



### Introducción

Los próximos vencimientos de patentes de medicamentos biológicos innovadores, la mayor inversión en la industria de la biotecnología y la necesidad de los sistemas de salud y gobiernos en reducir costos han promovido el interés en la producción e ingreso al mercado de medicamentos biológicos similares, también conocidos como biosimilares.

Se ha cuestionado si los biosimilares conferirán idénticas funciones biológicas, eficacia y toxicidad que el medicamento biológico de referencia a corto y largo plazo (en particular, debido a la complejidad en la manufactura de copias de estas moléculas).

### Medicamentos Biológicos (Productos Bioterapéuticos)

Los productos biológicos son predominantemente grandes proteínas recombinantes producidas o aisladas a partir de sistemas vivos. En un sentido más amplio, los medicamentos biológicos han sido definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como: "medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos vivos, cuyo proceso de manufactura incluye uno de los siguientes elementos: crecimiento de microorganismos, cepas en diferentes tipos de sustrato, uso de células eucariotas, sustancias biológicas extraídas de tejidos, incluyendo tejidos humanos, animales o de plantas, y también productos obtenidos a través de ADN recombinante o tecnología de hibridoma, y la propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros".

Dentro de los productos biológicos se incluyen vacunas, alérgenos, antígenos, hormonas, citoquinas, enzimas, derivados de sangre y plasma humanos, suero inmunológico, inmunoglobulinas monoclonales, anticuerpos, productos de fermentación y reactivos utilizados para diagnóstico *in vitro*. Si bien representan una gran diversidad de productos, tienen 2 denominadores comunes: origen biológico y complejidad estructural. Debido a esto, su proceso de producción resulta mucho más complejo, con generación de impurezas, sustancias relacionadas a la droga y cambios posteriores a la traducción (glucosilación, metilación, oxidación, etc.)

Esta guía hace referencia a productos biológicos (anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión) para el tratamiento de las enfermedades reumáticas.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	27/05	11/06

Existen importantes conceptos que comprender que es un biosimilar:

- **Medicamentos genéricos:** estos productos de estructura simple son una copia química exacta de la molécula original, por lo cual se consideran IDÉNTICAS a la droga original, desde el punto de vista de su estructura y perfil terapéutico. Para su comparación con las drogas de referencia, resultan suficientes los métodos fisicoquímicos y los ensayos de bioequivalencia.
- **Biológico de segunda generación o producto bioterapéutico mejorado:** son moléculas con una estructura química diferente de los medicamentos biológicos de referencia, modificados para mejorar los atributos funcionales conservando el mecanismo de acción. Los bio-mejorados son proteínas recombinantes que se encuentran dentro de la misma clase que un producto biofarmacéutico, pero que han sido mejorados con respecto al original. En el caso de los anticuerpos, los bio-mejorados actúan sobre el mismo epítipo que el anticuerpo comercializado, pero han sido diseñados para tener mejores propiedades. Estos productos biofarmacéuticos no son considerados biosimilares.
- **Pseudo-biosimilar o intención de copia de una droga biológica:** son productos biológicos con estructura similar a un medicamento biológico de referencia, pero que NO HAN REALIZADO O APROBADO LOS EJERCICIOS COMPARATIVOS RIGUROSOS, POR LO TANTO NO PUEDEN SER CONSIDERADOS BIOSIMILARES.
- **Medicamento biológico o producto bioterapéutico de referencia:** es aquel que se emplea como el comparador para estudios de comparación directa (cabeza-a-cabeza) con el biosimilar, con el fin de mostrar similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia. Únicamente un producto original que haya sido aprobado con base en un *dossier* completo de registro puede ser considerado medicamento biológico de referencia.
- **Ejercicio de comparación:** es la comparación entre un producto que se postula como biosimilar de otro producto bioterapéutico de referencia, con el objetivo de establecer similitud en calidad, seguridad y eficacia.

### **Medicamento Biológico Similar, Producto Bioterapéutico Similar o Biosimilar**

Un biosimilar ha sido definido por la OMS y la Unión Europea como “un producto bioterapéutico el cual es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia ya comercializado” La FDA lo define como “un producto biológico que es altamente similar a un producto bioterapéutico de referencia, a pesar de pequeñas diferencias en componentes clínicamente inactivos, y que no muestra diferencias clínicamente relevantes en términos de seguridad, pureza y potencia”.



En términos prácticos un biosimilar es un agente biológico que ha demostrado ser similar o COMPARABLE a la medicación original en términos de eficacia, seguridad y calidad del producto. Esta similitud se demuestra por medio de EJERCICIOS COMPARATIVOS RIGUROSOS. Un biosimilar NUNCA PUEDE SER IDÉNTICO a la medicación biológica original, PERO SÍ PUEDE SER CONSIDERADO SIMILAR LUEGO DE HABER CUMPLIDO CON LOS CITADOS EJERCICIOS DE COMPARACION RIGUROSA.

Aquellas drogas biológicas que posean estructura similar a una droga de referencia, pero que no hayan completado los ejercicios comparativos requeridos, no gozan de los beneficios regulatorios aplicables a los biosimilares (eliminación o salto de diferentes pasos en el desarrollo del producto), por lo que deben cumplir todos los requisitos correspondientes a una droga biológica de referencia u original para su aprobación.

¿Por qué son importantes los ejercicios de comparación para la aprobación de un fármaco biosimilar? Los cambios sutiles en la conformación de proteínas pueden dar lugar a alteración de la función, insolubilidad o inmunogenicidad, lo cual puede potencialmente afectar el perfil de seguridad y eficacia de la droga. Estas diferencias son inherentes a todos los fármacos biológicos. Incluso entre diferentes lotes de una misma droga de referencia, que es producida por la empresa farmacéutica que desarrolló la molécula, puede haber diferencias conocidas como microheterogenicidad. Estas variaciones ocurren incluso con pleno conocimiento del proceso de fabricación original, a diferencia del desarrollo de un biosimilar en el cual los datos propios de la fabricación están disponibles. Es por esto, que resulta de suma importancia un ejercicio de comparación riguroso, cuyo objetivo es no sólo detectar la presencia de diferencias entre la droga de referencia y el biosimilar, sino evaluar si dichas diferencias son clínicamente relevantes.

El ejercicio de comparación se comprende de diferentes niveles:

1. **CALIDAD** (caracterización de la estructura primaria y de orden superior de las proteínas; caracterización de la actividad biológica, propiedades inmunológicas y perfil de impurezas)
2. **EVALUACIÓN NO CLÍNICA**: hace referencia al análisis tóxico y farmacológico del biosimilar.
3. **EVALUACIÓN CLÍNICA**: comprende los estudios farmacocinéticos (para las rutas de administración y las dosis terapéuticas recomendadas para el medicamento biológico de referencia). Los ensayos clínicos deben estar dirigidos a la evaluación de seguridad, eficacia e inmunogenicidad del biosimilar con la droga de referencia. Estos estudios deberán ser controlados, aleatorizados, en una población representativa y con adecuado poder para detectar diferencias dentro de márgenes preestablecidos (preferiblemente ensayos a doble ciego o al menos con cegamiento del observador).

Estos protocolos tienen como objetivo la similitud o equivalencia entre la droga de referencia y el biosimilar, lo cual no sólo se traduce en no inferioridad, sino que también en no superioridad.

Aún habiéndose demostrado eficacia y seguridad de un biosimilar, la inmunogenicidad puede ser distinta a la del producto bioterapéutico de referencia. Las consecuencias de la inmunogenicidad podrían incluir efectos adversos o el desarrollo de anticuerpos anti-medicamento que afectarían la eficacia. El periodo de observación requerido para el estudio de la inmunogenicidad depende de la duración de la terapia y el tiempo esperado para la generación de anticuerpos anti-medicamento. En el caso de administración crónica, un año de seguimiento es apropiado antes de la autorización, con un adecuado plan de seguimiento posterior a la comercialización.

Las exigencias y la rigurosidad de los requerimientos en cada nivel dependen de la regulación específica de cada jurisdicción. Sin embargo, algunos aspectos de la evaluación de calidad y la evaluación no clínica responden a estándares universales que deberían ser considerados dentro de las regulaciones y requisitos en todas las jurisdicciones (Tabla 1).

**Tabla I. [A] Principales características que deben cumplirse para la aprobación de un biosimilar en Argentina, Estados Unidos y la Unión Europea.**

Características	ANMAT	FDA	EMA
Secuencia de aminoácidos	Cambio en una aminoácido resulta en la negativa de biosimilitud		
Potencia	Debe coincidir con el producto de referencia		
Vía de administración	Debe ser el mismo que el producto de referencia, aunque el dispositivo de administración puede ser diferente		
Estructuras de orden superior, modificaciones posteriores a la traducción u otras variaciones	Debe ser lo más parecido posible al producto de referencia, con análisis adecuados para demostrar que las diferencias no hacen impacto sobre la eficacia clínica, la seguridad o la inmunogenicidad		

**Tabla I. [B] Principales estudios clínicos que deben cumplirse para la aprobación de un biosimilar en Argentina, Estados Unidos y la Unión Europea.**

Parámetros clínicos	ANMAT	FDA	EMA
Estudios farmacocinéticos (FC)	Estudios comparativos en humanos	Estudios comparativos en humanos	Estudios comparativos en humanos de dosis única
Estudios farmacodinámicos (FD)	Estudios de fase II donde se demuestre la actividad terapéutica	Estudios comparativos en humanos cuando puedan realizarse mediciones clínicamente relevantes	Combinado con estudios FC cuando un punto final FD esté disponible.
Eficacia	Estudios de fase III (ensayos clínicos controlados) en un número de pacientes significativo	Al menos un ensayo clínico de equivalencia* con adecuado poder	Estudios FD comparativos de dosis altamente sensibles, de lo contrario al menos un ensayo clínico de equivalencia con adecuado poder
Seguridad	Estudios de Fase III y plan de vigilancia post comercialización	Al menos un ensayo clínico de equivalencia con adecuado poder	Al menos un ensayo clínico de equivalencia con adecuado poder
Inmunogenicidad	Estudios preclínicos de toxicidad, antigenicidad e inmunotoxicidad	Al menos dos ensayos clínicos comparativos uno previo y otro posterior a la comercialización	Debe ser evaluada durante el estudio de seguridad

*\*El agente biológico es considerado similar o comparable en eficacia a la droga de referencia ("no inferior" y "No superior") cuando su eficacia se encuentra dentro del intervalo de confianza de 95% de los márgenes predefinidos)*  
ANMAT, Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y tecnología médica; Agencia EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; NE, no especificado.

En la tabla II se exponen los proyectos de copia que fueron comercializados en países de Sudamérica y China sin pasar por procesos regulatorios estrictos establecidos para asegurar la comparabilidad con el medicamento biológico de referencia. Estos productos no son verdaderos biosimilares.

**Tabla II. Proyectos de copia comercializados**

MBIC	MBR	Productor	País
Reditux ®	Rituximab	Rituximab Dr Reddy's Laboratories(India)	Bolivia, Chile, India y Perú
Kikuzubam ®	Rituximab	Probiomed (Mexico)	Bolivia, Chile, México, y Perú
Etanar ®	Etanercept	Shanghai CP Goujian Pharmaceutical Co (China)	Colombia
Yisaipu ®	Etanercept	Shanghai CP Goujian Pharmaceutical Co (China)	China
Remsima ® (CT-P13)	Infliximab	Celltrion (Corea del Sur)	Corea del Sur

*MBR: medicamento biológico de referencia; MBIC: medicamento biológico intento de copia.*

### **Bibliografía**

1. Kay J. Biosimilars: a regulatory perspective from America. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):112-.
2. WHO. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). 2009.
3. EMEA. Guideline on similar biological medicinal products
4. FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. 2012.
5. EMEA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. In: EMEA, ed; 2012.
6. EMEA. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). In: EMEA, ed; 2012.
7. EMEA. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. In: EMEA, ed; 2012.
8. Disposición de la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) N°7729 (14 Nov 2011),
9. Disposición de la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) N°7075/11
10. Dorner T, Strand V, Castaneda-Hernandez G, Ferraccioli G, Isaacs JD, Kvien TK, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72:322–328.
11. Burgos-Vargas R, Catoggio LJ, Galarza-Maldonado C, Ostojich K, Cardiel MH. Current therapies in rheumatoid arthritis: A Latin American perspective. *Reumatol Clin.* 2013;9(2):106-12.