

## Revisión de dosieres de heparina y enoxaparina: Incumplimiento de la normativa de Costa Rica para el registro sanitario de biosimilares farmacéuticos

### Heparin and enoxaparin dossiers review: Non-compliance of the Costa Rican regulation for the sanitary registration of pharmaceutical biosimilars

Rebeca Álvarez Brenes<sup>1</sup>, Keren Zuñiga Villalobos<sup>2</sup>, Jorge Andrés Pacheco Molina<sup>2</sup>, Juan José Mora Román<sup>2</sup>

1. Facultad de Farmacia Universidad de Costa Rica. San José (Costa Rica)

2. Facultad de Farmacia Universidad de Costa Rica. Departamento de Farmacia Industrial. San José (Costa Rica)

<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v59i1.7277>

#### Artículo original Original Article

#### Correspondencia Correspondence

Juan José Mora Román  
San José; Costa Rica  
juanjose.moraroman@ucr.ac.cr

#### Financiación Fundings

Los autores no recibieron financiación por la preparación de este manuscrito

#### Agradecimientos Acknowledgments

#### Conflicto de interés Competing interest

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

Received: 28.12.2017  
Accepted: 12.02.2018

#### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los aspectos esenciales de la reglamentación de Costa Rica referente al registro sanitario de biosimilares y compararlos con la información brindada en los dosieres de laboratorios fabricantes de heparina y enoxaparina.

**Materiales y métodos:** Se examinó el Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos: RTCR 440:2010. Luego, se solicitaron los dosieres enviados por los laboratorios fabricantes y se comparó su información con respecto a los datos solicitados por el reglamento anterior. Finalmente, se evaluó la importancia de la información solicitada.

**Resultados:** El RTCR 440:2010 solicita información química, farmacéutica y biológica del producto farmacéutico terminado, resultados sobre seguridad y eficacia, datos administrativos y documentación legal. Para los biosimilares, se debe presentar el ejercicio de biosimilitud y un plan de farmacovigilancia. Esta información no está presente en su totalidad en los dosieres revisados.

**Conclusiones:** Los productos revisados no cumplen con los requisitos solicitados por el reglamento costarricense en lo que respecta al ejercicio de biosimilitud. Por ende, no fueron presentados para el trámite de sus registros sanitarios ante el Ministerio de Salud de Costa Rica.

**Palabras clave:** Biosimilares farmacéuticos; heparina; enoxaparina.

#### ABSTRACT

**Objective:** To determine the essential aspects of the Costa Rican regulation concerning the sanitary registration of biosimilars and to compare them with the information provided in the dossiers of laboratories manufacturing heparin and enoxaparin.

**Methodology:** The regulation for the Registration and Control of Biological Drugs: RTCR 440: 2010 was reviewed. Subsequently, the dossiers sent by the manufacturers were requested, and their information was compared with the data requested by the previous regulation. Finally, the importance of this information was evaluated.

**Results:** The national regulations require chemical, pharmaceutical and biological information on the finished pharmaceutical product, results on safety and efficacy, administrative data and legal documentation. For biosimilars, the biosimilitude exercise and a pharmacovigilance plan must be presented. This information is not available in its entirety in the reviewed dossiers.

**Conclusions:** The products reviewed do not meet the requirements of the Costa Rican regulations regarding the biosimilitude exercise. Therefore, they were not submitted for their drugs' applications before the Ministry of Health of Costa Rica.

**Keywords:** Biosimilar pharmaceuticals, heparin, enoxaparin.

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos biológicos cuentan con un principio activo derivado de sustancias de origen microbiológico, animal o humano en su composición<sup>1</sup>. Las sustancias producidas o extraídas de la fuente deben someterse a pruebas fisicoquímicas y biológicas, para su caracterización y determinación de calidad<sup>2</sup>.

Un subconjunto de los productos biológicos son los medicamentos biotecnológicos. Si bien ambos tienen la misma fuente de obtención (seres vivos)<sup>3</sup>, estos últimos se producen mediante la implantación de material genético en organismos vivos, a través de la tecnología del ADN recombinante. De esta forma, estos organismos modificados genéticamente se convierten en productores de la sustancia natural o modificada que se requiere<sup>4</sup>.

Una etapa importante en el desarrollo de estos medicamentos fue a comienzos del año 2001, cuando las patentes de los primeros productos biológicos empezaron a expirar. En ese momento, se abrió el mercado a los medicamentos biosimilares<sup>1</sup>. Los principios activos de estos son similares, pero no idénticos a los del producto innovador<sup>5</sup>, por lo que a un biosimilar no se le puede llamar genérico, como sucede para principios activos de síntesis química. Existen varias diferencias entre ambos tipos de medicamentos, tales como el tamaño del principio activo, el proceso de obtención del mismo, el riesgo de producir inmunogenicidad y la vía de administración<sup>6</sup>.

Como consecuencia de ello y por tratarse de un importante tema de Salud Pública, entidades como la FDA (Administración de Alimentos y Drogas, por sus siglas en inglés), EMA (Agencia Europea de Medicamentos, por sus siglas en inglés) y OMS (Organización Mundial de la Salud) desarrollaron normativas para el registro sanitario de biosimilares, y así, cumplir las características de calidad, seguridad y eficacia. Costa Rica también ha establecido su normativa para este tipo de medicamentos, sean producidos en el territorio nacional o importados. Dichos productos se regulan bajo el Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos RTCR 440:2010<sup>7</sup>.

En el caso de biosimilares, el reglamento establece (junto con lo requerido para un producto innovador) la presentación del ejercicio de biosimilitud respecto al medicamento biológico de referencia. Este ejercicio debe hacerse tanto para el producto terminado como para el principio activo y para ello, se seguirán las guías internacionales de la OMS. En ausencia de estas, se podrán utilizar las emitidas por la FDA, la EMA o la ICH (Conferencia Internacional Sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano, por sus siglas

en inglés)<sup>7</sup>. No obstante, algunos son introducidos en países sin contar con los estudios comparativos con respecto al producto de referencia<sup>8</sup>. A estos se les denomina copias no comparables de productos biológicos o intentos de copia<sup>9</sup>.

Dos de los medicamentos que se incluyen en esta normativa son la heparina y la enoxaparina. La heparina es un glicosaminoglicano complejo biosintetizado en la mucosa intestinal porcina. Se ha usado como medicamento anticoagulante en el tratamiento de tromboembolismo venoso y arterial, y otras enfermedades relacionadas<sup>10</sup>.

Por otro lado, la enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular (HBPM). Se deriva de la heparina por despolimerización química o enzimática, para producir fragmentos de aproximadamente un tercio del tamaño de la molécula de partida<sup>11</sup>. Es un anticoagulante eficaz para tratar trastornos trombóticos y cardiovasculares que incluyen la embolia pulmonar (EP), la trombosis venosa profunda (TVP) y el síndrome coronario agudo (SCA)<sup>12</sup>.

El interés por estos productos y otros biosimilares se debe a los beneficios económicos que se pueden derivar de su uso. Algunos de ellos son la sostenibilidad de los sistemas sanitarios y la oportunidad de accesibilidad de la terapia biológica a pacientes que actualmente no puede acudir a ella por su elevado costo económico (se estima que un biosimilar puede ser de un 15 a un 30% más barato en comparación con el producto innovador)<sup>13</sup>.

Por todo lo anterior, el objetivo de la presente investigación fue determinar los aspectos esenciales de la reglamentación costarricense referente al registro sanitario de biosimilares y compararlos con respecto a la información brindada en los dosieres de laboratorios fabricantes de heparina y enoxaparina.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Primeramente, se examinó el Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos: RTCR 440:2010<sup>7</sup>, empleado por Costa Rica para el registro de medicamentos biológicos, incluyendo los biosimilares.

Una vez recopilada esta información, se solicitó el acceso a los dosieres enviados por los laboratorios fabricantes de heparina y enoxaparina a una empresa nacional. Asimismo, se tomó en cuenta información adicional necesaria brindada por los coordinadores encargados del registro de dichos productos.

Seguidamente, se comparó la información de relevancia almacenada en los respectivos dosieres de los medicamentos antes mencionados con respecto a los datos solicitados por parte del reglamento mencionado con anterioridad.

Finalmente, se evaluó la importancia de la información requerida en la reglamentación nacional y que estaba presente o ausente en los dosieres de los anteriores medicamentos, con el fin de determinar si los laboratorios fabricantes pueden asegurar la calidad, la seguridad y la eficacia de estos productos para una comercialización óptima en Costa Rica.

Cabe resaltar que no se menciona el nombre de los laboratorios fabricantes, ni de la empresa que proporcionó los dosieres, debido a la confidencialidad establecida al momento de la realización de esta investigación.

## RESULTADOS

### *Reglamentación vigente por parte de Costa Rica referente al registro de medicamentos biosimilares*

Para la aprobación sanitaria de un medicamento biológico, incluyendo productos innovadores y biosimilares, según lo establecido en el Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos, se debe presentar ante el Ministerio de Salud (MINSAL) de Costa Rica un expediente. El mismo debe seguir el formato y el contenido establecido en el artículo 27 del Decreto N° 28466-S del 8 de febrero del 2000, Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos<sup>14</sup>. El reglamento incluye además de la información química, farmacéutica y biológica del producto farmacéutico terminado, y los resultados sobre seguridad y eficacia del mismo, datos administrativos y documentación legal. Los aspectos requeridos se resumen en las Tablas 1 y 2.

Los requisitos aplican tanto para el medicamento innovador biológico como para los biosimilares. En el caso de estos últimos, deberán presentar además el ejercicio de biosimilitud relacionado a la calidad, estudios preclínicos y clínicos comparativos con un medicamento de referencia, y un plan de farmacovigilancia. Lo anterior, para determinar que las diferencias no tienen implicaciones en la seguridad, la calidad y la eficacia del producto de interés con respecto al perfil brindado para el producto de referencia.

Otro aspecto a mencionar es que los estudios clínicos comparativos con el medicamento biológico de referencia requieren presentarse para cada una de las indicaciones que se solicitan en la aprobación del registro en Costa Rica.

### *Evaluación de la documentación de los dosieres de heparina y enoxaparina, y su relación con el aseguramiento de la calidad, la seguridad y la eficacia del producto biosimilar*

En la Tabla 1 se observa que para la heparina de interés, el dosier posee la documentación requerida acerca de la información legal y administrativa del producto. Además, cuenta con los datos fisicoquímicos y biológicos para deter-

minar la calidad del mismo y un plan de farmacovigilancia, para poder reportar los efectos adversos derivados de su empleo. Sin embargo, en la información brindada por el fabricante para este producto no existen datos sobre el ejercicio de biosimilitud requerido con respecto a un medicamento de referencia (establecido para tales propósitos).

Por su parte, al comparar la información brindada por el fabricante en el dosier de enoxaparina (Tabla 2), se tiene que junto con la información legal y administrativa del producto, los datos fisicoquímicos y biológicos para determinar su calidad y el plan de farmacovigilancia, sí hay aporte de documentación sobre un ejercicio de biosimilitud efectuado al mismo. A pesar de ello, este es incompleto, dado que únicamente se muestran el criterio para la selección del producto de referencia con el cual se hizo el ejercicio de biosimilitud, los estudios de determinación de actividad biológica y de potencia, y los estudios farmacodinámicos no clínicos. Al igual que en el caso del fabricante de heparina, no se brindó información sobre otros estudios *in vitro* requeridos, ni de estudios preclínicos y clínicos del ejercicio de biosimilitud para el principio activo de interés.

**Tabla 1. Requisitos solicitados por el reglamento RTCR 440:2010 para el registro de un biosimilar de heparina y su comparación con la información brindada por el dossier de un laboratorio fabricante de este medicamento**

| Información solicitada por el Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos de Costa Rica  | Información brindada |
|--|----------------------|
| Información legal, administrativa y general del producto   |                      |
| Titular de registro, solicitante de registro y fabricantes   | Sí                   |
| Monografía del producto, proyectos de etiquetado, lista de países en los que se ha concedido la autorización, entre otros  | Sí                   |
| Documentación legal titular de registro, solicitante de registro, fabricantes y producto biológico   | Sí                   |
| Información química, farmacéutica y biológica (calidad) del producto terminado   |                      |
| Fórmula cuantitativa y cualitativa completa del medicamento  | Sí                   |
| Desarrollo farmacéutico: formulación, excedentes, propiedades fisicoquímicas y biológicas, proceso de fabricación, sistema de cierre del envase, atributos microbiológicos, compatibilidad | Sí                   |
| Proceso de fabricación: descripción, desarrollo, validación y controles del proceso  | Sí                   |
| Control de excipientes: especificaciones de calidad, técnicas de análisis y validación, nuevos excipientes   | Sí                   |
| Control del producto terminado: especificaciones de calidad, técnicas analíticas y validación, análisis de lotes, caracterización de impurezas   | Sí                   |
| Materiales de referencia y sistema de envase-cierre  | Sí                   |
| Información referente a estudios de estabilidad  | Sí                   |
| Información relativa a la demostración de biosimilitud   |                      |
| Ejercicio de biosimilitud relacionado a la calidad para el principio activo y el producto terminado  | No                   |
| <i>Información no clínica</i>  |                      |
| Estudios preclínicos ( <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> )  | No                   |
| Estudios de determinación de actividad biológica y de potencia   | No                   |
| Estudios de biodisponibilidad, de vida media, de área bajo la curva, de metabolismo y excreción y de toxicidad   | No                   |
| Estudios de farmacología de seguridad, de genotoxicidad, de efectos sobre el área reproductiva y de carcinogenicidad   | No                   |
| <i>Información clínica</i>   |                      |
| Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, de eficacia clínica, de seguridad y de inmunogenicidad   | No                   |
| Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia postcomercialización  | Sí                   |
| Criterio para seleccionar el producto biológico de referencia  | No                   |

**Tabla 2. Requisitos solicitados por el reglamento RTCR 440:2010 para el registro de un biosimilar de enoxaparina y su comparación con la información brindada por el dosier de un laboratorio fabricante de este medicamento**

| Información solicitada por el Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos de Costa Rica  | Información brindada  |
|--|-----------------------|
| Información legal, administrativa y general del producto   |                       |
| Titular de registro, solicitante de registro y fabricantes   | Sí                    |
| Monografía del producto, proyectos de etiquetado, lista de países en los que se ha concedido la autorización, entre otros  | Sí                    |
| Documentación legal titular de registro, solicitante de registro, fabricantes y producto biológico   | Sí                    |
| Información química, farmacéutica y biológica (calidad) del producto terminado   |                       |
| Fórmula cuantitativa y cualitativa completa del medicamento  | Sí                    |
| Desarrollo farmacéutico: formulación, excedentes, propiedades fisicoquímicas y biológicas, proceso de fabricación, sistema de cierre del envase, atributos microbiológicos, compatibilidad | Sí                    |
| Proceso de fabricación: descripción, desarrollo, validación y controles del proceso  | Sí                    |
| Control de excipientes: especificaciones de calidad, técnicas de análisis y validación, nuevos excipientes   | Sí                    |
| Control del producto terminado: especificaciones de calidad, técnicas analíticas y validación, análisis de lotes, caracterización de impurezas   | Sí                    |
| Materiales de referencia y sistema de envase-cierre  | Sí                    |
| Información referente a estudios de estabilidad  | Sí                    |
| Información relativa a la demostración de biosimilitud   |                       |
| Ejercicio de biosimilitud relacionado a la calidad para el principio activo y el producto terminado  | Sí                    |
| <i>Información no clínica</i>  |                       |
| Estudios preclínicos ( <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> )  | No                    |
| Estudios de determinación de actividad biológica y de potencia   | Sí                    |
| Estudios de biodisponibilidad, de vida media, de área bajo la curva, de metabolismo y excreción y de toxicidad   | No                    |
| Estudios de farmacología de seguridad, de genotoxicidad, de efectos sobre el área reproductiva y de carcinogenicidad   | No                    |
| <i>Información clínica</i>   |                       |
| Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, de eficacia clínica, de seguridad y de inmunogenicidad   | Sólo farmacodinámicos |
| Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia postcomercialización  | Sí                    |
| Criterio para seleccionar el producto biológico de referencia  | Sí                    |

## DISCUSIÓN

### *Reglamentación vigente por parte de Costa Rica referente al registro de medicamentos biosimilares*

El RTCR 440:2010 ha sido de gran utilidad para contrarrestar los problemas que se presentaron con los productos biológicos que aseguraban ser biosimilares en otros países. En México por ejemplo, antes de la promulgación del reglamento vigente, los criterios para la aprobación de un intento de copia de un medicamento biológico eran semejantes a los de los genéricos, lo cual significaba que no se exigían datos preclínicos y clínicos. En el 2011, se registraron 23 intentos de copia de medicamentos biológicos en México como genéricos y más de 100 millones de dosis de tratamientos con ellos fueron vendidas entre 1993 y 2012. No obstante, de acuerdo con los nuevos criterios aprobados en el 2011, las licencias previamente registrados debieron renovarse cada cinco años. En ese momento, estos intentos de copia debieron demostrar una verdadera biosimilitud con estudios fisicoquímicos, preclínicos, clínicos y de farmacovigilancia, incluyendo la detección de inmunogenicidad<sup>15</sup>.

En Costa Rica, para el registro de un producto que asegura ser biosimilar se debe aportar la información sobre el ejercicio de biosimilitud. Dichos datos permiten asegurar la calidad, la seguridad y la eficacia de estos productos<sup>16</sup>. Es importante aclarar que la cantidad de información requerida dependerá de la similitud que se vaya obteniendo al evaluar el producto que pretende ser biosimilar con respecto al producto de referencia. Por ejemplo, es posible asegurar la comparabilidad a través de los resultados analíticos únicamente si existe una alta similitud entre ambos productos. No obstante, en la mayoría de los casos es necesario la inclusión de estudios preclínicos y clínicos en el ejercicio de comparabilidad<sup>16</sup>.

A nivel costarricense, este ejercicio debe realizarse para cada indicación para la que se pretende emplear el medicamento, dado que no se pueden extrapolar indicaciones. En las guías de la EMA se especifica que si el medicamento de referencia tiene más de una indicación terapéutica aprobada, la extrapolación del perfil de seguridad y eficacia del fármaco biosimilar en el resto de indicaciones tiene que ser justificada o demostrada por separado para cada una de ellas<sup>17</sup>. Si hay evidencia de que distintos sitios activos del medicamento de referencia y/o diferentes receptores en las células diana están involucrados en las diversas indicaciones terapéuticas, o el perfil de seguridad del producto difiere entre ellas, datos adicionales son requeridos para justificar la extrapolación de la seguridad y la eficacia de la indicación estudiada en un ensayo clínico pivotal<sup>13,16</sup>.

La agencia canadiense también ha desarrollado guías para regular el desarrollo de los biosimilares. En ellas se señala la posibilidad de la extrapolación cuando los razonamientos aportados son justificados según los mecanismos de acción, la fisiopatología de la enfermedad, el perfil de seguridad de las respectivas enfermedades y la experiencia clínica con el medicamento de referencia<sup>18</sup>.

Otro punto importante es la solicitud de un plan de manejo de riesgos y postcomercialización. Actualmente, los biosimilares, al igual que todos los medicamentos de uso humano aprobados en la Unión Europea, están exigidos a proporcionar un plan de manejo de riesgos (PMR), de acuerdo con la legislación referente a la farmacovigilancia<sup>19</sup>. El laboratorio fabricante que solicita la aprobación debe proporcionar el PMR para todas las indicaciones aprobadas, incluyendo seguridad a largo plazo, acciones para detectar problemas de seguridad conocidos y desconocidos asociados al uso del fármaco, y datos adicionales de inmunogenicidad<sup>13,19</sup>.

Con respecto a esto último, los medicamentos biológicos tienen la capacidad potencial de desencadenar una respuesta inmune, sobre todo cuando se usan de forma repetida durante períodos de tiempo prolongados<sup>20</sup>. La incidencia de aparición de anticuerpos anti-medicamento (ADA, por sus siglas en inglés) es muy variable entre los distintos fármacos y entre diferentes estudios, y depende de las técnicas utilizadas para detectarlos<sup>13</sup>.

### *Evaluación de la documentación de los dosieres de heparina y enoxaparina, y su relación con el aseguramiento de la calidad, la seguridad y la eficacia del producto biosimilar*

Al revisar la información de los dosieres brindados por los laboratorios fabricantes de heparina y enoxaparina, es posible apreciar que ambos cuentan con todo lo referente a la información legal administrativa y general, así como la información química, farmacéutica y biológica del producto terminado. Sin embargo, el problema es la falta de un ejercicio de biosimilitud.

En el caso del producto de heparina (Tabla 1), la necesidad de un ejercicio de biosimilitud se debe a que en las guías de la EMA, la FDA y la OMS no hacen enfoque alguno específico para evaluar sólo ciertos requisitos para determinar la similitud de heparinas que pretenden ser biosimilares respecto al producto de referencia. Como complemento, no existen biosimilares de heparina aprobados por estas entidades internacionales y la información referente a la autorización de este tipo de fármacos en otros países es bastante escasa. Por lo tanto, no hay fundamento científico suficiente para poder delimitar los requerimientos emitidos por las



normativas, y de esta manera evaluar la calidad, la seguridad y la eficacia de este tipo de medicamento mediante solamente ciertas características<sup>21,22,23</sup>. Por ello, los requisitos relacionados a la información para demostrar biosimilitud en términos de calidad, seguridad y eficacia de las heparinas descritos en las regulaciones anteriormente analizadas son extensos y estrictos, y con la información que se brinda en el dossier no es suficiente para alcanzar la autorización de un biosimilar actualmente. Como consecuencia de la falta de información en el mismo, este producto no fue presentado para el trámite de su registro sanitario ante el MINSA, y por ende, para su comercialización en Costa Rica.

En cuanto a la enoxaparina, tampoco existe información sobre el ejercicio de biosimilitud, como se aprecia en la Tabla 2. El inconveniente es que diversos estudios realizados demuestran diferencias en las características entre el medicamento de referencia y el que busca ser biosimilar.

En un estudio, los resultados analíticos de lotes representativos de enoxaparina innovadora (Sanofi) y sus genéricos (Sandoz y Amphastar) (no se les llama biosimilares, porque este nombre apareció después de que estos medicamentos fueron autorizados, junto con otras razones propias de la legislación estadounidense<sup>24</sup>) muestran que la enoxaparina de Amphastar tiene un grado significativamente mayor de sulfatación y un menor contenido de derivados glicosélicos en relación a los otros dos productos<sup>25</sup>. Su importancia se debe a que la sulfatación puede alterar la actividad biológica del fármaco<sup>26</sup>.

En otro ensayo, el efecto antitrombótico de una enoxaparina biosimilar fabricada por un laboratorio en Brasil se comparó con el de la innovadora en un modelo clásico de trombosis venosa experimental. Se obtuvo con claridad que la enoxaparina biosimilar y la original poseen curvas dosis-respuesta similares. Se comparó además la tendencia hemorrágica de esas dos HBPM usando un modelo experimental en ratones, demostrando efectos semejantes en la tendencia de sangramiento significativamente reducidos<sup>27</sup>.

En cuanto a la inmunogenicidad, en un estudio clínico prospectivo, no aleatorizado, se encontraron posibles diferencias en la inmunogenicidad entre enoxaparina marca comercial Clexane® y una versión biosimilar aprobada para su uso en Brasil (Cutenox®). Este fue realizado en una población de 120 voluntarios sanos a los cuales se les administró 40 mg por vía subcutánea al día durante 10 días. Se observaron diferencias significativas en cuanto a los niveles de producción de anticuerpos antiheparínicos/PF4 en las muestras de sangre recogidas antes y después del tratamiento<sup>28</sup>. De igual forma, en dos estudios más se expo-

ne los riesgos potenciales de inmunogenicidad que pueden generar los biosimilares de las HBPM y como la respuesta del sistema inmune puede ser diferente de acuerdo al compuesto empleado<sup>29</sup>.

Contemplando lo detallado anteriormente, la complejidad para determinar cuáles son los requisitos indispensables para la aprobación de un biosimilar de enoxaparina es alta. Los parámetros más destacados son estudios comparativos entre el biosimilar y el producto de referencia relacionados con las propiedades fisicoquímicas para la determinación de la calidad. Además, se incluyen los estudios preclínicos y clínicos que determinen la actividad anti-FXa, anti-FIIa e inhibición de la vía del factor tisular, sin dejar de lado la evaluación de la inmunogenicidad *in vivo*. Estos parecen ser aspectos claves donde se podrían encontrar diferencias que afectarían la eficacia y la seguridad clínica del medicamento biosimilar<sup>25,26,27,28,29</sup>. De este modo, existe la necesidad de realizar el ensayo de biosimilitud para la enoxaparina.

Ahora bien, basado en la información recibida en el dossier brindado por el laboratorio fabricante de enoxaparina, es muy limitada la cantidad de documentación que se obtiene. Con ello, los requisitos solicitados por la normativa nacional vigente no se encuentran y de esta manera, no es posible obtener la autorización sanitaria de este producto. Por ende, este medicamento tampoco se presentó para el trámite de su registro sanitario.

En ambos casos estudiados, es posible inferir que estos laboratorios no poseen capacidad para realizar estudios preclínicos y clínicos comparativos amplios que demuestren la biosimilitud en términos de seguridad y de eficacia del producto que pretende ser biosimilar con respecto al medicamento biológico innovador. Además, como consecuencia del alto presupuesto relacionado con el requerimiento para desarrollar estudios concluyentes de fase I, II y III del fármaco, estos fabricantes optan por ejecutar sólo aquellos importantes para asegurar la calidad y la seguridad del medicamento. Además, para completar la información solicitada, se acogen a la experiencia clínica obtenida por el medicamento innovador.

Por tanto, la información recopilada refleja una limitante para que productos fabricados por estos laboratorios puedan ingresar al mercado costarricense y competir con los respectivos medicamentos innovadores. A pesar de que estos productos pueden tener un menor valor monetario, desde un punto de Salud Pública, la legislación debe prevalecer por encima de la búsqueda de opciones más económicas.

## CONCLUSIONES

Una amplia disponibilidad de biosimilares en el país reduciría los costos de tratamiento asociados con estos fármacos en los servicios de salud públicos y privados de Costa Rica. Junto con ello, ampliaría el acceso de estos medicamentos a más pacientes. Sin embargo, al no presentarse la información que demuestre la existencia de similitud entre el medicamento que pretende ser biosimilar y el medicamento de referencia, se aprecia un problema de Salud Pública, al no poder establecerse la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos que se buscan introducir al mercado nacional. Por ello, tanto el producto de heparina como el de enoxaparina estudiados en esta investigación no cumplen con los requisitos solicitados por el reglamento costarricense en lo que respecta al ejercicio de biosimilitud y por ello, no fueron presentados para el trámite de sus registros sanitarios ante el Ministerio de Salud de Costa Rica.

## REFERENCIAS

1. Tejerina T, Medina U. Fármacos Biotecnológicos, Biosimilares, Bioequivalentes. Actualidad en Farmacología y Terapéutica. 2012; 10(4): 233-238.
2. European Medicines Agency. Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares Londres: EMA; 2013.
3. Avalos BR. Bring on the Biosimilars! Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21(11): 1859-1860. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.010
4. Hughes DA. Biosimilars: Evidential Standards for Health Technology Assessment. Clin Pharmacol Ther. 2010; 87(3): 257-261. DOI: 10.1038/clpt.2009.112
5. Minghetti P, Rocco P, Del Vecchio L, Locatelli F. Biosimilars and Regulatory Authorities. Nephron Clin Pract. 2011; 117(1): c1-c7. DOI: 10.1159/000319640
6. Olech E. Biosimilars: Rationale and current regulatory landscape. Semin Arthritis Rheum. 2016; 45: S1-S10. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.01.001
7. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos RTCR 440:2010. La Gaceta 59 (22 marzo 2012).
8. Mysler E, Pineda C, Horiuchi T, Singh E, Mahgoub E, Coindreau J *et al.*. Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. Rheumatol Int. 2016; 36: 613-625. DOI: 10.1007/s00296-016-3444-0
9. Rugo HS, Linton KM, Cervi P, Rosenberg JA, Jacobs I. A clinician's guide to biosimilars in oncology. Cancer Treat Rev. 2016; 46: 73-79. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.04.003
10. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Arterioscler, Thromb, Vasc Biol. 2001; 103 (24): 2994-3018. DOI: 10.1161/01.CIR.103.24.2994
11. Fu L, Suflita M, Linhardt RJ. Bioengineered heparins and heparan sulfates. Adv Drug Delivery Rev. 2016; 97: 237-249. DOI: 10.1016/j.addr.2015.11.002.
12. Nandurkar H, Chong B, Salem H, Gallus A, Ferro V, McKinnon R. Low-molecular-weight heparin biosimilars: potential implications for clinical practice. Intern Med J. 2014; 44(5): 497-500. DOI: 10.1111/imj.12417
13. Abad Hernández MA, Andreu JL, Caracuel Ruiz MÁ, Belmonte Serrano MA, Díaz-González F, Moreno Muelas JV. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares. Reumatología Clínica. 2015; 11(5): 269-278. DOI: 10.1016/j.reuma.2015.03.009
14. Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos. La Gaceta 42 (29 febrero 2000).
15. Azevedo VE, Mysler E, Aceituno Álvarez A, Hughes J, Flores-Murrieta FJ, Ruiz de Castilla EM. Recommendations for the regulation of biosimilars and their implementation in Latin America. Generics and Biosimilars Initiative Journal. 2014; 3(3): 143-148.
16. Consejo Internacional de Armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano. ICH Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process. Ginebra: ICH; 2003.
17. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues. Londres: EMA; 2014.
18. Health Canada. Information and Submission Requirements for Biosimilar Biologic Drugs. Ontario: Health Canada; 2016.
19. European Medicines Agency. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. Londres: EMA; 2008.
20. Wang YM, Chow AT. Development of biosimilars-pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. J Biopharm Stat. 2010; 20(1): 46-61. DOI: 10.1080/10543400903280357
21. World Health Organization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products. Ginebra: WHO; 2009.
22. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products. Londres: EMA; 2014.
23. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product: Guidance for Industry. Maryland: FDA; 2015.



24. Generics and Biosimilars Initiative. Enoxaparin biosimilar or not. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Enoxaparin-biosimilar-or-not>. Consultado enero de 2017.
25. Mourier PAJ, Agut C, Souaifi-Amara H, Herman F, Viskov C. Analytical and statistical comparability of generic enoxaparins from the US market with the originator product. *J Pharm Biomed Anal.* 2015; 115: 431-442. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.07.038
26. Harenberg J. Overview on guidelines and recommendations for generic low-molecular-weight heparins. *Thromb Res.* 2011; 127(Suplemento 3): S100-S104. DOI: 10.1016/S0049-3848(11)70027-5
27. Mourão PAS, Glauser BF, Vairo BC, Pereira MS. Debate de una Propuesta sobre los Biosimilares de Enoxaparina en Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2012; 98(1): e11-e14. DOI: 10.1590/S0066-782X2012000100019
28. Harenberg J, Kalodiki E, Walenga JM. Ensuring safety of biosimilar low-molecular-weight heparins: a consensus statement of the International Union of Angiology. *Int Angiol.* 2012; 31(2): 101-104.
29. Minghetti P, Cilurzo F, Franzé S, Musazzi UM, Itri M. Low molecular weight heparins copies: are they considered to be generics or biosimilars? *Drug Discovery Today.* 2013; 18 (5-6): 305-311. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.11.002