



*Making Medicines Affordable*

# manual para medicamentos biosimilares



## contents

<b>Introducción</b> .....	6
Qué abarca este manual	
A quién está dirigido este manual	
<b>Resumen ejecutivo</b> .....	8
<b>Biosimilares</b> .....	11
Para los pacientes	
Para los médicos	
Para los farmacéuticos	
Para los comités de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, los compradores de atención médica y las autoridades nacionales de fijación de precios y reembolsos	
Para políticos, asesores y creadores de políticas y pagadores de atención médica	
<b>Beneficios sanitarios económicos de los medicamentos biosimilares</b> .....	14
<b>Nomenclatura de los productos biofarmacéuticos, incluidos medicamentos biosimilares</b> .....	16
<b>Lista de medicamentos biosimilares aprobados por la Comisión Europea</b> .....	17
<b>La ciencia y la tecnología de los medicamentos biosimilares</b> .....	18
Desarrollo de productos biosimilares	
Introducción al concepto de "biosimilitud":	
El concepto científico de comparabilidad	
Los pasos del ejercicio de comparabilidad	
Primer paso: Comparabilidad de la calidad (Comparabilidad fisicoquímica y biológica)	
Segundo paso: Comparabilidad no clínica (Estudios comparativos no clínicos)	
Tercer paso: Comparabilidad clínica (Estudios comparativos clínicos)	

Extrapolación de indicaciones	
Aseguramiento de la calidad para la fabricación de biofarmacéuticos	
<b>Regulación de los medicamentos biosimilares</b> .....	26
Directrices científicas	
Evaluación de la inmunogenia	
Obtención de la autorización de comercialización	
Farmacovigilancia	
<b>Introducción de los medicamentos biosimilares en la práctica clínica</b> .....	32
Identificación	
Intercambiabilidad	
Sustitución	
<b>El panorama futuro y cambiante de los medicamentos biosimilares</b> .....	35
El marco regulatorio de la UE para los biosimilares se sigue ampliando	
Anticuerpos monoclonales biosimilares: la próxima frontera	
Marcos regulatorios para biosimilares fuera de la UE	
Directriz de la OMS	
<b>Información adicional</b> .....	39
<b>Colaboradores</b> .....	40
Aviso legal	
<b>Glosario</b> .....	41
<b>Acrónimos y abreviaturas</b> .....	46
<b>Referencias</b> .....	47
<b>Apéndice</b> .....	48



## introducción

### QUÉ ABARCA ESTE MANUAL

Este manual tiene por objeto proporcionar información actualizada sobre el avance actual de los **medicamentos biosimilares** en la Unión Europea (UE). La primera edición de esta guía breve sobre los medicamentos biosimilares se publicó en 2007. Al momento de su primera publicación sólo se habían aprobado 5 medicamentos biosimilares en Europa, y tanto la legislación como los conceptos para estos productos eran sumamente nuevos. Actualmente, la situación ha evolucionado y se ha modificado, como se describirá en este documento, y los beneficios económicos clínicos y sanitarios que ofrecen los medicamentos biosimilares a pacientes, médicos y proveedores de atención médica son considerablemente más claros.

Este manual describe la ciencia y la tecnología que hay detrás de los medicamentos biosimilares, cómo se producen y regulan, y muchas cuestiones específicas en torno a ellos, a saber:

- la terminología utilizada
- el significado de "calidad, eficacia y seguridad" y de "**comparabilidad**"
- los objetivos y las metodologías de los ensayos y estudios no clínicos y clínicos
- el papel de la **farmacovigilancia** y la gestión de riesgos
- la significación de la **inmunogenia**
- el acceso a los medicamentos, incluida la práctica farmacéutica de la **sustitución**
- la importancia de la **identificación** de los medicamentos
- la **intercambiabilidad** de los medicamentos en la práctica médica

El manual se concentra en la situación actual en la UE, aunque se incluyen algunos comentarios sobre abordajes globales a los medicamentos biosimilares. Hay una sección nueva que trata la cuestión de los anticuerpos monoclonales (AM) biosimilares, ya que esta es un área donde ha habido algunas discusiones importantes, y donde es probable que haya un desarrollo

significativo en el futuro cercano. Al final del manual se incluyen también un glosario de términos, destacados en negrita la primera vez que se utilizan en el texto, una lista de acrónimos o abreviaturas, y también referencias.

## A QUIÉN ESTÁ DIRIGIDO ESTE MANUAL

Este manual tiene por objeto ser una fuente de referencia breve y conveniente para todos aquellos que necesitan comprender esta relativamente nueva subclase de medicamentos biofarmacéuticos, explicando su importancia y beneficios, y brindar respuestas a las muchas preguntas suscitadas por esta nueva y vital categoría de medicamentos. La primera edición de 2007 ya ha recibido una favorable recepción de aquellos grupos que necesitan comprender los antecedentes de los medicamentos biosimilares, a saber:

- Pacientes y grupos de defensa de pacientes
- Médicos y prescriptores
- Farmacéuticos minoristas y de hospitales
- Los responsables del financiamiento de la salud y la atención médica sobre bases regionales o nacionales
- Comités nacionales de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
- Autoridades nacionales de fijación de precios y reembolsos
- Políticos, asesores y creadores de políticas y los pagadores de atención médica



La ciencia farmacéutica, la regulación y las políticas son áreas que cambian rápidamente, en particular en relación con la **biotecnología**, y quizás más especialmente con respecto a esta categoría especial y novedosa de los medicamentos biosimilares, una subclase de los **productos biofarmacéuticos**. El panorama de las directrices y los productos biosimilares aprobados ha cambiado desde 2007. Los interrogantes planteados y los temas suscitados por la emergencia de estos productos se han tornado más pertinentes con su creciente importancia médica y económica. Tal vez el más importante de todos sea el inmenso impacto potencial de los anticuerpos monoclonales biosimilares. Por todos estos motivos, es claramente evidente la necesidad de una versión revisada y actualizada del presente manual. Los autores esperan que esta nueva edición satisfaga las necesidades actuales.

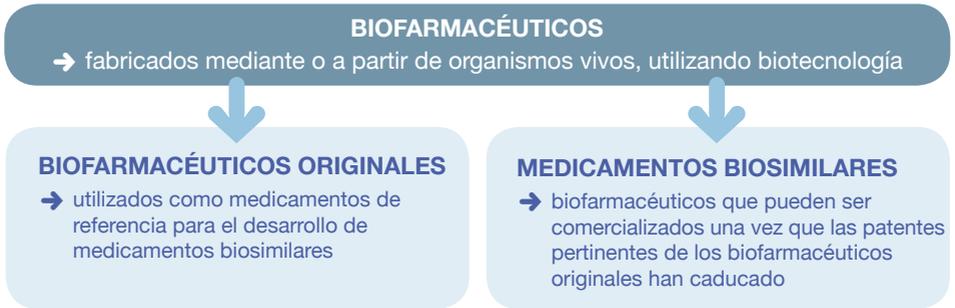
## resumen ejecutivo

**Los medicamentos biosimilares** son una categoría importante y relativamente nueva de productos biofarmacéuticos, que a los fines de este manual pueden definirse como los medicamentos que se fabrican mediante o a partir de organismos vivos, utilizando biotecnología. Los biofarmacéuticos ya son uno de los segmentos de más rápido crecimiento del mercado de la industria farmacéutica, con una tasa de crecimiento anual compuesta que ha sido estimada en hasta un 20%<sup>1</sup>. No puede sobreestimarse la importancia de estos productos para los presupuestos de atención médica, así como para la industria farmacéutica y sus ingresos. Actualmente hay más de 200 de estos productos en el mercado. Unos 300 más están siendo investigados en **estudios clínicos**<sup>2</sup>.

Cuando las **patentes** pertinentes han caducado, los biofarmacéuticos también pueden ser comercializados por compañías diferentes de las que originalmente hayan comercializado el producto. A esta novedosa subclase de medicamentos biotecnológicos se la conoce más comúnmente como "medicamentos biosimilares", que es el término que se utilizará en este manual. En otros textos es posible que se los denomine "medicamentos biológicos similares", "biosimilares", "biológicos de continuación", "biológicos de entrada posterior" o "productos bioterapéuticos similares". Por lo tanto, los medicamentos biosimilares son una subclase de biofarmacéuticos, con una calidad, eficacia y seguridad comparables a las de los **medicamentos originales de referencia**.



**FIGURA 1 > DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS BIOFARMACÉUTICOS; LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES SON UNA SUBCLASE DE LOS MEDICAMENTOS BIOFARMACÉUTICOS**



Los medicamentos biosimilares ofrecen una gran oportunidad para brindar un mayor acceso a una atención médica asequible. Esta oportunidad es como mínimo igualmente importante que el surgimiento de **los medicamentos genéricos** en las últimas décadas. La competencia en el mercado a raíz de la introducción de incluso un pequeño número de biosimilares más asequibles le ahorrará a la UE miles de millones de euros al año. El potencial de ahorros futuros en el largo plazo a partir de los medicamentos similares, incluidos los anticuerpos monoclonales biosimilares, será mucho mayor. Este nuevo campo de desarrollo biotecnológico ya ha logrado un gran avance desde que las prácticas regulatorias, normas y leyes de la UE fueran modificadas por primera vez para introducir esta categoría de productos en Europa, a fines de 2005. Desde entonces, una docena de medicamentos biosimilares han obtenido la aprobación europea para su comercialización.

Los medicamentos biosimilares son aprobados por la Comisión Europea (CE) a través del procedimiento centralizado europeo, que es supervisado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). EL término "medicamento biosimilar" deriva de la legislación de la UE que rige este procedimiento de aprobación, que se refiere a medicamentos biosimilares. Como es el caso con todos los medicamentos, las regulaciones y directrices europeas han sido implementadas para garantizar la calidad, la eficacia y la seguridad de los medicamentos biosimilares. Calidad, en este contexto, se refiere a los controles y las normas para todas las etapas de fabricación, preparación y procesamiento del producto. Un aspecto clave que debe considerarse con respecto a la calidad es la potencia y la pureza del producto, que deben estar dentro de los límites que muestra el medicamento de referencia. El proceso de desarrollo de biosimilares utiliza los métodos analíticos y biotecnológicos más recientes y avanzados, entre ellos algunos que podrían no haber estado disponibles al momento de la primera aprobación del producto de referencia.



Para obtener la aprobación, los medicamentos biosimilares tienen que demostrar que son tan seguros y tan efectivos como el producto original de referencia, y que tienen la misma calidad. A los medicamentos biosimilares se les evalúa exhaustivamente la comparabilidad con el producto de referencia. Esta evaluación es adaptada caso por caso para cada producto biosimilar. En línea con todos los demás medicamentos, una vez aprobados, a los medicamentos biosimilares se los monitoriza permanentemente, para

garantizar una seguridad continuada. Los datos de seguridad de los pacientes se recopilan mediante sólidas actividades de farmacovigilancia. Esto incluye medidas de farmacovigilancia de rutina y controles específicos, como se detalla en el **Plan de gestión de riesgos (PGR)**.

Los términos "biosimilar" o "medicamentos biosimilares" sólo deben ser utilizados para describir los medicamentos biológicos de continuación que hayan sido aprobados tras un riguroso ejercicio de comparabilidad como el requerido en la UE y otros mercados altamente regulados.

**Los proveedores de atención médica ahora pueden trabajar con médicos y farmacéuticos para mejorar la disponibilidad y asequibilidad de importantes medicamentos biosimilares para más pacientes, con confianza en el conocimiento de que han sido exhaustivamente evaluados desde el punto de vista científico por la EMA y han sido aprobados por la Comisión Europea como medicamentos seguros y eficaces.**

# la importancia de los medicamentos biosimilares

Durante más de 20 años, los pacientes de la UE se han beneficiado de la disponibilidad de productos biofarmacéuticos. Estos medicamentos han revolucionado el manejo de algunas de las enfermedades más difíciles de tratar, y han ayudado a prolongar y mejorar la vida de muchos pacientes. Sin embargo, estos biofarmacéuticos son muy costosos, y en muchos casos su uso queda fuera del alcance de algunos pacientes de la UE que podrían beneficiarse de su utilización.

Algunos fabricantes de medicamentos tienen la capacidad científica para producir versiones similares de biofarmacéuticos, conocidos como medicamentos biosimilares. Una vez que las patentes pertinentes han caducado, los fabricantes de biosimilares pueden llevar estas versiones más asequibles de los medicamentos biofarmacéuticos a los pacientes europeos. A través de un riguroso proceso de desarrollo y la evaluación de los organismos regulatorios, ahora la Comisión Europea está aprobando estos medicamentos como comparables en calidad, eficacia y seguridad con respecto a sus predecesores.

## PARA LOS PACIENTES

Los pacientes en Europa merecen acceder a biofarmacéuticos efectivos y asequibles en su lucha contra enfermedades discapacitantes y potencialmente fatales. Los medicamentos biosimilares pueden ayudar a mejorar el acceso de los pacientes a muchos de estos biofarmacéuticos. Es probable que los ahorros potenciales que pueden esperarse de la introducción de los medicamentos biosimilares en la atención médica en la UE den lugar a que más pacientes tengan acceso a los medicamentos que necesitan. Además, los pacientes pueden tener la seguridad de que estos productos son evaluados y aprobados para su uso en Europa por las mismas autoridades científicas que aprobaron sus predecesores (es decir, los medicamentos de referencia).

La información sobre medicamentos biosimilares específicos está disponible en diversas fuentes, entre ellas la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y esto debería ayudar a los pacientes a analizar el beneficio de estos medicamentos junto con los proveedores de atención médica.



## PARA LOS MÉDICOS

Los medicamentos biosimilares ofrecen a los médicos una alternativa asequible y equivalente desde el punto de vista terapéutico a productos de referencia esenciales pero costosos.

El principio científico del desarrollo de un medicamento biosimilar es un ejercicio exhaustivo de comparabilidad en términos de calidad, eficacia y seguridad, que tiene por objeto demostrar la similitud del biosimilar con el producto original de referencia. Una vez que se ha demostrado un ejercicio exitoso y completo de comparabilidad para un medicamento biosimilar en particular, como resultado de ello el perfil de seguridad y eficacia establecido para el producto de referencia pertinente también es aplicable al medicamento biosimilar.

La Comisión Europea otorga una autorización de comercialización dentro de la Unión Europea a las solicitudes exitosas para medicamentos. Esta aprobación se basa en la opinión científica positiva de la Agencia Europea de Medicamentos tras la evaluación del conjunto de datos. En consecuencia, todos los medicamentos biosimilares son aprobados tras una extensa y rigurosa evaluación regulatoria de sus datos de registro, que siempre incluirán una evaluación completa de comparabilidad.

Los medicamentos biosimilares ofrecen a los médicos la posibilidad de prescribir

medicamentos alternativos económicos y de alta efectividad para beneficio de sus pacientes.

## PARA LOS FARMACÉUTICOS

Los farmacéuticos tienen un papel de liderazgo para garantizar que los medicamentos más adecuados se pongan a disposición de los pacientes correctos en el momento correcto. En esta tarea, los farmacéuticos están extremadamente conscientes del coste creciente de los productos biofarmacéuticos, y a menudo se les asigna la tarea de ayudar a gestionar los presupuestos de atención médica del modo más efectivo posible. Los medicamentos biosimilares ofrecen una alternativa asequible a productos biofarmacéuticos más establecidos, y pueden ayudar a los farmacéuticos a mejorar el acceso de los pacientes a estos importantes medicamentos, a la vez que también los ayudan a manejar sus presupuestos de farmacia.

Los farmacéuticos juegan un papel importante para evaluar críticamente los medicamentos biosimilares, y para hacer recomendaciones para su uso. Los farmacéuticos pueden remitirse a la gran cantidad de datos publicados en el sitio web de la EMA para respaldar sus evaluaciones, y pueden tener la certeza de que los sólidos sistemas regulatorios vigentes en la EU garantizan que todos los medicamentos satisfacen los parámetros requeridos de calidad, eficacia y seguridad.



## PARA LOS COMITÉS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS, LOS COMPRADORES DE ATENCIÓN MÉDICA Y LAS AUTORIDADES NACIONALES DE FIJACIÓN DE PRECIOS Y REEMBOLSOS

Los medicamentos biosimilares ofrecen alternativas más económicas y equivalentes desde el punto de vista terapéutico a biofarmacéuticos existentes y de alto precio. Esto significa que se puede tratar a más pacientes con el mismo presupuesto, o que se pueden concretar ahorros a fin de financiar otros tratamientos.

Los medicamentos biosimilares ofrecen una oportunidad única para ayudar a manejar los costes crecientes de los medicamentos biofarmacéuticos en Europa. Del mismo modo que en la actualidad las versiones genéricas de medicamentos químicos convencionales se utilizan ampliamente en todos los sistemas de atención médica de la UE en niveles mucho mayores que durante su introducción original en la década de 1980, podemos prever un proceso parecido con las versiones biosimilares de productos biofarmacéuticos.

## PARA POLÍTICOS, ASESORES Y CREADORES DE POLÍTICAS Y PAGADORES DE ATENCIÓN MÉDICA

Los medicamentos biosimilares aportan una competencia adicional al mercado europeo de productos biofarmacéuticos, del mismo modo que los medicamentos genéricos convencionales aportan competencia en el ámbito de los productos no biofarmacéuticos. A través de esta competencia se puede disminuir el coste de la atención médica, y más pacientes pueden obtener acceso a medicamentos biofarmacéuticos esenciales. La competencia estimula una mayor innovación en la industria farmacéutica europea. Estos beneficios deberían alentar a políticos, asesores y generadores de políticas a continuar su apoyo actual para la debida regulación y la introducción rápida de medicamentos biosimilares al mercado europeo de atención médica.

Si bien la Agencia Europea de Medicamentos es el organismo regulador que lleva a cabo el proceso de evaluación científica, legamente es la Comisión Europea la que otorga a las solicitudes exitosas la autorización de comercialización para el producto dentro de la Unión Europea.



## beneficios sanitarios económicos de los medicamentos biosimilares

Actualmente, los europeos pueden llevar una vida activa, saludable y participativa hasta edades bien avanzadas. Sin embargo, la combinación de envejecimiento y bajas tasas de natalidad plantea importantes desafíos económicos y sociales. La mejoría de la atención médica es uno de los factores que ha ayudado a aumentar la expectativa de vida en la UE en el último siglo. Para 2060, se proyecta que la expectativa de vida en la UE habrá aumentado 8,5 años para los hombres y 6,9 años para las mujeres, lo que da lugar a aproximadamente 20 a 25 años de vida después del retiro<sup>3</sup>.

**El envejecimiento se acelera. Nuestra población en edad laboral se habrá reducido en alrededor de 2 millones de personas en 2020, y la cantidad de mayores de 60 años aumenta dos veces más rápido que antes de 2007.**

*Presentación del presidente de la Comisión Europea J.M. Barroso al Consejo Europeo Informal 11 de febrero de 2010*

Para mantener a la creciente población anciana, los países de la UE se verán obligados a gastar porcentajes crecientes de su producto interno bruto (PIB) para proporcionar el nivel requerido de cobertura de salud. Las terapias nuevas e innovadoras, que ofrecen avances irrefutables, seguirán escalando los costes y aumentando las expectativas de los pacientes. El gasto en atención médica está en un lugar prominente en la agenda de cada estado miembro de la UE, donde todos los gobiernos tienen la obligación de ofrecer la atención de mejor calidad y más actualizada a los pacientes, mientras al mismo tiempo intentan limitar los aumentos potencialmente enormes en los costes asociados. Los **productos farmacéuticos** constituyen un elemento valioso y significativo del gasto sanitario, y los proveedores de atención médica en toda la UE constantemente están buscando modos de reducir la carga económica de los medicamentos.

En los últimos 25 años, la introducción de medicamentos genéricos de alta calidad ha tenido un impacto significativo para reducir



el gasto en atención sanitaria en toda la UE. Estas alternativas menos costosas a los medicamentos tradicionales han ayudado a manejar los presupuestos de atención médica, y han permitido un mejor acceso a medicamentos importantes para un mayor número de pacientes. Del mismo modo, los medicamentos biosimilares ahora pueden ofrecer opciones de tratamiento alternativas a muchos productos biofarmacéuticos caros, y de esa forma abren la posibilidad para un considerable ahorro de costes

Los medicamentos biosimilares de alta calidad aprobados en Europa mediante el proceso de evaluación regulatoria extendida brindan una importante oportunidad para ayudar a los gobiernos a controlar el coste y la disponibilidad de medicamentos biofarmacéuticos. Si se usaran medicamentos biosimilares como alternativa para solamente los 7 principales medicamentos biofarmacéuticos convencionales en la UE, en el caso de, por ejemplo, una reducción del 20% en el precio para los medicamentos biosimilares, el uso de estos productos podría generar ahorros de más de 2000 millones

de euros por año<sup>4</sup>. Sin embargo, estos importantes beneficios asociados con los medicamentos biosimilares sólo podrían alcanzarse si se dispone de mecanismos para respaldar su ingreso al mercado. Una introducción más lenta de los medicamentos biosimilares en la práctica clínica impedirá concretar los ahorros esperados para los presupuestos de atención médica, y podría restringir cada vez más el acceso a los medicamentos.



**Los medicamentos biosimilares de alta calidad ofrecen una gran oportunidad de ayudar a los gobiernos a controlar el coste y la disponibilidad de medicamentos biofarmacéuticos. Si se utilizaran medicamentos biosimilares como alternativas a sólo 7 medicamentos biofarmacéuticos convencionales dentro de la UE, se podrían lograr ahorros de más de €2000 millones. Un uso más amplio de medicamentos biosimilares contribuye a la sostenibilidad de los sistemas de atención médica de la UE.**



## nomenclatura de los productos biofarmacéuticos, incluidos medicamentos biosimilares

Los biofarmacéuticos han estado disponibles por más de veinte años. Entre ellos se incluyen:

- Productos hormonales, por ejemplo hormona de crecimiento para los trastornos hormonales del crecimiento, eritropoyetina (EPO) para la **anemia** en enfermedades renales y de otra índole, e insulina para la diabetes
- Inmunomoduladores tales como el beta-interferon para la esclerosis múltiple
- Anticuerpos monoclonales (AM), utilizados principalmente para el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunes
- Factores de coagulación sanguínea, por ejemplo factor VIII y IX para trastornos hematológicos tales como la hemofilia
- Enzimas para el tratamiento de diversas afecciones, entre ellas los trastornos metabólicos como la **enfermedad de Gaucher**
- Vacunas para la prevención de diversas enfermedades, como las provocadas por infecciones por el virus del papiloma humano

Otros fabricantes distintos de las compañías originadoras tienen la capacidad de fabricar productos biofarmacéuticos similares a los productos originales. En la Unión Europea, estas nuevas categorías de medicamentos se denominan medicamentos biosimilares, o "biosimilares". A veces se utiliza el término oficial más largo "medicamentos biológicos similares". Se los puede comercializar una vez que ha caducado la protección de la patente del producto original. Los medicamentos biosimilares aprobados en la UE han sido comparados y han demostrado que equivalen a sus productos de referencia en términos de calidad (métodos y controles de la fabricación), eficacia (efecto deseado) y seguridad (evaluación de riesgos/beneficios). La información sobre los medicamentos biosimilares aprobados está disponible a través de los Informes públicos europeos de evaluación (EPAR), que se publican en los sitios web de la Agencia Europea de Medicamentos y de la Comisión Europea.



**Los términos "biosimilar" o "medicamentos biosimilares" sólo deben ser utilizados para describir los medicamentos biológicos de continuación que hayan sido aprobados tras un riguroso ejercicio de comparabilidad como el requerido en la UE y otros mercados altamente regulados.**



# lista de medicamentos biosimilares aprobados por la Comisión Europea

Desde el advenimiento de la vía legislativa para biosimilares en la UE, muchos de tales productos, con diversos **principios activos** biológicos, han sido aprobados a través de la vía para biosimilares. Ellos son: hormona de crecimiento (principio activo: somatotropina), eritropoyetina (principio

activo: epoetina alfa, epoetina zeta) y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) (principio activo: filgrastim). La tabla siguiente muestra una lista completa de todas las aprobaciones para medicamentos biosimilares individuales otorgadas por la Comisión Europea.

**TABLA 1 > PANORAMA DE LAS APROBACIONES (AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN) DE BIOSIMILARES EN LA UE**

DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL (DCI) DEL PRINCIPIO ACTIVO	TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	FECHA DE APROBACIÓN DE LA CE	MARCA	PRODUCTO DE REFERENCIA
SOMATROPIN	Sandoz GmbH	12 abril 2006	Omnitrope®	Genotropin®
	BioPartners GmbH	24 abril 2006	Valtropin®	Humatrope®
EPOETIN ALFA	Sandoz GmbH	28 agosto 2007	Binocrit®	Erypo®/Eprex®
	Hexal GmbH	28 agosto 2007	Epoetin alfa HEXAL®	Erypo®/Eprex®
	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	28 agosto 2007	Abseamed®	Erypo®/Eprex®
EPOETIN ZETA	STADA Arzneimittel GmbH	18 diciembre 2007	Silapo®	Erypo®/Eprex®
	Hospira UK Ltd.	18 diciembre 2007	Retacrit®	Erypo®/Eprex®
FILGRASTIM	Ratiopharm GmbH	15 septiembre 2008	Ratiograstim®	Neupogen®
	Teva Generics GmbH	15 septiembre 2008	TevaGrastim®	Neupogen®
	CT Arzneimittel GmbH	15 septiembre 2008	Biograstim®	Neupogen®
	Sandoz GmbH	6 febrero 2009	Zarzio®	Neupogen®
	Hexal GmbH	6 febrero 2009	Filgrastim HEXAL®	Neupogen®
	Hospira UK Ltd.	8 Junio 2010	Nivestim®	Neupogen®



En función de la cantidad de asesoramientos científicos de la EMA dados en los últimos años, es razonable esperar más solicitudes

y aprobaciones nuevas para medicamentos biosimilares en los próximos años.

## la ciencia y la tecnología de los medicamentos biosimilares

Los biofarmacéuticos contienen moléculas mucho más grandes que los productos farmacéuticos convencionales, y cada una tiene un conjunto de características naturalmente sujetas a cierta variabilidad. Por lo general son proteínas o polipéptidos. Esta variabilidad incluye la "forma" de la molécula (plegamiento), y el tipo y la longitud de los grupos de azúcares o carbohidratos que puedan estar unidos a

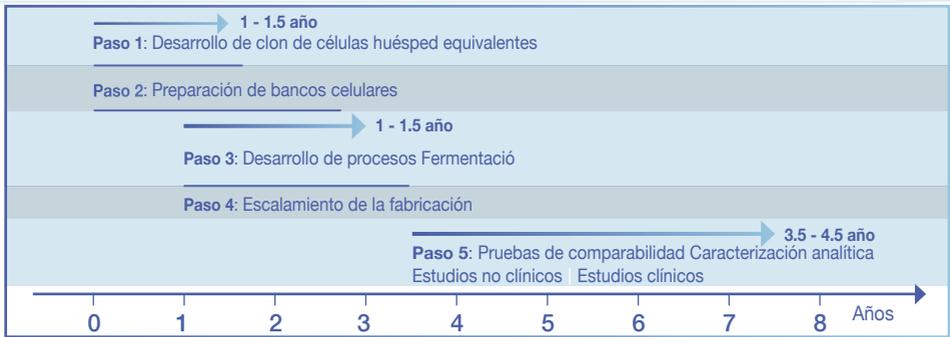
ella (**glicosilación**).

Todos los biofarmacéuticos, incluidos los medicamentos biosimilares, se producen usando organismos vivos. El producto final debe ser purificado de los miles de otras moléculas presentes en una célula u organismo vivos, y en consecuencia el proceso de producción requiere de tecnologías sofisticadas y validadas.

**FIGURA 2 > SECUENCIA DE PRODUCCIÓN ESTÁNDAR EN LA FABRICACIÓN DE UN PRODUCTO BIOFARMACÉUTICO**



**FIGURA 3 > CRONOGRAMA DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR**



## DESARROLLO DE PRODUCTOS BIOSIMILARES

### Introducción al concepto de "biosimilitud": El concepto científico de comparabilidad

El principio básico que subyace al desarrollo de un producto biosimilar es la comparabilidad con el producto de referencia. Este no es un concepto científico nuevo que se aplica solamente a los medicamentos biosimilares. La comparabilidad, evaluada mediante un proceso denominado "ejercicio de comparabilidad", es un concepto crucial desarrollado a fin de llevar a cabo comparaciones entre las distintas versiones de cualquier producto biológico nuevo en proceso de desarrollo. Los datos que aportan dichas comparaciones son necesarios para demostrar que no hay ninguna diferencia significativa en calidad, eficacia ni seguridad entre las distintas versiones del producto en desarrollo.

Una vez que las autoridades regulatorias han aprobado un producto, no es infrecuente que se hagan cambios adicionales en el proceso de fabricación. Dichos cambios se introducen durante el ciclo de vida del producto después de la aprobación inicial. Cuando se introducen cambios, los fabricantes están obligados a demostrar que la seguridad y la eficacia de los productos siguen siendo

comparables con las que tenía el producto antes de la implementación del cambio en la fabricación. Como principio científico general, la comparabilidad no necesariamente significa que los productos fabricados antes y después del cambio sean idénticos; en su lugar, debe demostrarse la similitud. La similitud demostrada mediante el ejercicio de comparabilidad, junto con el conocimiento existente, debe ser lo suficientemente predictiva como para garantizar que cualquier diferencia en los atributos de calidad no tenga un impacto adverso sobre la eficacia o la seguridad del producto.

El mismo principio científico de comparabilidad se aplica al desarrollo de un producto biosimilar, que debe ser igual al producto de referencia en términos de calidad, eficacia y seguridad para que sea autorizado en el mercado de la UE. El "ejercicio de comparabilidad" requerido para el potencial biosimilar y el producto de referencia se considera una tarea complicada y dificultosa. Sin embargo, en la actualidad se dispone de herramientas analíticas y de validación altamente sofisticadas que permiten una caracterización detallada de estos productos, y en caso necesario, se pueden llevar a cabo programas no clínicos y clínicos científicamente sólidos para confirmar la seguridad y la eficacia clínicas.

**FIGURA 4 > LOS PILARES DEL DESARROLLO Y LA APROBACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN PARA UN PRODUCTO BIOSIMILAR**



### Los pasos del ejercicio de comparabilidad

El desarrollo de un medicamento biosimilar requiere un desarrollo integral de producto y procesos, más la realización de pruebas comparativas en todos los niveles, es decir, calidad y las etapas no clínicas y clínicas. El objetivo es garantizar que el producto biosimilar se equipare al producto de referencia en términos de calidad, eficacia y seguridad. En consecuencia, para el ejercicio de comparabilidad se utiliza el mismo producto de referencia durante todo el programa de desarrollo del fármaco biosimilar.

- **Primer paso: Comparabilidad de la calidad (Comparabilidad fisicoquímica y biológica)**

El programa de desarrollo de la calidad puede incluir:

- Un programa exhaustivo de caracterización, que debe ejecutarse para comparar los atributos de calidad fisicoquímica y biológica,

incluida la pureza del medicamento biosimilar potencial comparada con el producto de referencia. Esto se lleva a cabo mediante una extensa serie de distintas pruebas analíticas de última generación, ya que no hay un método único que pueda caracterizar todos los aspectos de un producto.

- Modificación del proceso de desarrollo, si en los análisis se encuentran diferencias significativas, hasta que el producto generado tenga un perfil que concuerde con el perfil del producto de referencia.
- Modificación continua en cada etapa del proceso de desarrollo de modo tal que el medicamento biosimilar final se ajuste a la calidad del producto de referencia en cada uno de los criterios exigidos por la Agencia Europea de Medicamentos al momento de presentar la documentación para la evaluación y la autorización de comercialización.

- **Segundo paso: Comparabilidad no clínica (Estudios comparativos no clínicos)**

Para los medicamentos biosimilares se deben llevar a cabo estudios no clínicos (a veces llamados también "pre-clínicos"), como es el caso para cualquier otro producto biofarmacéutico, antes del inicio de cualquier estudio clínico con sujetos humanos. Los datos no clínicos para un producto biosimilar por lo general se generan a través de un programa abreviado de pruebas o estudios *in vitro*, conforme a las directrices de la UE. Los estudios no clínicos habitualmente comprenden estudios de toxicidad con dosis repetidas así como estudios **farmacocinéticos** y **farmacodinámicos (FC/FD)** en un modelo adecuado en animales, junto con pruebas de tolerancia local. Los parámetros FC/FD para estos estudios, así como el nivel predefinido de similitud de estos parámetros, deben ser justificados científicamente a fin de respaldar la comparabilidad con el producto de referencia. El objeto de estos estudios es dar un respaldo adicional a la comparabilidad o detectar potenciales diferencias entre el biosimilar y los productos de referencia.

- **Tercer paso: Comparabilidad clínica (Estudios comparativos clínicos)**

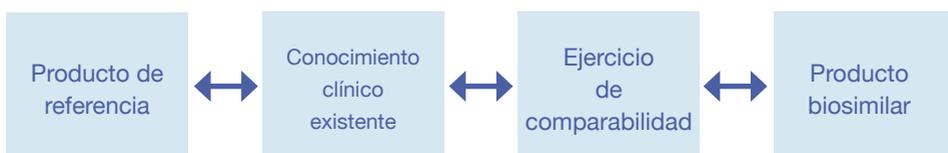
En el caso del desarrollo de un biosimilar, los estudios clínicos también son de naturaleza comparativa. Sin embargo, no se requieren

pruebas clínicas en la misma medida en que serían necesarias para un nuevo principio activo, en función de la experiencia clínica adquirida por el uso del producto de referencia, acumulada a lo largo de muchos años. El diseño del programa de desarrollo clínico toma en cuenta la naturaleza y las características del medicamento y su uso previsto, y también cuán comparable es el perfil del medicamento biosimilar con respecto al del producto de referencia. Mientras más cercanos sean los perfiles del biosimilar y los productos de referencia y mayor sea la similitud demostrada a través de los estudios adecuados, por ejemplo calidad comparativa, ensayos de unión a receptores y biológicos, y pruebas en animales, mayor será la probabilidad de aceptación por parte de las autoridades regulatorias para un programa abreviado de ensayos clínicos. Esto significa que si se ha demostrado una comparabilidad en profundidad entre el biosimilar y el producto de referencia, puede tomarse en cuenta la experiencia clínica obtenida con éste y su eficacia establecida, y su perfil de seguridad. Los estudios clínicos abreviados ayudan a garantizar que no se lleven a cabo pruebas innecesarias en humanos, y que se puedan reducir los muy elevados gastos de desarrollo asociados con los estudios clínicos. El ejercicio de comparabilidad clínica por lo general comienza con estudios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos. Como paso posterior, tras estos estudios pueden hacerse uno o varios estudios

comparativos de eficacia clínica y seguridad, en una o más indicaciones representativas. Además de la eficacia comparativa, también deberá mostrarse un perfil de seguridad comparable en términos de gravedad

y frecuencia de los diferentes efectos adversos. La evaluación de los perfiles de inmunogenicidad comparables para el biosimilar y los productos de referencia también forma parte de los datos de clínicos de seguridad.

#### FIGURA 5 > EL LUGAR DEL EJERCICIO DE COMPARABILIDAD



“

**El objetivo principal de la valoración de un producto biosimilar no es la caracterización del perfil de riesgos/beneficios del producto como tal, sino la evaluación cualitativa y cuantitativa de la comparabilidad (similitud) del producto con respecto al producto de referencia.**

”

FIGURA 6 > ETAPAS DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR



## EXTRAPOLACIÓN DE INDICACIONES

Los productos biofarmacéuticos (originales) con frecuencia se utilizan en más de una indicación. Sin embargo, muy a menudo el mecanismo de acción para estas diversas indicaciones es el mismo. En consecuencia, es posible que la demostración de similitud clínica probada para una indicación pueda ser extrapolada a otras indicaciones.

Este hecho ha sido reconocido por las autoridades regulatorias europeas, y por ello han incluido una disposición en el marco regulatorio europeo para los medicamentos biosimilares, que establece que "en ciertos casos puede ser posible extrapolar la similitud terapéutica exhibida en una indicación para otra indicación del medicamento de referencia"<sup>5</sup>.

La base científica para esta extrapolación

de indicaciones en la comparabilidad probada exhaustivamente entre el biosimilar y el producto de referencia a nivel de calidad. Esta comparabilidad de calidad se establece con respecto tanto a la estructura molecular como a la funcionalidad, y debe ser demostrada con una caracterización analítica integral, estudios pertinentes de unión a receptores, bioensayos y estudios adecuados en animales, todo lo cual deberá llevarse a cabo con el biosimilar y el producto de referencia en un riguroso modo comparativo.

Sólo cuando se ha alcanzado esta comparabilidad de calidad, se justifica que en el dossier de un producto biosimilar se hagan referencias cruzadas a los datos clínicos obtenidos a través de la experiencia extendida con el producto de referencia, que se describe en la literatura y en documentos de las autoridades sanitarias públicamente

“ **Los medicamentos biosimilares se desarrollan para equipararse a su producto de referencia en términos de calidad, eficacia y seguridad.** ”

accesibles. En consecuencia, está científicamente justificado que la experiencia clínica obtenida con el producto biosimilar en las indicaciones sometidas a prueba y en los estudios de FC/FD pertinentes pueda ser extrapolada a otras indicaciones para las cuales está aprobado el producto de referencia, siempre que el mecanismo de acción para todas estas indicaciones sea el mismo.

No todos los biofarmacéuticos llegarán necesariamente a estar disponibles como medicamentos biosimilares. El potencial

fabricante también debe tener en cuenta la ciencia y la tecnología, los muy altos costes de desarrollo y producción, y también el tamaño del mercado (la cantidad de pacientes).

#### **ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD PARA LA FABRICACIÓN DE BIOFARMACÉUTICOS**

Tanto los productos de referencia originales como los medicamentos biosimilares se fabrican en condiciones cuidadosamente controladas, para garantizar que los



productos sean producidos de manera homogénea y con la calidad requerida. A estas condiciones controladas se las denomina Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

En la Unión Europea, para determinar si las condiciones de fabricación requeridas están implementadas, la EMA coordina inspecciones de BPF para todos los biofarmacéuticos (originales y medicamentos biosimilares), que llevan a cabo las agencias regulatorias nacionales.

Dado que el desarrollo y fabricación de biosimilares es un campo complejo, requiere de un alto grado de experiencia especializada y el establecimiento de un costoso entorno tecnológico; por lo tanto, también conlleva un considerable grado de riesgo comercial.



“

**Los medicamentos biosimilares se fabrican conforme a la tecnología de última generación más actualizada, lo que garantiza los más altos parámetros de calidad disponibles.**

**Por lo general los medicamentos biosimilares están mejor caracterizados de lo que lo estuvieron sus productos de referencia al momento de su aprobación, 10 o 20 años antes.**

”

# regulación de los medicamentos biosimilares

## DIRECTRICES CIENTÍFICAS

La UE es la primera región del mundo en haber definido un marco legal y normativa para la aprobación de productos biosimilares. El concepto de "medicamento biológico similar" fue introducido en la legislación de la UE en 2003, y posteriormente se desarrolló más con la adopción de la legislación farmacéutica revisada para la UE en 2004<sup>6</sup>.<sup>i</sup>

Ya establecido el marco legal para los biosimilares, la EMA, junto con Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP), el Grupo de Trabajo sobre Biotecnología (BWP) y el Grupo de Trabajo sobre Medicamentos Biosimilares (BMWP), emite directrices específicas para abordar todos los aspectos del desarrollo, la producción, la realización de pruebas y la regulación de los medicamentos biosimilares. Esto se lleva a cabo tras consultar con todos los interesados pertinentes, entre los que se incluyen los organismos regulatorios nacionales, grupos de asesoramiento científico, la industria, médicos y grupos de pacientes.

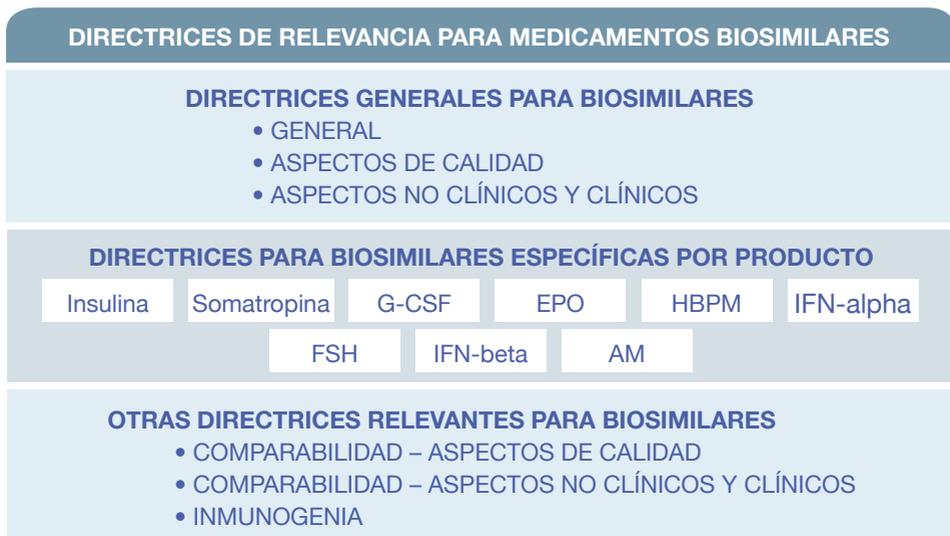
Las directrices iniciales, publicadas en 2005 y 2006, comprenden una directriz primordial y otras directrices más generales

que atañen a la calidad del producto y a aspectos clínicos y no clínicos. También se dispone de directrices específicas por productos que enumeran los requisitos no clínicos y clínicos, y la EMA está en proceso de desarrollar otras directrices adicionales (véase la lista detallada de todas las directrices en el Apéndice al final de este manual). Las directrices existentes también evolucionan con el paso del tiempo, a fin de incorporar los desarrollos científicos y tecnológicos y también la experiencia acumulada con las solicitudes de autorización de comercialización y los medicamentos comercializados.

| Oficinas EMA en Londres



FIGURA 7 > VISTA ESQUEMÁTICA DE LAS DIRECTRICES ACTUALES PARA BIOSIMILARES



## EVALUACIÓN DE LA INMUNOGENIA

Todos los biofarmacéuticos, en contraste con los productos farmacéuticos convencionales, demuestran una mayor capacidad de suscitar una reacción inmunitaria, porque son polipéptidos o proteínas y en consecuencia podrían ser reconocidos como extraños por el sistema inmunológico.

La inmunogenia es la capacidad de una sustancia específica para inducir una **respuesta inmunitaria** no deseada, que es disparada por más de un único factor. La respuesta inmunitaria es compleja, y además de la formación de anticuerpos, otros acontecimientos, como la

activación de células T o la activación de la respuesta inmunitaria innata, podrían contribuir a cualquier posible respuesta adversa. En muchos pacientes, una respuesta inmunitaria no produce ninguna consecuencia clínica. Sin embargo, existe la posibilidad de que reacciones inmunitarias generales pudieran provocar síntomas de alergia o anafilaxis. Además, las respuestas inmunitarias pueden provocar reacciones que provoquen una pérdida de efecto del medicamento o, en muy raras ocasiones, reacciones que causen una exacerbación de la actividad del sistema inmunitario. La inmunogenia puede verse influida por factores relativos al medicamento en sí, entre ellos el proceso de fabricación y la formulación,

y también por factores relacionados con la susceptibilidad individual del paciente, la enfermedad y el método de tratamiento, lo que incluye la condición inmunitaria de los pacientes con cáncer y la vía de administración<sup>7</sup>. Estos factores se evalúan cuidadosamente durante el desarrollo de todos los biofarmacéuticos, incluidos los medicamentos biosimilares. Con frecuencia no es posible predecir acabadamente la inmunogenia de los biofarmacéuticos mediante estudios preclínicos *in vitro* y *ex vivo*, y por lo general se requieren estudios clínicos de inmunogenia antes de la aprobación, y a veces incluso después de ésta.

Una orientación sustancial para la evaluación de la inmunogenia la aporta una directriz compilada específicamente para proteínas terapéuticas derivadas de la biotecnología, que incluye los medicamentos biosimilares. Los requisitos específicos por producto con respecto a la evaluación de la inmunogenia se detallan en las respectivas directrices específicas por producto para medicamentos biosimilares. El mayor tamaño y complejidad, y la naturaleza de la acción de los anticuerpos monoclonales en comparación con los biofarmacéuticos más pequeños (por ejemplo, epoetina), han llevado a la preparación de una directriz que aborda la inmunogenia asociada con este tipo de medicamento (véase la tabla xy en el Apéndice).

Como la inmunogenia específica en un paciente a veces puede emerger únicamente tras una exposición y un uso extendidos, es posible que también

sea necesario realizar más pruebas sistemáticas de inmunogenia con posterioridad a la obtención de la autorización de comercialización. La evaluación de la inmunogenia puede formar parte de los planes de gestión de riesgos (PGR) y las actividades de farmacovigilancia post aprobación.

## OBTENCIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

La solicitud de una autorización de comercialización para cualquier producto derivado de la biotecnología debe enviarse a la Agencia Europea de Medicamentos, y se la evaluará mediante el procedimiento centralizado. Este procedimiento involucra a dos equipos independientes de evaluación de dos estados miembros, más científicos expertos de todos los demás estados miembros que evalúan los datos incluidos en el dossier de registro. Cada experto nacional individual del CHMP recibe el apoyo de expertos nacionales adicionales que también pueden dar opiniones. Las autoridades regulatorias de la UE son conocidas por su formación y antecedentes en la evaluación de biofarmacéuticos, y en consecuencia tienen una vasta experiencia en la evaluación de datos de los ejercicios de comparabilidad.

El dossier de registro para un medicamento biosimilar que debe enviarse a estos expertos contiene un conjunto de datos basados en los requisitos establecidos en las directrices científicas pertinentes. Si estos datos son valorados como satisfactorios en todos los aspectos, el medicamento biosimilar recibirá una autorización de comercialización de la

Comisión Europea. Solamente entonces la compañía podrá comercializar el medicamento en la Unión Europea (y

también en los estados del AEE-AELC Islandia, Liechtenstein y Noruega).

## TABLA 2 > CONJUNTO DE DATOS REQUERIDO PARA UNA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN QUE SE PRESENTARÁ A LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

### DATOS SOBRE CALIDAD

La calidad de los medicamentos biosimilares deberá satisfacer los mismos requisitos y parámetros que el producto de referencia. El dossier de registro incluye todos los datos necesarios para establecer la calidad del producto, entre ellos:

- Definiciones y descripciones del proceso de fabricación y las pruebas y parámetros de control asociados
- Datos sobre la uniformidad de la fabricación (control de calidad del proceso)
- Datos sobre las pruebas analíticas (estructura molecular; potencia y perfil de purezas/impurezas)
- Datos sobre la estabilidad del producto

La mayoría de los datos precedentes se presentarán en forma de ejercicio integral de comparabilidad con el producto de referencia.

### DATOS NO CLÍNICOS

El dossier de registro para los medicamentos biosimilares por lo general incluirá datos comparativos no clínicos.

La cantidad de datos no clínicos requeridos es específica para el producto, y se determinará caso por caso.

Habitualmente se incluyen las siguientes pruebas no clínicas:

- Un estudio toxicológico a dosis repetidas de corto plazo (típicamente 4 semanas)
- Estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos en un modelo adecuado en animales
- Pruebas de tolerancia local

### DATOS CLÍNICOS

El dossier de registro para un medicamento biosimilar por lo general incluirá datos clínicos, que resumen los resultados de los estudios clínicos realizados en pacientes y en voluntarios sanos con el producto biosimilar. Para la mayoría de los medicamentos biosimilares se han llevado a cabo estudios comparativos extendidos, que a menudo han incluido varios cientos de pacientes.

Las compañías que solicitan una autorización de comercialización deben presentar todos los resultados de sus estudios, tanto los positivos como los negativos. Se requieren datos sobre inmunogenia.

### FARMACO-VIGILANCIA

Junto con el dossier de registro deberá presentarse un plan de gestión de riesgos (PGR), que es una descripción detallada del sistema de gestión de riesgos de la compañía. El PGR describe lo que se conoce sobre la seguridad del medicamento, y detalla de qué modo el fabricante seguirá monitorizando y llenará toda brecha potencial o conocida en la información, así como las medidas necesarias para evitar o minimizar todo riesgo potencial del medicamento. El plan de gestión de riesgos incluye también la descripción del sistema de farmacovigilancia de rutina, que requiere la presentación de informes periódicos de seguridad (IPS).

“ **Los medicamentos biosimilares, al igual que todos los biofarmacéuticos en Europa, son sometidos a una rigurosa evaluación regulatoria y científica por parte de los mismos comités científicos de expertos en la Agencia Europea de Medicamentos.** ”

Se pone a disposición del público un resumen de los datos y la evaluación sobre el medicamento, denominado informe público europeo de evaluación (EPAR por sus siglas en inglés). La Agencia Europea de Medicamentos compila el EPAR y lo publica en su sitio web tras la emisión de la autorización de comercialización por parte de la Comisión Europea.

## FARMACOVIGILANCIA

Todas las compañías farmacéuticas europeas tienen la obligación legal de vigilar en forma continua el uso y los efectos de todos sus medicamentos. Deben tener sistemas en funcionamiento para recopilar, detectar, evaluar, entender y comunicar toda **reacción adversa** y cualquier otro problema relacionado con un medicamento. A la ciencia y las actividades de estos procesos se las denomina "Farmacovigilancia".

Como ocurre con cada medicamento nuevo, la compañía debe presentar un plan de gestión de riesgos (GR), que es una descripción detallada del sistema de gestión de riesgos de la compañía. Este PGR debe ser aceptado por la Agencia Europea de Medicamentos, y forma parte integral de

la autorización de comercialización. El PGR describe lo que se conoce sobre la seguridad del medicamento, y detalla de qué modo el fabricante seguirá monitorizando y llenará toda brecha potencial o conocida en la información, así como las medidas necesarias para evitar o minimizar todo riesgo potencial del medicamento. EL PGR se publica en el informe público europeo de evaluación (EPAR) tras la autorización del medicamento, y debe ser actualizado a lo largo de la vida de éste.

Una vez que los medicamentos se empiezan a comercializar, las compañías deben preparar informes regulares para revisar todos los datos de seguridad disponibles. A éstos se los conoce como informes periódicos de seguridad (IPS). El objeto de estos informes es detectar cualquier cambio en el balance de riesgos-beneficios de un medicamento. En ocasiones también se requieren **estudios post autorización de seguridad** (EPAS) adicionales.

Para los informes sobre reacciones adversas (RA) relativos a todos los biofarmacéuticos, la identificación definitiva del medicamento con respecto a su fabricación es de particular importancia. Por ello, la legislación de la UE requiere que en cada informe

de reacción adversa a un medicamento biológico deberá incluirse el nombre del medicamento y el número de lote. Esto permite vincular la sospecha de reacción adversa con el medicamento correcto. La nueva legislación de la UE sobre farmacovigilancia también ha previsto que para todos los medicamentos con un nuevo principio activo y todos los medicamentos biológicos nuevos, incluidos los medicamentos biosimilares, deberá añadirse en la ficha técnica y en el prospecto un símbolo de color negro y una leyenda que invite a notificar todas las reacciones adversas.

La Agencia Europea de Medicamentos también es responsable del desarrollo y el mantenimiento de **EudraVigilance**, que es una red de procesamiento y sistema de gestión de datos para notificar y evaluar las sospechas de reacciones adversas durante la etapa de desarrollo y tras la autorización de comercialización de los medicamentos en el Área Económica Europea (AEE). Dentro de EudraVigilance, se ordenan secuencialmente las reacciones adversas notificadas a la EMA o a las autoridades nacionales competentes (ANC) por las compañías farmacéuticas, por profesionales sanitarios como médicos, farmacéuticos o enfermeros o por pacientes, o que se extraen de la literatura científica a nivel mundial mediante una selección activa y continua.



**Todos los biofarmacéuticos, incluidos los medicamentos biosimilares, siguen las mismas reglas de farmacovigilancia. Además, los informes de reacciones adversas de un medicamento biológico deberán contener el nombre del medicamento y el número de lote.**



## introducción de los medicamentos biosimilares en la práctica clínica

### IDENTIFICACIÓN

Tal como lo exige la legislación para todos los medicamentos en la UE, todo medicamento biosimilar tendrá un nombre de fantasía (marca), o bien el nombre del principio activo junto con el nombre de la compañía. En consecuencia, cada medicamento biosimilar es claramente identificable por su nombre exclusivo, que deberá ser aceptado formalmente por la EMA como parte del proceso de aprobación.

Los dos primeros medicamentos biosimilares aprobados en Europa llevan nombres de fantasía (marca) (Omnitrope® y Valtropin®), y ambos contienen el mismo principio activo, somatropina. Somatropina es el nombre científico del principio activo. El nombre científico por lo general se denomina DCI (denominación común internacional), al cual a veces se lo conoce como nombre genérico. La DCI también es aprobada por la EMA durante la evaluación científica del medicamento biosimilar.

El nombre de un medicamento es muy importante para una identificación clara y una prescripción y una dispensación seguras, y también para vigilar el uso seguro del medicamento durante todo su ciclo de vida.

La nueva legislación de la UE sobre farmacovigilancia incluye también una disposición relativa a la identificación de cualquier producto biológico. La misma estipula que los estados miembros deberán, *a través de los métodos de recopilación de información y, cuando fuera necesario, mediante el seguimiento de los informes de reacciones adversas, garantizar que todo medicamento biológico prescrito, dispensado o vendido en su territorio y que haya sido objeto de un informe de reacción adversa sea identificable.*

Todos los fabricantes de productos farmacéuticos y biofarmacéuticos usan diversas técnicas para poder hacer el seguimiento de sus medicamentos en todo momento. Esto incluye un etiquetado, una numeración de los lotes y un envase exclusivos.

“

**Todos los productos biosimilares son claramente identificables por su nombre exclusivo.**

”



## INTERCAMBIABILIDAD

La intercambiabilidad se refiere a la práctica médica de cambiar un medicamento por otro equivalente, en un entorno clínico dado, a iniciativa o con el consentimiento del prescriptor. Se considera que un medicamento es intercambiable si se lo puede administrar o dispensar en lugar de otro producto clínicamente equivalente. Los datos científicos regulatorios, publicados a través del EPAR (informe público europeo de evaluación), deberán guiar las decisiones de los prescriptores con respecto a la intercambiabilidad.

En el contexto de intercambiabilidad, debe destacarse que si una compañía originadora modifica el proceso de fabricación de un producto existente, se acepta la intercambiabilidad entre los productos pre y post modificación a condición de que la modificación esté respaldada por un conjunto de datos de comparabilidad que revise el producto pre y post modificación. Se debe adoptar el mismo abordaje para los medicamentos biosimilares, sobre la base de los datos de comparabilidad con un producto de referencia.

Es importante reiterar que los medicamentos biosimilares concuerdan con su producto de referencia en términos de calidad, eficacia y seguridad. Por lo general se requiere una demostración de equivalencia terapéutica a fin de adoptar la posología (recomendaciones de administración) del producto de referencia<sup>8</sup>.

Los datos de comparabilidad extendidos, y también los datos post comercialización, demostrarán así que es seguro y eficaz cambiar dosis por dosis, del producto de referencia al medicamento biosimilar.

“

**La intercambiabilidad se refiere a la práctica médica de cambiar un medicamento por otro equivalente, en un entorno clínico dado, a iniciativa o con el consentimiento del prescriptor.**

”



## SUSTITUCIÓN

La sustitución o reemplazabilidad (es decir, la capacidad de sustituir o reemplazar) se refiere a la práctica farmacéutica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable en la farmacia, y sin requerir la consulta con el prescriptor. El término "sustitución automática" se refiere a la práctica por la cual el farmacéutico está obligado a dispensar un medicamento por otro equivalente e intercambiable debido a requisitos nacionales o locales. La sustitución se rige por leyes nacionales, que varían de un país a otro y que pueden considerar factores tanto científicos como de otra índole. En la práctica, la sustitución automática es muy rara para los medicamentos en general, y al momento de redactar en 2010, no tiene lugar para los biofarmacéuticos, incluidos los medicamentos biosimilares en la UE.

“

**La sustitución se refiere a la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable en la farmacia, sin requerir la consulta con el prescriptor.**

**La sustitución automática se refiere a la práctica por la cual el farmacéutico está obligado a dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable debido a requisitos nacionales o locales.**

”



## El panorama futuro y cambiante de los medicamentos biosimilares

### EL MARCO REGULATORIO DE LA UE PARA LOS BIOSIMILARES SE SIGUE AMPLIANDO

En el curso de 2010 se han emitido las siguientes directrices para consulta.

- Directriz sobre medicamentos biológicos similares que contienen hormona foliculo-estimulante recombinante
- Directriz sobre medicamentos biológicos similares que contienen anticuerpos monoclonales
- Directriz sobre medicamentos biológicos similares que contienen interferón beta

“

**Como la biotecnología evoluciona rápidamente y aumenta la experiencia con las solicitudes de medicamentos biosimilares, el marco regulatorio de la UE evoluciona en forma continua.**

”

### ANTICUERPOS MONOCLONALES BIOSIMILARES: LA PRÓXIMA FRONTERA

Los anticuerpos monoclonales (AM) terapéuticos fueron desarrollados por primera vez en las décadas de 1970 y 1980, y actualmente se han convertido en una clase muy importante de biofarmacéuticos. Tienen el potencial de apuntar y curar muchas afecciones, como el cáncer, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y otras graves enfermedades en las que se

piensa que el proceso de la enfermedad es provocado por trastornos inmunitarios. Los anticuerpos monoclonales son proteínas de anticuerpos altamente específicos que se producen a partir de un único clon de células inmunitarias. Esto permite una unión a la diana muy específica, de modo tal que los productos resultantes tienen una diana definida con precisión.

**TABLA 3 > EJEMPLOS DE ANTICUERPOS MONOCLONALES  
ACTUALMENTE AUTORIZADOS**

<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>DCI DEL PRINCIPIO ACTIVO</b>	<b>FUNCIÓN O DIANA</b>	<b>USO CLÍNICO (EJEMPLOS)</b>
Mabthera/Rituxan®	Rituximab	Anti-CD20	Linfoma no Hodgkin de células B Artritis reumatoide
Avastin®	Bevacizumab	Anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	Cáncer colorrectal, cáncer de pulmón
Erbix®	Cetuximab	Anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)	Cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello
Vectibix®	Panitumumab	Anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)	Cáncer colorrectal
Campath®	Alemtuzumab	Anti-CD52	Leucemia linfocítica crónica de células B (LCC-B)
Herceptin®	Trastuzumab	Anti-HER2	Cáncer de mama
Humira®	Adalimumab	Anti-TNF $\alpha$	Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn
Remicade®	Infliximab	Anti-TNF $\alpha$	Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, psoriasis
Simulect®	Basiliximab	Anti-receptor de IL2	Rechazo a trasplante
Zenapax®	Daclizumab	Anti-receptor de IL2	Rechazo a trasplante
Xolair®	Omalizumab	Anti-IgE	Asma
Tysabri®	Natalizumab	Anti- $\alpha$ 4-integrina	Esclerosis múltiple
Lucentis®	Ranibizumab	Anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	Degeneración macular
Synagis®	Palivizumab	Anti-virus sincicial respiratorio	Infección por virus sincicial respiratorio

Para desarrollar una versión biosimilar de un AM terapéutico ya existente, se debe diseñar, verificar, validar y reproducir todas las características estructurales del producto de referencia, incluida la cadena de péptidos, el plegamiento estructural, los perfiles de pureza y el perfil de glicosilación. Para alcanzar estas metas, ya se dispone de un conjunto integral de técnicas analíticas, biológicas y de ingeniería de procesos que permiten la optimización del proceso de fabricación y posteriormente la determinación de la comparabilidad entre el AM biosimilar final y el producto de referencia.

La experiencia y el conocimiento actual en los organismos regulatorios de la UE y la Agencia Europea de Medicamentos para una sólida evaluación científica se basa en la experiencia obtenida a partir de las revisiones de muchos productos originales con AM, lo que incluye las evaluaciones realizadas a los muchos cambios en la fabricación de estos productos, que han tenido lugar a lo largo de muchos años, y también las evaluaciones de numerosas solicitudes para biosimilares. Para el desarrollo de AM biosimilares son de aplicación las directrices globales existentes de la UE para medicamentos biosimilares. Además, se están desarrollando directrices específicas para anticuerpos monoclonales biosimilares.

## MARCOS REGULATORIOS PARA BIOSIMILARES FUERA DE LA UE

Debido a sus elevados parámetros de calidad, eficacia y seguridad, el marco

regulatorio de la UE proporciona un excelente modelo para países en todo el mundo. El marco legal de la UE ofrece la ventaja clave de separar todo litigio de patentes de los procesos regulatorios de aprobación. Al hacer esto, permite un acceso oportuno a medicamentos biosimilares con un precio competitivo.

Este marco regulatorio de la UE ya ha inspirado a muchos países alrededor del mundo, y lo sigue haciendo. En Australia, el marco regulatorio de la UE para los medicamentos biosimilares fue adoptado efectivamente en 2006. En marzo de 2009, Japón emitió un conjunto similar de directrices para biosimilares que dan instrucciones claras sobre los requisitos para el desarrollo y registro de este grupo de medicamentos. En marzo de 2010, en Canadá se concluyó y emitió la guía para biosimilares, habiéndose ya aprobado allí el primer medicamento biosimilar en 2009, utilizando los borradores previos de las directrices. En Estados Unidos, la Ley de Innovación y Competencia de Precios para Medicamentos Biológicos (Ley BPCI por sus siglas en inglés) fue adoptada en 2009. Esta ley establece una vía abreviada para la aprobación de productos biológicos que han demostrado ser "altamente similares" (biosimilares) o "intercambiables" con un producto biológico autorizado por la FDA. Esta vía para la aprobación de biosimilares ha sido incorporada en la ley de atención médica estadounidense de marzo de 2010, es decir, la Ley de Protección a los Pacientes y Atención Asequible (PPACA por sus siglas en inglés).

““

**Es necesario llegar a un acuerdo sobre los criterios y las directrices para medicamentos biosimilares en todo el mundo en interés de la salud pública y una mejor disponibilidad de medicamentos de alta calidad.**

””

### DIRECTRIZ DE LA OMS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó las directrices finales sobre la evaluación de productos bioterapéuticos similares (PBS) en abril de 2010<sup>9</sup>. Los principios científicos básicos subyacentes en la guía de la OMS son los mismos que los de las directrices de la UE. La intención de este documento es proporcionar un conjunto de principios aceptables a nivel global para vías abreviadas para la obtención de autorizaciones para medicamentos biosimilares con calidad,

eficacia y seguridad aseguradas. Esta directriz está disponible para su adopción, ya fuere en todo o en parte, por los reguladores nacionales de medicamentos en todo el mundo, o para que se la utilice como base para establecer los marcos regulatorios nacionales. Se espera que el establecimiento de un marco mundial para los medicamentos biosimilares contribuya enormemente a la salud pública y al acceso de los pacientes a los medicamentos.

““

**Los principios científicos básicos subyacentes en la guía de la OMS son los mismos que los de las directrices de la UE.**

””

## Información adicional

En los siguientes enlaces puede encontrarse alguna información sobre los temas que se resumen en esta breve guía:

**TABLA 4 > ENLACES ÚTILES**

Agencia Europea de Medicamentos (EMA)	<a href="http://www.ema.europa.eu/">http://www.ema.europa.eu/</a>
Organización Mundial de la Salud (OMS)	<a href="http://www.who.int/en">http://www.who.int/en</a>
Comisión Europea, Dirección General de Empresa e Industria	<a href="http://ec.europa.eu/enterprise/index_en.htm">http://ec.europa.eu/enterprise/index_en.htm</a>
Comisión Europea, Dirección General de Sanidad y Consumidores	<a href="http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/index_en.htm">http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/index_en.htm</a>
Asociación Europea de Medicamentos Genéricos (EGA)	<a href="http://www.egagenerics.com/">http://www.egagenerics.com/</a>



## colaboradores

Este manual ha sido encargado y financiado por las siguientes compañías integrantes del EBG, el Grupo Europeo de Biofarmacéuticos, que es un grupo sectorial de la Asociación Europea de Medicamentos Genéricos (EGA):

- BioGenerix AG [www.biogenerix.com/](http://www.biogenerix.com/)
- Gedeon Richter Plc. [www.richter.hu/EN](http://www.richter.hu/EN)
- Hospira Inc. [www.hospira.com/](http://www.hospira.com/)
- Mylan Inc. [www.mylan.com/](http://www.mylan.com/)
- Sandoz International GmbH [www.sandoz.com/](http://www.sandoz.com/)
- STADA Arzneimittel AG [www.stada.de/](http://www.stada.de/)
- Teva Pharmaceuticals Europe B.V. [www.tevapharm.com/](http://www.tevapharm.com/)

Presidente del Comité Editorial del Manual:

Dr. Sandy Eisen (Teva Pharmaceuticals Europe B.V.)

Representantes empresarios de EGA-EBG en el Comité Editorial del Manual:

Dr. Ildiko Aradi (Gedeon Richter Plc.), Paul Greenland y Rodeina Challand (Hospira Inc.), Dr. Sandy Eisen y Bram van Dijck (Teva Pharmaceuticals Europe B.V), Dr. Erich Kohler (BioGenerix AG), Dr. Dieter Moecke (STADA Arzneimittel AG), Dr. Rasmus Rojkjaer (Mylan Inc.), e Ingrid Schwarzenberger (Sandoz GmbH).

Colaboradora y coordinadora de EGA-EBG:

Suzette Kox, Directora Senior de Asuntos Científicos, EGA, Bruselas, Bélgica

### AVISO LEGAL:

La información de este manual contiene las opiniones de las compañías integrantes de EGA-EBG enumeradas precedentemente, y no deberán interpretarse ni citarse como realizadas en nombre o como reflejo de la posición de la Agencia Europea de Medicamentos ni de ninguna otra agencia regulatoria, ni sus comités o grupos de trabajo.

## **Anafilaxis**

→ Reacción alérgica aguda y severa en seres humanos.

## **Anemia**

→ Bajo recuento de glóbulos rojos.

## **Anticuerpos monoclonales**

→ Anticuerpos monoespecíficos producidos por un único clon de células inmunitarias. Actualmente son una herramienta importante en medicina y biología molecular, y la base de muchos biofarmacéuticos.

## **Biofarmacéuticos**

→ Medicamentos que se fabrican mediante o a partir de organismos vivos, utilizando biotecnología.

## **Biosimilitud**

→ Propiedad de un medicamento para mostrar similitud y falta de diferencias significativas en términos de calidad, eficacia y seguridad con respecto a un medicamento biológico de referencia con el cual se lo compara.

## **Biotecnología**

→ Tecnología que manipula organismos vivos a fin de producir una determinada proteína específica, incluidos hormonas o anticuerpos monoclonales.

## **Caracterización**

→ Pruebas para determinar las propiedades de una molécula o principio activo, por ejemplo peso/tamaño molecular, estructura química, pureza. A estas pruebas se las denomina también caracterización fisicoquímica.

## **Caracterización fisicoquímica**

→ Pruebas para determinar las propiedades de una molécula o principio activo, por ejemplo peso/tamaño molecular, estructura química, pureza.

## **Compañía originadora**

→ La primera compañía en desarrollar y producir un medicamento específico (biofarmacéutico o farmacéutico).

## **Comparabilidad**

→ Evaluación científica de la comparación entre dos medicamentos para determinar la equivalencia y cualquier diferencia detectable a nivel de calidad, eficacia y seguridad.

## **Cultivo celular**

→ Proceso por el cual se pueden cultivar células fuera del organismo en condiciones controladas.

## **DCI (Denominación común internacional)**

→ Nombre científico o genérico de un principio activo. Las DCI para los

principios activos nuevos son asignadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra. La DCI es un nombre exclusivo y universalmente accesible. Para los medicamentos genéricos y biosimilares con referencias cruzadas a medicamentos originales, es la autoridad regulatoria la que decide si la DCI del principio activo, tal como se la ha presentado para el medicamento genérico o biosimilar, es científicamente aceptable.

### **Enfermedad de Gaucher**

→ Trastorno hereditario raro del metabolismo; las personas que sufren esta enfermedad carecen de una cantidad suficiente de una enzima específica llamada glucocerebrosidasa, y pueden ser tratadas con terapia de sustitución enzimática.

### **Estudio o ensayo clínico**

→ Estudio cuyo objetivo es determinar la forma en que un medicamento es procesado por los seres humanos y cómo los afecta. Los estudios o ensayos clínicos se llevan a cabo en voluntarios sanos o en pacientes. Los estudios clínicos pivotaes que involucran a un mayor grupo de pacientes proporcionan evidencia con respecto a si el medicamento puede considerarse seguro y efectivo en un entorno clínico real.

#### **• Estudio o ensayo clínico de fase I**

→ Estudio cuyos objetivos son determinar el modo en que un medicamento es procesado o afecta

a los seres humanos, y ayudar a predecir el rango de la dosis inicial para el medicamento. Si bien estos estudios a menudo se llevan a cabo en voluntarios sanos, en ciertas situaciones son posibles los estudios de fase I en pacientes.

#### **• Estudio o ensayo clínico de fase II:**

→ Estudio cuyos objetivos son probar el concepto de eficacia de un medicamento y recopilar datos para establecer la dosis correcta de dicho medicamento. Los estudios de fase II no son un requisito formal para el desarrollo de los medicamentos biosimilares, ya que la eficacia y la dosis ya han sido establecidas para el producto de referencia.

#### **• Estudio o ensayo clínico de fase III**

→ Estudio que involucra a un mayor grupo de pacientes, cuyo objetivo es proporcionar evidencia definitiva con respecto a si el medicamento puede considerarse seguro y efectivo en un entorno clínico real.

### **Estudio post autorización de seguridad**

→ Todo estudio con un medicamento autorizado realizado con el objetivo de identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo de seguridad, de confirmar el perfil de seguridad del medicamento o de medir la efectividad de las medidas de gestión de riesgos.

### **EudraVigilance**

→ Red de procesamiento de datos y sistema de gestión para la notificación y la evaluación de sospechas de reacciones adversas durante el desarrollo y tras la autorización de comercialización de los medicamentos en el Área Económica Europea (AEE).

### **Farmacovigilancia**

→ La ciencia y las actividades relativas a la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de cualquier reacción adversa a los medicamentos colocados en el mercado.

### **Fermentación**

→ Reacciones químicas inducidas por organismos vivos (o enzimas derivadas de organismos vivos) para producir la materia prima para productos farmacéuticos.

### **Formulación**

→ La fórmula y presentación de un medicamento.

### **Glicosilación**

→ El tipo y la longitud de cualquier grupo de azúcares o carbohidratos unidos a una molécula dada.

### **Identificación**

→ Acción de designar o identificar algo

### **In vitro**

→ Proceso biológico o químico que se hace en un tubo de ensayo ("in vitro" es una expresión latina que significa "en vidrio"), en vez de en sistemas vivos

### **Inmunogenia**

→ Capacidad de una sustancia específica de inducir la producción de anticuerpos en el organismo humano. La respuesta biológica a dicha sustancia se denomina respuesta o reacción inmunitaria.

### **Intercambiabilidad**

→ Se refiere a la práctica médica o farmacéutica de cambiar un medicamento por otro equivalente, en un entorno clínico dado. Se considera que un medicamento es intercambiable si se lo puede administrar o dispensar en lugar de otro producto clínicamente equivalente.

### **Medicamento biosimilar**

→ Medicamento aprobado por las autoridades regulatorias como similar en términos de calidad, eficacia y seguridad con respecto a un medicamento biológico de referencia con el cual se lo ha comparado.

### **Medicamento de referencia original**

→ Medicamento desarrollado y producido por una compañía originadora, y que ha sido aprobado por las autoridades regulatorias nacionales o la Comisión Europea sobre la base de un dossier de registro completo.

### **Medicamento genérico**

→ Medicamento que tiene la misma composición en principio(s) activo(s) y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia original, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia original (es decir, el mismo comportamiento en el organismo) ha sido demostrada mediante los estudios de bioequivalencia apropiados.

### **Molécula**

→ Compuesto formado por átomos con una disposición fija y específica, que se mantiene unido mediante enlaces químicos fuertes.

### **Patente**

→ Conjunto de derechos exclusivos otorgados a una compañía durante un plazo determinado a cambio de la divulgación de su invento.

### **Plan de Gestión de Riesgos**

→ Descripción detallada del sistema de gestión de riesgos, que es un conjunto de actividades de farmacovigilancia e intervenciones diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos de un medicamento, incluyendo la evaluación de la efectividad de dichas intervenciones.

### **Polipéptidos**

→ Moléculas constituidas por cadenas de aminoácidos, que pueden ser farmacológicamente activas en el organismo humano. Contienen

menor cantidad de aminoácidos, y en consecuencia tienen un menor peso molecular que las proteínas.

### **Principio activo**

→ Molécula o sustancia activa que se incorpora a un medicamento activo y le aporta a dicho medicamento propiedades para el tratamiento o la prevención de una o varias enfermedades específicas  
Productos farmacéuticos: Medicamentos químicos convencionales o tradicionales.

### **Proteínas**

→ Grandes moléculas compuestas por aminoácidos dispuestos en cadenas; por ejemplo, la eritropoyetina es una proteína.

### **Pruebas o estudios farmacocinéticos**

→ Estudios para determinar el modo en que los medicamentos son absorbidos, distribuidos, metabolizados y eliminados por el organismo.

### **Pruebas o estudios farmacodinámicos**

→ Estudio de las acciones y los efectos de un medicamento sobre un organismo vivo durante un periodo determinado.

### **Purificación**

→ Procesos utilizados para extraer las impurezas (materiales extraños o indeseables) de un medicamento  
Reacción adversa: Respuesta nociva y no deseada a un medicamento  
Recolección: Separación de la materia prima biológica del cultivo celular.

### **Respuesta/reacción inmunitaria**

→ Producción de anticuerpos por parte del organismo humano en reacción, por ejemplo, a virus y sustancias que se reconocen como extrañas y potencialmente nocivas

Sustitución/Reemplazabilidad (es decir, la capacidad de sustituir o reemplazar), se refiere a la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable en la farmacia, y sin requerir la consulta con el prescriptor. El término "sustitución automática" se refiere a la práctica por la cual el farmacéutico está obligado a dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable debido a requisitos nacionales o locales.



## acrónimos y abreviaturas

<b>AEE</b>	Área Económica Europea
<b>AELC</b>	Asociación Europea de Libre Comercio
<b>AM</b>	Anticuerpo monoclonal
<b>ANC</b>	Autoridad nacional competente
<b>BPCI (Ley)</b>	Ley de innovación y competencia de precios para medicamentos biológicos
<b>BMWP</b>	Grupo de trabajo sobre medicamentos biológicos similares (EMA)
<b>BPF</b>	Buenas prácticas de fabricación
<b>BWP</b>	Grupo de trabajo sobre biotecnología (EMA)
<b>CE</b>	Comisión Europea
<b>CHMP</b>	Comité de Medicamentos para Uso Humano (EMA)
<b>DCI</b>	Denominación común internacional
<b>EGA</b>	Asociación Europea de Medicamentos Genéricos
<b>EMA</b>	Agencia Europea de Medicamentos
<b>EPAR</b>	Informe público europeo de evaluación
<b>EPAS</b>	Estudios post autorización de seguridad
<b>EPO</b>	Eritropoyetina
<b>FC</b>	Farmacocinética
<b>FD</b>	Farmacodinámica
<b>FSH</b>	Hormona folículo-estimulante
<b>G-CSF</b>	Factor estimulante de colonias de granulocitos
<b>HBPM</b>	Heparina de bajo peso molecular
<b>IPS</b>	Informes periódicos de seguridad
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PGR</b>	Plan de Gestión de Riesgos
<b>PIB</b>	Producto Interno Bruto
<b>PPACA</b>	Ley de protección a los pacientes y atención asequible
<b>UE</b>	Unión Europea

## referencias

- 1 Alan Sheppard, IMS: Presentación en el Simposio de EGA sobre medicamentos biosimilares 2008: Productos farmacéuticos biológicos/biotecnológicos y biosimilares.
- 2 Scrip-World Pharmaceutical News-17 de septiembre de 2007 (Ref. S00970766).
- 3 Comisión Europea: EPC-SPC interino, Informe conjunto sobre pensiones, Bruselas 21/4/2010, número de resguardo ARES (2010)221924.
- 4 Estimación de EGA sobre datos de IMS.
- 5 EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005: Directriz sobre medicamentos biológicos similares con proteínas derivadas mediante biotecnología como principio activo: aspectos no clínicos y clínicos: cita "En ciertos casos puede ser posible extrapolar la similitud terapéutica exhibida en una indicación para otras indicaciones del medicamento de referencia. La justificación dependerá de, por ejemplo, la experiencia clínica, los datos de la literatura disponible, si los mismos mecanismos de acción o los mismos receptores están involucrados en todas las indicaciones".
- 6 Directiva Europea 2001/83/CE, modificada por la Directiva 2003/63/CE y la Directiva 2004/27/CE.
- 7 Informe de la Consulta informal sobre evaluación regulatoria de medicamentos biológicos terapéuticos de la OMS (19-20 de abril, 2007). El informe contiene las opiniones colectivas de un grupo internacional de expertos, y no necesariamente representa las decisiones o la política establecida de la Organización Mundial de la Salud.
- 8 Informe de la Consulta Informal de la OMS sobre la Evaluación Reguladora de los Productos Bioterapéuticos (19-20 abril 2007). El informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de expertos, y no refleja necesariamente ni los criterios ni la política de la Organización Mundial de la Salud.
- 9 La Directriz sobre Productos Bioterapéuticos Similares de la OMS fue adoptada por la 60ma reunión del Comité de Expertos sobre Estandarización Biológica de la OMS, 19-23 de octubre de 2009, y publicada en la Serie de Informes Técnicos de la OMS.

# apéndice

## DIRECTRICES EUROPEAS DE RELEVANCIA PARA MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

### DIRECTRICES GLOBALES PARA BIOSIMILARES

TEMA	NÚMERO DE REFERENCIA	FECHA DE PUBLICACIÓN (FD) FECHA DE VIGENCIA (FV)
Medicamentos biológicos similares con proteínas derivadas de la biotecnología como principio activo: Aspectos no clínicos y clínicos	Directriz adoptada CHMP/42832/05	FP: Feb 2006 FV: Jun 2006
Medicamentos biológicos similares con proteínas derivadas de la biotecnología como principio activo: Aspectos de calidad	Directriz adoptada CHMP/49348/05	FP: Feb 2006 FV: Jun 2006
Medicamento biológico similar	Directriz adoptada CHMP/437/04	FP: Sep 2005 FV: Oct 2005

Fuente: Sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos

## DIRECTRICES PARA BIOSIMILARES ESPECÍFICAS POR PRODUCTO

TEMA	NÚMERO DE REFERENCIA	FECHA DE PUBLICACIÓN (FD) FECHA DE VIGENCIA (FV)
Medicamentos biológicos similares con hormona foliculo-estimulante recombinante	Documento conceptual EMA/CHMP/ BMWP/94899/2010	Emitido para consultas Mar 2010
Medicamentos biológicos similares con interferón beta recombinante	Documento conceptual CHMP/ BMWP/86572/10	Emitido para consultas Mar 2010
Medicamentos biológicos similares con anticuerpos monoclonales	Borrador de directriz EMA/CHMP/ BMWP/403543/2010	Emitido para consultas Nov 2010
Medicamentos biológicos similares con eritropoyetinas recombinantes	Directriz adoptada EMA/CHMP/ BMWP/301636/08	FP: Abr 2010 FV: 30 Sep 2010
Anexo a la Directriz sobre medicamentos biológicos similares con proteínas derivadas de la biotecnología como principio activo: Aspectos no clínicos y clínicos – Guía sobre medicamentos similares con eritropoyetinas recombinantes (Reemplazado por EMA/CHMP/ BMWP/301636/08)	Directriz adoptada CHMP/94526/05	FP: Mar 2006 FV: Jul 2006

Medicamentos biológicos similares con heparinas de bajo peso molecular	Directriz adoptada CHMP/ BMWP/118264/07	FP: Abr 2009 FV: Oct 2009
Desarrollo no clínico y clínico de medicamentos similares con interferón alfa recombinante	Directriz adoptada CHMP/ BMWP/102046/06	FP: Jun 2009 FV: Abr 2009
Anexo a la Directriz sobre medicamentos biológicos similares con proteínas derivadas de la biotecnología como principio activo: Aspectos no clínicos y clínicos - Guía sobre medicamentos similares con factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante	Directriz adoptada CHMP/31329/05	FP: Feb 2006 FV: Jun 2006
Anexo a la Directriz sobre medicamentos biológicos similares con proteínas derivadas de la biotecnología como principio activo: Aspectos no clínicos y clínicos - Guía sobre medicamentos similares con somatropina	Directriz adoptada CHMP/94528/05	FP: Feb 2006 FV: Jun 2006
Anexo a la Directriz sobre medicamentos biológicos similares con proteínas derivadas de la biotecnología como principio activo: Aspectos no clínicos y clínicos - Guía sobre medicamentos similares con insulina humana recombinante	Directriz adoptada CHMP/32775/05	FP: Feb 2006 FV: Jun 2006

Fuente: Sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos (actualización 2011)

Para actualizaciones y revisiones, ver directrices científicas sobre medicamentos biosimilares en la página sobre medicamentos biosimilares de la EMA

## OTRAS DIRECTRICES PERTINENTES PARA MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

TEMA	NÚMERO DE REFERENCIA	FECHA DE PUBLICACIÓN (FD) FECHA DE VIGENCIA (FV)
Evaluación de la inmunogenicidad de anticuerpos monoclonales previstos para el uso clínico in vivo	Borrador de directriz EMA/CHMP/ BMWP/86289/2010	Emitido para consultas Nov 2010
Comparabilidad de medicamentos derivados mediante biotecnología tras una modificación en el proceso de fabricación – Aspectos no clínicos y clínicos	Directriz adoptada CHMP/ BMWP/101695/06	FP: Jul 2007 FV: Nov 2007
Evaluación de la inmunogenicidad de proteínas terapéuticas derivadas mediante biotecnología	Directriz adoptada CHMP/ BMWP/14327/06	FP: Ene 2008 FV: Abr 2008
Comparabilidad de medicamentos con proteínas derivadas mediante biotecnología como principio activo – Aspectos de calidad (Reemplazada por ICH Q5E - CPMP/ICH/5721/03)	Directriz adoptada CPMP/ BWP/3207/00 Rev. 1, CPMP/ ICH/5721/03	PFP: Dic 2003 FV: Dic 2003
Comparabilidad de medicamentos con proteínas derivadas mediante biotecnología como principio activo – Aspectos no clínicos y clínicos (Reemplazada por CHMP/BMWP/101695/06)	Directriz adoptada CPMP/3097/02	FP: Dic 2003 FV: Jun 2004
Desarrollo de una directriz del CPMP sobre comparabilidad de productos derivados mediante biotecnología	Documento conceptual CPMP/ BWP/1113/98	FP: Jun 1998 FV: -

Fuente: Sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos (actualización 2011)

Para actualizaciones y revisiones, ver directrices científicas sobre medicamentos biosimilares en la página sobre medicamentos biosimilares de la EMA

---

SAGE es una editorial líder a nivel internacional de revistas, libros y medios electrónicos para los mercados académicos, educativos y profesionales.

Desde 1965, SAGE ha ayudado a informar y formar a una comunidad global de investigadores, profesionales, especialistas y estudiantes sobre una amplia gama de temas, abarcando los negocios, humanidades, ciencias sociales, ciencias, tecnología y medicina. SAGE, una empresa independiente, tiene oficinas en Los Angeles, Londres, Nuevo Delhi, Singapur y Washington DC.

→ [www.sagepublications.com](http://www.sagepublications.com)





## **Fotos**

Front cover: scientists courtesy of Gedeon Richter Plc., page 3: DNA © Fotolia, syringes courtesy of Teva Pharmaceuticals Europe B.V., patient and doctor © Fotolia, page 6: family © Fotolia, page 7: test tubes © Fotolia, page 8: test tubes © Fotolia, page 10: children © Fotolia, page 11: family © Fotolia, page 13: meeting © Fotolia, page 14: factory courtesy of Sandoz GmbH, page 18: factory courtesy of Sandoz GmbH, page 22: test tubes courtesy of Gedeon Richter Plc., page 24: factory courtesy of Sandoz GmbH, page 25: factory courtesy of Gedeon Richter Plc., page 26: EMA building in London © EMA, page 31: meeting © Fotolia, page 32: patient and doctor © Fotolia, page 33: pharmacist © Fotolia, page 34: syringes courtesy of Teva Pharmaceuticals Europe B.V, page 35: factory courtesy of Sandoz GmbH, page 39: EMA building in London © EMA, page 45: test tubes courtesy of Gedeon Richter Plc., back cover: DNA © Fotolia, syringes courtesy of Teva Pharmaceuticals Europe B.V., patient and doctor © Fotolia.

## **Diseño gráfico**

Traits - [info@traits.be](mailto:info@traits.be) - [www.traits.be](http://www.traits.be)