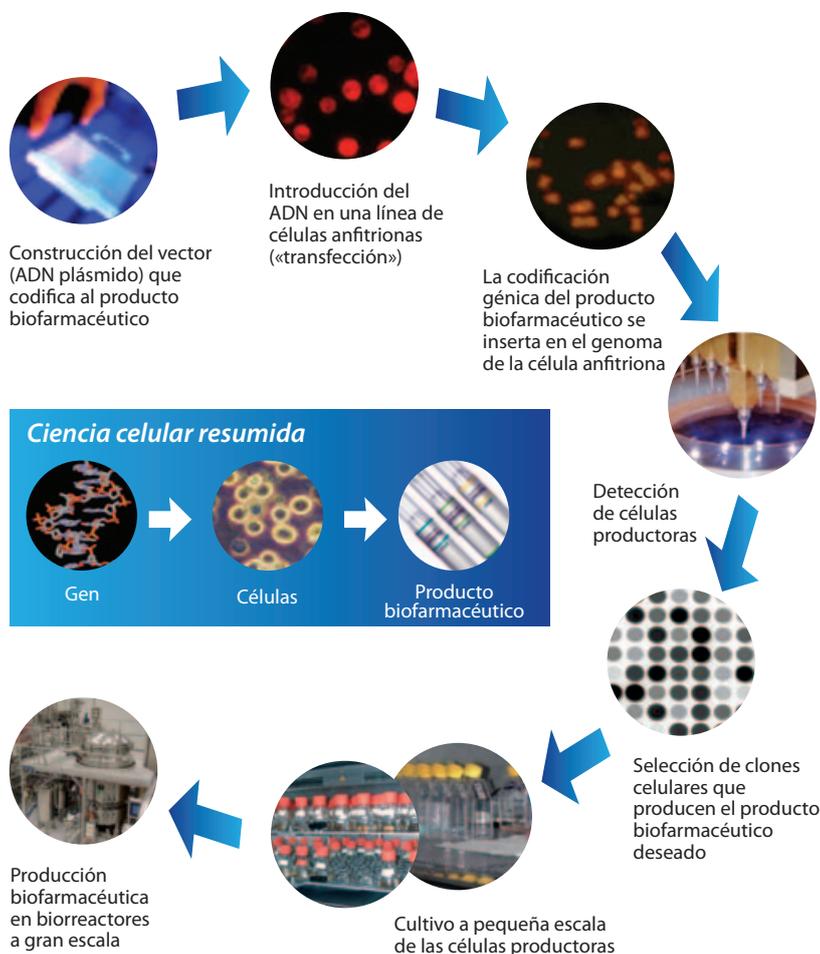
1 Consideraciones sobre calidad:

Deberá presentarse un expediente de calidad completo tanto para el fármaco¹⁵ como para el medicamento¹⁶, en cumplimiento de los estándares requeridos por las autoridades regulatorias para los productos innovadores, junto con una extensa comparación de caracterización estructural y funcional entre el producto biosimilar propuesto y el PBR. Un producto biosimilar se obtiene, en general, de un banco maestro de células independiente y separado – aunque basado en un constructo génico que codifica la misma secuencia de aminoácidos que el PBR – utilizando sistemas de fabricación y control independientes. Éstos deben seleccionarse y diseñarse para cumplir con los criterios de comparabilidad requeridos. Para evaluar la comparabilidad analítica (también llamada «Química, Manufactura y Controles» o «CMC» por su sigla en inglés), el productor deberá realizar una caracterización biológica y fisicoquímica integral del producto biosimilar propuesto por medio de comparaciones cabeza a cabeza con el PBR. El desarrollo de un producto biosimilar implica la caracterización exhaustiva de una cantidad de lotes representativos del PBR y el posterior diseño de un proceso de producción que reproduzca un producto altamente similar al PBR en todos los atributos de calidad críticos, principalmente aquellos atributos que pueden producir un impacto sobre el comportamiento clínico, también llamados «atributos de calidad críticos».

2 Consideraciones sobre eficacia:

El fabricante de un producto biosimilar no tendrá que establecer el beneficio del producto para los pacientes, ya que esto lo hace el innovador, junto con estudios de dosis. Sin embargo, debe diseñarse un programa de estudios clínicos dirigidos a fin de confirmar la similitud en seguridad y eficacia del producto biosimilar y de su PBR. Debido a que ciertos factores – tales como medicaciones concomitantes, enfermedades, selección de dosis, datos

¿Cómo funciona un proceso de biotecnología?



demográficos de pacientes y estado inmunitario – pueden causar un impacto en la capacidad de detectar las diferencias clínicamente importantes, el programa debe realizarse en un ámbito o ámbitos sensibles a las diferencias potenciales. Independientemente del diseño del estudio, los resultados obtenidos del (de los) ensayo(s) clínico(s) determinarán si el producto biosimilar y el PBR pueden considerarse clínicamente similares. De hallarse diferencias clínicamente importantes, el nuevo producto no debe considerarse similar al PBR y debe desarrollarse como un producto autónomo. Sin embargo, hay que destacar que, en algunos casos, la indicación más sensata para establecer la eficacia puede no ser, necesariamente, la indicación más sensata para establecer una diferencia en inmunogenicidad. Las consideraciones de inmunogenicidad se tratarán más adelante.

3 Consideraciones sobre seguridad

Se requiere evaluación pre-clínica – comparación del producto biosimilar con el PBR en modelos relevantes in vitro y, de ser necesario, in vivo – antes de proceder a estudios clínicos en seres humanos. Si estos datos resultan aceptables, los estudios clínicos pueden comenzar a recolectar los datos de seguridad necesarios para el producto biosimilar en una población de pacientes relevante y justificada previo a la autorización de comercialización. En vistas de que algunos acontecimientos adversos poco frecuentes pueden no ser detectados durante los ensayos clínicos, es necesario realizar un control cuidadoso de la seguridad clínica del producto biosimilar así como estudios post-comercialización adecuados para garantizar la seguridad del paciente.

Debe evaluarse el potencial de un producto biosimilar para producir una reacción inmunitaria durante la etapa de desarrollo, antes de que el medicamento esté ampliamente disponible para los pacientes. En efecto, con anterioridad a la autorización, siempre debe investigarse la inmunogenicidad de los productos bioterapéuticos en la población de pacientes más sensibles – idealmente que no tengan un sistema inmunitario comprometido y durante un período relevante en caso de que el tratamiento requiera repetida administración del producto.

Aún cuando la eficacia y la seguridad de un producto biosimilar y de un PBR parezcan similares en una población de pacientes, la inmunogenicidad puede ser diferente en otra, y puede tener un impacto significativo sobre la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de un producto bioterapéutico si no se la evalúa en forma específica, en caso de extrapolación de datos por ejemplo. Debido a que los datos de inmunogenicidad pre-autorización pueden ser limitados, podría ser necesaria una mayor caracterización del perfil de inmunogenicidad post-comercialización, en especial, si se producen acontecimientos adversos graves poco frecuentes relacionados con anticuerpos, cuya detección es improbable en la etapa previa a la comercialización.

Si se ha demostrado farmacocinética y eficacia similares del producto biosimilar y del PBR en la(s) población(es) de pacientes más sensible(s) a las diferencias potenciales, es posible la extrapolación de estos datos a otras indicaciones del PBR (no estudiadas en estudios clínicos independientes con el producto biosimilar y menos sensibles para detectar las diferencias respectivas) bajo ciertas circunstancias – como por ejemplo si el mecanismo de acción clínicamente relevante es conocido y es el mismo para las indicaciones en cuestión, y si no se considera probable que algún aspecto de la nueva indicación lo haga más sensible a diferencias potenciales en el producto.

Consideraciones sobre indicaciones múltiples – extrapolación de datos clínicos de una indicación a otra

Cuando un producto biosimilar cumple los requisitos de autorización para una indicación autorizada para el medicamento innovador, no puede asumirse que es adecuado extrapolar automáticamente los datos clínicos para sustentar una condición de uso diferente. Toda extrapolación de datos clínicos para indicaciones adicionales del producto innovador requiere sólida justificación científica^{17, 18, 19}. Esta justificación requiere consideración adecuada de:

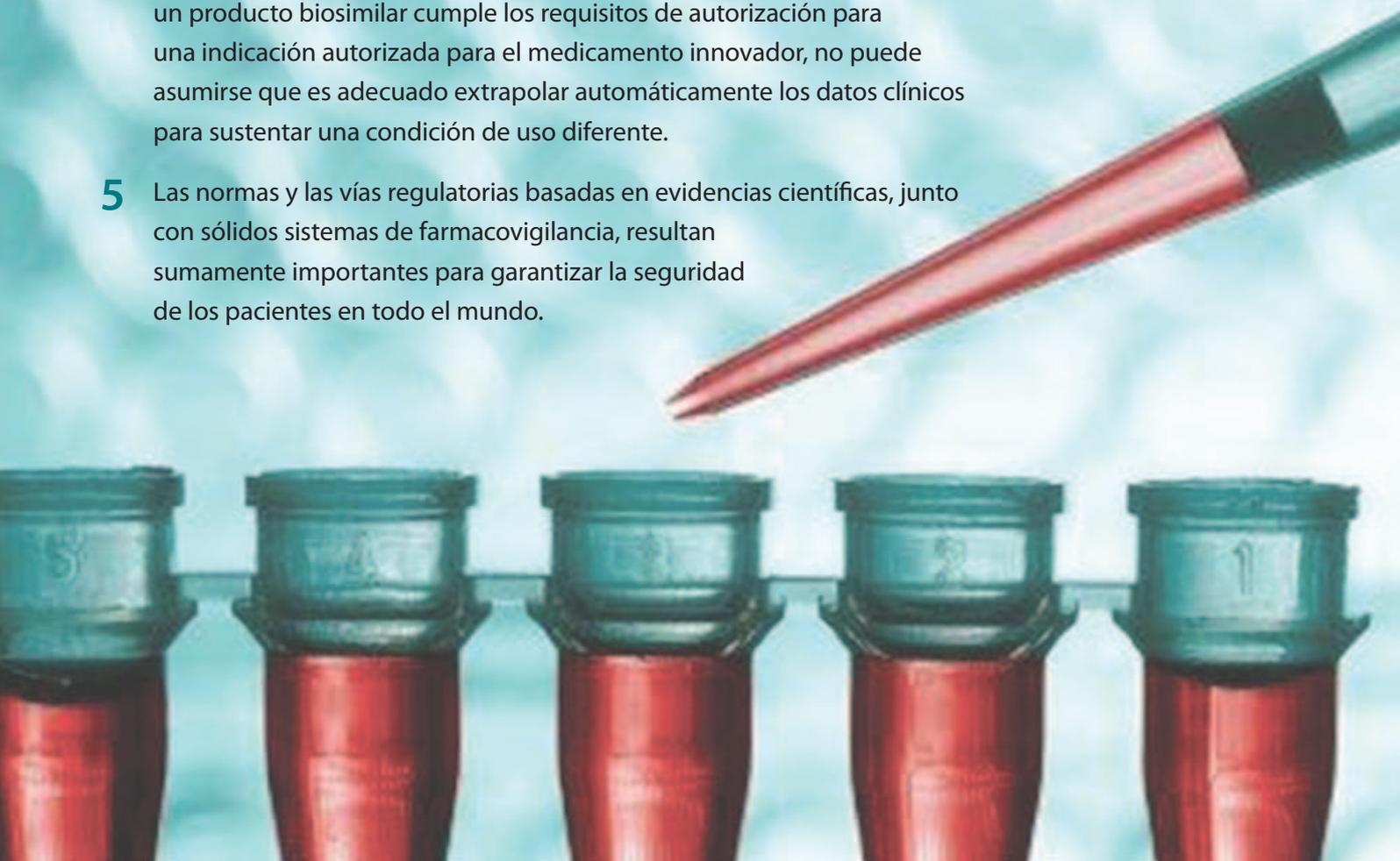
- El hecho de que los mecanismos de acción sean iguales y suficientemente comprendidos;
- El hecho de que se hayan realizado pruebas clínicas comparativas en el(los) ambiente(s) más sensible(s) a diferencias potenciales en seguridad, eficacia e inmunogenicidad;

- Las diferencias en el equilibrio riesgo-beneficio entre las indicaciones estudiadas y las no estudiadas;
- Las diferencias en las poblaciones de pacientes dentro de y entre las indicaciones.

Las cuestiones complejas que rodean a la extrapolación de indicaciones para los productos biosimilares afirman que el estudio de biosimilaridad y la revisión regulatoria de una solicitud de un producto biosimilar no pueden reducirse a un estudio analítico, técnico – se requiere comprensión profunda y consideración de los principios indicados, y la forma en que éstos se aplican a un producto particular para garantizar la extrapolación. Debe considerarse el riesgo potencial para la seguridad de los pacientes al evaluar la justificación de la extrapolación.

Resumen – factores claves sobre productos biosimilares

- 1** Los productos biosimilares son versiones similares, pero no idénticas, del producto bioterapéutico innovador de referencia.
- 2** Los productos biosimilares no son iguales a los medicamentos genéricos de moléculas pequeñas sintetizados químicamente, que tienen estructuras químicas más simples y cuyos principios activos farmacéuticos son idénticos a los de sus medicamentos innovadores de referencia.
- 3** Los productos biosimilares son moléculas grandes y complejas que requieren vías regulatorias distintas de las que se aplican a los medicamentos genéricos.
- 4** La biosimilaridad es una evaluación regulatoria. Para que un medicamento sea autorizado como un producto biosimilar, se debe probar que es altamente similar a su PBR en términos de calidad, seguridad y eficacia. Esta alta similaridad se determina a través de estudios de biosimilaridad específicos en los tres niveles (estudios analíticos, pre-clínicos y clínicos), que consisten de comparaciones cabeza a cabeza entre el producto biosimilar propuesto y su PBR. Cuando un producto biosimilar cumple los requisitos de autorización para una indicación autorizada para el medicamento innovador, no puede asumirse que es adecuado extrapolar automáticamente los datos clínicos para sustentar una condición de uso diferente.
- 5** Las normas y las vías regulatorias basadas en evidencias científicas, junto con sólidos sistemas de farmacovigilancia, resultan sumamente importantes para garantizar la seguridad de los pacientes en todo el mundo.



Referencias

- 1** Los medicamentos bioterapéuticos también se denominan productos biológicos, medicamentos biológicos y productos biofarmacéuticos
- 2** IFPMA (2012) Medicamentos bioterapéuticos: Comprendiendo la nueva generación de tratamientos. Ginebra: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. Disponible en http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/IFPMA_BiotherapeuticsWeb4.pdf
- 3** Un medicamento bioterapéutico innovador puede estar sujeto a un período de exclusividad debido a la protección de la propiedad intelectual aplicable, usualmente una combinación de patentes aplicables que protegen a las invenciones incorporadas en o en relación con un producto determinado, y a la protección de datos regulatorios que protege los ensayos clínicos y otros datos presentados ante las autoridades de autorización de comercialización.
- 4** EMA (2005) Guideline on similar biological medicinal products [en línea] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf
- 5** Ibid.
- 6** OMS (2009) Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) [en línea] http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
- 7** Nuevo borrador vigente EMA Guidelines on Similar Biological Medicinal Products (Marzo 2013)
- 8** FDA de EUA (2009) Biologics price competition and innovation act [en línea] <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/ucm216146.pdf>
- 9** PMDA de Japón (2009) [en línea] http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2012_ch02.pdf
- 10** Las Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) de la OMS definen al producto bioterapéutico de referencia de la siguiente manera «un producto bioterapéutico de referencia se utiliza como comparador en estudios de comparabilidad cabeza a cabeza con el producto bioterapéutico similar, con el objetivo de demostrar la similaridad en términos de calidad, seguridad y eficacia. Únicamente un producto innovador autorizado en base a un expediente de registro completo puede actuar como PBR. No se refiere a estándares de medición tales como estándares internacionales, de farmacopeas o nacionales, ni tampoco a estándares de referencia».
- 11** OMS (2009) Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) [en línea] http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
- 12** Ibid.
- 13** EU borrador 2013 Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues [en línea] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf
- 14** Para mayor información sobre farmacovigilancia de medicamentos bioterapéuticos, véase el Documento de posición de IFPMA "Pharmacovigilance principles for biotherapeutic medicines" disponible en http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Innovation/Biotherapeutics/Pharmacovigilance_Principles_vF.pdf
- 15** Las Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) de la OMS definen al fármaco como «principio activo farmacéutico y las moléculas asociadas que puedan formularse, posteriormente, con los excipientes, para producir un medicamento. Puede estar compuesto del producto deseado, de sustancias relacionadas con el producto y de impurezas relacionadas con el producto y con el proceso. Puede contener, también, otros componentes tales como soluciones amortiguadoras».
- 16** Las Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) de la OMS definen al medicamento como «especialidad farmacéutica que contiene un fármaco, generalmente asociado con excipientes».
- 17** EU borrador 2013 Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues [en línea] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf
- 18** OMS (2009) Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) [en línea] http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
- 19** FDA de EUA borrador de guía "Biosimilars: Questions and answers regarding implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act" of 2009

Glosario

Principio activo: Componente de un medicamento que aporta el efecto farmacológico. Muchos medicamentos combinan varios principios activos, y la interacción entre ellos puede ser crítica para la acción del medicamento.

Producto biosimilar o Producto bioterapéutico similar (PBS): Producto similar a un producto bioterapéutico innovador ya autorizado, con similaridad demostrada respecto de este último, en términos de calidad, eficacia y seguridad, que se evalúa mediante comparaciones directas (cabeza a cabeza).

Biotecnología: Conjunto de procesos que implican el uso de sistemas biológicos. En algunas industrias, estos procesos involucran el uso de organismos genéticamente modificados.

Medicamentos bioterapéuticos: Medicamentos cuyos principios activos son o se obtienen de proteínas (tales como la hormona del crecimiento, la insulina o los anticuerpos) y de otras sustancias producidas por organismos vivos (tales como células, virus y bacterias). Son más grandes y más complejos que los medicamentos sintetizados químicamente, y sus características y propiedades dependen, por lo general, del propio proceso de fabricación.

Medicamentos de moléculas pequeñas sintetizados químicamente: Medicamentos producidos mediante un proceso de síntesis química paso a paso. Se caracterizan por su composición de moléculas pequeñas, y son compuestos orgánicos relativamente simples que contienen pocos grupos moleculares funcionales.

Estudio de comparabilidad: Comparación cabeza a cabeza de un producto bioterapéutico con un producto innovador autorizado, con el objetivo de establecer la similaridad en términos de calidad, seguridad y eficacia.

Medicamento: Especialidad farmacéutica que contiene un fármaco, generalmente asociado con excipientes.

Fármaco: Principio activo farmacéutico y las moléculas asociadas que puedan formularse, posteriormente, con los excipientes, para producir un medicamento. Puede estar compuesto del producto deseado, de sustancias relacionadas con el producto y de impurezas relacionadas con el producto y con el proceso. Puede contener, también, otros componentes tales como soluciones amortiguadoras.

Medicamentos genéricos: Medicamento que contiene una copia exacta del principio activo farmacéutico (PAF) de un medicamento innovador de referencia de moléculas pequeñas sintetizadas químicamente. Una vez que se comprueba que estas copias idénticas son bioequivalentes al medicamento innovador, su autorización depende de la seguridad y eficacia del medicamento de referencia.

Hormona del crecimiento: Es una proteína no glicosilada (compuesta únicamente por una secuencia específica de aminoácidos) que contiene 191 aminoácidos y se produce en la adenohipófisis. Regula funciones metabólicas importantes, produce efectos sobre casi todos los órganos, y es esencial para el desarrollo del cuerpo. La secreción insuficiente causa enanismo y otras formas de baja estatura en los niños.

Respuesta inmunitaria: Forma en la que el organismo reconoce realmente y se defiende de las sustancias extrañas.

Inmunogenicidad: Capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria indeseada o no anticipada.

Insulina: La insulina humana es una proteína relativamente pequeña; contiene 51 aminoácidos ordenados en dos cadenas, y es absolutamente esencial para el metabolismo de los carbohidratos.

Anticuerpos monoclonales (AM): Descubiertos en 1972, estos anticuerpos con efecto terapéutico se unen específicamente a ciertas moléculas y pueden evitar que causen una enfermedad. También orientan al sistema inmunitario para ayudarlo a hacer diana en los agentes que pueden causar ciertas enfermedades –incluidas las enfermedades infecciosas, el cáncer de mama y la artritis reumatoidea.

Productos biológicos no comparables: Productos biológicos introducidos en un mercado dado con anterioridad a la implementación de una vía regulatoria basada en evidencias científicas para la autorización de productos biosimilares.

Evaluación pre-clínica: Comparación entre el producto biosimilar y el PBR en modelos relevantes in vitro y, de ser necesario, in vivo. Se requiere esta etapa antes de proceder a los estudios clínicos en seres humanos.

Medicamento innovador: Medicamento autorizado por las autoridades regulatorias nacionales en base a un expediente de registro completo; es decir, la(s) indicación(es) aprobada(s) se otorgó (aron) en base a datos completos de calidad, eficacia y seguridad.

Farmacovigilancia: Ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con el medicamento.

Producto bioterapéutico de referencia (PBR): Comparador en estudios de comparabilidad cabeza a cabeza con el producto bioterapéutico similar a fin de demostrar similaridad en términos de calidad, seguridad y eficacia. Únicamente será un producto bioterapéutico de referencia (PBR) aquél producto innovador autorizado en base a un expediente de registro completo.

Similaridad: Ausencia de diferencia relevante en el parámetro de interés estudiado.

Acercas de la IFPMA:

La IFPMA representa a asociaciones y laboratorios farmacéuticos de investigación de todo el mundo. Los 1300 millones de empleados de la industria farmacéutica de investigación, investigan, desarrollan y ofrecen medicamentos y vacunas que mejoran la vida de los pacientes en todo el mundo. Con sede en Ginebra, la IFPMA mantiene relaciones oficiales con las Naciones Unidas y aporta la experiencia de la industria para ayudar a que la comunidad sanitaria global encuentre soluciones que mejoren la salud mundial.

La IFPMA gestiona varias iniciativas internacionales, tales como: Alianzas en salud del mundo en desarrollo de IFPMA (IFPMA Developing World Health Partnerships), que estudia e identifica las tendencias de los programas de alianzas a largo plazo de la industria farmacéutica de investigación destinados a mejorar la salud en los países en desarrollo; el Código IFPMA de buenas prácticas (IFPMA Code of Practice), que establece las normas para la promoción ética de los medicamentos; y el Portal de ensayos clínicos de la IFPMA (IFPMA Clinical Trials Portal), que ayuda a los pacientes y a los profesionales sanitarios a hallar información sobre los ensayos clínicos en curso y los resultados de los ensayos.

www.ifpma.org

**International Federation
of Pharmaceutical
Manufacturers & Associations**

Chemin Louis-Dunant 15
P.O. Box 195
1211 Geneva 20
Switzerland

Tel: +41 22 338 32 00
Fax: +41 22 338 32 99

www.ifpma.org



IFPMA

ISBN 978-2-940498-22-2



9 782940 498222 >