

BIOSIMILARES



INTRODUCCIÓN

Han transcurrido diez años desde la aprobación del primer biosimilar en la Unión Europea (UE), la hormona del crecimiento recombinante humana (somatotropina), a la que siguieron la eritropoyetina recombinante humana (epoetina), el factor estimulante de colonias de granulocitos humano recombinante (filgrastim), la insulina glargina, el infliximab y otros. Por otro lado, se prevé que hasta el año 2020 diez medicamentos biotecnológicos, fundamentalmente para el tratamiento del cáncer, artritis reumatoide y diabetes *mellitus*, pierdan la protección de patente. Esta situación traerá consigo la posibilidad de que sean desarrollados por un laboratorio diferente al innovador y su comercialización como biosimilares, a menor precio, fomentando de esta manera la competencia en el mercado.

Esto, que presupone una potencial ventaja por la reducción de los costes asociados a los tratamientos de estas enfermedades y la posibilidad de utilizar los recursos en otras intervenciones, no se ha traducido en una incorporación de una forma decidida, como se podía prever, de estos medicamentos biosimilares a la terapéutica.

Lo dicho hasta aquí nos recuerda el camino recorrido por los genéricos. Es por ello por lo que nos proponemos aclarar conceptos, similitudes y diferencias entre biosimilares, genéricos y resto de definiciones emparentadas, con el fin de aportar información que facilite un análisis objetivo de estos medicamentos que se incorporan al arsenal terapéutico.

Aclarando conceptos

Medicamentos Biológicos o Biofarmacéuticos

Son medicamentos obtenidos de organismos vivos (célula animal o vegetal, levaduras o bacterias). Algunos ejemplos: la insulina, la hormona de crecimiento (o somatotropina), la eritropoyetina, los interferones, el filgrastim (o factor estimulador de colonias de granulocitos), hemoderivados como los factores de la coagulación, las heparinas de bajo peso molecular y los anticuerpos monoclonales, entre otros.

Medicamentos Biotecnológicos

Son productos biológicos que se obtienen tras una manipulación previa del organismo productor mediante ingeniería genética, es decir, **derivan de procesos biotecnológicos**. Es el caso del factor VIII, que se puede obtener tanto de la sangre sin intervención genética o bien producirse en células, humanas o no, modificadas genéticamente. En este segundo caso se habla de medicamento biotecnológico.

Medicamentos Biosimilares¹

Un medicamento biológico similar, conocido como 'Biosimilar', es un producto similar a un medicamento biológico llamado medicamento de referencia o innovador, que ya ha sido autorizado. El principio activo de un medicamento biosimilar es un principio activo biológico conocido, y similar al del medicamento de referencia. A un producto biológico similar y a su correspondiente medicamento de referencia se les presupone el mismo perfil de eficacia y seguridad, y son generalmente utilizados como tratamiento en las mismas condiciones².

Medicamentos Equivalentes Farmacéuticos Genéricos (EFG)

Un EFG es todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad³.

Medicamentos Equivalentes Terapéuticos

Son fármacos de estructura química diferente, pero de los que se espera un efecto terapéutico y un perfil de efectos adversos similar, cuando se administra a un paciente a dosis equivalentes⁴.

Procedimiento para la autorización de un medicamento biosimilar

Los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares, que son obtenidos por métodos biotecnológicos, se evalúan de forma centralizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés). Una vez autorizados la comercialización es válida en todos los estados miembros de la UE.

Para la autorización de un medicamento biosimilar la EMA exige ir más allá de la demostración de equivalencia farmacéutica y exige realizar estudios clínicos en pacientes. Esto se debe a que los procesos de fabricación del biosimilar frente al producto de referencia son totalmente independientes, por lo que se pueden esperar algunas modificaciones estructurales leves entre ambos, que no pueden predecirse a partir de una evaluación analítica. Los medicamentos biológicos son moléculas altamente complejas, inestables y sensibles a condiciones atmosféricas durante su fabricación, distribución, uso y/o conservación, y al ser producidas por organismos vivos están sujetas a variabilidad de los procesos biológicos de las células que los producen, pudiendo presentar cierto grado de variación incluso entre diferentes lotes del mismo producto. Para demostrar que esas posibles diferencias no tienen impacto en la eficacia y seguridad se deben realizar estudios clínicos confirmatorios comparados^{1,5}.

El ejercicio de comparabilidad para evidenciar similitud con el medicamento de referencia se lleva a cabo en varias etapas:

- Etapas 1: comparabilidad en cuanto a calidad⁶
(comparabilidad físico-química y biológica)
- Etapas 2: comparabilidad no clínica⁷
(estudios no clínicos comparativos)
- Etapas 3: comparabilidad clínica⁷
(estudios clínicos comparativos)

El efecto adverso más destacado de los medicamentos biológicos, tanto de los innovadores como de los biosimilares, es la capacidad específica de provocar una respuesta inmunitaria no deseada, por lo que además se exige una evaluación del potencial inmunógeno (tal como se describe en directrices específicas^{8,9}) que debe contemplarse en los planes de gestión de riesgos (PGR)⁵.

Todos los medicamentos biológicos, y por tanto los biosimilares, llevan un plan específico de farmacovigilancia¹⁰ que obliga a los fabricantes a presentar un plan de gestión de riesgos. Este plan incluye las especificaciones de seguridad y riesgos potenciales del producto, desde la comunicación espontánea de reacciones adversas hasta estudios de seguridad post-autorización, si se considera necesario, así como aquella información desconocida relativa a poblaciones de pacientes y/o situaciones clínicas no estudiadas en el desarrollo clínico del producto. Los PGR son diseñados y propuestos por las compañías fabricantes y aprobados por la EMA. Se pueden encontrar resúmenes de los mismos en los informes públicos europeos de evaluación (EPAR, por sus siglas en inglés).

La información concerniente a la **calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos biosimilares** está disponible para los profesionales sanitarios en los informes públicos europeos de evaluación (EPAR), publicados por la EMA.

En cuanto a la nomenclatura de un medicamento biosimilar, según dispone la legislación de la UE, cada medicamento biosimilar se identificará por un nombre de fantasía (marca), o por el nombre del principio activo junto al nombre de la empresa/marca comercial. El nombre junto con el número de lote permite una correcta identificación del medicamento en la notificación de posibles reacciones adversas y controlar que éstos se utilizan en condiciones de seguridad⁵.

El medicamento biosimilar, con respecto al innovador de referencia, tiene un precio inferior, si bien las diferencias de precio, entorno a un 30%, no son tan llamativas como en el caso de los EFG. Esto se explica por los requisitos para el desarrollo, fabricación y aprobación de biosimilares que suponen un coste muy superior al del desarrollo de los genéricos¹¹.

Ideas claras

• **Los medicamentos biosimilares SI son medicamentos biológicos**
La diferencia entre ellos es de tipo regulatorio, y da lugar a un medicamento biológico innovador o un medicamento biológico similar o biosimilar.

• **Los medicamentos biosimilares tienen la garantía de la EMA**
La EMA garantiza una sólida comparación entre el producto biosimilar y el medicamento de referencia en términos de calidad, seguridad y eficacia⁵.

• **Los medicamentos biosimilares NO son medicamentos genéricos**
Los genéricos se obtienen, mediante síntesis química, son de estructura simple y de pequeño tamaño y peso molecular. Estas características hacen que resulte fácil su comparación con los medicamentos originales. Para que se autorice un genérico es necesario demostrar la intercambiabilidad con el medicamento de referencia mediante los correspondientes estudios de biodisponibilidad³. Sin embargo, a los medicamentos biológicos, como ya indicamos, se les exige un exhaustivo ejercicio de comparación.

• **Los medicamentos biosimilares NO son equivalentes terapéuticos**
Volviendo a la definición de equivalentes terapéuticos (estructura química diferente, de los que se espera efecto terapéutico y un perfil de efectos adversos similares, cuando se administra a un paciente a dosis equivalentes) se deduce claramente que los biosimilares no son equivalentes terapéuticos, ya que no sólo no difieren en su estructura química sino que han evidenciado similitud con el medicamento de referencia a través de una comparación exhaustiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernando de Mora. Medicamento biosimilar ¿qué es y qué no es? En Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: la garantía de acceso universal a medicamentos clave. Madrid, 2014. Fundación Gaspar Casal. p. 37-60.
2. EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications. EMA/940451/2011. December 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125166.pdf
3. Genéricos y Bioequivalencia ¿seguimos dudando?. Infarma. Nota Informativa Farmacoterapéutica. Vol. 2, Nº 2. Abril 2010. Disponible en: <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?dDocument=9781346-31d0-11df-b5d7-a3a2fbc2f35&idCarpeta=1c178875-0973-11e3-8b8d-350345c703a5>
4. Normas y Procedimientos para la realización de intercambio terapéutico en los hospitales. Sociedad Española de farmacia Hospitalaria. Disponible: http://www.sefh.es/normas/Intercambio_terapeutico.pdf
5. Comisión Europea. Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares. Documento informativo de consenso 2013.
6. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). Mayo 2014. EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf
7. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Rev1. Diciembre 2015. EMA/CHMP/BMWP/42832/2005. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf

• ¿Los medicamentos biosimilares son sustituibles o intercambiables?

En nuestro país, la Orden Ministerial SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, y solo para el ámbito de las oficinas de farmacia, incluye como excepción entre los criterios generales de sustitución por el farmacéutico a los medicamentos biológicos, tanto innovadores como biosimilares, por lo que en este ámbito no se puede efectuar sustitución alguna sin la autorización expresa del médico prescriptor.

En el ámbito hospitalario, las Comisiones de Farmacia y Terapéutica (CFT), reguladas por el Real Decreto 521/1987, de 15 de abril, son las responsables de la selección de medicamentos que conformarán la Guía Farmacoterapéutica del hospital. La mayor parte de los medicamentos biológicos autorizados en España son de uso hospitalario o de diagnóstico hospitalario de dispensación hospitalaria, por lo que las CFT deben establecer la política de los biosimilares basándose en criterios de coste-efectividad. Como órgano asesor de las Direcciones Médicas de cada centro, establecerán las condiciones de uso de todos los medicamentos, entre ellos los biosimilares, manteniendo siempre su trazabilidad.

Nuestra experiencia

En julio de 2012 la hormona de crecimiento se adjudicó mediante concurso público a un biosimilar. La medida, que inicialmente tuvo ciertas reticencias, se desarrolló con un buen seguimiento por parte del Comité Asesor para la Utilización Terapéutica de la Hormona del Crecimiento y Sustancias Relacionadas de Canarias, y significó una casi uniformidad de los tratamientos para las patologías asociadas, si bien se mantuvo la posibilidad de solicitar motivadamente otros tratamientos. Todo ello supuso para el Servicio Canario de la Salud mejorar considerablemente la eficiencia de la prestación.

CONCLUSIONES

• Cuando en la UE se registra un biosimilar se hace con el aval de la garantía de eficacia y seguridad que precede al innovador de referencia, con las garantías terapéuticas suficientes para médicos, farmacéuticos y gestores y, por lo tanto, para los pacientes.

• Las exigencias que respaldan la aprobación de estos medicamentos no difieren entre un biosimilar y un producto innovador, por lo que no tiene sentido sospechar de mayores riesgos derivados del uso de estos medicamentos, si bien el riesgo cero no existe ni para el innovador de referencia ni para el biosimilar.

• La mejor información a los profesionales sobre estos medicamentos y la expiración de patentes de numerosos biológicos deberá propiciar la utilización de los medicamentos biosimilares en la necesidad de seguir utilizando los recursos más eficientes y en aras de asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario público.

AUTORES: Plasencia Núñez M (Farmacéutica, DGPPAA), Bañón Morón N (Farmacéutica, DGPPAA), Castellano Cabrera JL (Médico de Familia, DGPPAA), Montes Gómez E (Médico de Familia, DGPPAA), de la Nuez Viera F (Farmacéutica, DGPPAA).

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD. **ISSN:** 1889-0989. **Depósito Legal:** GC 1103-2008

Pueden solicitar el envío del boletín remitiendo un correo a: jcascabr@gobiernodecanarias.org Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/organica.jsp?idCarpeta=1c178875-0973-11e3-8b8d-350345c703a5>



Comité Editorial:

Presidenta	Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).
Vocales	Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica). Nuria Bañón Morón (Farmacéutica). José Luis Castellano Cabrera (Médico de Familia). Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica). Elena López Muñoz (Farmacéutica). Ángela Martín Morales (Farmacéutica).
Coordinadora	Erika Montes Gómez (Médico de Familia).