

# Los biosimilares en la UE

## Guía informativa para profesionales sanitarios

Elaborada conjuntamente por la Agencia Europea de Medicamentos y la Comisión Europea





# Índice

<b>Introducción</b>	<b>2</b>
<b>Resumen</b>	<b>3</b>
<b>Medicamentos biológicos: aspectos generales</b>	<b>5</b>
Principales características de los medicamentos biológicos	5
<b>Medicamentos biosimilares: definición y características</b>	<b>8</b>
<b>Por qué los biosimilares no se consideran medicamentos genéricos</b>	<b>10</b>
<b>El desarrollo y la autorización de los medicamentos biosimilares en la UE</b>	<b>12</b>
Un sólido marco normativo para los biosimilares	12
El proceso de autorización de los biosimilares en la UE	12
Requisitos en materia de datos para conceder la autorización: documentación científicamente adaptada	12
Inmunogenicidad	20
Extrapolación	22
<b>La seguridad de los medicamentos biosimilares</b>	<b>24</b>
Consideraciones generales sobre la seguridad de los medicamentos biosimilares	24
Control de la seguridad de todos los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares	24
Trazabilidad: la importancia de identificar los medicamentos biológicos por el nombre comercial y el número de lote	25
Cómo pueden los profesionales sanitarios ayudar a mejorar la farmacovigilancia de los medicamentos biológicos	26
<b>Datos incluidos en la información de prescripción e informes de evaluación de la EMA para biosimilares</b>	<b>27</b>
Datos para la prescripción: resumen de las características del producto (RCP)	27
Datos sobre la biosimilitud: publicados en el informe de evaluación	27
<b>Implicaciones de la disponibilidad de biosimilares</b>	<b>28</b>
<b>Intercambiabilidad, cambio y sustitución: responsabilidad de los Estados Miembros y la EMA</b>	<b>29</b>
Definiciones	29
Responsabilidad de los Estados Miembros y la EMA	29
<b>Comunicar a los pacientes información sobre los medicamentos biosimilares</b>	<b>30</b>
<b>Contribución de la UE a la regulación de los medicamentos biosimilares en todo el mundo</b>	<b>31</b>
<b>Referencias</b>	<b>32</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>33</b>
<b>Glosario</b>	<b>34</b>



## Introducción

*Prof. Guido Rasi,  
Director Ejecutivo de la EMA*

Los medicamentos biológicos, fabricados normalmente con biotecnología puntera, han transformado las perspectivas para los pacientes de numerosas enfermedades crónicas y dolencias, a menudo, incapacitantes. Cada vez más medicamentos biológicos son «biosimilares», es decir, medicamentos muy similares en todos los aspectos esenciales a otros medicamentos biológicos ya autorizados.

La UE ha sido pionera en la regulación de los medicamentos biosimilares, creando un marco sólido para su autorización y conformando el desarrollo de los biosimilares a escala mundial. Desde que en 2006 la UE aprobó el primer biosimilar, los profesionales de la salud han ido adquiriendo experiencia con su uso. Hoy en día, los biosimilares forman parte de las eficaces terapias biológicas disponibles en la UE y presentan las garantías adecuadas para proteger la seguridad de los pacientes.

Teniendo en cuenta que los profesionales sanitarios se encuentran en la primera línea de atención a los pacientes, es esencial que tengan acceso a información fiable sobre estos medicamentos: qué son y en qué principios científicos fundamentan su desarrollo clínico, aprobación y control de su seguridad. Así pues, la presente guía ha sido elaborada con el importante objetivo de proporcionar a los profesionales sanitarios información de referencia tanto sobre la ciencia que fundamenta el uso de los biosimilares como sobre la normativa que lo regula.



## Colaboradores

La presente guía ha sido elaborada por la Agencia Europea de Medicamentos, en colaboración con la Comisión Europea y expertos científicos de los Estados Miembros de la UE.

Para la preparación del presente documento, se ha consultado con las organizaciones de profesionales sanitarios de la UE cuáles son sus necesidades de información y se han solicitado sus comentarios y opiniones.

# Resumen

- ▶ Desde que en 2006 se autorizó el primer medicamento biosimilar («biosimilar»), la UE ha sido pionera en la regulación de los biosimilares. A lo largo de los últimos diez años, la UE ha aprobado el mayor número de biosimilares de todo el mundo, acumulando una experiencia considerable sobre su uso y seguridad.
- ▶ Las pruebas obtenidas **a lo largo de diez años de experiencia clínica** demuestran que los biosimilares aprobados por la EMA pueden utilizarse **de forma segura y eficaz** en todas las indicaciones autorizadas, al igual que otros **medicamentos biológicos**.
- ▶ Un biosimilar es un medicamento muy similar a otro medicamento biológico ya autorizado en la UE (denominado «medicamento de referencia»).
- ▶ Los biosimilares están elaborados en organismos vivos, por lo que pueden presentar algunas pequeñas diferencias con respecto al medicamento de referencia. Estas pequeñas diferencias no son clínicamente significativas, es decir, **no se esperan diferencias en cuanto a la seguridad y a la eficacia**. La variabilidad natural es inherente a todos los medicamentos biológicos y siempre se aplican controles estrictos para garantizar que no afecta al funcionamiento del medicamento ni a su seguridad.
- ▶ La autorización de los biosimilares está sujeta a las **mismas normas de calidad farmacéutica, seguridad y eficacia** que se aplican a todos los demás medicamentos biológicos aprobados en la UE.
- ▶ El objetivo del desarrollo de biosimilares es demostrar la biosimilitud: **alto grado de similitud en términos de estructura, actividad biológica y eficacia, seguridad y perfil de inmunogenicidad**.
- ▶ Una vez demostrada la biosimilitud, un biosimilar puede basarse en la experiencia adquirida con el medicamento de referencia en términos de seguridad y eficacia. De este modo se evita la repetición innecesaria de ensayos clínicos ya efectuados con el medicamento de referencia.
- ▶ La demostración de la biosimilitud se basa en exhaustivos estudios de comparabilidad con el medicamento de referencia.
- ▶ Si un biosimilar es muy similar a un medicamento de referencia, y presenta un grado comparable de seguridad y eficacia en una indicación terapéutica, los datos relativos a la seguridad y a la eficacia se pueden extrapolar a otras indicaciones ya autorizadas para el medicamento de referencia. **La extrapolación** tiene que estar **respaldada por todas las pruebas científicas** obtenidas en estudios de comparabilidad (de calidad, no clínicos y clínicos).
- ▶ La extrapolación no es un concepto nuevo, sino un principio científico consolidado, que se utiliza de forma habitual cuando los medicamentos biológicos con varias indicaciones aprobadas se someten a cambios importantes en su proceso de fabricación (por ejemplo, para introducir una nueva formulación). En la mayoría de estos casos, no se repiten los ensayos clínicos en todas las indicaciones, y los cambios se aprueban sobre la base de estudios de comparabilidad in vitro y de la calidad.
- ▶ Todas las indicaciones de los medicamentos biológicos (incluidos los biosimilares) se han concedido sobre la base de datos científicos sólidos.
- ▶ La seguridad de los biosimilares se controla mediante actividades de farmacovigilancia, de igual modo que la de cualquier otro medicamento. No existe ningún requisito particular de seguridad aplicable únicamente a los medicamentos biosimilares porque su proceso de desarrollo sea diferente.

- ▶ Durante los últimos diez años, el sistema de supervisión de la UE relacionado con cuestiones de seguridad no **ha identificado ninguna diferencia relevante en cuanto a la naturaleza, gravedad o frecuencia de los efectos adversos** entre los biosimilares y sus medicamentos de referencia.
- ▶ La competencia entre los biosimilares puede ofrecer ventajas a los sistemas de salud de la UE, ya que se espera que mejore el acceso de los pacientes a medicamentos biológicos seguros y eficaces con calidad probada.
- ▶ La EMA no regula **la intercambiabilidad, el cambio ni la sustitución** de un medicamento de referencia por su biosimilar. Estos son competencia de los Estados Miembros de la UE.



# Medicamentos biológicos: aspectos generales

Los medicamentos biológicos («biológicos») contienen principios activos procedentes de una fuente biológica, como organismos o células vivas. Los medicamentos biológicos están consolidados en la práctica clínica y, en muchos casos, son indispensables para el tratamiento de enfermedades crónicas y graves, como la diabetes, las enfermedades autoinmunitarias y el cáncer.

## Principales características de los medicamentos biológicos

La mayoría de los medicamentos biológicos utilizados actualmente en la práctica clínica contienen sustancias activas basadas en proteínas. Estas pueden presentar diferencias en cuanto a su tamaño y complejidad estructural, y pueden abarcar desde proteínas simples como la insulina o la hormona del crecimiento a otras más complejas como factores de coagulación o anticuerpos monoclonales (figura 1).

### Control estricto de la fabricación de medicamentos biológicos

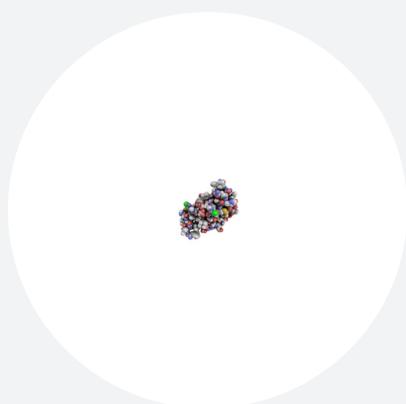
La fabricación de medicamentos biológicos tiende a ser más compleja que la de las moléculas obtenidas por procesos químicos. La mayor parte de los medicamentos biológicos se fabrican con

biotecnología, a menudo utilizando sofisticados sistemas celulares y tecnología del ADN recombinante. La legislación de la UE impone estrictos requisitos para la fabricación de todos los medicamentos:

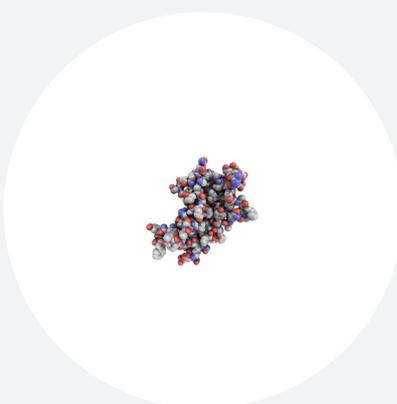
- ▶ Los fabricantes de la UE deben disponer de una licencia de fabricante y están obligados por ley a cumplir las prácticas correctas de fabricación (PCF), que son las normas acordadas para obtener medicamentos con calidad probada.
- ▶ Las autoridades nacionales de reglamentación de la UE inspeccionan periódicamente los lugares de fabricación para comprobar que cumplen los requisitos en materia de PCF.
- ▶ Si alguna de las fases de fabricación se realiza fuera de la UE, los fabricantes, importadores y distribuidores mayoristas no pertenecientes a la UE están obligados a cumplir los mismos rigurosos requisitos y también están sometidos a inspecciones periódicas.

Para los medicamentos biológicos, se han adaptado algunos de los requisitos de las PCF a fin de tener en cuenta su naturaleza específica (por ejemplo, uso de técnicas asépticas adecuadas, refrigeración y otras condiciones de almacenamiento, estabilidad, transporte, etc.).

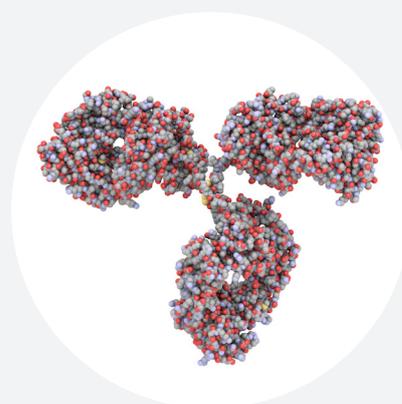
**Figura 1.** Ejemplos de tipos de proteínas en los medicamentos biológicos aprobados en la UE



**Insulina**  
5 808 daltons



**Hormona del crecimiento**  
22 000 daltons



**Anticuerpo monoclonal**  
150 000 daltons

## Estructura molecular grande

En comparación con las sustancias químicas pequeñas, los medicamentos biológicos están compuestos por estructuras moleculares grandes y a menudo complejas. Para estudiar sus propiedades fisicoquímicas y funcionales, como la estructura molecular, las modificaciones de proteínas y la actividad biológica, se emplean sofisticados métodos analíticos (por ejemplo, identificación genética, espectrometría de masas y ensayos en células).

## Grado de variabilidad inherente

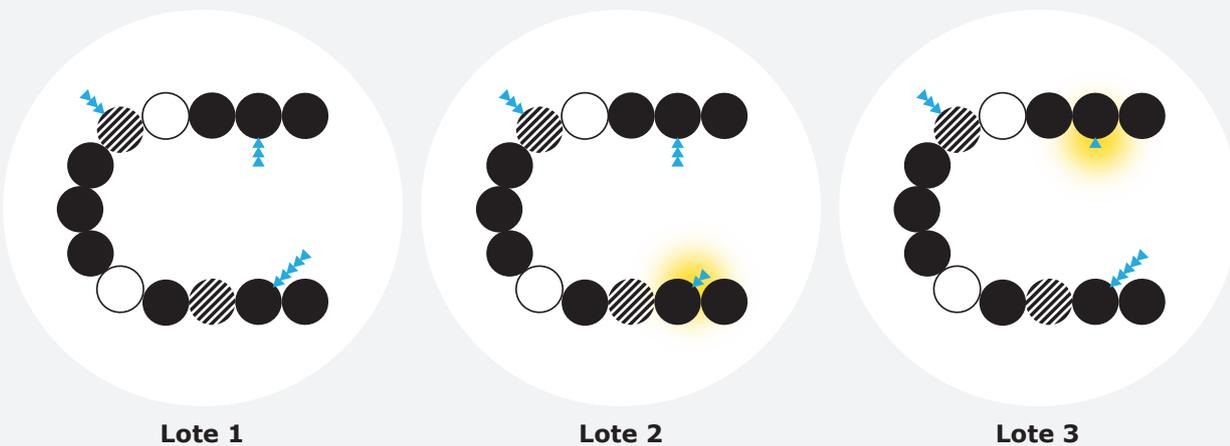
Los medicamentos biológicos están producidos por organismos vivos, los cuales son variables por naturaleza. Por ello, el principio activo del medicamento biológico final puede presentar

de forma inherente un cierto grado de pequeña variabilidad («microheterogeneidad»). Este mínimo grado de variabilidad debe estar dentro del rango aceptable para garantizar una eficacia y seguridad homogéneas. Esto se logra ajustando el proceso de fabricación para garantizar que el principio activo se encuentre dentro del rango de especificaciones deseado.

Este pequeño grado de variabilidad puede presentarse en el mismo medicamento biológico o entre varios lotes de este (figura 2), especialmente cuando se modifican los procesos de fabricación durante la vida comercial del medicamento (por ejemplo, cuando se aumenta la escala de producción). Siempre se aplican controles rigurosos a fin de garantizar que, a pesar de esta variabilidad, los lotes sean homogéneos y las diferencias no afecten a la seguridad ni a la eficacia del medicamento. En la práctica, la variabilidad

**Figura 2.** Ejemplo de la variabilidad entre distintos lotes de un medicamento biológico

Los lotes consecutivos del mismo medicamento biológico pueden presentar un pequeño grado de variabilidad (sombreado amarillo) dentro de los límites aceptados, por ejemplo, en glicosilación (moléculas de azúcar unidas a la proteína, representadas por pequeños triángulos azules). La secuencia de aminoácidos (representada mediante círculos) y la actividad biológica de la proteína se mantienen sin cambios en todos los lotes, aun cuando se registren estas pequeñas diferencias en las cadenas de azúcar.



(dentro del mismo lote o entre lotes) es muy reducida si se utiliza el mismo proceso de fabricación.

### **Riguroso control de la calidad de los medicamentos biológicos**

La calidad de todos los medicamentos (biológicos y no biológicos) aprobados en la UE está rigurosamente probada. Para los medicamentos biológicos, este control incluye el estudio de sus propiedades fisicoquímicas específicas, actividad biológica, pureza, esterilidad y estabilidad, con el fin de garantizar que se cumplen todas las normas exigidas antes de proceder a la comercialización de los lotes.

### **Inmunogenicidad potencial**

El sistema inmunitario tiene la capacidad de reconocer las proteínas extrañas y reaccionar contra ellas. Los medicamentos biológicos, por lo general, no ocasionan ninguna respuesta inmunitaria, o si se produce, esta es muy limitada (por ejemplo, la aparición transitoria de anticuerpos). Las reacciones adversas de naturaleza inmunitaria (por ejemplo, reacciones relacionadas con una infusión o las

aparecidas en el lugar de la inyección) no suelen ser graves. Es infrecuente que una reacción inmunitaria a un medicamento biológico sea grave y pueda suponer un riesgo para la vida de la persona.

Asimismo, los anticuerpos dirigidos contra el medicamento biológico («anticuerpos contra fármacos» o ADA, por sus siglas en inglés) podrían neutralizar la actividad del medicamento y reducir su eficacia. Por consiguiente, es necesario evaluar siempre la inmunogenicidad potencial para todos los medicamentos biológicos.

*La variabilidad natural es inherente a todos los medicamentos biológicos y durante el proceso de fabricación se llevan siempre a cabo rigurosos controles para garantizar que no afecta al modo de funcionamiento del medicamento ni a su seguridad.*

# Medicamentos biosimilares: definición y características

Un medicamento biosimilar («biosimilar») es un medicamento biológico muy similar a otro medicamento ya comercializado en la UE (denominado «medicamento de referencia»)<sup>1,2</sup>. Las empresas pueden comercializar los biosimilares autorizados una vez finalizado el período de protección del mercado de los medicamentos de referencia (transcurridos diez años).

Dado que los medicamentos biosimilares son un tipo de medicamento biológico, se aplican todas las características pertinentes de los medicamentos bio-

lógicos. Debido a la variabilidad natural de la fuente biológica y al proceso de fabricación específico de cada fabricante, pueden aparecer ligeras diferencias entre el biosimilar y su medicamento de referencia (tabla 1 y figura 3). Durante el proceso de fabricación, siempre se realizan controles rigurosos para garantizar que las pequeñas diferencias existentes no afectan al funcionamiento del medicamento ni a su seguridad. Así pues, estas diferencias no son clínicamente significativas desde el punto de vista de la seguridad o la eficacia.

**Tabla 1.** Características específicas de los medicamentos biosimilares

<b>Muy similares al medicamento de referencia</b>	El biosimilar tiene propiedades físicas, químicas y biológicas muy similares al medicamento de referencia. Puede que existan pequeñas diferencias con el medicamento de referencia que no son clínicamente significativas desde el punto de vista de la seguridad o de la eficacia.
<b>Ninguna diferencia clínicamente significativa en relación con el medicamento de referencia</b>	No se espera que haya diferencias en el rendimiento clínico. Los estudios clínicos en los que se basa la aprobación de un biosimilar confirman que las diferencias no tendrán efectos sobre la seguridad ni la eficacia.
<b>La variabilidad del biosimilar se mantiene dentro de unos límites estrictos</b>	Solo se permite un pequeño margen de variabilidad cuando las pruebas científicas demuestran que no afecta a la seguridad ni a la eficacia del biosimilar. El rango de variabilidad permitido para un biosimilar es el mismo que el permitido entre lotes del medicamento de referencia. Esto se consigue mediante un proceso de fabricación consistente, que garantice que todos los lotes del medicamento tienen calidad probada.
<b>Las mismas normas rigurosas de calidad, seguridad y eficacia</b>	Para que se aprueben los biosimilares, se tienen que cumplir las mismas normas estrictas de calidad, seguridad y eficacia que se aplican a cualquier otro medicamento.

Si el principio activo es una proteína, tanto el biosimilar como el medicamento de referencia deben contener la misma proteína (es decir, la secuencia de aminoácidos) y la misma estructura 3D (plegado de las proteínas). La secuencia de aminoácidos y el plegado son los principales factores que determinan la actividad biológica, que debe ser la misma para el medicamento de referencia y el biosimilar.

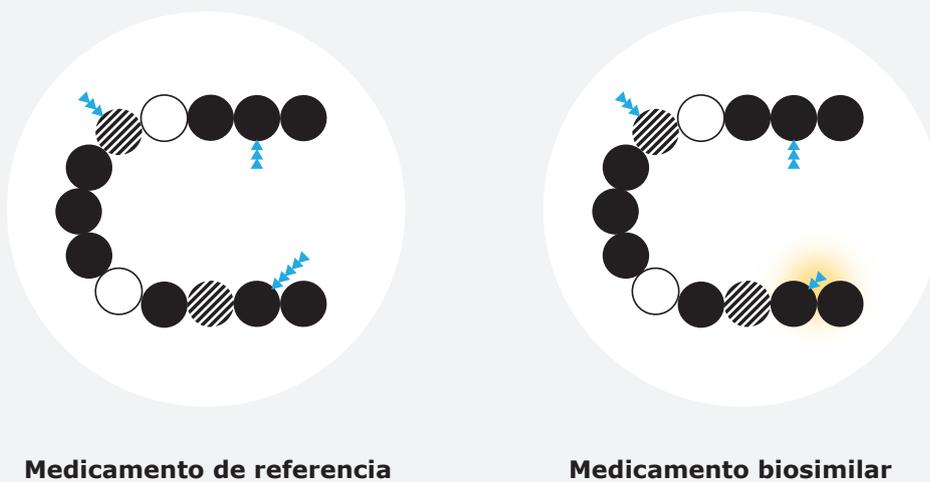
Para el medicamento terminado, tanto el medicamento biosimilar como el de referencia deben presentar la misma posología y vía de administración.

Pueden permitirse ciertas diferencias si estas no afectan a la seguridad ni a la eficacia, por ejemplo, diferencias en la formulación del medicamento (por ejemplo, excipientes), en la presentación (por ejemplo, polvo para suspensión oral o solución inyectable) y en el sistema de administración (por ejemplo, tipo de bolígrafo de inyección).

Hasta la fecha, la gran mayoría de medicamentos biosimilares autorizados en la UE contienen proteínas como principios activos. En la tabla 2 figuran las categorías de medicamentos biológicos para los que se han autorizado biosimilares en la UE.

**Figura 3.** Ejemplo de variabilidad entre un biosimilar y el medicamento de referencia

La variabilidad (sombreado amarillo) entre un medicamento biosimilar y el de referencia es comparable con la que puede darse entre diferentes lotes del mismo medicamento biológico (figura 2). Puede permitirse una ligera variabilidad, por ejemplo, en glicosilación (representada por triangulitos azules), mientras que la secuencia de aminoácidos de la proteína (círculos) y la actividad biológica son iguales.



**Tabla 2.** Categorías de medicamentos biológicos para los cuales ya está autorizado actualmente un biosimilar en la UE

Categorías de medicamentos biológicos	Biosimilares autorizados en la UE (09/2019)
Polisacáridos	
Heparinas de bajo peso molecular	▶ Enoxaparina sódica
Proteínas	
Factores de crecimiento	▶ Epoetina ▶ Filgrastim ▶ Pegfilgrastim
Hormonas	▶ Folitropina alfa ▶ Insulina glargina ▶ Somatropina (hormona del crecimiento) ▶ Teriparatida ▶ Insulina lispro
Proteínas de fusión	▶ Etanercept

Categorías de medicamentos biológicos	Biosimilares autorizados en la UE (09/2019)
Proteínas	
Anticuerpos monoclonales	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Adalimumab</li> <li>▶ Infliximab</li> <li>▶ Rituximab</li> <li>▶ Bevacizumab</li> <li>▶ Trastuzumab</li> </ul>

## Por qué los biosimilares no se consideran medicamentos genéricos

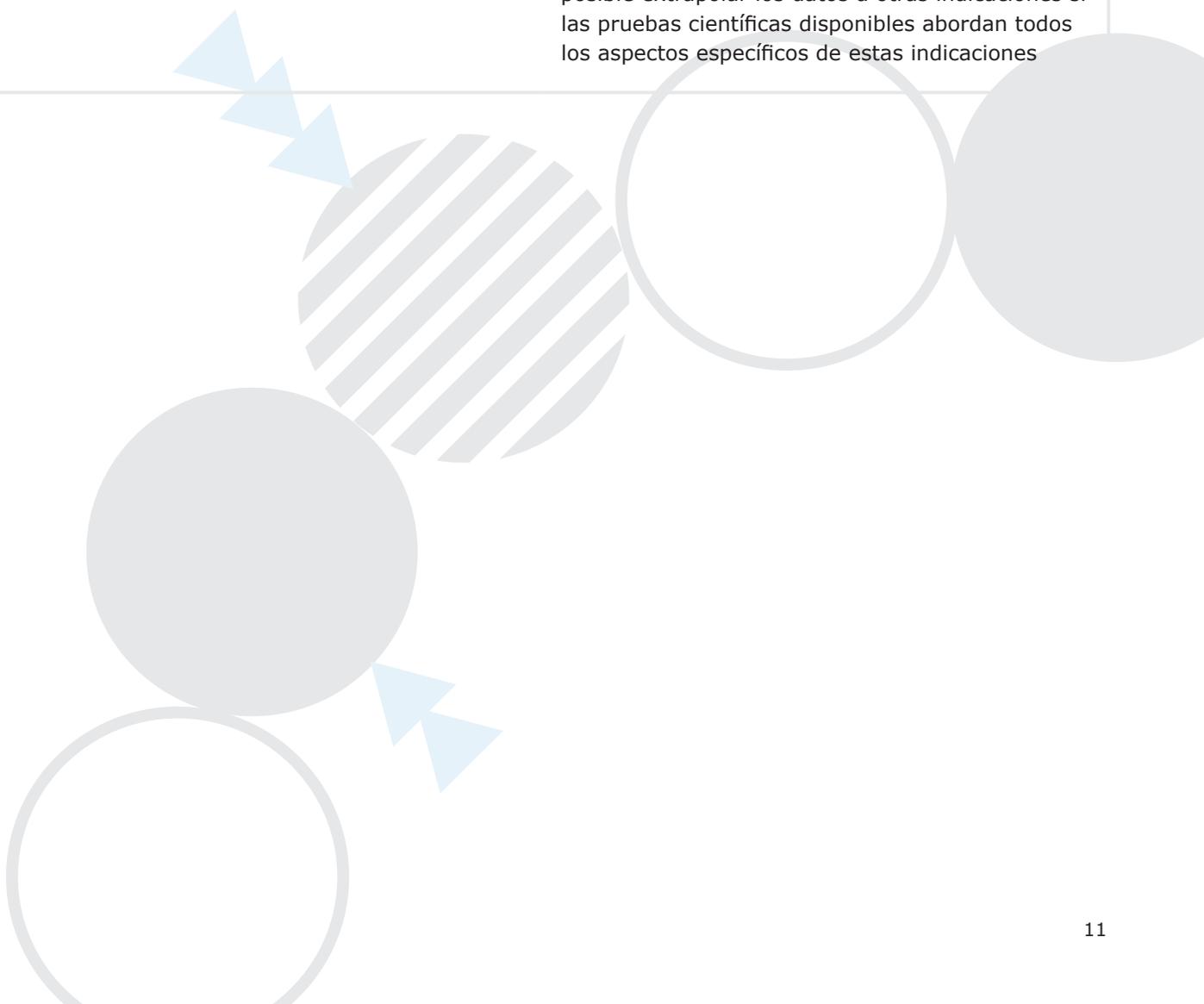
Un biosimilar no se considera un genérico de un medicamento biológico. Esto se debe principalmente a que la variabilidad natural y la mayor complejidad del proceso de fabricación de los medicamentos biológicos no permiten una réplica exacta de la microheterogeneidad molecular.

Por consiguiente, se necesitan más estudios para la aprobación normativa de medicamentos biosimilares que para la de los medicamentos genéricos a fin de poder garantizar que las pequeñas diferencias no afectan a la seguridad ni a la eficacia del medicamento. En la tabla 3 se recoge una comparación del desarrollo y de las características de los genéricos y de los biosimilares.

**Tabla 3.** Comparación del desarrollo y de las características entre genéricos y biosimilares

Medicamento genérico	Medicamento biosimilar
Normalmente producido por síntesis química	Obtenido a partir de una fuente biológica
En general, es posible obtener exactamente la misma molécula	Métodos de biofabricación únicos y la variabilidad biológica natural resultan en una molécula con un alto grado de similitud
Normalmente, cuanto más pequeñas son las moléculas, más fácil resulta su caracterización	Por lo general, moléculas más grandes, estructuralmente más complejas, que requieren múltiples tecnologías para su caracterización
Se requieren datos completos relativos a la calidad farmacéutica	Se requieren datos completos relativos a la calidad farmacéutica, más estudios de calidad adicionales que comparen la estructura y la actividad biológica del biosimilar con las del medicamento de referencia

Medicamento genérico	Medicamento biosimilar
<p>Desarrollo basado en la demostración de bioequivalencia (es decir, que el medicamento genérico y el de referencia liberan en el cuerpo el principio activo en la misma proporción y a la misma velocidad en condiciones similares)</p>	<p>Desarrollo basado en la demostración de biosimilitud utilizando estudios de comparabilidad (comparación directa completa del biosimilar con el medicamento de referencia para probar su alto grado de similitud en la estructura química, la función biológica, la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad)</p>
<p>Los requisitos referidos a los datos clínicos son principalmente estudios de bioequivalencia farmacocinética</p>	<p>Además de estudios comparativos farmacodinámicos y farmacocinéticos, pueden solicitarse datos relativos a la seguridad y a la eficacia, especialmente en el caso de medicamentos biológicos más complejos</p>
<p>Todas las indicaciones autorizadas para el medicamento de referencia pueden concederse sobre la base de la bioequivalencia demostrada, sin necesidad de facilitar más datos clínicos</p>	<p>Es necesario justificar la eficacia y la seguridad en cada indicación. Sin embargo, no suelen necesitarse ensayos clínicos de confirmación con el biosimilar en todas las indicaciones que hayan sido aprobadas para el medicamento de referencia. Si se demuestra la biosimilitud, es posible extrapolar los datos a otras indicaciones si las pruebas científicas disponibles abordan todos los aspectos específicos de estas indicaciones</p>



# El desarrollo y la autorización de los medicamentos biosimilares en la UE

## Un sólido marco normativo para los biosimilares

La autorización de medicamentos en la UE se basa en un sólido marco jurídico, que en 2004 introdujo una vía específica para la aprobación de biosimilares. La UE ha sido pionera en la regulación de los medicamentos biosimilares desde la autorización del primero (la hormona del crecimiento somatropina) en 2006. Desde entonces, la UE ha autorizado el mayor número de biosimilares de todo el mundo, por lo que dispone de la más amplia experiencia en su uso y seguridad.

A lo largo de los años, la EMA ha publicado directrices científicas para ayudar a las entidades que desarrollan fármacos a ajustarse a los estrictos requisitos reglamentarios para la autorización de los medicamentos biosimilares. Las directrices han ido evolucionando para mantenerse al día de los rápidos avances producidos en biotecnología y ciencias analíticas, e incorporan la creciente experiencia que aporta el uso clínico.

*La experiencia adquirida a lo largo de los últimos diez años ha permitido a los reguladores de la UE incorporar los conocimientos adquiridos con la experiencia al concepto científico inicial. Esto ha ayudado a conformar los requisitos actuales de la autorización.*

## El proceso de autorización de los biosimilares en la UE

Todos los medicamentos producidos mediante biotecnología y los desarrollados para indicaciones específicas (por ejemplo, para el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas y autoinmunitarias) deben ser autorizados en la UE a través de la EMA (mediante el denominado «procedimiento centralizado»). Casi todos los biosimilares cuyo uso ha sido aprobado en la UE

han sido autorizados de manera centralizada, ya que emplean biotecnología para su producción. Algunos biosimilares pueden autorizarse a nivel nacional, como algunas heparinas de bajo peso molecular obtenidas de la mucosa intestinal porcina.

Cuando una empresa solicita autorización de comercialización a la EMA, los comités científicos de medicamentos de uso humano y de seguridad de la EMA (CHMP/PRAC), así como los expertos en medicamentos biológicos de la UE (grupo de trabajo de medicamentos biológicos) y especialistas en biosimilares (grupo de trabajo de biosimilares) evalúan los estudios aportados.

La revisión de la EMA da lugar a un dictamen científico, que se envía a la Comisión Europea, que, en última instancia, concede una autorización de comercialización a nivel de la UE.

## Requisitos en materia de datos para conceder la autorización: documentación científicamente adaptada

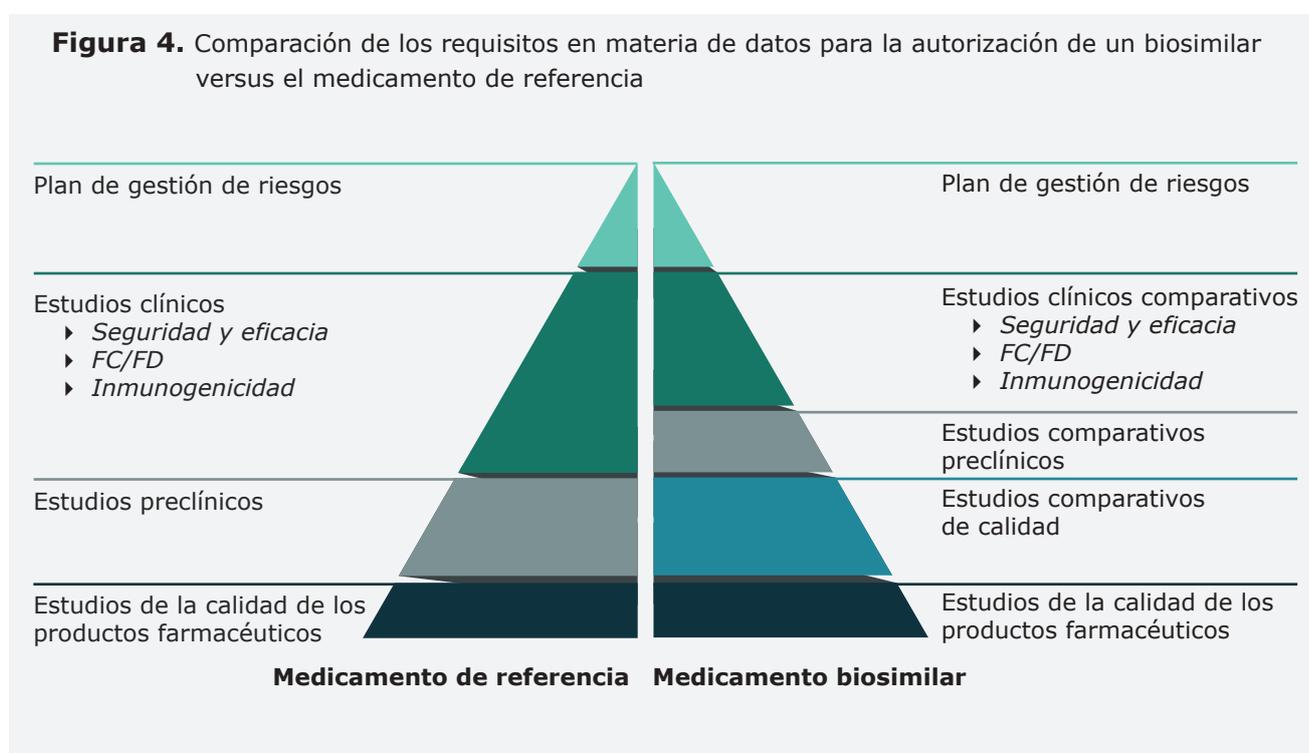
Los medicamentos se autorizan cuando los estudios sobre su eficacia, calidad y seguridad farmacéutica demuestran de forma convincente que las ventajas del medicamento superan los riesgos que pueda presentar (en lo sucesivo, «relación positiva riesgo-beneficio»). Para cualquier medicamento biológico con un principio activo nuevo, la relación positiva riesgo-beneficio se determina principalmente sobre la base de los datos relativos a la seguridad y a la eficacia, obtenidos a partir de la realización de ensayos esenciales en humanos (figura 4), fundamentados en sólidos estudios de la calidad farmacéutica y en datos de estudios preclínicos.

En el caso de los biosimilares, la relación riesgo-beneficio positiva se basa en demostrar la biosimilitud, es decir, que el principio activo es muy similar al del medicamento de referencia (figura 4). Esto se consigue realizando exhaustivos estudios de comparabilidad con el medicamento de referencia

(figura 5), y sobre la base de sólidos estudios de calidad farmacéutica. Si se demuestra un alto grado de similitud con el medicamento de referencia, el biosimilar puede basarse en gran medida en la experiencia en materia de seguridad y de eficacia adquirida con el medicamento de referencia.

En la tabla 4 se compara el desarrollo de los biosimilares con el de los medicamentos de referencia.

**Figura 4.** Comparación de los requisitos en materia de datos para la autorización de un biosimilar versus el medicamento de referencia



*Los datos clínicos y preclínicos necesarios para autorizar un biosimilar son diferentes a los necesarios para autorizar un medicamento biológico con un nuevo principio activo.*

*Esto es así porque, al demostrarse la biosimilitud, el biosimilar se basa en la experiencia en materia de seguridad y eficacia adquirida con el medicamento de referencia.*

**Tabla 4.** Resumen del desarrollo del biosimilar comparado con el del medicamento de referencia

<b>Medicamento biológico con un principio activo nuevo (por ejemplo, medicamento de referencia)</b>	<b>Medicamento biosimilar</b>
Ningún conocimiento previo sobre la seguridad y la eficacia	Se basa en el conocimiento relativo a la seguridad y a la eficacia tras años de uso clínico del medicamento de referencia
El desarrollo tiene como fin demostrar la seguridad y la eficacia directamente en los pacientes	El desarrollo tiene como fin demostrar la seguridad y eficacia comparables estableciendo la biosimilitud
Estudios de comparabilidad solo cuando se producen cambios en el proceso de fabricación durante el desarrollo (por ejemplo, fabricando lotes más grandes para ensayos clínicos)	Estudios exhaustivos de comparabilidad con el medicamento de referencia
Se requieren datos preclínicos completos (farmacología y toxicología)	La cantidad de datos preclínicos viene determinada por el resultado de los estudios de la calidad
Ensayos clínicos convencionales para demostrar la eficacia y la seguridad en todas las indicaciones terapéuticas solicitadas	Ensayos clínicos comparativos para descartar diferencias clínicamente significativas
Ensayos diseñados principalmente para la comparación con el efecto de un placebo o el estándar actual de la terapia. Se utilizan criterios «consistentes» de valoración clínica – o hard endpoints, en inglés - ( por ejemplo, resultados a largo plazo, mortalidad, daño estructural) y una población de pacientes relevante para demostrar los beneficios	Ensayos destinados principalmente a mostrar la equivalencia clínica con el medicamento de referencia. Se utilizan criterios sensibles de valoración – sensitive endpoints, en inglés – en una población donde se puedan detectar diferencias en el rendimiento clínico debidas al producto
Relación beneficio-riesgo positiva establecida principalmente sobre la base de estudios de seguridad y eficacia en la población de pacientes en que se pretende usar el medicamento	Relación beneficio-riesgo positiva basada en demostrar la biosimilitud (utilizando estudios de comparabilidad)

## Mismas normas de calidad farmacéutica para todos los medicamentos

Las empresas que desarrollan medicamentos en la UE, incluidos los biosimilares, deben demostrar, con un amplio corpus de datos, que el medicamento se fabrica conforme con normas acordadas y que es apto para el uso clínico previsto (lo que se conoce como «calidad farmacéutica»).

Los estudios destinados a demostrar la calidad farmacéutica deben contener datos detallados sobre:

- ▶ la caracterización estructural y otras propiedades fisicoquímicas
- ▶ la pureza (hay que controlar los restos de los residuos del proceso de fabricación y no pueden superar los niveles aceptables)
- ▶ la actividad biológica
- ▶ los excipientes y los materiales de partida
- ▶ la dosis y la formulación
- ▶ el control del proceso de fabricación (con el fin de garantizar que el principio activo y el producto terminado se ajustan a los rangos aceptados de las especificaciones técnicas)
- ▶ la estabilidad del principio activo y del producto terminado durante su vida útil en unas condiciones de almacenamiento determinadas.

## Estudios de comparabilidad: la piedra angular del desarrollo de los biosimilares

El desarrollo de los biosimilares depende en gran medida de los «estudios de comparabilidad», realizados a fin de establecer la biosimilitud con el medicamento de referencia. Esto implica realizar una exhaustiva comparación directa del medicamento biosimilar con el de referencia (figura 5).

La comparabilidad se concibe como un proceso escalonado específico para cada producto (figura 5); los conocimientos de los estudios iniciales de comparabilidad de la calidad<sup>1</sup> (paso 1) se utilizan para determinar la medida y el tipo de los estudios preclínicos (paso 2) y de los estudios clínicos<sup>2</sup> (paso 3) que se exigen en la siguiente fase de desarrollo, siempre con el objetivo de descartar diferencias en el rendimiento clínico entre el biosimilar y el medicamento de referencia.

*La comparabilidad es un principio científico consolidado de la ciencia reguladora: exhaustivos estudios comparativos de calidad demuestran que las propiedades fisicoquímicas y la actividad biológica son muy similares.*

*Los estudios comparativos clínicos y preclínicos en los que se apoya la concesión de autorización de un biosimilar descartan las diferencias que pueden afectar a la seguridad y a la eficacia del medicamento.*

### Paso 1 Estudios comparativos de la calidad

Los estudios *in vitro* comparan la estructura proteica y la función biológica utilizando técnicas sensibles capaces de detectar diferencias mínimas con relevancia clínica entre el biosimilar y su medicamento de referencia. Estos estudios son mucho más sensibles que los ensayos clínicos para la detección de dichas diferencias, ya que suele existir variabilidad entre los sujetos humanos que participan en los ensayos. Si se detectan diferencias que puedan afectar a la seguridad clínica, a la eficacia o a la inmunogenicidad, sería necesario realizar más estudios (por ejemplo, estudios comparativos clínicos o preclínicos, pasos 2 y 3).

### Paso 2 Estudios preclínicos comparativos

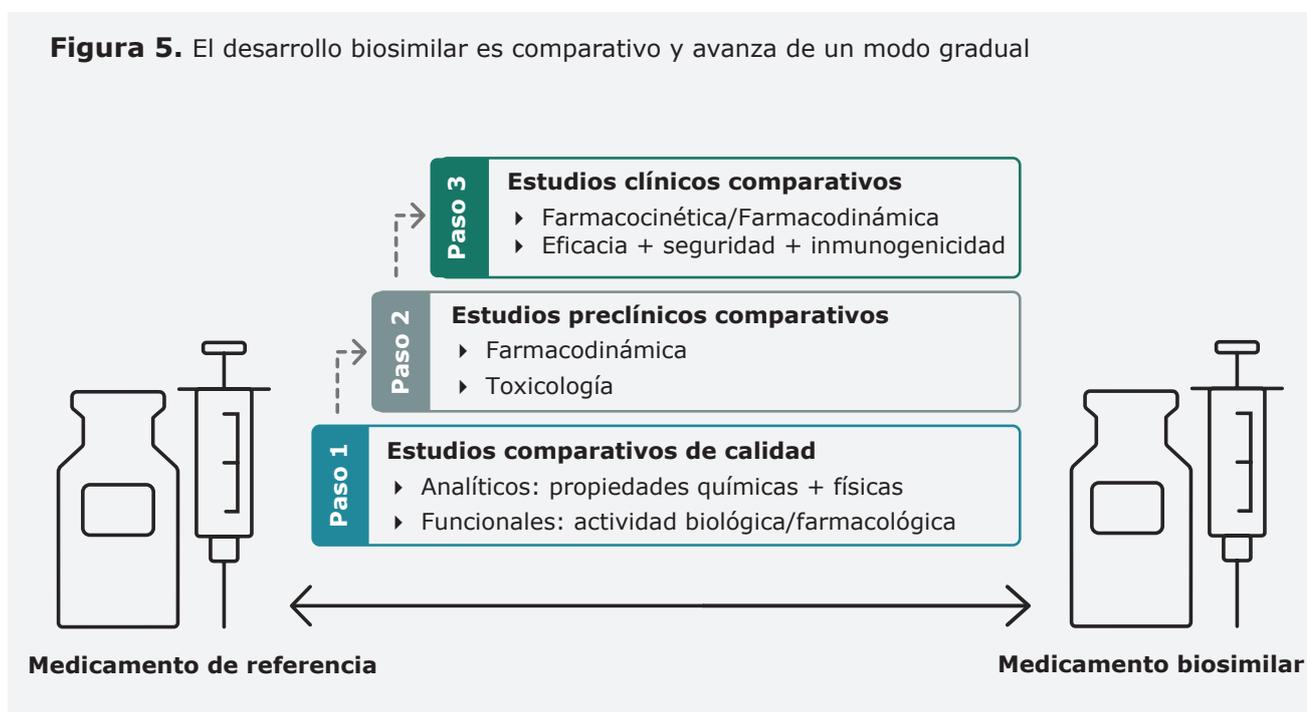
Estos estudios incluyen estudios farmacodinámicos *in vitro* que analizan la unión y la activación

(o inhibición) de las dianas fisiológicas y los efectos fisiológicos inmediatos en las células. Solo se efectúan estudios farmacodinámicos *in vivo* (modelos animales) si no existe un modelo adecuado *in vitro*. Únicamente se requieren estudios toxicológicos *in vivo* en determinados casos, por ejemplo, cuando el biosimilar es producido en un nuevo tipo de célula u organismo, o cuando la formulación incluye nuevos excipientes que no se han utilizado previamente.

### Paso 3 Estudios clínicos comparativos

El objetivo de los estudios en humanos no es demostrar la seguridad y la eficacia en los pacientes, ya que estos parámetros ya han sido establecidos para el medicamento de referencia. Los ensayos clínicos están diseñados para confirmar la biosimilitud y para abordar cualquier cuestión que quedase pendiente de los estudios analíticos o funcionales realizados previamente.

**Figura 5.** El desarrollo biosimilar es comparativo y avanza de un modo gradual



*La autorización de biosimilares se basa en los conocimientos científicos existentes sobre la seguridad y la eficacia del medicamento de referencia adquiridos durante su uso clínico, por lo que se necesitan menos datos clínicos.*

*Desde un punto de vista regulatorio y científico, no es necesario repetir todo el programa de desarrollo clínico del medicamento de referencia. Esto significa que los pacientes y los voluntarios sanos no serán sometidos a ensayos clínicos innecesarios.*

**Comparabilidad: un principio científico utilizado de forma rutinaria tras realizar cambios en el proceso de fabricación de los medicamentos comercializados**

La comparabilidad no es un concepto regulatorio nuevo, sino un principio científico consolidado que

ha sido utilizado durante décadas en la fabricación de los medicamentos mediante biotecnología<sup>3,4,5</sup>. Las empresas que fabrican medicamentos biológicos pueden adaptar o mejorar el proceso de fabricación en varias ocasiones durante la vida comercial de un producto (por ejemplo, aumentando la escala de producción). La comparación de lotes antes y después de un cambio en la fabricación garantiza la homogeneidad, de forma que no haya cambios en relación con la seguridad o la eficacia.

Un cambio en el proceso de fabricación siempre debe ser autorizado por las autoridades regulatorias. El alcance de los estudios de comparabilidad exigidos tras un cambio en la fabricación de un medicamento biológico dependerá del impacto esperado en la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento. En la mayoría de los casos, basta con datos analíticos y funcionales, y no es necesario realizar ensayos clínicos para demostrar la seguridad y la eficacia (tabla 5, escenarios 1 y 2). Solo se necesitan ensayos clínicos si se prevé un impacto en la seguridad y en la eficacia (escenario 3).

**Tabla 5.** Estudios de comparabilidad necesarios tras la realización de cambios en el proceso de fabricación de un medicamento fabricado mediante biotecnología

Tipo del cambio de fabricación	Impacto previsto	Estudios de comparabilidad necesarios
1. Cambio poco significativo (por ejemplo, añadir un método de ensayo más sensible para caracterizar el principio activo)	No afecta a la calidad farmacéutica del medicamento (sin repercusiones en las especificaciones del producto)	Estudios fisicoquímicos limitados, comparando lotes antes y después del cambio
2. Cambio significativo (por ejemplo, cambios en el sistema celular utilizado para producir el principio activo)	Puede afectar a las especificaciones o características del producto, pero no se espera que afecte a la seguridad ni a la eficacia	Exhaustivos estudios funcionales y fisicoquímicos <i>in vitro</i>
3. Cambio muy significativo (por ejemplo, determinados cambios en la formulación del medicamento)	Puede afectar a la seguridad o a la eficacia	Exhaustivos estudios fisicoquímicos y estudios funcionales <i>in vitro</i> complementados, en función de las necesidades, con estudios clínicos y preclínicos

*La mayoría de los medicamentos biológicos comercializados y que son ampliamente utilizados han experimentado varios cambios en su proceso de fabricación, que con frecuencia han dado lugar a pequeñas diferencias en relación con la versión autorizada originalmente o la versión utilizada en los ensayos clínicos presentados para su autorización.*

*Las autoridades regulatorias han acumulado una amplia experiencia para llegar a la conclusión de que estas pequeñas diferencias no afectan a la calidad, la seguridad ni a la eficacia del medicamento.*

### **Los ensayos comparativos están diseñados para confirmar la biosimilitud y la eficacia clínica equivalente**

La comparación entre el medicamento biosimilar y el de referencia conlleva la realización de exhaustivos estudios de comparabilidad para valorar cualquier posible impacto en la seguridad y la eficacia. El planteamiento es equivalente al que tiene lugar cuando se producen cambios importantes en el proceso de fabricación de un medicamento fabricado mediante biotecnología (escenario 3 en la tabla 5).

*No es necesario que los ensayos clínicos de los medicamentos biosimilares incluyan todos los estudios pivotaes realizados con el medicamento de referencia para demostrar seguridad y eficacia en humanos.*

*Los ensayos clínicos comparativos están específicamente diseñados para descartar diferencias con relevancia clínica en la seguridad o la eficacia entre el medicamento biosimilar y el de referencia, y para confirmar la biosimilitud.*

Cabe considerar ciertos aspectos clave en relación con el diseño de los ensayos clínicos comparativos:

- ▶ El objetivo es descartar las posibles diferencias relacionadas con el producto que pudiesen afectar a la farmacocinética (FC), la eficacia o la seguridad, incluida la inmunogenicidad.
- ▶ Conviene realizar los estudios de FC en una población homogénea y sensible (pacientes o voluntarios sanos) para detectar cualquier posible diferencia entre el biosimilar y su medicamento de referencia. Se pueden seleccionar voluntarios sanos si representan a la población más adecuada para detectar dichas diferencias y si la toxicidad de los medicamentos no es un factor preocupante.
- ▶ Para comparar los efectos farmacológicos conviene elegir un criterio de valoración (endpoint) sensible que permita la detección de diferencias específicas del producto.
- ▶ Los criterios de valoración que miden la actividad farmacodinámica («criterios de valoración de FD» o PD endpoints, en inglés) pueden utilizarse si están disponibles y son relevantes para el efecto clínico del medicamento. En muchas ocasiones, estos criterios son más sensibles que los resultados clínicos para detectar posibles diferencias entre un biosimilar y el medicamento de referencia. Los criterios de valoración de FD suelen estar basados en ensayos de laboratorio. Cabe citar los ejemplos siguientes al respecto:
  - ▶ la velocidad de infusión de glucosa en un estudio de pinzamiento normoglucémico para insulinas biosimilares (más que las mediciones de la HbA1c o las consecuencias a largo plazo de la diabetes),
  - ▶ la cifra absoluta de neutrófilos para el factor estimulante de colonias de granulocitos (más que el número de infecciones graves),
  - ▶ el número de oocitos recuperados durante la fertilización *in vitro* para la folitropina (más que los embarazos o los partos de recién nacidos vivos).
- ▶ Si no hay criterios de valoración de FD adecuados, suele ser necesario realizar un ensayo de eficacia clínica en el que se compare el biosimilar con su medicamento de referencia. Este ensayo debería ser un estudio con grupos paralelos, preferiblemente con enmascaramiento doble y correctamente aleatorizado, que presente

la potencia estadística adecuada, y utilice criterios de valoración de la eficacia (efficacy endpoints). Estos criterios deben medir preferiblemente la actividad farmacológica del medicamento y estar menos influidos por factores relacionados con el paciente o la enfermedad.

- ▶ Conviene seleccionar márgenes de equivalencia adecuados para el criterio de valoración principal de la eficacia. Los márgenes se establecen sobre la base de los conocimientos relativos a la eficacia teórica con el medicamento de referencia, así como sobre la base del juicio clínico. Se establecen márgenes de equivalencia específicos para la indicación estudiada, y dependen del criterio de valoración elegido. Deben representar la mayor diferencia de eficacia que no afectaría a la práctica clínica;

las diferencias de tratamiento dentro de este rango serían por lo tanto, aceptables, puesto que no tienen trascendencia clínica. Los principios que rigen la selección de márgenes de equivalencia no son exclusivos de los ensayos de biosimilares: se utilizan de forma rutinaria en ensayos clínicos cuando se comparan alternativas de tratamiento, o cuando se compara el mismo medicamento antes y después de realizar cambios de fabricación que pueden tener un efecto clínico<sup>3</sup>.

- ▶ Todos los ensayos clínicos tienen que cumplir ciertos requisitos legales (por ejemplo, prácticas clínicas correctas).

El alcance de los estudios clínicos necesarios para la concesión de autorización depende de varios factores, incluidos los que figuran en la tabla 6.

**Tabla 6.** Factores que afectan al número y a los tipos de estudios clínicos que deben llevarse a cabo para obtener autorización

Factor determinante	Motivo de la variación de la cantidad o del tipo de datos
Complejidad de la molécula y datos disponibles sobre la comparabilidad	<p>Para moléculas más simples con una acción bien establecida (por ejemplo, filgrastim) y para las que los datos comparativos de calidad son sólidos, puede resultar suficiente comparar el efecto del medicamento biosimilar con el del medicamento de referencia mediante la realización de estudios de FC y FD en voluntarios sanos.</p> <p>Para moléculas de mayor tamaño (por ejemplo, anticuerpos monoclonales), aun cuando se faciliten datos sólidos de estudios <i>in vitro</i> y de la calidad, se suele requerir un estudio comparativo en pacientes, con utilización de un endpoint convencional de eficacia clínica.</p>
Disponibilidad de un criterio de valoración de farmacodinámica interrelacionado con la eficacia	Normalmente no se necesitan criterios convencionales de valoración de la eficacia clínica si el criterio de valoración de la FD presenta relación con el beneficio clínico.
Problemas de seguridad con el medicamento de referencia o la categoría farmacológica	Durante todo el programa de desarrollo clínico se recogen datos relativos a la seguridad, incluido durante la realización de estudios de farmacodinamia y farmacocinética. La cantidad de datos suele depender del tipo y de la gravedad de los problemas de seguridad identificados para el medicamento de referencia. En principio, pueden esperarse reacciones adversas relacionadas con la acción farmacológica con una frecuencia similar para el producto biosimilar y el medicamento de referencia, si los datos funcionales, analíticos, de farmacocinética, de farmacodinamia y comparabilidad de la eficacia son consistentes.

Factor determinante	Motivo de la variación de la cantidad o del tipo de datos
Posibilidad de inmunogenicidad	Los estudios analíticos constituyen el primer paso para evaluar la posibilidad de inmunogenicidad. Para complementarlos, suelen requerirse datos clínicos de inmunogenicidad. Los estudios realizados en animales tienen un valor limitado a la hora de predecir la respuesta inmunitaria en humanos.
Posibilidad de extrapolación a otras indicaciones	<p>Se pueden autorizar indicaciones del medicamento de referencia para el biosimilar en ausencia de datos clínicos específicos obtenidos con el medicamento biosimilar («extrapolación de indicaciones»). Esto puede aceptarse si toda la evidencia científica disponible, en base a los estudios de comparabilidad realizados, establece la biosimilitud y puede abarcar los aspectos específicos de la indicación «extrapolada» (por ejemplo, modo de acción, seguridad potencialmente excepcional o aspectos relativos a la inmunogenicidad).</p> <p>La extrapolación de datos a otras indicaciones siempre está fundamentada en sólidos estudios fisicoquímicos e in vitro, para evaluar todos los posibles mecanismos de acción.</p>

## Inmunogenicidad

Siempre se estudia la inmunogenicidad para los medicamentos biológicos<sup>6,7</sup>. Esto es así debido a la capacidad intrínseca de las proteínas y de otros medicamentos biológicos de provocar una respuesta inmunitaria no deseada que, en raros casos, podría causar una reacción adversa grave (por ejemplo, anafilaxia o hipersensibilidad retardada) o una reducción de la eficacia.

### Consideraciones clave sobre la posible inmunogenicidad de los medicamentos biológicos

Si bien la inmunogenicidad podría representar una posible preocupación con todos los medicamentos biológicos, cabe mencionar varias consideraciones importantes:

#### ***La inmunogenicidad no constituye en sí misma un problema de seguridad***

La aparición de reacciones graves debidas a una respuesta inmunitaria aumentada son muy infrecuentes y, en la mayoría de los casos, una respuesta inmunitaria a un medicamento biológico no está asociada con consecuencias clínicas (por ejemplo, los anticuerpos dirigidos contra el fármaco podrían ser transitorios).

#### ***La naturaleza de las reacciones inmunitarias depende de muchos factores***

La inmunogenicidad puede estar influida por las características de los productos (por ejemplo, pueden producirse cambios en la estructura de las proteínas si se transportan o almacenan de forma inadecuada, o las proteínas podrían formar agregados), pero también por factores relacionados con el tratamiento (por ejemplo, el riesgo puede variar con la administración intravenosa frente a la subcutánea o con un tratamiento continuo frente a uno intermitente), así como por factores relacionados con los pacientes y las enfermedades (por ejemplo, edad, condiciones genéticas o inmunitarias o tratamientos concomitantes).

***La aparición de inmunogenicidad nociva tras realizar cambios en la fabricación o cambios de un medicamento por otro es poco probable***

Numerosos medicamentos biológicos están destinados al tratamiento a largo plazo de dolencias crónicas, y por lo tanto, a lo largo del tiempo, el paciente puede recibir medicamentos biológicos que presenten ligeras diferencias.

La experiencia indica que es poco probable que se produzca una respuesta inmunitaria perjudicial después de realizar un cambio en el proceso de fabricación de un medicamento biológico, ya que los estudios de comparabilidad demuestran que el lote procedente del nuevo proceso presenta la misma calidad y está libre de impurezas o de agregados que puedan desencadenar la inmunogenicidad<sup>8</sup>.

Tampoco hay motivos para esperar la aparición de inmunogenicidad nociva tras cambiar un medicamento biológico por otro medicamento biológico muy similar<sup>8</sup>.

***La inmunogenicidad siempre es objeto de seguimiento una vez comercializado el medicamento***

La inmunogenicidad de los medicamentos biológicos siempre es supervisada por las autoridades reguladoras una vez que el medicamento está comercializado. Esto es especialmente importante para saber si aparecen reacciones inmunitarias infrecuentes que solo es posible detectar tras un largo periodo de seguimiento de un gran número de pacientes.

**Datos de inmunogenicidad necesarios para autorizar un biosimilar**

Normalmente para los medicamentos biológicos se requieren estudios clínicos de inmunogenicidad. En el caso de los anticuerpos monoclonales, siempre son necesarios, ya que es más difícil predecir la incidencia de inmunogenicidad indeseable, las características de la respuesta inmunitaria o las consecuencias clínicas. Estos estudios analizan las respuestas inmunitarias tanto a corto plazo (por ejemplo, las reacciones relacionadas con la infusión), como a largo plazo (por ejemplo, respuestas retardadas debidas al desarrollo de una reacción inmunitaria).

Entre los datos sobre inmunogenicidad necesarios para la autorización se incluye la incidencia, el grado y la persistencia de anticuerpos dirigidos contra el medicamento biológico, las pruebas de neutralización (porque los anticuerpos neutralizantes pueden reducir el efecto del medicamento), la evaluación del impacto clínico y las medidas para gestionar el riesgo potencial de inmunogenicidad (por ejemplo, seguimiento especial de las reacciones adversas de origen inmunitario o uso de medicación simultánea para mitigar las reacciones de la infusión).

En general, la cantidad y el tipo de datos dependerán de varios factores, incluidos los siguientes:

- ▶ el tipo de medicamento biológico y el uso previsto;
- ▶ las características del producto: la gran mayoría de los estudios de inmunogenicidad se centran en ver cómo las diferencias a nivel de producto pueden afectar a la respuesta inmunitaria. Estos incluyen el estudio de los cambios que se producen en la estructura o la leve variabilidad de la proteína (microheterogeneidad) o de cómo podría producirse la agregación de las proteínas debido a componentes derivados de la formulación o el embalaje;
- ▶ conocimientos previos de la inmunogenicidad: para los medicamentos biológicos con un bajo perfil de inmunogenicidad (por ejemplo, filgrastim), los pacientes se suelen someter a pruebas para la detección de anticuerpos con frecuencia al principio y al final del estudio clínico con un período de seguimiento más breve y medidas habituales de farmacovigilancia para gestionar cualquier riesgo potencial. En los casos en que se han observado respuestas inmunogénicas clínicamente trascendentes (por ejemplo, epoetinas), la inmunogenicidad se examina más frecuentemente, se efectúa un seguimiento del paciente más prolongado con un control clínico intensificado, y puede requerirse la realización de estudios específicos posteriores a la comercialización del medicamento.

## Extrapolación

Si un biosimilar es muy similar al medicamento de referencia y presenta un grado comparable de seguridad y eficacia en una indicación terapéutica, pueden extrapolarse los datos relativos a su seguridad y a su eficacia a otras indicaciones autorizadas para el medicamento de referencia. Esto significa que para determinadas indicaciones hay que realizar menos ensayos clínicos, o incluso ninguno, con el biosimilar. La extrapolación de datos a otras indicaciones siempre está basada en los datos científicos obtenidos en sólidos estudios de comparabilidad (calidad, no clínicos y clínicos).

La extrapolación es un principio científico consolidado que se ha utilizado durante muchos años<sup>9</sup>, por ejemplo, siempre que un medicamento biológico con varias indicaciones autorizadas experimenta cambios importantes en su proceso de fabricación (por ejemplo, un nuevo lugar de fabricación o el desarrollo de nuevas formulaciones). El efecto potencial de estos cambios sobre el rendimiento clínico del medicamento biológico es exhaustivamente evaluado mediante estudios de comparabilidad (sobre todo estudios *in vitro* y de calidad). Si se necesitan estudios clínicos, estos se realizan en una indicación relevante y, sobre la base de todos estos datos, suele ser posible la extrapolación a las otras indicaciones.

*La extrapolación no es un concepto nuevo, sino un principio científico consolidado utilizado habitualmente cuando los medicamentos biológicos con varias indicaciones autorizadas se someten a cambios importantes en su proceso de fabricación.*

*En la mayoría de estos casos, las autoridades regulatorias autorizan cambios de fabricación sobre la base de estudios de comparabilidad, y los ensayos clínicos no se repiten para todas las indicaciones.*

## Criterios para la extrapolación

Es necesario tener en cuenta algunas consideraciones importantes antes de aprobar un biosimilar sobre la base de los datos extrapolados relativos a la seguridad y a la eficacia. Entre estas cabe mencionar:

### **Mecanismo de acción**

En el mecanismo de acción del principio activo debe(n) mediar el/los mismo(s) receptor(es) tanto para la indicación inicial como para la extrapolada.

Si el modo de acción del principio activo es complejo e implica múltiples receptores o sitios de unión – binding sites, en inglés – (como suele suceder en el caso de los anticuerpos monoclonales), puede resultar difícil establecer la contribución de cada receptor o sitio de unión a cada indicación. En tal caso, será necesario realizar otros estudios (no clínicos o clínicos) para demostrar que el biosimilar y el medicamento de referencia presentarán un comportamiento similar en la indicación extrapolada.

### **Población relevante para el estudio**

Deben realizarse estudios de comparabilidad exhaustivos que demuestren que el biosimilar es muy similar al medicamento de referencia (a través de los datos obtenidos en materia de seguridad, eficacia e inmunogenicidad) en una indicación clave y en una población en la que se pueden detectar diferencias potenciales en el rendimiento clínico.

### **La extrapolación en diferentes contextos clínicos**

Los datos de una determinada indicación (por ejemplo, artritis reumatoide) pueden no ser directamente aplicables, desde el punto de vista de la seguridad o la eficacia, a una indicación que pertenezca a otro ámbito terapéutico en el que el modo de acción, la posología o la farmacocinética pueda ser diferente (por ejemplo, la oncología). En este caso, puede resultar necesario efectuar estudios adicionales.

### **Extrapolación de los datos de seguridad**

Los datos relativos a la seguridad solo pueden extrapolarse después de establecer un perfil de seguridad comparable para el biosimilar en una indicación terapéutica. Si la comparabilidad se demuestra a nivel estructural, funcional, farmacocinética y farmacodinamia, y la eficacia es comparable, se puede esperar que las reacciones adversas debidas a la acción farmacológica del biosimilar sean las mismas y que se produzcan con una frecuencia similar.

### **Extrapolación de los datos de inmunogenicidad**

La extrapolación de los datos de inmunogenicidad no es automática, ya que siempre requiere justificación. Esto se debe a que la inmunogenicidad está determinada por otros factores además de las características relacionadas con el producto. También hay que tener en cuenta factores relativos a los pacientes (edad, estado inmunitario), enfermedad (comorbilidades, tratamientos simultáneos) o factores relacionados con el tratamiento (vía de administración, duración de la exposición).

*Los criterios científicos para la extrapolación de los datos relativos a la eficacia y a la seguridad están respaldados por más de diez años de experiencia de uso seguro y eficaz de los biosimilares en la UE.*

*La extrapolación está respaldada también por la amplia experiencia de los reguladores, los cuales evalúan rutinariamente cambios en los procesos de fabricación de los medicamentos biológicos sin que sea necesario repetir, en la mayoría de los casos, los estudios clínicos en todas las indicaciones.*

*Los profesionales sanitarios prescriptores pueden confiar en el uso de los medicamentos biológicos (incluidos los biosimilares) en todas las indicaciones autorizadas, ya que todas las indicaciones autorizadas de un medicamento se conceden sobre la base de datos científicos.*

# La seguridad de los medicamentos biosimilares

## Consideraciones generales sobre la seguridad de los medicamentos biosimilares

Desde la introducción del primer biosimilar en la clínica en 2006, cada vez se han autorizado y utilizado de forma segura más biosimilares en la UE.

Aparte de las reacciones de índole inmunitaria, la mayoría de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se pueden predecir a partir de la acción farmacológica, y se producen tanto con el medicamento de referencia como con el biosimilar (por ejemplo, altos niveles de hemoglobina con epoetinas). De los más de [50 biosimilares](#) autorizados en la UE hasta la fecha, ninguno ha sido retirado o suspendido por motivos de seguridad o eficacia.

*A lo largo de los últimos diez años, el sistema de seguimiento de la seguridad de medicamentos en la UE no ha identificado ninguna diferencia relevante en la naturaleza, gravedad o frecuencia de los efectos adversos entre los medicamentos biosimilares y sus medicamentos de referencia.*

## Control de la seguridad de todos los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares

### Un marco normativo sólido para proteger la seguridad de los pacientes

La UE cuenta con un sólido sistema de seguimiento, notificación, evaluación y prevención de reacciones adversas en relación con cualquier fármaco, incluidos todos los medicamentos biológicos. Las autoridades evalúan continuamente la relación entre el riesgo y el beneficio de todos los medicamentos y adoptan las medidas reglamentarias que consideran necesarias (por ejemplo, introducir nuevas advertencias en la información del producto o restringir su uso) con el fin de salvaguardar la salud pública.

### Igual control de la seguridad para todos los medicamentos biológicos

El control de la seguridad de los medicamentos biosimilares tiene que cumplir los mismos requisitos que se aplican a todos los medicamentos biológicos<sup>10</sup>. No hay ningún requisito específico solo para biosimilares.

### Un plan de gestión de riesgos siempre activo

Las empresas que soliciten una autorización de comercialización en la UE deben presentar un plan de gestión de riesgos para cada medicamento nuevo, incluidos los medicamentos biológicos. El plan de gestión de riesgos, que es específico para cada producto, incluye un plan de farmacovigilancia y medidas de minimización de los riesgos para identificar, caracterizar y minimizar los riesgos importantes de un medicamento. El plan de gestión de riesgos de un biosimilar se basa en la experiencia y los conocimientos adquiridos con el medicamento de referencia.

Para todos los medicamentos autorizados en la UE, además de las indicaciones de uso recogidas en la información del producto, pueden ser necesarias medidas adicionales (por ejemplo, folletos educativos, tarjetas de alerta médica para el paciente o la inclusión de los pacientes en registros) para abordar un riesgo específico. Cualquier medida adicional que se aplique al medicamento de referencia (por ejemplo, material educativo), conviene considerarla también para el biosimilar.

### Estudios de seguridad posteriores a la comercialización

Los estudios posteriores a la comercialización permiten realizar el seguimiento de los riesgos conocidos, así como detectar reacciones adversas al fármaco infrecuentes y que solo aparecen cuando se ha tratado a un gran número de pacientes durante un largo período de tiempo. Esta es la razón por la que, en el momento de la autorización, los reguladores pueden imponer a la empresa la obligación de realizar un estudio de seguridad posterior a la autorización (PASS en sus siglas en inglés). Esto también obliga a la empresa a registrar el estudio en el Registro PAS

de la UE, de acceso público: [http://www.encepp.eu/encepp\\_studies/indexRegister.shtml](http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml).

Los criterios para decidir si es necesario realizar un estudio posterior a la comercialización son los mismos para todos los medicamentos, incluidos los biosimilares y sus medicamentos de referencia. Si se ha solicitado un estudio posterior a la autorización para el medicamento de referencia, normalmente también se solicitará para el biosimilar.

### **Registro de reacciones adversas espontáneas a medicamentos y presentación de informes periódicos de seguridad actualizados**

Como ocurre con todos los medicamentos, las empresas que comercializan biosimilares deben recoger todos los informes relativos a supuestas reacciones adversas a medicamentos y presentar a los reguladores informes periódicos de seguridad actualizados (PSURs). Las autoridades reguladoras revisan los informes para detectar cualquier indicio de un posible efecto no deseado. Ante la sospecha de algún indicio, este es evaluado por los comités científicos de la EMA, que determinarán si es necesario adoptar alguna medida.

### **Seguimiento adicional y el triángulo negro**

Una vez comercializados, todos los medicamentos nuevos se someten a un seguimiento riguroso. Los medicamentos biológicos aprobados con posterioridad al 1 de enero de 2011 están sujetos al denominado «seguimiento adicional» y se incluyen en la lista de medicamentos sujetos a «seguimiento adicional». Esta lista incluye medicamentos autorizados en la UE que están siendo objeto de un seguimiento particularmente riguroso por parte de las autoridades reguladoras, por ejemplo porque el principio activo es nuevo en el mercado o porque hay pocos datos sobre su uso a largo plazo. En este caso, son objeto de un seguimiento especialmente estricto durante los primeros años después de su autorización.



El símbolo del triángulo negro identifica aquellos medicamentos sujetos a seguimiento adicional. Figura en el resumen de las características del producto y en el prospecto, junto con la frase explicativa:

*«Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional»*

El seguimiento adicional invita a los pacientes y profesionales sanitarios a informar de cualquier sospecha de reacción adversa a los nuevos medicamentos. Esto permite realizar una identificación rápida y analizar la información sobre los medicamentos para completar los conocimientos adquiridos durante los ensayos clínicos. El hecho que un medicamento biológico (o biosimilar) esté etiquetado con un triángulo negro, no significa necesariamente que existan preocupaciones adicionales sobre su seguridad.

### **Seguimiento a largo plazo o efectos adversos con largos períodos de latencia**

El seguimiento de la seguridad de los efectos a largo plazo, o de efectos con largos períodos de latencia, de los medicamentos biológicos sigue los mismos principios que el de los medicamentos basados en moléculas pequeñas. Sin embargo, detectar y caracterizar las reacciones adversas a largo plazo de los medicamentos biológicos puede resultar difícil si únicamente se notifican de manera espontánea. Esta es la razón por la que podría ser necesario realizar actividades adicionales de farmacovigilancia (por ejemplo, incluir pacientes en registros) en determinados casos.

### **Trazabilidad: la importancia de identificar los medicamentos biológicos por el nombre comercial y el número de lote**

Un requisito importante para controlar la seguridad de todos los medicamentos biológicos es la necesidad de garantizar la trazabilidad del producto y del lote durante el uso clínico y en todos los niveles en la cadena de suministro<sup>10</sup>. Esto comprende el período desde el lanzamiento del producto por parte del fabricante y su recorrido por toda la cadena de distribución hasta que el medicamento se administra al paciente.

Tal como se exige en la legislación de la UE, todos los medicamentos tendrán un nombre arbitrario

(nombre comercial o marca) junto con el nombre del principio activo (es decir, la denominación común internacional, o DCI, que es asignada por la OMS).

Para identificar y controlar la trazabilidad de los medicamentos biológicos en la UE, es necesario distinguir los medicamentos por su nombre comercial y número de lote, lo cual resulta especialmente importante en casos en los que haya más de un medicamento con la misma DCI en el mercado. De este modo se garantiza que, en consonancia con los requisitos exigidos por la UE en materia de notificación en caso de reacción adversa al medicamento, sea posible identificar correctamente el medicamento si surge algún problema relacionado con la seguridad específica del producto (o inmunogenicidad).

Los profesionales sanitarios desempeñan un papel esencial a la hora de contribuir a entender el perfil de seguridad de un medicamento durante su uso clínico. Los medicamentos biológicos

se autorizan sobre la base de un perfil de seguridad aceptable y se deberían utilizar de acuerdo con las recomendaciones recogidas en el resumen de las características del producto y en el prospecto. Si se sospecha de una reacción adversa a un medicamento biológico, conviene que los profesionales sanitarios la notifiquen, e incluyan el nombre comercial y el número del lote del medicamento. Es importante que los profesionales de la salud notifiquen toda sospecha de reacción adversa a un medicamento biosimilar aun cuando la reacción ya figure en el resumen de las características del producto del medicamento de referencia.

En el envase de los medicamentos biológicos figura su nombre comercial, la DCI y el número de lote. El resumen de las características del producto incluye un enunciado para recordar a los profesionales sanitarios la necesidad de registrar claramente el nombre comercial y el número de lote en el historial clínico del paciente.

### **Cómo pueden los profesionales sanitarios ayudar a mejorar la farmacovigilancia de los medicamentos biológicos:**

- ▶ *Es importante que registren el nombre comercial y el número de lote del medicamento, en todos los niveles de la cadena de suministro, incluyendo la dispensación y la administración a los pacientes.*
- ▶ *Conviene que los prescriptores incluyan el nombre comercial del medicamento en la receta.*
- ▶ *Es importante que los profesionales sanitarios se aseguren que se notifica el nombre comercial y el número de lote en caso de sospecha de una reacción adversa al medicamento, de acuerdo con la práctica local y los reglamentos nacionales.*
- ▶ *En los casos en los que el producto se dispensa en una farmacia comunitaria, conviene indicar al paciente el nombre comercial y el número de lote del medicamento biológico.*
- ▶ *Si a un paciente se le cambia un medicamento biológico por otro con el mismo principio activo, es importante registrar el nombre comercial y el número de lote de cada uno de los medicamentos.*
- ▶ *Es importante que los profesionales sanitarios se pongan en contacto con las autoridades competentes para la regulación de los medicamentos en su país, a fin que se les indique cómo notificar la aparición de reacciones adversas.*

# Datos incluidos en la información de prescripción e informes de evaluación de la EMA para biosimilares

## Datos para la prescripción: resumen de las características del producto (RCP)

El resumen de las características del producto incluye información y recomendaciones para permitir a los profesionales sanitarios extender una receta del medicamento y facilitar recomendaciones a los pacientes en relación con su uso.

La sección 5.1 (propiedades farmacodinámicas) del resumen de las características del producto identificará un medicamento como biosimilar con la siguiente frase explicativa:

*[Marca comercial] es un medicamento biosimilar. En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> encontrará información detallada.*

En la UE, el resumen de las características del producto de un biosimilar está en consonancia con el del medicamento de referencia. El resumen de las características del producto del biosimilar indica el nombre del principio activo (es decir, la DCI), y no el nombre comercial del medicamento de referencia. Se pueden consultar detalles de los estudios con el biosimilar, así como el nombre comercial del medicamento de referencia en el informe de evaluación de la EMA, disponible en la página web de dicha organización.

Un biosimilar puede autorizarse para algunas de las indicaciones autorizadas del medicamento de referencia o para todas, habida cuenta que una empresa puede decidir no solicitar todas las indicaciones del medicamento de referencia. Los profesionales de la salud deben comprobar que el biosimilar está autorizado para el uso previsto.

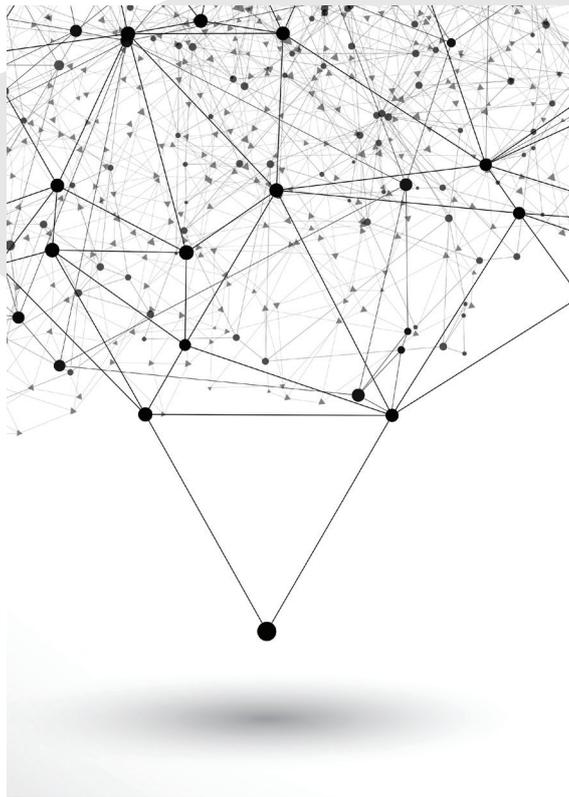
Cuando una empresa no solicita todas las indicaciones del medicamento de referencia, no se incluyen los datos sobre la eficacia de las indicaciones adicionales en el resumen de las características del producto, sin embargo, los datos relativos a la seguridad aparecen reflejados.

## Datos sobre la biosimilitud: publicados en el informe de evaluación

Para cada medicamento que se autoriza, incluidos los biosimilares, la EMA publica un grupo de documentos denominado Informe Público Europeo de Evaluación («EPAR» en sus siglas en inglés). Además de la información sobre el producto (resumen de las características del producto, etiquetado del envase y prospecto), los documentos EPAR contienen informes de evaluación de los estudios científicos del medicamento en el momento de la autorización inicial y cuando se introducen cambios importantes (por ejemplo, cuando se añade una nueva indicación).

En los informes de evaluación se recoge información sobre cómo se desarrolló cada biosimilar y sobre los estudios de comparabilidad realizados para demostrar la biosimilitud. Estos incluyen información sobre la comparabilidad analítica y funcional, la farmacocinética, la comparabilidad clínica y la inmunogenicidad. Si es pertinente, el informe de evaluación también incluye la justificación científica para la extrapolación de los datos.

[En abril de 2017 se habían autorizado más de 50 biosimilares](#) a través de la EMA para su uso en la UE. Sus informes de evaluación se pueden consultar en el sitio web de la EMA, en la página de inicio de cada medicamento, en la pestaña «assessment history» («historial de evaluación»).



## Implicaciones de la disponibilidad de biosimilares

Una vez finalizado el período de protección del mercado del medicamento de referencia (generalmente diez años), las empresas pueden comercializar los medicamentos biosimilares autorizados. En general, es previsible que los biosimilares se introduzcan en el mercado a un precio más bajo que sus medicamentos de referencia. Por tanto, se espera que sean menos costosos para los sistemas de salud de la UE. Esto es debido, en parte, a un programa de desarrollo específico, que se basa en los conocimientos científicos obtenidos con el medicamento de referencia, y que por tanto, evita la repetición innecesaria de estudios no clínicos y clínicos. También puede deberse al incremento de la competencia del mercado.

La experiencia de los últimos diez años<sup>11</sup> indica que la competencia de los biosimilares puede ofrecer ventajas a los sistemas de salud de la UE, ya que al tener más alternativas de tratamiento disponibles, es previsible que mejore el acceso de los pacientes a medicamentos biológicos con calidad farmacéutica probada.

# Intercambiabilidad, cambio y sustitución: responsabilidad de los Estados Miembros y la EMA

## Definiciones

En el contexto de los medicamentos biosimilares y los medicamentos de referencia, es importante que los profesionales de la salud conozcan la terminología para referirse a las prácticas de intercambiabilidad y sustitución de la UE.

**La intercambiabilidad** hace referencia a la posibilidad de intercambiar un medicamento por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico. Esto podría significar cambiar un producto de referencia por un biosimilar (o viceversa) o reemplazar un biosimilar por otro. El reemplazo puede realizarse mediante:

- ▶ **un cambio**, que es el proceso por el cual el profesional que extiende la receta decide cambiar un medicamento por otro con el mismo fin terapéutico.
- ▶ **una sustitución** (automática), que es la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro medicamento equivalente e intercambiable a nivel farmacéutico sin consultar con el prescriptor.

## Responsabilidad de los Estados Miembros y la EMA

Cuando la EMA lleva a cabo la revisión científica de un biosimilar, las evaluaciones no incluyen recomendaciones sobre si el biosimilar es intercambiable con el medicamento de referencia ni, por lo tanto, sobre si el medicamento de referencia se puede cambiar o sustituir por el biosimilar.

La decisión sobre si permitir el uso intercambiable y la sustitución del medicamento biológico de referencia por el biosimilar se toma a nivel nacional. El sitio web de la EMA ofrece información sobre la evaluación científica realizada por los comités científicos de la EMA, y podría utilizarse para justificar las decisiones.

En la UE, las prácticas de prescripción y el asesoramiento a los profesionales que extienden recetas son responsabilidad de los Estados Miembros, que cuentan con el marco jurídico necesario, y elaboran reglamentos, directrices y recomendaciones en sus ámbitos de competencia. Como en el caso de cualquier medicamento, los profesionales de la salud deben decidir cuidadosamente a la hora de prescribir, teniendo en cuenta el historial médico del paciente.

*En caso de dudas sobre las prácticas de prescripción o de intercambiabilidad, puede haber información disponible en la autoridad competente nacional del Estado Miembro pertinente (la lista puede encontrarse en el [sitio web de la EMA](#)).*

*Conviene que, para cualquier decisión relativa a un cambio de un medicamento por otro, participe el prescriptor en consulta con el paciente, y se tengan en cuenta las políticas nacionales que existan en relación con la prescripción y el uso de medicamentos biológicos.*



## Comunicar a los pacientes información sobre los medicamentos biosimilares

Si los pacientes preguntan si un medicamento biológico determinado es un biosimilar, los profesionales sanitarios que lo atiendan podrán consultar esta información en la sección 5.1 del resumen de las características del producto. El prospecto, que contiene recomendaciones clave para los pacientes sobre cómo utilizar debidamente el medicamento, no menciona la biosimilitud, ya que esta solo se refiere al proceso de desarrollo del medicamento y no está relacionada con su uso.

Los pacientes que reciban biosimilares en un entorno clínico (por ejemplo, en un hospital) y que deseen información sobre su biosimilar, pueden pedir a los profesionales sanitarios el prospecto. También tienen la posibilidad de descargarlo en el [sitio web de la EMA](#).

Para resolver las dudas sobre qué es un biosimilar y sobre cómo se garantiza su seguridad y su eficacia, los pacientes pueden consultar el documento de preguntas y respuestas<sup>12</sup>, que está disponible en el [sitio web de la Comisión Europea](#), redactado en un lenguaje asequible para el paciente.

Cuando se autoriza un nuevo medicamento, la EMA publica además un resumen para el público en general en el que se explica por qué se autoriza el medicamento en la UE. Estos resúmenes (denominados «resúmenes del EPAR») están disponibles en la página de inicio de cada medicamento en el sitio web de la EMA en forma de documentos de preguntas y respuestas en todas las lenguas oficiales de la UE. Los resúmenes del EPAR para biosimilares se pueden consultar realizando una búsqueda por el nombre del medicamento en la página principal de la EMA. Por otra parte, también se puede encontrar una lista actualizada de resúmenes del EPAR para todos los biosimilares en el [sitio web de la EMA](#).

Varios reguladores nacionales ofrecen asimismo información sobre los medicamentos biosimilares en su propia lengua.



## **Contribución de la UE a la regulación de los medicamentos biosimilares en todo el mundo**

La normativa de la UE en materia de biosimilares ha conformado el desarrollo de estos medicamentos en todo el mundo, estableciendo los principios esenciales que fundamentan el desarrollo de biosimilares en otras zonas del mundo sometidas a una fuerte regulación.

Los requisitos de autorización de los biosimilares en EE. UU., establecidos por la Administración de Alimentos y Medicamentos de este país (FDA por sus siglas en inglés), se basan en el mismo fundamento científico que en la UE, si bien, los requisitos específicos referidos a los datos pueden variar entre estas dos regiones debido a las diferencias que presentan sus marcos jurídicos. Otros reguladores internacionales, como el Organismo para los Productos Terapéuticos de Australia (TGA por sus siglas en inglés) aplican directamente los principios establecidos en la legislación de la UE para el desarrollo y autorización de los biosimilares.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado sus propias directrices para los medicamentos biosimilares (denominados «productos bioterapéuticos similares» o PBS) y los anticuerpos monoclonales biosimilares, con el objetivo de proporcionar orientaciones a los organismos reguladores de todo el mundo. Estas directrices de la OMS incorporan muchos de los principios científicos utilizados por la EMA y sus comités científicos en las directrices de la UE, habida cuenta que los expertos de la UE han participado activamente en la preparación de las directrices de la OMS.

La EMA sigue compartiendo la amplia experiencia adquirida en la UE sobre los medicamentos biosimilares con otros reguladores de todo el mundo y participa en una serie de foros internacionales como el Programa de Reguladores Farmacéuticos Internacionales (IPRF, por sus siglas en inglés).

# Referencias

1. Agencia Europea de Medicamentos: Similar biological medicinal products (overarching guideline) («Medicamentos biológicos similares (directriz general)»). CHMP/437/04 Rev. 1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf). Consultado el 6 de marzo de 2017.
2. Agencia Europea de Medicamentos: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues («Medicamentos biológicos similares que contienen proteínas obtenidas mediante biotecnología como principio activo: cuestiones de naturaleza clínica y no clínica»). EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/01/WC500180219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf). Consultado el 6 de marzo de 2017.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know («Biosimilares: lo que los profesionales clínicos deberían saber»). Blood 2012;120(26):5111-7.
4. Agencia Europea de Medicamentos: ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products («ICH Q5E Productos biotecnológicos/biológicos sujetos a cambios en su proceso de fabricación: comparabilidad de productos biotecnológicos/biológicos») CPMP/ICH/5721/03. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002805.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf). Consultado el 6 de marzo de 2017.
5. Agencia Europea de Medicamentos: Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues («Comparabilidad de los medicamentos derivados de la biotecnología, después de un cambio en el proceso de fabricación: cuestiones de naturaleza clínica y no clínica»). EMA/CHMP/ BMWP/101695/2006. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf). Consultado el 6 de marzo de 2017.
6. Agencia Europea de Medicamentos: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins («Evaluación de la inmunogenicidad de las proteínas terapéuticas obtenidas por biotecnología»). EMA/CHMP/ BMWP/14327/2006. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003946.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf). Consultado el 6 de marzo de 2017.
7. Agencia Europea de Medicamentos: Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use («Evaluación de la inmunogenicidad de los anticuerpos monoclonales previstos para uso clínico in vivo»). EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128688.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf). Consultado el 6 de marzo de 2017.
8. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. Interchangeability of biosimilars: a European perspective («La intercambiabilidad de los biosimilares: una perspectiva europea»). BioDrugs 2017;31:83-91.
9. Weise, M, P, E, Kurki Wolff-Holz et al. Biosimilars: the science of extrapolation («Biosimilares: la ciencia de la extrapolación»). Blood 2014; 124(22): 3191-6.
10. Agencia Europea de Medicamentos: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products («Directrices sobre prácticas correctas de farmacovigilancia (PGV), o consideraciones específicas en relación con la población o el producto II: medicamentos biológicos»). EMA/168402/2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/08/WC500211728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf). Consultado el 14 de marzo de 2017.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition («El impacto de la competencia de los biosimilares»), junio de 2016. [http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0\\_en](http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en). Consultado el 10 de abril de 2017.
12. Comisión Europea: ¿Qué necesito saber sobre los Medicamentos Biosimilares? Información para pacientes 2016. <http://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643>. Consultado el 6 de marzo de 2017.

# Abreviaturas

<b>ADA</b>	Anticuerpo dirigido contra el fármaco
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>BMWP</b>	Grupo de trabajo sobre biosimilares (grupo de trabajo de la EMA de expertos de la UE en materia de biosimilares)
<b>CHMP</b>	Comité de medicamentos de uso humano (comité científico de la EMA formado por expertos de la UE que revisan y recomiendan la autorización de comercialización)
<b>DCI</b>	Denominación común internacional
<b>EMA</b>	Agencia Europea de Medicamentos
<b>EPAR</b>	Informe Público Europeo de Evaluación
<b>FC</b>	Farmacocinética
<b>FD</b>	Farmacodinámica
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.)
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PASS</b>	Estudio de seguridad posterior a la autorización
<b>PBS</b>	Productos bioterapéuticos similares (término de la OMS para los biosimilares)
<b>PCF</b>	Prácticas correctas de fabricación
<b>PGR</b>	Plan de gestión de riesgos
<b>PRAC</b>	Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (comité científico de la EMA formado por expertos de la UE en materia de seguridad de los medicamentos)
<b>PSUR</b>	Informe periódico de seguridad actualizado
<b>RAM</b>	Reacción adversa a un medicamento
<b>RCP</b>	Resumen de las características del producto (información para la prescripción en la UE)
<b>Registro PAS de la UE</b>	Registro de la UE de estudios posteriores a la autorización
<b>TGA</b>	Therapeutic Goods Administration (autoridad reguladora de los medicamentos de Australia)

<b>Anticuerpo dirigido contra el fármaco</b>	Anticuerpos producidos por el sistema inmunitario del cuerpo contra un principio activo (especialmente una molécula grande como una proteína). Los anticuerpos dirigidos contra fármacos pueden originar una pérdida de la eficacia o reacciones inmunitarias.
<b>Bioequivalencia</b>	El fenómeno por el que dos medicamentos liberan el mismo principio activo en el cuerpo con la misma velocidad y en la misma proporción en condiciones similares.
<b>Biosimilitud</b>	Demostración de alta similitud con respecto a un medicamento biológico de referencia en términos de estructura química, actividad biológica y eficacia, seguridad y perfil de inmunogenicidad, basada principalmente en estudios de comparabilidad exhaustivos.
<b>Biotecnología</b>	La tecnología que se basa en sistemas biológicos, organismos vivos o componentes de organismos vivos (como los genes o las enzimas) para generar un producto específico. Los medicamentos obtenidos por biotecnología suelen producirse insertando un gen en las células, de modo que puedan producir la proteína deseada.
<b>Cambio</b>	Se produce un cambio cuando el profesional que ha extendido la receta decide cambiar un medicamento por otro con el mismo fin terapéutico.
<b>Comparabilidad</b>	Comparación directa de un biosimilar con su medicamento de referencia con el fin de descartar cualquier diferencia significativa entre ellos en términos de estructura y función. Este principio científico se emplea habitualmente cuando se introduce un cambio en el proceso de fabricación de medicamentos obtenidos mediante biotecnología, para garantizar que el cambio no altera la seguridad ni la eficacia.
<b>DCI</b>	Denominación común internacional, un nombre único que identifica los principios activos. La lista de DCI, reconocida a escala mundial y propiedad pública, es mantenida por la OMS.
<b>Especificaciones</b>	Límites de aceptación de importantes normas de calidad que un principio activo o un medicamento terminado debe cumplir.
<b>Estudios farmacocinéticos</b>	Estudios de cómo el cuerpo procesa un medicamento, incluida su absorción, distribución, biotransformación y excreción.
<b>Estudios farmacodinámicos</b>	Estudios de los efectos bioquímicos y fisiológicos de un medicamento en el cuerpo, incluido el mecanismo de acción.
<b>Extrapolación</b>	Extensión de los datos relativos a la eficacia y a la seguridad de una indicación terapéutica para la cual el biosimilar ha sido clínicamente probado a otra indicación terapéutica autorizada para el medicamento de referencia.
<b>Farmacovigilancia</b>	Actividades para detectar y evaluar las reacciones adversas y otros efectos de los medicamentos en uso.

---

\* Las definiciones recogidas en el presente documento y en el glosario son descripciones, no definiciones normativas.

<b>Glicosilación</b>	Modificación de una proteína después de su producción, lo que implica la adición de grupos de hidratos de carbono (azúcar). Dependiendo de la cantidad y del tipo de grupos de azúcares añadidos, la actividad biológica puede cambiar.
<b>Informe periódico de seguridad actualizado</b>	Informe que deben presentar periódicamente (por ejemplo, cada seis meses) las empresas que comercializan medicamentos en la UE a las autoridades reguladoras, que incluye nuevos informes sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos.
<b>Intercambiabilidad</b>	Se refiere a la posibilidad de intercambiar un medicamento por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico.
<b>Medicamento de referencia</b>	Un medicamento biológico aprobado en la UE elegido por una empresa que desarrolla un biosimilar como referencia para la comparación directa de la calidad, la seguridad y la eficacia.
<b>Microheterogeneidad</b>	Variabilidad molecular insignificante entre sustancias biológicas debida a la variabilidad biológica natural y a ligeras alteraciones en los métodos de producción.
<b>Modificación postraslacional</b>	Modificación de una proteína después de su producción, que implica la fijación de moléculas o grupos como los fosfatos o los hidratos de carbono (azúcares).
<b>Procedimiento centralizado</b>	Proceso de autorización de medicamentos que consta de una única solicitud, una única evaluación y, en el caso de las solicitudes aprobadas, una única autorización válida en toda la Unión Europea. Es obligatorio para determinados tipos de medicamentos, incluidos todos los medicamentos producidos por biotecnología y los medicamentos para dolencias específicas como el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas y autoinmunitarias.
<b>Reacción adversa a un medicamento</b>	Un acontecimiento médico no deseado consecuencia del uso de un medicamento. Las sospechas de reacciones adversas son aquellas que han sido notificadas a las autoridades, pero que no se deben necesariamente al medicamento.
<b>Sustitución</b>	Práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable a escala farmacéutica sin consultar con la persona que ha extendido la receta.
<b>Técnica del ADN recombinante</b>	Tecnología que implica una combinación de secuencias de ADN que no se producen naturalmente, por ejemplo, la inserción de un gen para producir proteínas terapéuticas.







**Agencia Europea de Medicamentos**

Domenico Scarlattilaan 6  
1083 HS Amsterdam  
The Netherlands

Address for visits and deliveries:  
Refer to [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Teléfono** +31 (0)88 781 6000

**Envíe una pregunta a través de nuestra página web** [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)

**[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)**