

Biosimilares: situación regulatoria para su autorización

A. Herrero Ambrosio

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Biosimilares;
Autorización;
EMA

Resumen

Los medicamentos biotecnológicos representan el futuro en la medicina. Al expirar la patente de algunos de ellos, aparecen las primeras “copias” de los mismos, que son conocidos como biosimilares. Éstos son producidos por otro fabricante, utilizando nuevas líneas celulares, nuevos procesos y diferentes métodos analíticos. Por ello, su regulación queda a cargo de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a través del procedimiento centralizado, la cual ha desarrollado unas guías perfectamente establecidas que definen el proceso de autorización que deben seguir los mismos, donde son necesarios estudios preclínicos y clínicos destinados a establecer su perfil de calidad, eficacia clínica y seguridad. Respecto a su denominación, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha determinado que los biosimilares tengan el mismo *International Nonproprietary Name* (INN) que su medicamento de referencia.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Biosimilars;
Approval process;
EMA

Biosimilars: regulatory status for approval

Abstract

Biotechnological drugs represents the future treatment in medicine. Since the expiry of the patent of the first approved biotech drug, “copying” and marketing of them can be offered by any other biotech company, these new medicines are known as biosimilar medicines. They are approved by the EMA (European Medicines Evaluation Agency) through the European centralised procedure, the EMA issued several stringent guidelines to approve a biosimilar drug on the European market, preclinical and clinical studies are necessary to asses the highest standards in quality, efficacy and patient safety. The World Health Organization has determined that biosimilar have the same INN than the original product.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los medicamentos obtenidos por biotecnología constituyen una clase terapéutica emergente y representan el futuro de la medicina; de hecho, cerca del 30% de los proyectos de investigación que se están realizando lo hacen con este tipo de medicamentos, principalmente a nivel oncológico, enfermedades infecciosas y autoinmunes.

Estos fármacos se obtienen mediante la implantación de material genético en organismos vivos, mediante la tecnología de ADN recombinante, que se convierten en productores de la sustancia natural que necesitamos, normalmente una proteína con actividad farmacológica.

En la actualidad, ya ha expirado la patente de algunos de estos medicamentos y han aparecido las primeras “copias” de los mismos, que son conocidos como biosimilares. Éstos son producidos por otro fabricante, utilizando nuevas líneas celulares, nuevos procesos y diferentes métodos analíticos.

Autorización: EMEA

Como ocurre con cualquier medicamento, los biosimilares necesitan ser autorizados para su comercialización por las autoridades sanitarias correspondientes, que en Europa es la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Una vez autorizados por la misma, las autoridades de cada país regulan otros aspectos más concretos, como las condiciones de financiación, el precio o sistemas de trazabilidad.

La EMA se creó en el año 1995 como organismo encargado de coordinar y organizar el sistema de autorización de medicamentos en la Unión Europea (UE). Dentro de su estructura destacan varios comités, entre ellos el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). La EMA tendría su equivalente americano en la *Food and Drug Administration* (FDA), aunque mantienen diferencias importantes.

Dentro de los diversos procedimientos de autorización de medicamentos por la EMA, destaca el que conocemos como procedimiento centralizado; en éste se ponen en común los informes emitidos por dos agencias estatales encargadas de elaborarlos como ponentes, y se produce una única evaluación y decisión consensuada; tras ella se emite el informe final vinculante sobre dicho producto y, por tanto, una única autorización de comercialización para toda la Unión Europea (UE). Si se aprueba el medicamento, se puede comercializar a la vez en todos los países miembros de la UE y asociados, después del proceso de aprobación de precios y condiciones de financiación por parte de las agencias estatales de medicamentos de cada país.

Todos los medicamentos obtenidos por tecnología ADN recombinante requieren, para su aprobación y comercialización, seguir un procedimiento de este tipo, no pueden utilizar la vía de aprobación estatal ni el procedimiento descentralizado. Cada vez, más medicamentos deben seguir esta vía para su autorización, como los medicamentos oncológicos, los del tratamiento del VIH, diabetes, enfermedades autoinmunes y virales, etc. Como vemos, son medicamentos complejos y de amplia utilización y el proceso de evaluación de los mismos requiere de expertos y ofrece más garantías. Podemos decir, por tanto, que requieren una decisión más colegiada y experta para su aprobación.

En estos momentos, los medicamentos biotecnológicos suponen prácticamente la tercera parte de todos los productos aprobados por la EMA.

Siguiendo las directrices marcadas por la EMA para la autorización de comercialización de medicamentos biotecnológicos, los biosimilares también deben seguir un procedimiento similar para su aprobación. En este sentido, la EMA se ha consolidado a nivel mundial como la autoridad con mayor experiencia y conocimiento en el tema de biosimilares, y como la más avanzada en la formulación de políticas y marco regulatorio para este nuevo campo de la investigación y desarrollo de medicamentos. Un marco comparable está todavía siendo actualmente discutido en Estados Unidos, Canadá o Japón.

La autorización de los biosimilares desde el punto de vista regulatorio es novedoso porque no se permite dar una aprobación genérica a un medicamento biológico y, por tanto, la EMA ha desarrollado unas guías perfectamente establecidas que definen el proceso de autorización que deben seguir los biosimilares, donde son necesarios estudios preclínicos y clínicos destinados a establecer su perfil de calidad, eficacia clínica y seguridad.

Por ello, a diferencia de los medicamentos genéricos de síntesis química que para su aprobación únicamente requieren estudios de bioequivalencia con el medicamento de referencia en voluntarios sanos, los biosimilares requieren ensayos clínicos fase III con un elevado número de pacientes que demuestren su eficacia y seguridad en las patologías que la EMA ha definido en sus guías de autorización; pero cuando la recibe no es sólo para esa indicación, sino para todas las que tenga establecido el medicamento innovador de referencia. Esta extrapolación en las indicaciones autorizadas ha sido objeto de críticas por diversos sectores, si bien la EMA considera que, si el biosimilar es eficaz clínicamente en una patología principal, lo será también en otras patologías.

Es por ello que el coste de producción de estos medicamentos es elevado, sólo compañías farmacéuticas dedicadas al campo de la biotecnología pueden fabricarlos y el tiempo dedicado a ello puede rondar los 5-10 años.

La Directiva Europea 2001/83/EC, modificada por la Directiva 2003/63/EC y por la Directiva 2004/27/EC, define el proceso regulatorio para los biosimilares. Estas guías específicas para biosimilares parten de una guía de carácter general, luego existe una guía sobre calidad y otras sobre los aspectos clínicos y no clínicos que deben cumplir los biosimilares. Por último, existen unas guías específicas para cada producto que definen desde el diseño que deben tener los ensayos clínicos a realizar para su registro hasta cuándo se puede extrapolar una indicación y cómo evaluar la seguridad del fármaco.

Por ello, tanto la EMA como el CHMP han seguido un procedimiento transparente y científico al orientar a la industria en los requisitos para el desarrollo y la aprobación de medicamentos biosimilares. Todas estas guías están en constante actualización y vemos que estos complejos medicamentos deben cumplir los mismos rigurosos estándares de calidad, seguridad y eficacia que cualquier otro medicamento.

Cada biosimilar debe ser analizado de forma individual y distinta. De hecho, por esta razón, la EMA ha elaborado anexos específicos para cada una de las moléculas biotecnológicas que han perdido la patente. En abril de 2006, la

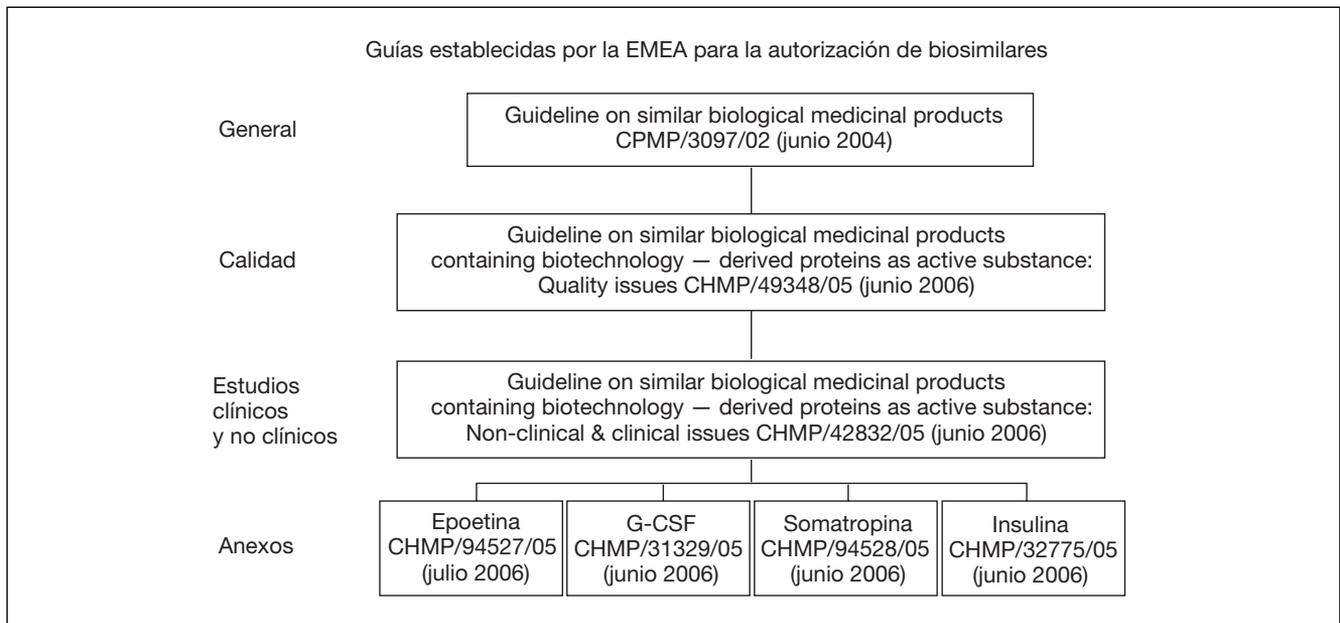


Figura 1 Guías establecidas por la EMEA para la autorización de biosimilares. CHMP: Comité de Medicamentos de Uso Humano.

EMEA aprobó los primeros medicamentos biosimilares de hormona del crecimiento, siguió con biosimilares de eritropoyetina y en 2008 con biosimilar de filgrastim (fig. 1).

Los requisitos para la autorización de un biosimilar podríamos resumirlos en:

- Que sea un producto biotecnológico (proteína recombinante).
- Que el producto de referencia haya sido aprobado con anterioridad en la UE.
- Que haya caducado la patente del producto de referencia.
- Que siga un procedimiento centralizado obligatorio por parte de la EMEA.
- Que sea comparable en términos de calidad, seguridad y eficacia.

Desde noviembre de 2005, la EMEA también estableció una guía para la gestión de riesgos aplicable a todo medicamento de uso humano cuya solicitud de autorización sea a través de la misma, incluidos los biosimilares, que deben presentar su propio plan de farmacovigilancia y gestión de riesgos.

Denominación

Los medicamentos siguen para su denominación la nomenclatura establecida por la OMS en los años 50 a través de la INN o la Denominación Común Internacional (DCI); el origen reside en el establecimiento de guías que ayuden a evitar confusiones y establezcan un único nombre para los principios activos.

Esta denominación se ha mantenido con la aparición de los medicamentos genéricos de síntesis química, pero con la aparición de los biosimilares se ha abierto un debate sobre si estos medicamentos deben o no mantener el mismo INN.

Se dice con estos fármacos que el proceso de producción define al producto, y puesto que no hay dos líneas celulares iguales, no podemos establecer que el biosimilar sea idéntico al biotecnológico innovador, pero tampoco podríamos establecer con certeza que diferentes lotes de este último lo sean también entre sí.

Respecto a su denominación, la OMS ha determinado que los biosimilares tengan el mismo INN que su medicamento de referencia. Consultado el grupo de expertos sobre INN de la OMS (Ginebra, 4-5 de septiembre de 2006), dice en una de sus recomendaciones que: “Los INN deben estar basados, como hasta ahora, en consideraciones sobre las características moleculares y la clase farmacológica”. No debe llevarse a cabo ningún proceso específico para denominar a los biosimilares. Los INN para estos productos deben ser asignados de acuerdo a los procesos estándar establecidos para nombrar a los biológicos. No debe haber cambios en esta política y no debe darse un INN distinto para indicar que es un producto biosimilar. Por esta razón, los biosimilares mantienen el mismo INN, aunque requieran estudios de eficacia clínica para su autorización.

Bibliografía recomendada

1. Guidelines on similar biological medicinal products. Disponible en: www.emea.europa.eu
2. European centralised procedure to approved medicines. Disponible en: www.ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/
3. Procedimientos de autorización de medicamentos. Disponible en: www.agemed.es
4. Declerck P. Biologicals in the era of biosimilars: implications for naming and prescribing. *EJHP Practice*. 2007;13:51-3.
5. Timón M, Ruiz S. Bases regulatorias de los medicamentos de origen biotecnológico. *Revista Española de Economía de la Salud*. 2008;61:346-51.