



**TRABAJO DE FIN DE GRADO  
GRADO EN FARMACIA**

Título: ESTUDIO DE LA COMPARABILIDAD ENTRE  
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES

Autor: LAURA ALCÁZAR GARCÍA

Tutor: AURORA REILLO MARTÍN

Curso: 2015/2016

# **ÍNDICE**

<b><u>1. RESUMEN</u></b>	2
<b><u>2. PALABRAS CLAVE</u></b>	3
<b><u>3. INTRODUCCIÓN</u></b>	3
<b><u>4. OBJETIVOS</u></b>	4
<b><u>5. MATERIAL Y MÉTODOS</u></b>	4
<b>5. 1. MATERIALES</b>	4
<b>5. 2 MÉTODOS</b>	5
<b><u>6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u></b>	5
<b>6.1. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	5
<b>6.2. MEDICAMENTOS BIOSIMILARES</b>	7
<b>6.3. ESTUDIOS DE COMPARABILIDAD</b>	8
<u>6.3.1. ESTUDIOS NO-CLÍNICOS</u>	9
<u>6.3.1.1. Estudio de propiedades físico-químicas y analíticas</u>	9
<u>6.3.1.2. Estudio de la actividad biológica</u>	10
<u>6.3.1.3. Estudios de estabilidad</u>	10
<u>6.3.1.4. Ensayos <i>in vivo</i> de toxicidad y farmacocinética</u>	11
<u>6.3.1.5. Estudio de inmunogenicidad</u>	12
<u>6.3.2. ENSAYOS CLÍNICOS</u>	13
<u>6.3.2.1. Estudios de farmacocinética (PK)</u>	13
<u>6.3.2.2. Estudios de farmacodinamia (PD)</u>	14
<u>6.3.2.3. Estudios de eficacia y seguridad</u>	15
<u>6.3.3. FARMACOVIGILANCIA</u>	16
<b>6.4. INTERCAMBIABILIDAD</b>	17
<b>6.5. EXTRAPOLACIÓN DE INDICACIONES</b>	18
<b>6.6. ASPECTOS ECONÓMICOS</b>	18
<u>6.6.1. MEDICAMENTOS BIOSIMILARES COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA</u>	20
<b>7. CONCLUSIONES</b>	22
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	23

## **1. RESUMEN**

Los medicamentos biológicos son aquellos que contienen uno o más principios activos producidos por una fuente biológica. La caducidad de la patente de estos medicamentos ha dado paso a que aparezcan los productos biosimilares, que son medicamentos que se aproximan mucho en términos de eficacia, seguridad y calidad a un medicamento biológico ya aprobado.

Al basarse en un medicamento ya comercializado, los ensayos requeridos para la aprobación de biosimilares son mucho menos exhaustivos, y se centran más en demostrar bioequivalencia que en probar su actividad propia (aunque también es necesario realizar algunos ensayos clínicos que demuestren seguridad por sí mismos). Los estudios analíticos, preclínicos *in vitro* e *in vivo*, y estudios clínicos requeridos dependen del producto, así como del biológico de referencia.

Además la aparición de estos fármacos supone un ahorro económico muy importante. Actualmente hay 20 medicamentos biosimilares aprobados por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), de los cuales 12 están comercializados en España.

## **ABSTRACT**

Biologic drugs are those containing one or more active ingredients produced by a biological source. The patent expiration of these drugs has led to the biosimilar appear. These drugs are similar in terms of efficacy, safety and quality to a biological already approved.

As they're based on a marketed drug, the essays required to approve biosimilars are less exhaustive, and they're focused on demonstrating bioequivalence rather than proving their own activity (although it's also necessary to make some clinical essays to prove the biosimilar's safety itself). Analytical studies, preclinical and clinical essays required for the approval of the biosimilar, depends on the product and the biotherapeutical of reference.

Also the emergence of these drugs is a very important economic savings. Now there are 20 biosimilar drugs approved by EMA (The European Medicines Agency), and 12 of them are marketed in Spain.

## **2. PALABRAS CLAVE**

Biotherapeutical, biosimilar, bioequivalence, comparability.

## **3. INTRODUCCIÓN**

Un medicamento biológico es aquel que contiene uno o varios principios activos de origen biológico. Esto quiere decir que el principio activo está producido por un organismo vivo, o en un organismo vivo mediante técnicas de biotecnología o biología molecular. (de Mora 2015, Nowicki 2007).

Antiguamente se diferenciaba entre productos biológicos (aquellos producidos por un material biológico) o biotecnológicos (producidos por ingeniería genética). Actualmente casi todos los medicamentos biológicos se producen mediante estas técnicas, por tanto ya no se hace esta diferenciación.

Ya en épocas antiguas se utilizaban sustancias de origen biológico para el tratamiento y curación de enfermedades; Dioscórides en su obra “De materia médica” nombra diversos animales usados terapéuticamente, como por ejemplo el hígado de asno hervido contra la epilepsia, lo cual se podría considerar como un antecedente rudimentario de los medicamentos biológicos.

Sin embargo, fue en los años 20 cuando se comenzó a incrementar el uso de medicamentos biológicos con la aparición de la insulina (obtenida a partir de páncreas de cerdo y vaca). (Calabozo Freile 2015, Weise et al. 2012).

Desde hace una década, el desarrollo de los medicamentos biológicos ha revolucionado completamente la perspectiva de tratamiento de ciertas patologías como las enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa,...) o cáncer. (Alten, Cronstein 2015).

Debido a que la patente de la mayoría de estos fármacos ha expirado o está a punto de expirar, los laboratorios han incrementado la producción de medicamentos biosimilares. Un medicamento biosimilar es aquel que se desarrolla con la intención de ser idéntico a un medicamento biológico ya autorizado.

Las patentes de los primeros biológicos empezaron a expirar entre 2004 y 2008; el primer medicamento biosimilar que llegó a España fue la somatropina, en 2006 (Omnitrope®).

Para la aprobación de biosimilares, estos deben pasar un exhaustivo ejercicio de comparabilidad que demuestre que realmente estos son elevadamente similares al medicamento biológico de referencia. (Chow 2013).

#### **4. OBJETIVOS**

Los objetivos que se pretenden conseguir con este trabajo son:

1. Describir las diferencias entre los medicamentos biológicos y biosimilares.
2. Conocer los ensayos requeridos para demostrar la similitud de los biosimilares.
3. Evaluar el impacto económico que surge con la aparición de los biosimilares.

#### **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

##### **5. 1. MATERIALES**

La búsqueda bibliográfica se ha realizado utilizando las bases de datos PubMed, Scifinder y Web of Science (WOS).

También se han usado otras fuentes como revistas, libros y otras páginas web relacionadas con el estudio.

Como gestor bibliográfico se ha usado Refworks.

Los medicamentos biosimilares comercializados se han obtenido de la Agencia Europea de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

También se ha utilizado la página que gestiona los medicamentos biosimilares en España (BioSim).

## **5. 2 MÉTODOS**

En primer lugar se ha realizado una búsqueda bibliográfica por las diferentes fuentes de información.

Para ello se recurre a los recursos electrónicos que ofrece la biblioteca de la Universidad de Alcalá; se utilizan las bases de datos PubMed, Scifinder y WOS. Para navegar por ellas y encontrar la información adecuada, primero se realiza una búsqueda en MeSH; esto permite obtener palabras clave relacionadas con el tema a tratar que facilitarán una búsqueda de información más precisa. Al buscar biosimilares en MeSH se obtienen palabras como “biotherapeutical”, “biological products”, “biosimilar” y “bioequivalence”.

Después se realiza la búsqueda con las palabras clave obtenidas en el paso anterior. De esta forma se recopilan diferentes artículos que tratan sobre los medicamentos biológicos y biosimilares.

También se realiza una búsqueda bibliográfica en farmacopeas y libros obtenidos de la Universidad de Alcalá (fuentes terciarias).

Una vez que se obtiene toda la información se procede a la lectura y análisis de la misma.

Se descartan artículos publicados antes del año 2000, ya que los medicamentos biosimilares son relativamente recientes y se requieren estudios posteriores.

Posteriormente se integra la información para la consecución de los objetivos del trabajo.

## **6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **6.1. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

La naturaleza de los medicamentos biológicos, obtenidos a partir de organismos vivos, les confiere ciertas propiedades diferentes a las de los medicamentos de síntesis química.

En la Tabla 1 se recogen las principales diferencias entre los medicamentos de síntesis biológica y los medicamentos de origen químico. (de Mora 2015, Stevenson 2015).

Tabla 1

<b>Características</b>	<b>Biológicos</b>	<b>De síntesis química</b>
<b>Obtención</b>	Organismos vivos	Técnicas químicas
<b>Estructura</b>	Compleja y heterogénea	Simple, bien definida
<b>Peso molecular</b>	Elevado	Bajo
<b>Estabilidad</b>	Inestable, sensible a condiciones externas	Estable
<b>Caracterización</b>	Imposible caracterizarlos del todo	Completamente caracterizados
<b>Costes de producción</b>	Elevados	Bajos
<b>Inmunogenicidad</b>	Elevada	Baja
<b>Expiración de patente</b>	Biosimilares	Genéricos

La mayoría de medicamentos biológicos son proteínas, es decir, están formados por cadenas peptídicas y tienen estructura tridimensional. Esta es la razón por la que su estructura es más compleja que la de los medicamentos de síntesis química.

Al ser estructuras tan complejas es difícil predecir con exactitud cómo será el medicamento final, ya que mínimos cambios en la producción generan grandes impactos en el producto terminado. Por esta razón se habla de que el producto es el proceso en la fabricación de medicamentos biológicos. (Bui et al. 2015).

Estos cambios pueden condicionar la aparición de inmunogenicidad, es decir, el desarrollo de anticuerpos por parte del organismo que pueden neutralizar el fármaco (y de esta forma inactivarlo) o desencadenar reacciones alérgicas. Es por esto que la producción debe hacerse de forma muy controlada.

## 6.2. MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

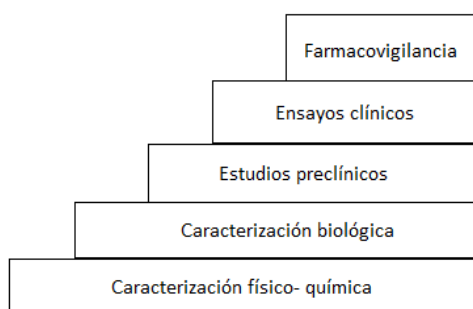
Un medicamento biosimilar es aquel que es altamente semejante a un medicamento biológico ya autorizado. Estos surgieron cuando comenzaron a expirar las patentes de los primeros biológicos comercializados. (de Mora 2015).

Por esta razón pueden confundirse con medicamentos genéricos, pero hay una serie de diferencias que hacen que no se les pueda considerar como tal. Además de las diferencias en la estructura ya mencionadas, hay diferencias en cuanto a la producción. Los procesos de producción de medicamentos biológicos son mucho más complejos y se ven influenciados por factores tanto externos como inherentes a la propia molécula. Por esto resulta imposible realizar una copia exacta de un medicamento biológico; en su lugar se intenta desarrollar un medicamento similar en términos de seguridad, eficacia y calidad. (Weise et al. 2012).

Para establecer la similitud entre el medicamento biosimilar y el biológico de referencia (se habla de biosimilitud) es necesario realizar una serie de estudios y ensayos. En primer lugar se realizan análisis físico-químicos y biológicos que pretenden determinar una elevada similitud. Una vez que se han realizado y no se observan diferencias significativas, se pasa a ensayos preclínicos y ensayos clínicos que confirmen esa biosimilitud.

Si el resultado de todos los ensayos es positivo, se procede a la autorización del biosimilar, no sin antes establecer un plan de gestión de riesgos que incluya farmacovigilancia tras la comercialización del producto. (Li et al. 2015).

*Ilustración 1*





### **6.3. ESTUDIOS DE COMPARABILIDAD**

Son estudios comparativos encaminados a establecer la similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia entre el medicamento biosimilar y el biológico de referencia; por tanto, los ensayos requeridos dependen de la naturaleza de ambos productos. (Bui, Taylor 2014, Calabozo Freile 2015).

La EMA (Agencia Europea de Medicamentos) establece una serie de guías generales que se deben cumplir para la aprobación de los productos biosimilares. Por ejemplo, en el caso de anticuerpos monoclonales, hay guías específicas debido a su elevada complejidad. Esta agencia fue la primera en establecer directrices para aprobar este tipo de productos en 2005. (Li et al. 2015).

La experiencia que se tiene de los medicamentos biológicos ya comercializados sirve de referencia para los medicamentos biosimilares. Por tanto, en los estudios que se realizan en biosimilares, se intenta establecer una elevada similitud con respecto al biológico de referencia. Por esta razón, en el caso de los biosimilares, tienen mayor peso los estudios no-clínicos destinados a descartar diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar y el biológico de referencia. Aun así es necesario realizar algunos ensayos clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia del biosimilar en humanos.

Antes de empezar con los estudios, es necesario que el biológico de referencia esté completamente identificado (nombre comercial, forma farmacéutica, dosis final, lotes que se van a usar,...). Para proporcionar un perfil de calidad representativo del producto, es necesario que se analicen varios lotes del biológico. (Alten, Cronstein 2015, Bui et al. 2015).

No se espera que ambos productos sean idénticos. Sin embargo, las diferencias que se encuentren deben justificarse y demostrar que no tienen consecuencias clínicas. Por ello los estudios se llevan a cabo paralelamente en el biológico y el biosimilar.

### 6.3.1. ESTUDIOS NO-CLÍNICOS

(Bui et al. 2015, Committee for Medicinal Products for Human Use 2014, Muller et al. 2014).

Estos ensayos se dividen en los que se realizan *in vitro* (estudios físico-químicos, analíticos, de estructura y función ) e *in vivo* (toxicidad, farmacocinética y farmacodinámica, e inmunogenicidad).

#### 6.3.1.1. Estudio de propiedades físico-químicas y analíticas

Para la aprobación del biosimilar, primero se llevan a cabo ensayos físico-químicos y analíticos *in vitro* destinados a demostrar la similitud entre éste y su biológico de referencia. Todas las diferencias que se encuentren deben ser justificadas identificando el posible impacto que tendrán en términos de eficacia y seguridad.

Estos ensayos incluyen detallados estudios comparativos de las propiedades físico-químicas, analíticas, mecanismos de acción y estructuras proteicas.

Las características físico-químicas se pueden evaluar mediante técnicas como ELISA o cromatografía de exclusión por tamaños. Las propiedades físico-químicas permiten determinar las estructuras primarias, secundarias y terciarias del biosimilar. En este ámbito también se estudia el perfil de glicosilación, así como las impurezas posibles.

Además de estas propiedades, también se debe realizar una evaluación de la estructura molecular. La caracterización de la estructura del biosimilar y del biológico de referencia se lleva a cabo con técnicas analíticas lo suficientemente sensibles. Las técnicas modernas, como la espectroscopia de masas de alta resolución, tienen la capacidad de emitir profundos análisis que comparan ambos productos. Esta técnica permite observar diferencias en el peso molecular entre el biosimilar y el biológico de referencia; estas diferencias pueden entenderse como estructuras moleculares diferentes, y en consecuencia, se puede suponer un cambio en la funcionalidad final. (Kresse 2009).

Con estas técnicas se estudian las estructuras primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias de ambos productos, así como modificaciones post-transduccionales. De la misma manera que en el caso anterior, diferencias en estas estructuras pueden conllevar impactos clínicos, por lo que deben ser evaluadas más detalladamente.

En este apartado también se realiza un análisis del producto final para ver el impacto de la formulación y los excipientes añadidos.

#### 6.3.1.2. Estudio de la actividad biológica

La actividad biológica es la habilidad específica que tiene un producto para lograr un efecto biológico definido. Los estudios de evaluación de la función se utilizan para comparar la actividad biológica y farmacológica del biosimilar con el biológico de referencia. El número y tipo de ensayos llevados a cabo en este punto depende del producto a analizar y sus propiedades biológicas; se pueden realizar ensayos de unión receptor-ligando, ensayos enzimáticos, ensayos celulares,...

Al igual que los estudios estructurales, los datos obtenidos de estos ensayos se consideran componentes que demuestran la similitud entre ambos productos, y pueden ser usados para establecer de manera mucho más selectiva un plan de ensayos preclínicos en animales y clínicos en humanos. (Li et al. 2015)

Además, la evaluación de la función puede ser usada para descartar que se produzcan diferentes mecanismos de acción entre el biosimilar y el biológico de referencia, lo que implicaría el rechazo de la aprobación.

El estudio de la función biológica también permite establecer la potencia del biosimilar.

#### 6.3.1.3. Estudios de estabilidad

Además hay que realizar estudios de estabilidad, ya que a pesar de seguir procesos de producción muy similares, pequeños cambios en las condiciones externas e internas repercuten en el producto final. Es importante que los parámetros y las técnicas utilizadas en los ensayos preclínicos sean los

suficientemente sensibles para detectar cualquier mínima diferencia que pueda ser relevante clínicamente.

Debido a la experiencia clínica que se tiene con el biológico de referencia y a su seguridad probada en humanos, la caracterización analítica y demostración de la elevada biosimilitud reducen la extensión de los ensayos *in vivo* requeridos. (Stevenson 2015)

#### 6.3.1.4. Ensayos *in vivo* de toxicidad y farmacocinética

Antes de realizar los ensayos *in vivo*, es necesario evaluar si éstos son necesarios. Cuando no existen diferencias significativas entre ambos productos en las determinaciones anteriores, es posible que se puedan saltar los estudios *in vivo* y se pase directamente a los ensayos clínicos en humanos.

Los ensayos preclínicos *in vivo* se utilizan para evaluar la toxicidad, la farmacocinética y farmacodinamia e inmunogenicidad del biosimilar. Por razones éticas se realizan utilizando animales relevantes, es decir aquellos que presentan algún perfil toxicológico en el biológico de referencia. La cantidad de ensayos requeridos depende del biosimilar (por ejemplo, los anticuerpos monoclonales requieren más análisis).

Si hay un elevado grado de confianza de que los ensayos de funcionalidad *in vitro* son un reflejo del mecanismo de acción del biológico, se puede considerar que estos tienen más valor y sensibilidad a la hora de demostrar la biosimilitud que los ensayos comparativos *in vivo*.

Los ensayos de toxicidad *in vivo* se hacen para descartar reacciones inesperadas asociadas al desarrollo del biosimilar. Basándose en los resultados de los ensayos *in vitro*, se requieren estudios de toxicidad cuando existan diferencias analíticas inexplicables.

Estos ensayos deben llevarse a cabo durante el tiempo suficiente que permita detectar diferencias en la toxicidad y farmacocinética entre el biosimilar y el biológico de referencia. Desde el punto de vista ético, estos ensayos se diseñan con la durabilidad mínima que permita ver toxicidad.

La EMA aconseja realizar al menos un estudio de toxicidad en dosis repetidas, incluyendo parámetros farmacocinéticos e inmunogenicidad, en especies relevantes para eliminar preocupaciones residuales sobre la toxicidad del biosimilar.

#### 6.3.1.5. Estudio de inmunogenicidad

Por su tamaño y complejidad estructural, los medicamentos biológicos son reconocidos inmediatamente por el sistema inmune desencadenando una serie de respuestas que pueden tener relevancia clínica (disminución de la eficacia por neutralización mediante anticuerpos, reacciones de anafilaxia,...). Esta respuesta del organismo se conoce como inmunogenicidad. (Calabozo Freile 2015).

Un claro ejemplo de estas reacciones es la aplasia de células rojas (eritroblastopenia) producida por una reacción cruzada en la neutralización con anticuerpos contra la epoetina. Cuando se desarrolló un biosimilar de la epoetina (denominado Eprex®) se sustituyeron los estabilizantes polisorbato 80 y glicina por albúmina. Esto desencadenó una respuesta inmunológica de neutralización que desembocó en la eritroblastopenia. Entre 1998 y 2004 se detectaron 175 casos de aplasia de células rojas relacionados con Eprex®. (Ahmed et al. 2012, Bennett et al. 2014).

Por este motivo es importante realizar estudios de inmunogenicidad, porque pequeños cambios en la producción pueden tener graves consecuencias clínicas.

Hay varios factores que influyen en la inmunogenicidad: la naturaleza del biosimilar, presencia de impurezas que hayan surgido en la producción, la vía de administración, genética del individuo, patología...

La inmunogenicidad no se puede predecir mediante ensayos *in vitro* ya que es una respuesta inherente al organismo, y tampoco hay una técnica específica que la establezca con total fiabilidad. Por este motivo se realizan ensayos en animales, para proporcionar una comparativa del potencial inmunológico entre el biosimilar y el biológico de referencia. Pero hay que entender que la inmunogenicidad en animales no es extrapolable a los humanos, por tanto

también se requerirán ensayos clínicos que la estudien, así como un plan de farmacovigilancia post-comercialización que asegure la ausencia de reacciones inmunes.

Hay fundamentalmente dos tipos de ensayos que se usan para determinar la inmunogenicidad: ELISA (ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas) y radioprecipitación. Como ambos tienen limitaciones, es recomendable usarlos conjuntamente. (Bui, Taylor 2014).

### 6.3.2. ENSAYOS CLÍNICOS

(Alten, Cronstein 2015, Bui, Taylor 2014, Committee for Medicinal Products for Human Use 2014).

A pesar de que el objetivo de los ensayos con el biosimilar es demostrar su similitud con el biológico de referencia, se deben llevar a cabo uno o más ensayos clínicos para demostrar la seguridad del medicamento en humanos.

Los requerimientos en los ensayos clínicos dependen del conocimiento que se tenga sobre el biológico de referencia y las indicaciones que se quieran probar. En primer lugar se llevan a cabo estudios de farmacocinética, estudios de farmacodinamia, y por último estudios de eficacia y seguridad.

#### 6.3.2.1. Estudios de farmacocinética (PK)

Los estudios de farmacocinética pretenden determinar cómo se comporta el organismo con el medicamento. Estos estudios se utilizan para detectar posibles diferencias en la manera de interaccionar con el cuerpo entre el biológico de referencia y el biosimilar. (Li et al. 2015).

El diseño del estudio requerido depende de varios factores como el contexto clínico, las características farmacocinéticas del biológico de referencia, seguridad,...

Antes de realizar el estudio se deben definir los límites que se consideran aceptables de los principales parámetros farmacocinéticos que se van a analizar. Los parámetros principales que se usan son el área bajo la curva

( $AUC_{0-inf}$ ) en la vía de administración intravenosa, y en el caso de la vía subcutánea también se determina la concentración máxima ( $C_{max}$ ). También es recomendable determinar algunos parámetros secundarios como la semivida plasmática, el volumen de distribución o el tiempo máximo.

La dosis y vía de administración utilizadas en los estudios de farmacocinética deben ser aquellas que sean las más susceptibles en mostrar diferencias entre el biológico de referencia y el biosimilar. En caso de que haya varias dosis, la más baja será la que muestre las diferencias más evidentes. Y si el biosimilar puede ser administrado tanto por vía intravenosa como subcutánea, normalmente con estudiar la vía subcutánea es suficiente ya que muestra los procesos de absorción y eliminación.

Para estudiar los parámetros farmacocinéticos es preferible realizar un estudio de dosis única aleatorio. A veces puede ser necesario diseñar un estudio de grupos paralelos cuando se trata de sustancias con una elevada semivida y/o elevado riesgo de inmunogenicidad.

Los estudios farmacocinéticos no siempre son viables en individuos sanos; en este caso se deberá llevar a cabo un estudio con pacientes que formen parte de otro estudio multi-dosis.

En todos los estudios de farmacocinética es necesario realizar un estudio paralelo de anticuerpos anti-fármaco.

#### 6.3.2.2. Estudios de farmacodinamia (PD)

Los estudios farmacodinámicos determinan cómo se comporta el fármaco en el organismo. Se recomienda que, siempre que sea posible, los marcadores farmacodinámicos se evalúen en el mismo estudio que los parámetros farmacocinéticos.

La investigación del perfil farmacodinámico de un biosimilar añade valor a la totalidad de datos que prueban la biosimilitud. Por tanto son recomendables siempre que se puedan llevar a cabo.

Cuando un marcador farmacodinámico está envuelto en un mecanismo de acción compartido por varias indicaciones, se puede considerar como una

prueba que apoya fuertemente la extrapolación entre indicaciones aprobadas para el biológico de referencia, más allá de las seleccionadas para ser probadas en ensayos de fase III.

Los criterios clave para la selección de marcadores farmacodinámicos son:

- Relación entre cambios en el marcador y resultados clínicos.
- Relevancia del marcador en el mecanismo de acción del biológico de referencia.
- Sensibilidad del marcador a diferencias entre el biosimilar y el biológico de referencia.
- Tiempo que tarda en comenzar el marcador en referencia a la dosis.

#### 6.3.2.3. Estudios de eficacia y seguridad

Estos estudios van destinados a resolver dudas sobre eficacia y seguridad entre el biosimilar y el biológico de referencia. Se realizan una vez que se ha realizado la caracterización analítica y físico-química, los estudios pre-clínicos y los estudios de farmacocinética y farmacodinamia.

Se realizan en humanos, y su objetivo es demostrar que el biosimilar no tiene mayor ni menor actividad que el biológico de referencia, es decir, que cualquier diferencia en términos de eficacia y seguridad está dentro de un margen previamente establecido (este margen determina que las diferencias no son clínicamente relevantes). La selección de estos límites debe ser estudiada cuidadosamente.

Es importante la selección del ensayo que se va a realizar. Los ensayos de superioridad no son apropiados para este tipo de productos, ya que no se quiere demostrar que el biosimilar sea mejor que el biológico, sino que se quiere probar su equivalencia. Por tanto se llevan a cabo ensayos de no superioridad.

Este tipo de ensayos se dividen en ensayos de no-inferioridad y ensayos de equivalencia; estos últimos son los más adecuados.

En los ensayos de equivalencia la hipótesis nula es que el biosimilar no es equivalente al biológico de referencia; el objetivo es descartar esta hipótesis y



aceptar la hipótesis alternativa que establece que ambos productos son equivalentes.

A veces es apropiado un estudio de no inferioridad, ya que estos permiten utilizar un tamaño muestral más pequeño.

Otro punto clave en el diseño de estos estudios es la selección de los *end point*. Estos deben ser elegidos para ser relevantes al estadio de la enfermedad que se está tratando, y lo suficientemente sensibles para detectar diferencias en eficacia y seguridad.

### 6.3.3. FARMACOVIGILANCIA

(Alten, Cronstein 2015, Bui, Taylor 2014, Committee for Medicinal Products for Human Use 2014).

Los datos que se obtienen de los ensayos realizados para la aprobación del biosimilar suelen ser insuficientes debido al escaso número de pacientes estudiados. Por tanto es imprescindible que en el proceso de autorización se presente un plan de gestión de riesgos y farmacovigilancia que se llevará a cabo tras la autorización.

Los objetivos del plan de gestión de riesgos son identificar los riesgos asociados con el biológico de referencia, y tenerlos en cuenta a la hora de evaluar el biosimilar; identificar áreas donde hay menos información; y si fuera necesario, determinar un plan de minimización de riesgos.

Los aspectos que deben cubrirse con el plan de gestión de riesgos son:

- Valoración de la seguridad del biosimilar teniendo en cuenta los efectos adversos graves y/o raros descritos para el biológico de referencia (basándose en la experiencia tras su comercialización).
- Debe asegurar que cualquier riesgo nuevo será detectado.
- Evaluación con exactitud de datos de inmunogenicidad.
- Asegurar una buena trazabilidad e identificación del producto asociado al efecto adverso.

En el plan de farmacovigilancia deben especificarse los procesos que se van a llevar a cabo para asegurar que toda la información queda perfectamente registrada, los informes que se realizarán para las autoridades reguladoras (AEMPS) y un plan de seguimiento de la seguridad.

Los medicamentos biosimilares, al ser de reciente autorización, requieren una vigilancia tras la comercialización más estricta. Para indicarlo llevarán un triángulo negro invertido (▼) en la ficha técnica y prospecto.

La farmacovigilancia de un medicamento biológico se fundamenta en dos pilares fundamentales:

- Informes periódicos de seguridad.
- Plan de gestión de riesgos que contenga: especificaciones de seguridad, plan de farmacovigilancia y plan de minimización de riesgos.

#### **6.4. INTERCAMBIABILIDAD**

(Calabozo Freile 2015, McCamish et al. 2015, Tothfalusi et al. 2014).

La EMA no se posiciona en cuanto a la intercambiabilidad y sustitución de medicamentos biológicos (ya sea unos por otros, como un biológico por un biosimilar), es decir, este aspecto no se contempla en las directrices europeas. En su lugar, deja este tema en manos de las autoridades sanitarias de cada país perteneciente a la Unión Europea. BIOSIM. [Consultado en abril, junio 2016]. <http://www.biosim.es>.

En España, la intercambiabilidad está regulada por los médicos prescriptores, siendo ellos quienes deben justificar el intercambio de un producto por otro. Al estar sometidos los biosimilares a un ejercicio de comparabilidad tan estricto, no se esperan riesgos clínicos significativos, por tanto la intercambiabilidad está justificada. Aun así es el médico el que debe valorar este proceso.

Además, en España no se permite la sustitución automática; el cambio de un medicamento por otro debe realizarse bajo la responsabilidad del médico prescriptor o siguiendo la política establecida en el centro en el que se trata.

## **6.5. EXTRAPOLACIÓN DE INDICACIONES**

(Alten, Cronstein 2015, McCamish et al. 2015, Stevenson 2015).

La experiencia con los biológicos de referencia ya comercializados permite simplificar la investigación que requiere el biosimilar, por tanto, en algunos casos la EMA permite la extrapolación de algunas indicaciones sin necesidad de probarlas mediante ensayos clínicos.

Pero este proceso requiere una adecuada justificación científica (por ejemplo, que el mecanismo de acción sea el mismo en las indicaciones implicadas). Este aspecto se observa en las guías específicas de cada biosimilar.

El criterio de aceptación de extrapolación se basa en:

- Los estudios realizados para demostrar biosimilitud son lo suficientemente sensibles.
- El mecanismo de acción entre las indicaciones es el mismo y se entiende adecuadamente.
- Se ha establecido la seguridad e inmunogenicidad suficiente en la población estudiada con el biosimilar.
- Argumentos convincentes para la extrapolación de una indicación a otra.

Cuando el mecanismo de acción implicado entre las indicaciones es diferente, se requieren datos adicionales que soporten la extrapolación. Cada biosimilar debe analizarse independientemente.

## **6.6. ASPECTOS ECONÓMICOS**

(McCamish et al. 2015, Singh, Bagnato 2015).

Según la asociación americana IMS Health, en 2013, 8 de los 10 medicamentos que mayor gasto produjeron en Europa fueron biológicos. Hace una década solo se encontraba un medicamento de este tipo en ese ranking. (Henry, Taylor 2014). Además, entre 2013 y 2014 se ha producido un aumento del 32.4% en el consumo en medicamentos biológicos, y se espera que se produzca un incremento del 16% cada año hasta 2018.

En España, este hecho sumado a que el gasto aproximado de medicamentos biológicos es de 150 millones de euros por producto, hace que el desarrollo de biosimilares suponga un ahorro muy importante, y contribuya a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud. Entre 2016 y 2020 se prevé un ahorro de 98.000 millones de euros si aparecen biosimilares de todos los medicamentos biológicos cuya patente está a punto de expirar (se prevé que expiren 12 patentes más). Y este dato se incrementará a partir de 2020 como consecuencia de aumento de la caducidad de las patentes (ya que en los próximos cinco años, expirarán aproximadamente el 64%). (García 2016).

Al igual que ocurrió en su día con los medicamentos genéricos, y a pesar de que en nuestro país se utilizan biosimilares desde 2007 (cuando se comercializó la somatropina), es ahora cuando el debate está en auge con la previsión de las próximas caducidades de patentes.

Pero en los últimos años el acceso a los medicamentos biosimilares ha sido menor de lo esperado. (Rompa et al. 2015). Esto se debe a:

- El proceso de fabricación es complejo, así como la necesidad de ensayos clínicos y exigencias científicas para demostrar biosimilitud.
- El proceso de autorización por la EMA es lento.
- Los profesionales sanitarios, debido a la falta de experiencia con estos productos, tienen miedo a que haya una menor actividad o eficacia, y por tanto las prescripciones son bajas.
- La industria de los biológicos de referencia ejerce presión para desacreditar los biosimilares.

Como los medicamentos biosimilares no son copias exactas de los biológicos de referencia, éstos se compararán en términos de seguridad, eficacia y toxicidad para demostrar que son altamente semejantes. Es por esto que el desarrollo de biosimilares no solo conlleva un menor precio, sino que también debe aportar los suficientes datos de publicidad y educación para convencer a los profesionales sanitarios y a los pacientes de que su medicamento es tan eficaz y tan seguro como el biológico de referencia.

A esto hay que sumarle que los laboratorios que desarrollaron el biológico de referencia también se centran en diseñar biológicos de segunda generación con mejoras, como puede ser incremento en la duración de acción (estos biológicos son conocidos como *biobetter*), y cuando estos salen al mercado son más aceptados que los nuevos biosimilares (por ser producidos por el mismo laboratorio). Esto contribuye a la menor aceptación que han tenido los biosimilares. (Grabowski et al. 2014a, Grabowski et al. 2014b).

En España los biosimilares están incluidos en el sistema de precios de referencia. El Ministerio de Sanidad fijará la reducción de precio de los biosimilares con respecto al biológico de referencia, y esto supondrá un ahorro muy importante, sobre todo en el ámbito hospitalario (donde se dispensan la mayoría de estos productos). Además, esto permitirá aumentar el acceso de estos productos a un mayor número de pacientes debido a la reducción del coste respecto al biológico original.

Por todo ello, grandes empresas farmacéuticas se están involucrando en el desarrollo de biosimilares. En unas ocasiones optan por desarrollar biosimilares por sí mismas, como es el caso de Merck y Sanofi; otras veces se asocian varias empresas entre sí para abordar áreas terapéuticas concretas (como ocurre con Lilly y Boehringer en el área de la diabetes). También hay casos de grandes empresas diferenciadas pertenecientes al mismo grupo que se dedican conjuntamente al desarrollo de biosimilares (es el caso de Novartis y Sandoz) o pueden absorber a otra compañía que produzca biosimilares (como ha hecho Pfizer con Hospira).

#### 6.6.1. MEDICAMENTOS BIOSIMILARES COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

Actualmente hay 20 medicamentos biosimilares aprobados por la EMA, de los cuales solo 12 están comercializados en España. Solo hay 7 principios activos biológicos que han desarrollado el medicamento biosimilar, de los cuales el más reproducido es el filgrastim (tiene 4 medicamentos biosimilares comercializados). Se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

<b>Nombre comercial</b>	<b>Principio activo</b>	<b>Laboratorio</b>	<b>Fecha de autorización</b>	<b>Indicación</b>
Abasaglar	Insulina glargina	Eli Lilly	09/09/14	Diabetes mellitus
Accofil	Filgrastim	Accord Healthcare	18/09/14	Neutropenia
Bemfola	Folitropina alfa	Finox Biotech	27/03/14	Anovulación
Binocrit	Epoetina alfa	Sandoz	28/08/07	Anemia secundaria a procesos oncológicos e IR terminal
Inflectra	Infliximab	Hospira	10/09/13	Enfermedades inflamatorias crónicas
Nivestim	Filgrastim	Hospira	08/06/10	Neutropenia
Omnitrope	Somatropina	Sandoz	12/04/06	Síndrome de Turner, Síndrome de Prader-Willi, enanismo hipofisario
Ovaleap	Folitropina alfa	Teva Pharma	27/09/13	Anovulación
Ratiograstim	Filgrastim	Ratiopharm	15/09/08	Neutropenia
Remsima	Infliximab	Celltrion Healthcare	10/09/13	Enfermedades inflamatorias crónicas
Retacrit	Epoetina zeta	Hospira	18/12/07	Anemia secundaria a procesos oncológicos e insuficiencia renal terminal
Zarzio	Filgrastim	Sandoz	06/02/09	Neutropenia

(AEMPS, [consultado en abril, junio 2016]. <http://www.aemps.gob.es>)

## **7. CONCLUSIONES**

- La compleja naturaleza de medicamentos biológicos y biosimilares hace que éstos ocasionen por sí mismos una gran variabilidad en la respuesta de diferentes pacientes ante un determinado fármaco. Por esto no es posible generar medicamentos biosimilares idénticos a los biológicos de referencia.
- Las diferencias entre medicamentos biológicos y biosimilares pueden generar reacciones de inmunogenicidad que neutralicen al fármaco o desencadenen reacciones alérgicas.
- Los medicamentos biosimilares deben pasar rigurosos controles para demostrar no solo que son altamente similares al biológico de referencia, sino también que no producen alteraciones en la seguridad del paciente.
- A pesar de que estos controles son muy exhaustivos, sigue habiendo dudas por parte de los profesionales sanitarios a la hora de usar este tipo de medicamentos, ya que creen que se necesitan más análisis para confiar en la intercambiabilidad.
- La entrada de los medicamentos biosimilares posibilitará que un mayor número de pacientes logre acceder a terapias biológicas. Ésto se debe a que los costes requeridos para su producción son menores que los que se necesitan para desarrollar un medicamento biológico nuevo, por tanto los precios de comercialización serán más bajos. Aunque todavía no se han cumplido las elevadas expectativas generadas respecto al comercio de los biosimilares.
- El desarrollo de medicamentos biosimilares está generando cambios organizativos en las empresas farmacéuticas con el fin de optimizar el desarrollo de este tipo de fármacos.
- Por todos estos motivos se prevé que se produzca un ahorro considerable con la expiración de las próximas patentes y su consecuente desarrollo de fármacos biosimilares.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

AHMED, I.; KASPAR, B. and SHARMA, U. Biosimilars: Impact of Biologic Product Life Cycle and European Experience on the Regulatory Trajectory in the United States. *Clinical Therapeutics*, January 13, 2012, February, 2012, vol. 34, no. 2, pp. 400-419. ISSN 1879-114X.

ALTEN, R.; and CRONSTEIN, B. N. Clinical Trial Development for Biosimilars. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, June, 2015, vol. 44, no. 6 Suppl, pp. 2. ISSN 1532-866X.

BENNETT, C. L., et al. Regulatory and Clinical Considerations for Biosimilar Oncology Drugs. *The Lancet.Oncology*, November 24, 2014, December, 2014, vol. 15, no. 13, pp. 594. ISSN 1474-5488.

BIOSIM. Asociación Española de Biosimilares [en línea]. [Consultado en abril 2016]. Disponible en: <http://www.biosim.es/>.

BUI, L. A., et al. Key Considerations in the Preclinical Development of Biosimilars. *Drug Discovery Today*, April 23, 2015, May, 2015, vol. 20 Suppl 1, pp. 3-15. ISSN 1878-5832.

BUI, L. A.; and TAYLOR, C. Developing Clinical Trials for Biosimilars. *Seminars in Oncology*, December 7, 2013, February, 2014, vol. 41 Suppl 1, pp. 15. ISSN 1532-8708.

CALABOZO FREILE, Belén. Medicamentos Biosimilares, Despejando Dudas. *El Ojo De Markov*, 2015, vol. 36, pp. 1-4.

AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador principal, 2016. [Aemps.gob.es](http://Aemps.gob.es) [online]

CHOW, S. C. Assessing Biosimilarity and Interchangeability of Biosimilar Products. *Statistics in Medicine*, February 10, 2013, vol. 32, no. 3, pp. 361-363. ISSN 1097-0258.



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. , December 18, 2014.

Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues, May 22, 2014.

DE MORA, F. Biosimilar: What it is Not. British Journal of Clinical Pharmacology, June 4, 2015, November, 2015, vol. 80, no. 5, pp. 949-956. ISSN 1365-2125.

GARCÍA, M., 2016. Boehringer Entra En El Mercado De Los Biosimilares Con Dos Nuevos Fármacos.

GRABOWSKI, H.G., GUHA, R. and SALGADO, M., 2014. Regulatory and Cost Barriers are Likely to Limit Biosimilar Development and Expected Savings in the Near Future. Health Affairs (Project Hope), June, vol. 33, no. 6, pp. 1048-1057 ISSN 1544-5208.

GRABOWSKI, H., GUHA, R. and SALGADO, M., 2014. Biosimilar Competition: Lessons from Europe. Nat Rev Drug Discov, vol. 13, no. 2, pp. 99-100 ISSN 1474-1776.

HENRY, D.; and TAYLOR, C. Pharmacoeconomics of Cancer Therapies: Considerations with the Introduction of Biosimilars. Seminars in Oncology, March 13, 2014, April, 2014, vol. 41 Suppl 3, pp. 13. ISSN 1532-8708.

KRESSE, G. B. Biosimilars--Science, Status, and Strategic Perspective. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics : Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik E.V, March 13, 2009, August, 2009, vol. 72, no. 3, pp. 479-486. ISSN 1873-3441.

LI, E. C., et al. Considerations in the Early Development of Biosimilar Products. Drug Discovery Today, January 6, 2015, May, 2015, vol. 20 Suppl 2, pp. 1-9. ISSN 1878-5832.

MCCAMISH, M., et al. Toward Interchangeable Biologics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, January 21, 2015, March, 2015, vol. 97, no. 3, pp. 215-217. ISSN 1532-6535.

MULLER, R., et al. The Advent of Biosimilars: Challenges and Risks. *Swiss Medical Weekly*, July 1, 2014, July 1, 2014, vol. 144, pp. w13980. ISSN 1424-3997.

NOWICKI, M. Basic Facts about Biosimilars. *Kidney & Blood Pressure Research*, July 4, 2007, 2007, vol. 30, no. 5, pp. 267-272. ISSN 1423-0143.

ROMPAS, S., et al. Demonstrating Value for Biosimilars: A Conceptual Framework. *American Health & Drug Benefits*, May, 2015, vol. 8, no. 3, pp. 129-139. ISSN 1942-2962.

SINGH, S. C.; and BAGNATO, K. M. The Economic Implications of Biosimilars. *The American Journal of Managed Care*, December, 2015, vol. 21, no. 16 Suppl, pp. 331. ISSN 1936-2692.

STEVENSON, J. G. Clinical Data and Regulatory Issues of Biosimilar Products. *The American Journal of Managed Care*, December, 2015, vol. 21, no. 16 Suppl, pp. 320. ISSN 1936-2692.

TOTHFALUSI, L.; ENDRENYI, L. and CHOW, S. C. Statistical and Regulatory Considerations in Assessments of Interchangeability of Biological Drug Products. *The European Journal of Health Economics : HEPAC : Health Economics in Prevention and Care*, May 16, 2014, May, 2014, vol. 15 Suppl 1, pp. 5. ISSN 1618-7601.

WEISE, M., et al. Biosimilars: What Clinicians should Know. *Blood*, October 23, 2012, December 20, 2012, vol. 120, no. 26, pp. 5111-5117. ISSN 1528-0020.