

Bioequivalencia, Biosimilares, Biológicos Subsecuentes, Medicamentos Intercambiables o Sustituibles, ¿Son lo Mismo?

HÉCTOR A. GATICA ROSSI¹

Bioequivalence, Biosimilars, Biological Subsequent, Interchangeable or Replaceable Drugs, Are the Same?

Summary

Biologic drugs are medicinal substances derived from living cells and generally they are a mix of clinically active and inactive molecules. The final products are the result of proprietary processes and highly sensitive to the specific manufacturing technology and handling. Stability and reproducibility of the processes are crucial to guarantee the safety and efficacy of the end-products. National regulatory agencies need to establish a set of standards and mechanisms to certify the similarity between follow-on biologics and the reference ones; they also might authorize substantially different manufacturing processes to obtain a biosimilar drug; nevertheless, the producer must demonstrate they own sophisticated biotechnologic facilities, stable manufacturing processes, quality control mechanisms, appropriate storage and transportation, a pharmacovigilance program, and also an end-product with similar efficacy and safety to the reference one, for at least one of the approved clinical indications. Besides of complex analytical assays needed to attest the molecular identities, immunogenicity and purity of the biosimilar drug—among other aspects—the final evidence supporting the similarity on efficacy and safety must be accrued from appropriate randomized controlled trials. Full interchangeability between a reference drug and a biosimilar is not a regulatory requisite yet; on the other hand, some biosimilars have demonstrated that they can fully comply with a scientifically defined standard of safety and efficacy. It should be assumed that two proprietary closely similar manufacturing processes, produce different end-products, similar but not identical between each other.

Keywords: *Biologics, follow-on biologics, biosimilar, bioequivalence.*

Resumen

Las drogas biológicas son generalmente moléculas medicinales grandes, derivadas de células vivas. Están constituidas por principios clínicamente activos e inactivos. El producto final es el resultado de procesos propietarios complejos, al punto que suele sostenerse que la droga es el proceso; su reproducibilidad y estabilidad en el tiempo son cruciales para asegurar su eficacia y seguridad. Las agencias regulatorias autorizan que el proceso productivo de un biosimilar pueda ser substancialmente diferente del original; sin embargo, quien lo produce debe demostrar que dispone de instalaciones tecnológicamente sofisticadas, procesos productivos estables, adecuados controles de calidad, almacenamiento y transporte, programa de fármaco-vigilancia, así como un producto terminado eficaz, seguro, estable en el tiempo y comparable con el producto

¹ Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Jefe Sección Reumatología, Hospital Clínico, Universidad de Chile

innovador para al menos una de las indicaciones terapéuticas del original. Las pruebas de eficacia, seguridad y similitud con un producto de referencia deben obtenerse insoslayablemente mediante ensayos clínicos apropiados, sin perjuicio de los ensayos analíticos para tipificar las moléculas contenidas en el medicamento y determinar su pureza e inmunogenicidad, entre otros aspectos. Las pruebas de intercambios absolutos, obtenidas en ensayos clínicos, no se han establecido aún como una exigencia regulatoria. Dos procesos productivos similares, pero algo diferentes, no pueden conducir a productos biológicos molecularmente idénticos; no obstante, el producto terminado puede satisfacer suficientemente los criterios de eficacia y seguridad similar a uno de referencia con el cual se compara.

Palabras clave: *Biológicos, biosimilares, bioequivalencia.*

En 2008, tres de los 10 medicamentos más vendidos en Europa eran productos biológicos; en 2013, ocho de 10, encabezando la lista aquellos usados en Reumatología, Dermatología, Enfermedad Inflamatoria Intestinal y varios cánceres. La mayoría de los productos innovadores perderán la protección de las patentes entre 2014 y 2020, lo que ha conducido al desarrollo de copias y presentarlas a las agencias regulatorias para su aprobación y comercialización. ⁽¹⁾ Las agencias se han visto enfrentadas a una situación, no contemplada previamente, de establecer los mecanismos y normativas que permitan garantizar a la comunidad que estas “copias” son efectivamente similares en cuanto a su identidad molecular, igualmente eficaces, seguras e intercambiables para cada una de las indicaciones probadas y aprobadas para las innovadoras. ⁽²⁻⁵⁾

Para establecer la equivalencia de las moléculas pequeñas, de síntesis, agencias como la Food and Drug Administration (FDA) solicitan pruebas tales como identidad químico-farmacéutica de la molécula y biodisponibilidad relativa —en términos de la tasa y magnitud de la absorción de la droga— derivadas de estudios clínicos ad hoc. Este requerimiento se aplica fundamentalmente a los medicamentos de uso oral, mientras que en las sustancias para uso parenteral este último requisito suele ser omitido. También se aplican otros requisitos orientados a certificar el cumplimiento de normas sanitarias genéricas a los procesos industriales para la producción de medicamentos, por ejemplo, pero no se solicitan nuevos estudios de eficacia clínica. Una diferencia crucial entre las moléculas pequeñas, de síntesis y las moléculas grandes, biológicas, radica en que en las primeras su identidad puede establecerse por métodos analíticos y sólo cabe establecer a continuación la biodisponibilidad de los medicamentos orales terminados. La equivalencia de segu-

ridad se infiere del conocimiento de los excipientes y la certidumbre de la pureza de la molécula. En relación a las moléculas biológicas, las técnicas analíticas, aun cuando son de especial complejidad, resultan insuficientes, ya que el producto terminado es una mezcla del “principio clínicamente activo” y de “productos clínicamente inactivos”, y puesto que el proceso productivo original es propietario y no caduca junto con la patente del producto terminado, los biosimilares necesariamente deben seguir procesos propios. Así, el producto final es un correlato final del proceso productivo. Como el producto final no puede ser “idéntico”, requiere además de complejas pruebas analíticas, de ensayos clínicos de eficacia y seguridad en comparación directa con el original, análogas a la comparación entre diferentes biológicos innovadores de la misma clase terapéutica. ⁽⁶⁻⁸⁾ Las drogas biológicas (derivadas ya sea directamente de organismos vivos, o fabricadas por éstos) presentan desafíos importantes para su aprobación como biosimilares de las originales. En este contexto, definir qué se entiende por equivalencia de un producto biológico no es sólo cuestión de nomenclatura de los productos. ⁽⁹⁾ La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) consideró que las copias de las drogas biológicas originales, dadas sus particularidades, sólo pueden ser tenidas como similares, pero no idénticas. La denominación “genérico” otorgada a las moléculas pequeñas no les sería aplicable y se optó por llamarlas “*biosimilares*”. La FDA resolvió referirse a estos productos como “*follow-on biologics*” (“biológicos subsecuentes”). La EMA ha sido pionera en advertir las dificultades técnicas, así como la naturaleza de las pruebas (actuales, en el momento de autorizar su comercialización y uso en pacientes, así como en el largo plazo) que se requerían para establecer la biosimilitud de las drogas biológicas; para ello creó una normativa ad hoc. La FDA, por su parte,

sólo en febrero de 2012 publicó un borrador de guía para estos efectos, tomando en consideración parcialmente la normativa europea. Desde el punto de vista formal y práctico, lo que se busca es autorizar la comercialización, para uso humano, de un biosimilar de un producto biológico que sea eficaz, seguro, estable en el tiempo, similar al original. Finalmente se esperaría que las drogas biosimilares sean efectivamente intercambiables y sustituibles, aspecto que requiere aún de regulaciones que se encuentran en plena fase de desarrollo.

La legislación seguida por la FDA estableció que un “*follow-on biologic*” debía ser un producto “altamente similar” en relación al de referencia, no obstante que podrían existir diferencias menores en los componentes clínicamente inactivos y que no debía presentar diferencias relevantes para la clínica en cuanto **seguridad, pureza y potencia**. Bajo estas descripciones, no definidas, subyacen diferentes aspectos científico-técnicos relevantes. Se ha entendido que “pureza” se refiere a aspectos tales como identidad molecular, calidad, estabilidad, inmunogenicidad, etc., relacionados con etapas críticas del proceso productivo; por su parte, la “potencia” se relacionaría con la eficacia, la estabilidad del producto en el tiempo y la seguridad con los productos *clínicamente inactivos* que acompañan a la molécula *clínicamente activa*, como asimismo con la identidad y estabilidad del producto, entre otros determinantes. Atendidos estos requerimientos, resulta complejo diseñar un estudio único con la droga biosimilar que permita acreditar suficientemente todas sus propiedades similares.

Tanto la FDA como la EMA autorizan que el proceso productivo de un biosimilar pueda ser diferente del original, incluido el uso de líneas celulares enteramente distintas; sin embargo, la formulación farmacéutica final presentada para su aprobación debe reunir los requisitos de comparabilidad-similitud exigidos. Cabe tener presente que las drogas innovadoras originales también están obligadas a demostrar su comparabilidad-similitud consigo mismas cuando introducen cambios importantes en sus procesos productivos.

Las dos agencias regulatorias, referentes principales en el mundo, emiten informes técnicos y comunican sus decisiones en lenguaje técnico y algo disímiles; a veces causan confusión incluso entre los consumidores profesionales. Otras agencias nacionales han hecho contribuciones en avanzar en este campo, facilitando la comprensión de sus mecanismos, procesos y resultados de sus

decisiones, como Health Canada en su comunicado de aprobación de dos biosimilares.⁽¹⁰⁾

En suma: una copia de una droga biológica que aspira a ser autorizada como biosimilar requiere demostrar que dispone de instalaciones de sofisticados y elevados estándares productivos, procesos productivos propios, estables, con adecuados controles de calidad, almacenamiento y transporte, programa de farmacovigilancia, así como obviamente un producto terminado eficaz, seguro, estable en el tiempo, comparable con el producto innovador, para al menos una de las indicaciones del original. Las mayores garantías para la comunidad interesada son que estas autorizaciones sean otorgadas por las mismas agencias que han aprobado los productos originales y con las mismas regulaciones a los que están sujetos estos productos innovadores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hernández-García C. Mitos y realidades sobre los medicamentos biosimilares. *Reumatol Clin* 2014; 10(5) <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma2014.06.009> (avance online)
- Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. [Consultado en agosto de 2014] Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
- Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product. [Consultado en agosto de 2014] Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf>
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. [Consultado en agosto de 2014] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500142978.pdf
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). [Consultado en agosto de 2014] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf
- Calvet X, Esplugues JV, et al. ¿Cómo comparar fármacos biológicos? *Reumatol Clin* 2014; 10(5) <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma2014.06.001> (avance online)
- Chow SC, Wang J, Endrenyi L, Lachenbruch PA. Scientific considerations for assessing biosimilar products. *Stat Med* 2013; 32:370-81.
- Chow SC. Assessing biosimilarity and interchangeability of biosimilar products. *Stat Med* 2013; 32:361-3.
- Weise M, Bielsky MC, de Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, et al. Biosimilars – why terminology matters. *Nat Biotechnol* 2011; 29:690-3.
- Health Canada. Drugs and Health Products. Inflectra® y Remsima® [Consultado en agosto de 2014] Disponibles en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_inflectra_159493-eng.php y http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_remsima_160195-eng.php