



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

DR. D. MANUEL G. ALÓS ALMIÑANA

INCORPORACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES A LA TERAPÉUTICA HOSPITALARIA

Discurso de recepción como Académico correspondiente

Prof. Dr. D. Manuel G. Alós Almiñana

Leído en Valencia el día 6 de mayo de 2019

ACADEMIA DE FARMACIA
DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

Discurso de ingreso como Académico Correspondiente

Manuel G. Alós Almiñana

SUMARIO

PÁGINA

1. AGRADECIMIENTOS	7
2. INTRODUCCIÓN	9
3. LA REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS EN ESPAÑA	11
4. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS. MEDICAMENTOS BIOSIMILARES	22
5. LA REGULACIÓN EN LA UNIÓN EUROPEA	30
6. INMUNOGENICIDAD	45
7. EXTRAPOLACIÓN DE INDICACIONES	48
8. SEGURIDAD DE LOS BIOSIMILARES	50
9. INTERCAMBIABILIDAD, CAMBIO Y SUSTITUCIÓN	52
10. DISPONIBILIDAD DE LOS BIOSIMILARES	60
11. ACTUACIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL	65
12. BIBLIOGRAFÍA	73

1. AGRADECIMIENTOS.

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana,

Ilustrísimos Académicos,

autoridades,

familiares, compañeros y amigos,

quiero que mis primeras palabras sean de agradecimiento a la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana por darme la oportunidad de pertenecer a esta docta Institución como académico correspondiente. En particular, quiero agradecer el aval presentado a mi incorporación por los Ilustrísimos Académicos de Número profesores Agustín Llopis González, Fernando Rius Alarcó y Diego Cortés Martínez que, además, aceptó efectuar mi presentación en este acto.

El artículo décimo de los Estatutos de la Academia recoge, a título póstumo y honorífico, el nombramiento del Profesor Víctor Jiménez Torres como Académico Fundador. Permítanme que, como discípulo, compañero y amigo, me una públicamente a este justo y merecido homenaje de la Academia a su memoria.

La vida me ha dado la oportunidad de compartir proyectos y experiencias con profesionales de diferentes países, titulaciones e instituciones. Mi agradecimiento a todos los compañeros que he tenido el privilegio de conocer a lo largo de estos años; me ayudaron y me

ayudan día a día a emprender proyectos, a superar dificultades y a crecer personal y profesionalmente. Pero, en un momento como este, quiero volver la vista atrás para agradecer especialmente la enseñanza, el ejemplo y el consejo de tres excelentes profesionales que marcaron mi formación en la incipiente especialidad de la Farmacia Hospitalaria: Juan Ezquer, María Dolores Fuentes y José Magraner, “mi jefe”. Y, como no, a mis residentes “mayores”, Carmela Borrell y Eduardo López Briz; los tres nos reímos, aprendimos, compartimos, superamos y resistimos. Somos residentes del Hospital Clínico Universitario de Valencia, para siempre.

Con más de 575 años de historia, el Muy Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Valencia, que nos acoge en este acto, mantiene su aspiración al liderazgo en la innovación de todos los sectores que componen la profesión farmacéutica. Mi agradecimiento al Ilustrísimo Sr. Presidente y a toda la Corporación por su soporte a este acto.

Finalmente, mi familia. Es un momento propicio para reiterarles mi cariño y gratitud a todos ellos, pero en particular a mi esposa Pilar y a mis hijas Pilar y Cristina, sin cuya paciencia y confianza no hubiera llegado hasta aquí; y a Victoria, que me ha hecho descubrir la vocación de abuelo.

2. INTRODUCCIÓN.

En el ámbito farmacéutico, la Biotecnología coordina tres conceptos diferentes, pero necesariamente complementarios: las tecnologías estructuradas sobre organismos vivos o sistemas biológicos; los procesos de producción de medicamentos, basados en moléculas humanas; y, la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos a través la biología molecular y celular¹.

La utilización de la Biotecnología^{2,3} ha permitido incorporar a la terapéutica de muchas enfermedades crónicas, dolencias incapacitantes e incluso en circunstancias que amenazan la vida del paciente (life-threatening chronic diseases), nuevos medicamentos biológicos cuyas evidencias clínicas han transformado drásticamente la seguridad, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Diariamente, miles de ciudadanos reciben anticuerpos monoclonales, interferones, proteínas recombinantes y otros medicamentos que emulan e incluso superan el efecto biológico de los factores naturales, con el objetivo último de obtener un beneficio específico y relevante.

Sin embargo, el precio de estos medicamentos innovadores llega a ser prohibitivo para los sistemas públicos de salud, limitando su uso, particularmente en los países en desarrollo. La caducidad de las patentes o de la protección de datos para un primer grupo de medicamentos biológicos originales (hormona del crecimiento humano o eritropoyetina, por ejemplo) ha dado paso a una etapa expansiva en la investigación y comercialización de productos biosimilares a los medicamentos de referencia y podrían representar una de las mejores estrategias para

facilitar el acceso de los ciudadanos a estas alternativas terapéuticas colaborando al mismo tiempo en la sostenibilidad del sistema sanitario.

La similitud científicamente demostrada entre los productos de referencia y los medicamentos biosimilares es pieza clave en la efectiva incorporación de estos últimos al mercado farmacéutico. Cuando a nivel de calidad el ejercicio de comparabilidad es capaz de demostrar que ambos medicamentos (el producto de referencia y el biosimilar) son “muy similares”, la experiencia clínica y el perfil de seguridad establecido para el producto de referencia contribuye al desarrollo del medicamento biosimilar; y, este fundamento llega a sustentar la reducción en los requisitos de disponibilidad de datos clínicos y no clínicos para el nuevo biosimilar.

3. LA REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS EN ESPAÑA^{4,5,6}

El artículo segundo de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios⁴ define el medicamento de uso humano como “toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico”.

De acuerdo a lo dispuesto en el artículo cuarto del Real Decreto 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente⁵ “ningún medicamento fabricado industrialmente podrá ser puesto en el mercado sin la previa autorización de comercialización otorgada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o por la Comisión Europea, e inscripción en el registro de medicamentos, de acuerdo con los procedimientos establecidos para cada caso” y una vez se ha evaluado favorablemente su calidad, seguridad y eficacia. La regulación por parte de la AEMPS incluye productos muy diversos: medicamentos de origen químico, biotecnológico, hemoderivados, vacunas, gases medicinales, radiofármacos o terapias avanzadas, entre otros.

En 1957, seis países europeos firmaron el Tratado de Roma y se comprometieron a desarrollar medidas de armonización en diferentes

áreas socioeconómicas, sin incluir la Sanidad y la Ordenación Farmacéutica, que se mantenían en el ámbito de decisión de cada país. A partir de la Directiva 65/65/EEC de 1965 comenzaron a establecerse principios comunes para la concesión en los estados miembros de autorizaciones de los medicamentos de uso humano en base a criterios técnicos y científicos, sin tomar en consideración otros criterios económicos y sociales. Toda una serie de Directivas posteriores conforman la normativa básica que regula los medicamentos de uso humano en la Unión Europea.

En 1995, se funda la Agencia Europea de Medicamentos, para llevar a cabo su cometido de acuerdo a rigurosos estándares científicos e información independiente sobre medicamentos⁷. Sin duda, un elemento central en el éxito de EMA es la estrategia de impulsar el compromiso de la red europea de agencias reguladoras de medicamentos, para garantizar los más altos estándares en la regulación de medicamentos. Actualmente, 7 comités científicos de la EMA (*tabla 1*), más de 30 grupos de trabajo y varios miles de expertos científicos europeos proporcionan la mejor experiencia científica para la regulación de medicamentos.

Tabla 1. Comités científicos de la Agencia Europea de Medicamentos.

<p>Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)</p> <p>Comité de Evaluación de Riesgos y Farmacovigilancia (PRAC)</p> <p>Comité de medicamentos de uso veterinario (CVMP)</p> <p>Comité de productos medicinales huérfanos (COMP)</p> <p>Comité de productos medicinales a base de plantas (HMPC)</p> <p>Comité de terapias avanzadas (CAT)</p> <p>Comité Pediátrico (PDCO)</p>

Un medicamento pasa por diferentes etapas previas a su autorización, cuyo fin es demostrar su calidad, eficacia y seguridad. Estas etapas discurren, en primer lugar, por las fases vinculadas a la investigación básica que afectan a la propia identificación de moléculas candidatas a convertirse en medicamento, a su síntesis (o a su aislamien-

to y purificación) y a las primeras pruebas farmacológicas capaces de mostrar su actividad terapéutica. A pesar de los avances científicos y tecnológicos, se trata de un proceso prolongado y con una baja tasa de éxito: de forma aproximada, se estima que por cada 5.000 - 10.000 moléculas investigadas, tan sólo 250 entrarán en la siguiente etapa de investigación preclínica. Este grupo de sustancias pasa a la siguiente fase de investigación que se desarrolla tanto en animales de experimentación como en modelos de laboratorio. Estos estudios se dirigen por un lado a conocer su farmacodinamia, es decir sus efectos a distintas dosis y sobre diferentes órganos y sistemas, pero también a estudiar su farmacocinética, analizando la absorción, distribución y eliminación de la molécula estudiada, habitualmente en modelos animales. El objetivo principal de estos estudios es evaluar la seguridad y eficacia del producto antes de empezar los ensayos clínicos en humanos. Además, en este momento del desarrollo del medicamento, se llevan a cabo también estudios físico-químicos y galénicos, para conocer su pureza y estabilidad, las posibilidades de. Se estima que por cada 250 compuestos en preclínica, sólo 5 entrarán en la etapa de investigación clínica.

Las compañías que deseen avanzar en la investigación, deben presentar ante una agencia reguladora (p.ej. la AEMPS) una solicitud de autorización que incluya los resultados de las etapas anteriores y un plan de investigación clínica. El gold standard en la investigación en seres humanos es el ensayo clínico. El Real Decreto 1090/2015⁸ define el ensayo clínico como “toda investigación relativa a personas destinada a descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos; o a identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos; o a estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos; y que cumpla las siguientes condiciones:

1.º Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado.

2.º La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico.

3.º Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los

sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual”.

Los medicamentos de uso humano, además de la autorización de la agencia reguladora, precisan de la supervisión de un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) que “vela por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica”.

Cada estudio clínico, en función de circunstancias biométricas, epidemiológicas, clínicas o terapéuticas, tiene un diseño específico que debe ser analizado de modo individual. Pero a efectos esencialmente docentes, en el proceso de investigación clínica del medicamento se suelen diferenciar tres fases⁹ cuyas principales características son las siguientes:

Fase I. Estudios clínicos no controlados que incluyen pocos voluntarios sanos, o algunas veces pacientes, dirigidos a conocer la dosis más baja con efecto apreciable y la más alta que puede ser administrada sin causar daño y la farmacocinética del medicamento en investigación.

Fase II. Estudios clínicos no controlados (fase IIa) o controlados y con asignación aleatoria (fase IIb) que incluyen a un número reducido de pacientes afectados por la patología diana del medicamento en investigación, para recabar información acerca de su eficacia, dosis más adecuada y duración del tratamiento.

Fase III. Estudios clínicos controlados, aleatorizados, a doble ciego, multicéntricos y comparativos que incluyen a un número importante de pacientes representativos de la población a la que el medicamento irá dirigido, para obtener mayor evidencia sobre su eficacia y seguridad. Estas características convierten a los ensayos Fase III (también llamados pivotaes) en el principal soporte para la autorización de comercialización.

El desarrollo de un medicamento innovador se ha cifrado en más de 2400 millones de euros¹⁰. Aproximadamente un 25% de la inversión se destina a la investigación básica y preclínica; un 58% a su desarrollo clínico; y, un 17% a los procesos de aprobación y a la farmacovigilancia tras su comercialización. Entre las razones que explican un coste tan elevado por cada medicamento innovador comercializado, sin duda

destaca la baja “rentabilidad” de la investigación: en 2015, de más de 7.262 moléculas en desarrollo, sólo fueron autorizados 44 nuevos medicamentos, lo que refleja una tasa de éxito de alrededor del 0,6% en el conjunto de procesos de I+D que emprende la industria farmacéutica.



Figura 1. Etapas en la investigación de un medicamento. Desde que comienza la investigación de una molécula innovadora, pueden transcurrir hasta 12 años hasta su comercialización efectiva.

Como ya se ha indicado, ningún medicamento puede comercializarse en España sin la autorización previa de la AEMPS o de la Comisión Europea; autorización que se otorga en base a un conjunto de criterios sobre calidad, seguridad y eficacia del medicamento que permiten ponderar la relación riesgo/beneficio para las indicaciones, poblaciones y forma de empleo objeto de autorización. En este ámbito, la UE se viene dotando de posiciones técnicas comunes entre los estados miembros para la evaluación y autorización de los medicamentos. Este posicionamiento compartido ha permitido que se alcancen procedimientos de autorización de ámbito europeo y que los medicamentos puedan optar bien a una autorización con validez para un solo país o bien a una autorización válida para más países dentro de la unión Europea aumentando la eficiencia de la red de agencias reguladoras europeas.

En la actualidad, existen cuatro procedimientos en la Unión Europea por los que un medicamento puede obtener una autorización de comercialización. La elección de uno u otro es opcional para el laboratorio que opta a la autorización de un medicamento, excepto en el caso del procedimiento centralizado que es obligatorio para determinados tipos de medicamento. Estos procedimientos se denominan: nacional, descentralizado, de reconocimiento mutuo y centralizado.

Procedimiento nacional. El solicitante presenta a una agencia nacional del medicamento (p.ej. la AEMPS) el expediente con toda la información de calidad, seguridad y eficacia necesaria para la autorización de comercialización del medicamento. Esta autorización permitirá la comercialización del medicamento solo en el país que la otorga (p.ej. en España). Se utiliza esencialmente para medicamentos genéricos y medicamentos que no precisan de prescripción médica (OTC: over the counter).

Procedimiento descentralizado. Se presenta la solicitud de autorización de forma simultánea en varios países de la UE, cuyas agencias evalúan el medicamento de forma coordinada, actuando una de ellas como agencia de referencia y, al final del proceso, todas las agencias emiten una autorización idéntica y válida para su correspondiente ámbito territorial de competencia.

Procedimiento de reconocimiento mutuo. Se utiliza cuando un medicamento tiene ya una autorización de comercialización en un estado miembro (estado de referencia) de la UE y el titular de la autorización quiere extenderla a otros estados, solicitándolo a la EMA. El estado miembro de referencia remite el informe de evaluación del medicamento al resto de estados concernidos quienes reconocen, si procede, la autorización de comercialización inicial.

Procedimiento centralizado. Un solicitante puede optar a una autorización simultánea para todos los estados miembros de la UE. En este caso, el proceso administrativo recae sobre la EMA y las evalua-

ciones científicas son asumidas inicialmente por dos estados miembros (ponente y co-ponente), que envían sus informes a los demás estados miembros. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA realiza después una evaluación científica de la solicitud y formula una recomendación a la Comisión Europea, que es la responsable de conceder o no una autorización de comercialización. Una vez concedida por la Comisión Europea, la autorización de comercialización centralizada es válida en todos los Estados miembros de la UE. El procedimiento centralizado es siempre una opción del solicitante y obligatorio en la mayor parte de medicamentos nuevos o innovadores:

- Medicamentos de uso humano que contienen una sustancia activa nueva para el tratamiento de:

- El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

- El cáncer.

- La diabetes.

- Las enfermedades neurodegenerativas.

- Las enfermedades autoinmunes y otras disfunciones inmunes.

- Las enfermedades víricas.

- Medicamentos derivados de procesos biotecnológicos.

- Medicamentos de terapia avanzada, como la terapia génica, la terapia celular somática o los medicamentos obtenidos mediante ingeniería tisular.

- Medicamentos huérfanos, para el tratamiento de enfermedades raras.

Las normas y los requisitos aplicables a los medicamentos en la UE son idénticos, independientemente del procedimiento de autorización, que incluirá la evaluación de la información generada tanto durante la fase preclínica como en los ensayos clínicos, así como su fabricación y controles químicos y farmacéuticos del medicamento, de sus materias primas y de los productos intermedios, a través de los laboratorios oficiales de las agencias o mediante la inspección de las instalaciones donde se fabrique el medicamento o sus principios activos.

Cuando la evaluación de un medicamento concluye favorablemente, se emite una autorización para su comercialización que incluye las condiciones establecidas por la agencia para su uso adecuado (p. ej. vía de administración o contraindicaciones). Estas condiciones quedan recogidas en la ficha técnica, para profesionales sanitarios, y en el prospecto, para los pacientes. Además, la EMA publica para cada medicamento de uso humano evaluado (autorizado o no) un Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR: European Public Assessment Report). En el caso de los medicamentos autorizados mediante procedimiento nacional, los detalles sobre la evaluación del medicamento (p.ej. por ejemplo, los estudios clínicos o de bioequivalencia) también están disponibles en un Informe Público de Evaluación (Figura 2).



Figura 2. El Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS, CIMA, ofrece información sobre el prospecto (P), la ficha técnica (FT) y el informe público de evaluación (IPE) del medicamento. En este ejemplo de un medicamento biosimilar de Rituximab el IPE contiene un resumen del EPAR del medicamento TRUXIMA® destinado al público general.

De acuerdo a lo contemplado en el artículo 92 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios⁴, “para la financiación pública de los medicamentos y productos sanitarios será necesaria su inclusión en la prestación farmacéutica mediante la correspondiente resolución expresa de la unidad responsable del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, estableciendo las condiciones de financiación y precio en el ámbito del Sistema Nacional de Salud”. Y, de acuerdo a lo establecido en el artículo 94 de esta Ley⁴ “corresponde a la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos, adscrita al Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, fijar, de modo motivado y conforme a criterios objetivos, los precios de financiación del Sistema Nacional de Salud de medicamentos y productos sanitarios para los que sea necesario prescripción médica, que se dispensen en territorio español”.

La Unión Europea ha sido pionera en la regulación de los medicamentos biosimilares desde la autorización del primero (la hormona del crecimiento) en 2006. Desde entonces, la Unión Europea 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 estos años, las directrices científicas de la EMA han evolucionado en base a la experiencia clínica acumulada y a los avances acontecidos en biotecnología y ciencias analíticas. Estas directrices (tabla 2) tienen la finalidad de ayudar a las compañías que desarrollan medicamentos biosimilares a ajustarse a los estrictos requisitos reglamentarios que la EMA y la Comisión Europea exigen para otorgar una autorización. El elemento fundamental en la evaluación por la EMA es un ejercicio de comparabilidad que permite demostrar la similitud entre el biosimilar y el producto de referencia. En este contexto, el concepto científico de comparabilidad consiste en demostrar, mediante pruebas físico-químicas y biológicas específicas y sensibles, que no existen diferencias significativas entre el biosimilar y su medicamento de referencia.

Tabla 2. Guías y directrices elaboradas por la EMA para la evaluación de la comparabilidad de los biosimilares con su medicamento de referencia.

DIRECTRIZ, REFERENCIA Y FECHA
Medicamentos similares que contienen somatropina, EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005. 22/02/2006
Medicamentos biosimilares que contienen factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante, EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005. 22/02/2006
Medicamentos biológicos similares que contienen eritropoyetinas recombinantes, EMEA/CHMP/BMWP/301636/08. 14/04/2010
Medicamentos biológicos similares que contienen anticuerpos monoclonales: problemas no clínicos y clínicos, EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. 15/06/2012
Medicamentos biológicos similares que contienen interferón beta, EMA/CHMP/BMWP/652000/2010. 06/03/2013
Medicamentos biológicos similares que contienen la hormona estimulante del estimulo foliculo recombinante, CHMP/BMWP/671292/2010. 06/03/2013
Medicamentos biológicos similares que contienen como principio activo una proteína derivada de procedimientos biotecnológicos: problemas de calidad CHMP/BWP/247713/2012. 03/06/2014
Medicamentos biológicos similares, CHMP/437/04 (Rev 1). 29/10/2014
Medicamentos biológicos similares que contienen como principio activo una proteína derivada de procedimientos biotecnológicos: problemas no clínicos y clínicos, EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 (Rev 1). 09/01/2015
Desarrollo no clínico y clínico de medicamentos biológicos similares que contienen insulina humana recombinante y análogos de insulina, EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005 (Rev 1). 11/03/2015
Desarrollo no clínico y clínico de medicamentos biológicos similares que contienen heparinas de bajo peso molecular, EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 (Rev 1). 24/11/2016

Respecto al mecanismo regulatorio, los medicamentos de origen biotecnológico, tanto si son originales como si son biosimilares, han de autorizarse siempre por la vía centralizada, mediante un único expediente de registro presentado a la EMA y que será evaluado por el CHMP. A la vista de la opinión favorable del CHMP, la Comisión Europea es responsable de emitir una autorización válida en todo el territorio europeo. En el caso de los medicamentos biosimilares no biotecnológicos (p.ej. las heparinas de bajo peso molecular), pueden utilizarse los otros procedimientos de registro.

Como se indicó más arriba, antes de la comercialización del medicamento biosimilar, en España es necesaria una resolución favorable de financiación con cargo al Sistema Nacional de Salud por parte del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y la fijación de precio por parte de la Comisión Interministerial de Precios.

4. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS. MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Los medicamentos biológicos contienen uno o más principios activos producidos o derivados de una fuente biológica de origen natural o recombinante. En esta definición se incluyen productos con una actividad farmacológica reconocida y una estructura dispar; como, por ejemplo, vacunas, anticuerpos, hemoderivados, alérgenos o proteínas recombinantes¹¹. En efecto, la naturaleza de los medicamentos biológicos es muy diversa; incluye proteínas, hidratos de carbono e incluso seres vivos completos, células o tejidos. Tradicionalmente, los medicamentos biológicos se han obtenido de múltiples fuentes naturales: humanos, animales o microorganismos. Muchos de estos medicamentos son ahora son de origen biotecnológico (por ejemplo, la insulina o la hormona del crecimiento). La práctica clínica los ha consolidado como medicamentos indispensables para el tratamiento de enfermedades crónicas y muy graves, como la diabetes, las enfermedades autoinmunitarias y el cáncer.

En su mayoría, los medicamentos biológicos son proteínas, muy diferentes en cuanto a su tamaño y complejidad estructural, desde proteínas relativamente pequeñas como la insulina (5.808 daltons) hasta los anticuerpos monoclonales (con un peso molecular de más de 150.000 daltons). En consecuencia, todos los aspectos relacionados con la obtención y fabricación industrial de los 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. Los medicamentos biotecnológicos son medicamentos de origen biológico, pero con la particularidad de que se obtienen a partir de sofisticados sistemas celulares y tecnología del ADN recombinante¹².

La biotecnología se ocupa de escalar procesos biológicos a nivel industrial. Desde esta amplia perspectiva, la biotecnología no es una metodología moderna: ha sido utilizada por los seres humanos para elaborar multitud de alimentos (vino, pan, cerveza, queso) que forman parte de una cultura milenaria. La verdadera innovación ha surgido al aplicar estas mismas metodologías pero modificadas de acuerdo a los avances de la biología molecular¹³ en ámbitos tan diversos como la industria alimentaria, por supuesto, pero también la fabricación de tejidos o medicamentos.

Avery, McLeod y McCarty comunicaron en 1944 que la información genética se alojaba en el ácido desoxirribonucleico (ADN), cuya estructura fue descubierta por Watson y Crick, nueve años más tarde y obtuvieron el Premio Nobel de Biología en 1962. Rápidamente, cristaliza el conocimiento sobre la replicación, transcripción y traducción del ADN¹⁴ y en un corto periodo de tiempo se pasa de la investigación básica a la proyección biomédica de la capacidad de influir en los procesos de síntesis de las sustancias con interés diagnóstico o terapéutico. La Biología Molecular, especialmente a través de las técnicas de ADN recombinante, sobrepasaba la vieja biotecnología incorporando nuevos conceptos como la genética molecular, la terapia génica y la ingeniería genética.

La legislación de la UE impone estrictos requisitos para la fabricación de todos los medicamentos. Las compañías que fabrican medicamentos en o para la UE, no solo deben disponer de una licencia de fabricante, sino que además están obligadas (bajo control de las agencias reguladoras de los estados miembros) a cumplir las prácticas correctas de fabricación (PCF) que garantizan la obtención de medicamentos con calidad probada. Incluso 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 requisitos y también están sometidos a inspecciones periódicas. En el caso de los medicamentos biológicos, algunos de los requisitos de las PCF se han adecuado a la naturaleza específica de

estos productos (por ejemplo, el uso de técnicas asépticas adecuadas o el control de la refrigeración y el mantenimiento de la cadena del frío).

Por otra parte, la estructura molecular grande y compleja de los medicamentos biológicos hace imprescindible utilizar sofisticados métodos analíticos (por ejemplo, identificación genética, espectrometría de masas y ensayos en células) para estudiar sus propiedades fisico-químicas y funcionales, como la estructura molecular, las modificaciones de proteínas y la actividad biológica.

Los medicamentos biológicos están producidos por organismos vivos y, en consecuencia, variables por naturaleza. Resulta por tanto inherente a su naturaleza y a su modo de obtención que el medicamento biológico final presente una pequeña variabilidad, conocida como microheterogeneidad, que obliga a mantener las especificaciones del principio activo, a través de un estricto control del proceso de fabricación, en un rango de especificaciones aceptable para garantizar una eficacia y seguridad homogéneas.

Esta microheterogeneidad (figura 3) puede también presentarse entre varios lotes de un mismo medicamento biológico cuando, por diversas circunstancias, se modifican los procesos de fabricación durante la vida comercial del medicamento. En cualquier caso, es imprescindible que se apliquen los controles más rigurosos a fin de garantizar que, a pesar de esta microheterogeneidad, las diferencias no afectarán a la seguridad ni a la eficacia del medicamento.

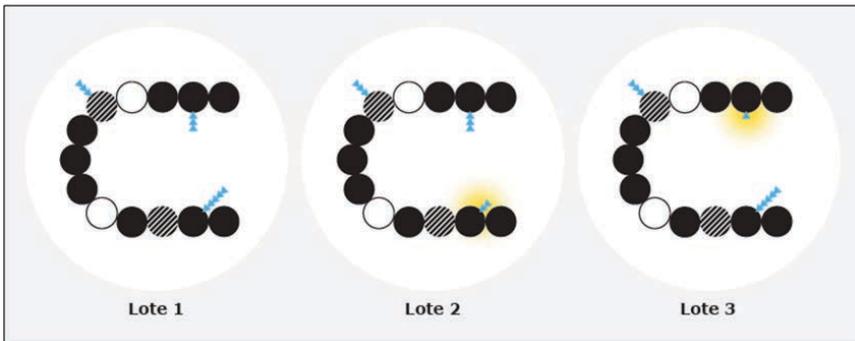


Figura 3. Simulación de la microheterogeneidad entre distintos lotes de un medicamento biológico. Tres lotes consecutivos de un mismo medicamento biológico presentan un pequeño grado de variabilidad (sombreado amarillo) dentro de los límites aceptados; por ejemplo, en glicosilación (moléculas de azúcar 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. Adaptado de EMA: los biosimilares en la UE, guía informativa para profesionales sanitarios⁵.

Una preocupación constante en el uso de medicamentos biológicos es su inmunogenicidad potencial. Es sobradamente conocido que el sistema inmunitario tiene la capacidad de reconocer las proteínas extrañas y reaccionar contra ellas. Por lo general, los medicamentos biológicos no ocasionan ninguna respuesta inmunitaria o, de producirse, esta se limitaría a la aparición transitoria de anticuerpos, por ejemplo, sin trascendencia clínica o terapéutica. Tampoco los acontecimientos adversos inmediatos, por ejemplo los relacionados con la infusión intravenosa del medicamento, suelen ser graves. Es realmente infrecuente que una reacción inmunitaria a un medicamento biológico sea grave y pueda suponer un riesgo para la seguridad o la vida del paciente. Asimismo, puede aparecer una pérdida de efectividad mediada por anticuerpos dirigidos contra el medicamento biológico (ADA: anti-drugs antibodies) que neutralizaría la actividad del medicamento y hace necesario evaluar siempre la inmunogenicidad potencial para todos los medicamentos biológicos.

Según la EMA¹⁶, “un biosimilar es un medicamento biológico que contiene una versión de la sustancia activa de un medicamento biológico original ya autorizado (medicamento de referencia) en el Espacio Económico Europeo. Es necesario establecer la similitud con el medicamento de referencia en términos de características de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia basadas en un ejercicio de comparabilidad integral”.

El desarrollo de un medicamento biosimilar parece, en principio, aplicable a cualquier medicamento biológico. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con los genéricos químicos en los que la calidad y la bioequivalencia son suficientes, la posibilidad efectiva de éxito para que un medicamento biosimilar sea finalmente autorizado radica en la capacidad de demostrar, de manera convincente, la similitud de los productos comparados, incluyendo una caracterización completa de aspectos fisicoquímicos, biológicos y clínicos, con relación a unos estándares reconocidos y que no ofrezcan lugar a la duda. Los principios científicos de la comparabilidad entre biosimilares se basan en los aplicados para evaluar el impacto de los cambios en el proceso de fabricación de un medicamento biológico, como se describe en la guía Q5E de la Conferencia Internacional de Armonización¹⁷. En consecuencia, la comparabilidad del biosimilar en cuanto a similitud con el medicamento de

referencia es tanto más aplicable cuanto más estructurados y definidos estén los métodos analíticos, los procesos de fabricación empleados y los modelos de evaluación pre-clínicos y clínicos. Evidentemente, es más probable que se aplique con éxito este ejercicio de comparabilidad a productos altamente purificados y cuya caracterización no albergue dudas. La sustancia activa debe ser similar en términos moleculares, pero también en cuanto a su actividad biológica. Por ejemplo, para una sustancia activa proteínica cabe esperar que la secuencia de aminoácidos, la posología y la vía de administración iguales a las del medicamento de referencia, ya que cualquier diferencia por ejemplo en concentración, forma farmacéutica o excipientes podrían comprometer la seguridad del biosimilar.

En definitiva, la demostración de similitud se realiza a través de un exhaustivo ejercicio de comparabilidad para demostrar que pequeñas diferencias fisicoquímicas y biológicas que se pudieran demostrar, como también ocurre entre lotes en los medicamentos biológicos de referencia, no alcanzan a la eficacia y seguridad del medicamento biosimilar y, en última instancia, permiten su autorización como medicamento biosimilar. Es importante recordar que el término biosimilar tiene un carácter regulatorio y se utiliza en la Unión Europea para evidenciar la comparabilidad entre el biológico de referencia y el biosimilar.

Superados los ensayos clínicos de equivalencia entre biosimilar y medicamento de referencia en las indicaciones más sensibles de una determinada sustancia activa, cabe la posibilidad de extrapolar al biosimilar el resto de indicaciones del medicamento de referencia.

Como cualquier otro medicamento biológico, el biosimilar está sujeto a una variabilidad intrínseca, debida entre otras razones al proceso de elaboración específico de cada fabricante. Por ello, durante el proceso de fabricación, deben llevarse a cabo controles rigurosos para garantizar que esta variabilidad no afecta a la actividad biológica del medicamento ni a su seguridad; o dicho de otro modo, que las diferencias no son clínicamente significativas como para alterar la seguridad o la eficacia del medicamento. En resumen, las características específicas de los medicamentos biosimilares son las siguientes:

Una **estrecha similitud del biosimilar**, en cuanto a sus propiedades físicas, químicas y biológicas, con el medicamento de referencia.

Ausencia de diferencias clínicamente significativas, en seguridad o eficacia, entre el medicamento de referencia y el biosimilar que hayan podido detectarse en los estudios clínicos que avalan la autorización del biosimilar.

Una variabilidad del biosimilar es conocida y limitada, similar a la que se permite en el medicamento de referencia y consecuencia de un proceso de elaboración riguroso que garantiza una calidad probada a todos los lotes del medicamento.

Idénticas normas de calidad, seguridad y eficacia para la aprobación de los biosimilares que las aplicadas a cualquier otro medicamento.

Hasta la fecha, la mayor parte de medicamentos biosimilares autorizados por la EMA (tabla 3), aunque no todos, tienen naturaleza proteica. Por tanto, el biosimilar y el medicamento de referencia deben tener la misma secuencia de aminoácidos y también las mismas estructuras de orden superior incluyendo secundaria, terciaria y cuaternaria, ya que todas ellas van a condicionar la actividad biológica, que debe ser la misma para el medicamento de referencia y el biosimilar.

En cuanto al medicamento dispuesto para su uso, el medicamento biosimilar debe presentar la misma posología y vía de administración que el medicamento de referencia, aunque pueden permitirse aquellas diferencias que no afectan a la seguridad ni a la eficacia, por ejemplo en los excipientes o en el sistema de administración.

Tabla 3. Principios activos y naturaleza de los medicamentos biológicos para los que se han autorizado biosimilares en la UE.

NATURALEZA Y GRUPO TERAPÉUTICO	BIOSIMILAR AUTORIZADO POR LA EMA
Polisacáridos	
Heparinas de bajo peso molecular	Enoxaparina
Proteínas	
Factores de crecimiento	Eritropoyetina Filgrastim Pegfilgrastim
Hormonas	Folitropina alfa Insulina glargina Insulina lispro Somatropina Teriparatida
Proteínas de fusión	Etanercept
Anticuerpos monoclonales	Adalimumab Bevacizumab Infliximab Rituximab Trastuzumab

Un biosimilar no se considera simplemente un genérico de un medicamento biológico. La variabilidad natural y la mayor complejidad del proceso de fabricación de los medicamentos biológicos no permiten una réplica exacta de la microheterogeneidad molecular. En consecuencia, son necesarios más estudios para la aprobación de medicamentos biosimilares que para los genéricos a fin de poder garantizar que las pequeñas diferencias no afectan a la seguridad ni a la eficacia del medicamento.

5. LA REGULACIÓN EN LA UNIÓN EUROPEA.

Todos los medicamentos producidos mediante biotecnología deben ser autorizados en la UE a través del denominado procedimiento centralizado. Algunos biosimilares pueden ser autorizados a nivel nacional, como por ejemplo las heparinas de bajo peso molecular de origen animal. Las solicitudes de autorización de biosimilares

Para obtener la autorización de las agencias reguladoras cualquier medicamento debe demostrar su calidad farmacéutica y una relación riesgo-beneficio positiva (figura 4). Para cualquier medicamento biológico innovador, como ocurre con los medicamentos biológicos de referencia, no se dispone de datos previos sobre su eficacia y seguridad y, en consecuencia, demostrar una relación riesgo beneficio positiva en los pacientes se constituye en el objetivo principal de la evaluación. Se requieren datos preclínicos completos (farmacología y toxicología) antes de poner en marcha ensayos clínicos convencionales que estarán diseñados principalmente para la comparación con el efecto de un placebo o del estándar actual de la terapia y en una población de pacientes relevante para demostrar los beneficios de la nueva terapia en la indicación que se investiga. Para la evaluación de los resultados se intentará utilizar los criterios más consistentes de valoración clínica, por ejemplo mortalidad, daño estructural o tiempo hasta la progresión de la enfermedad.

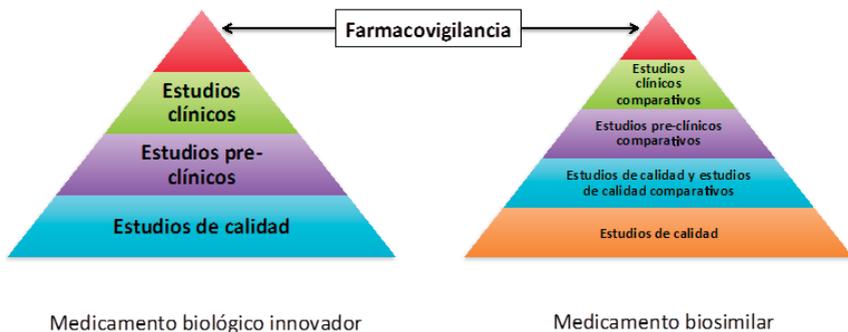


Figura 4. Comparación de los requisitos para la autorización de un biosimilar en comparación con los medicamentos biológicos innovadores.

Sin embargo, en el caso de los medicamentos biosimilares, se dispone de amplia información sobre la seguridad y la eficacia de la sustancia activa tras años de uso clínico del medicamento de referencia. En consecuencia, la relación riesgo-beneficio positiva del biosimilar se basa en demostrar su similitud con el medicamento de referencia. Esto se consigue realizando exhaustivos estudios de comparabilidad (figura 5) a nivel de su calidad farmacéutica, de su comportamiento en los estudios preclínicos cuando los estudios de calidad no son concluyentes y, cuando los estudios anteriores no son suficientes, en ensayos clínicos destinados a demostrar la equivalencia clínica del biosimilar con el medicamento de referencia, en una población y con unos criterios de resultado que permitan detectar diferencias, si las hubiera.

Estudios de calidad farmacéutica en medicamentos biosimilares.

La FDA ha publicado tres guías¹⁸ para evaluar la similitud de los medicamentos biosimilares, incluyendo consideraciones relativas a la calidad de estos medicamentos. En cambio la EMA no ha publicado criterios generales, sino que establece los criterios de calidad caso por caso.

Los estudios comparativos de calidad para demostrar la similitud entre el biosimilar y el medicamento de referencia, especialmente en las características más relevantes para su actividad biológica, proporcionan la razón esencial para predecir que la seguridad clínica y el perfil

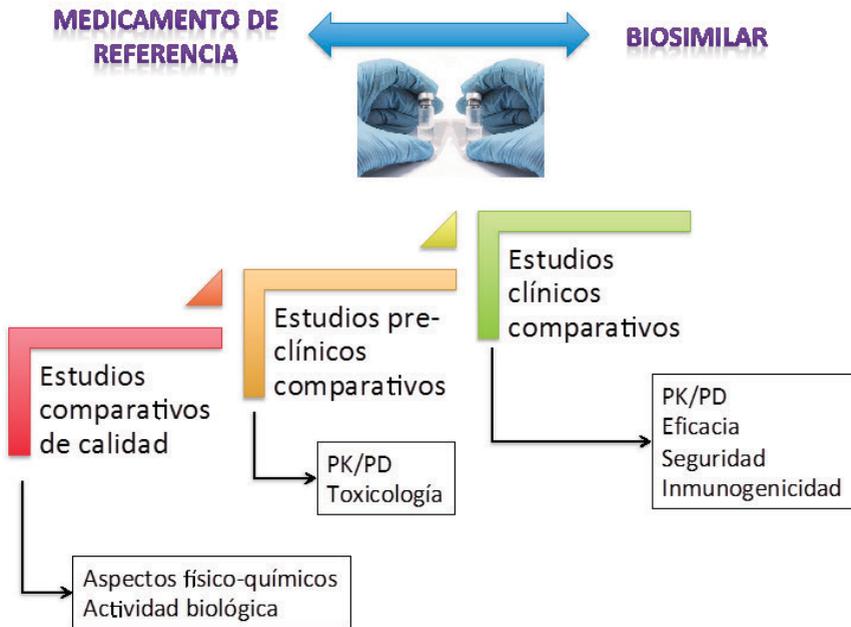


Figura 5. Fases del desarrollo progresivo de un medicamento biosimilar para demostrar la similitud con el medicamento biológico de referencia a través de estudios de comparabilidad analítica, preclínica y clínica.

de eficacia del medicamento de referencia puede aplicarse también al biosimilar y, por tanto, que pueden reducirse los requisitos de información clínicos y no clínicos requeridos para el biosimilar¹⁹.

Un biosimilar se obtiene generalmente de un banco celular único (MCB: Master Cell Bank) mediante procesos de control y fabricación específicos. El MCB se utiliza para obtener todas la alícuotas celulares de trabajo (WCB: Working Cell Banks).

Debido a la naturaleza heterogénea de las proteínas (especialmente aquellas con grandes modificaciones postraduccionales, tal como ocurre con las glicoproteínas), a las limitaciones de algunas técnicas analíticas y a la naturaleza impredecible de las consecuencias clínicas de pequeñas diferencias en propiedades estructurales o físico-químicas de las proteínas, la evaluación de la comparabilidad debe realizarse de forma independiente para cada biosimilar. Por ejemplo, la

oxidación de ciertos residuos de metionina puede no tener impacto en la actividad de una proteína mientras que en otra puede reducir significativamente su actividad biológica intrínseca o aumentar su inmunogenicidad. Así, las diferencias en los niveles de oxidación de metionina en el biosimilar y el producto de referencia tendrían que ser evaluadas y, si están presentes, debe ponderarse su relevancia clínica.

Para evaluar su comparabilidad, el fabricante debe realizar una caracterización fisicoquímica y biológica completa entre el biosimilar y el producto de referencia. Incluyendo diferencias, por ejemplo, en impurezas o excipientes. Las pequeñas diferencias, en caso de ser aceptadas, deben ser justificadas mediante datos publicados o estudios del propio fabricante. Si la relevancia clínica de las diferencias es desconocida, serán necesarios estudios adicionales pre o post-autorización del biosimilar. Las diferencias identificadas como de impacto clínico pueden comprometer el propio proceso de autorización del biosimilar. Por ejemplo, si se encuentran diferencias en los patrones de glicosilación que alteran la farmacocinética del medicamento del producto y, por tanto, obligan a cambiar el esquema de dosificación, impedirían considerar biosimilar al nuevo medicamento. Otras diferencias, en cambio, pueden ser aceptables y no requieren estudios clínicos o no clínicos adicionales; por ejemplo, en el caso de una proteína con niveles más bajos de agregados y por tanto mejor perfil de seguridad. De igual modo, si está documentado que la heterogeneidad en los aminoácidos terminales de un producto biológico de no afecta a su actividad biológica, la farmacocinética o la inmunogenicidad, los correspondientes medicamentos biosimilares, en caso de presentar esta misma heterogeneidad, no precisarían estudios adicionales de seguridad clínica o eficacia.

Proceso de fabricación.

La elaboración de un biosimilar debe basarse en un proceso exhaustivamente diseñado a partir de las guías más relevantes. El fabricante debe demostrar la consistencia y robustez del proceso de fabricación y control de calidad²⁰. Cabe esperar que el proceso de fabricación difiera entre el biosimilar y el producto de referencia. Como norma general es muy importante que el biosimilar se obtenga del mismo tipo de cultivo celular (*Escherichia coli*, célula de ovario de hamster

Chino) que el producto de referencia, para minimizar la presencia de nuevas impurezas (proteínas, endotoxinas) relacionadas con el proceso de fabricación y que pudieran afectar a los resultados clínicos y la inmunogenicidad.

Caracterización.

La caracterización completa y comparativa del biosimilar y el producto de referencia se llevará a cabo usando técnicas analíticas bioquímicas, biofísicas y biológicas apropiadas y de vanguardia que proporcionen información detallada sobre la estructura primaria y de orden superior de la proteínas, modificaciones postraduccionales (por ejemplo la glicosilación), actividad biológica, pureza, impurezas, variantes activas relacionadas con el fármaco y propiedades inmunoquímicas.

Previamente al ejercicio de comparabilidad, deben haberse definido los siguientes aspectos relacionados con la caracterización:

Los límites aceptables en cuanto a la diferencia entre biosimilar y producto de referencia.

La relación entre los diferentes atributos de calidad y el comportamiento clínico.

Los límites admitidos para las diferencias lote a lote del medicamento de referencia.

Limitaciones de las técnicas analíticas (sensibilidad, exactitud, especificidad)

Propiedades fisicoquímicas.

La caracterización fisicoquímica²¹ debe incluir la determinación de las estructuras primaria y de orden superior (secundaria/terciaria/cuaternaria) y otras propiedades biofísicas mediante métodos analíticos adecuados como la espectrometría de masas o resonancia magnética nuclear.

Actividad biológica.

La actividad biológica es la capacidad o capacidad específica del producto para lograr un efecto biológico definido. Sirve múltiples propósitos en la evaluación de la calidad del producto y el análisis de lotes.

El ensayo biológico reflejará el mecanismo de acción de la proteína y por lo tanto servirá como una imagen de su actividad clínica complementando los análisis fisicoquímicos al confirmar que la estructura de orden superior de la molécula es adecuada a su función biológica. Por lo tanto, el uso de ensayos biológicos con la exactitud y precisión adecuadas es de la máxima importancia para descartar diferencias funcionales significativas entre el biosimilar y el producto de referencia.

En este contexto, la potencia como medida cuantitativa de la actividad biológica debe formar parte de la especificación de la sustancia activa y sus resultados deben expresarse en unidades de actividad y calibrarse frente a un estándar de referencia²².

Los ensayos biológicos pueden también utilizarse para determinar si los anticuerpos que desarrolla el organismo como respuesta al medicamento tienen una capacidad de neutralización de la actividad biológica del medicamento.

Propiedades inmunoquímicas.

Cuando las propiedades inmunoquímicas forman parte de la caracterización (por ejemplo, para anticuerpos), el fabricante debe confirmar que el biosimilar es comparable al producto de referencia en términos de especificidad, afinidad, cinética de enlace y actividad funcional del fragmento Fc.

Impurezas.

Debido a que la información sobre el proceso de fabricación del producto de referencia es limitada, la evaluación de la similitud de los perfiles de impurezas del biosimilar y el medicamento de referencia será generalmente difícil, pero necesaria, en particular las relacionadas

con el proceso de fabricación. Las impurezas deben ser identificadas, cuantificadas y, su impacto potencial en la eficacia y seguridad, incluida la inmunogenicidad, adecuadamente evaluado.

Especificaciones.

Las especificaciones se emplean para verificar, en el día a día, la calidad de la sustancia farmacéutica y del medicamento final. Las especificaciones para un biosimilar serán diferentes a las del medicamento de referencia, como diferente es el proceso de fabricación. Sin embargo es necesario que las especificaciones controlen los más importantes atributos de calidad del producto de referencia: por ejemplo, identidad correcta, pureza, potencia, heterogeneidad molecular en términos de tamaño, carga e hidrofobicidad, grado de sialilación, número de cadenas polipeptídicas individuales, glicosilación de un dominio funcional, agregados, proteína o ADN de la célula huésped. El ajuste de las especificaciones debe basarse en suficientes lotes del biosimilar y demostrará que los límites establecidos no superan de manera significativa las especificaciones del correspondiente producto de referencia.

Técnicas analíticas.

La capacidad analítica para la caracterización de proteínas complejas ha aumentado en las últimas décadas, pero se mantienen algunos obstáculos para su caracterización completa. Se necesita una batería de métodos y técnicas analíticas avanzadas para determinar la estructura, función, pureza y heterogeneidad de los productos. Por ejemplo, la electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE), la cromatografía de intercambio iónico, el isoelectric focusing (una técnica de electroforesis que separa las proteínas en función de su punto isoeléctrico; el pH al cual una proteína no tiene carga neta y no se mueve en un campo eléctrico) y la electroforesis capilar. Todas estas técnicas separan proteínas, pero en diferentes condiciones y en base a distintas propiedades fisicoquímicas y puede ser necesario utilizar varias ya que el objetivo fundamental de la investigación de comparabilidad es minimizar la posibilidad de que existan diferencias entre el biosimilar y el medicamento de referencia que no sean detectadas.

Estabilidad.

Los estudios de estabilidad, realizados bajo diversas condiciones de estrés (por ejemplo, temperatura, luz, humedad y agitación mecánica) son un elemento importante en la determinación de similitud entre el biosimilar y el producto de referencia porque pueden complementar la evaluación de la calidad e informan sobre la similitud de los productos al mostrar su perfil de degradación en diferentes condiciones de almacenamiento y transporte, así como el periodo de caducidad.

El Dr. Patrick Lynch, revisor de calidad de la FDA, ha sintetizado un conjunto de recomendaciones sobre la demostración de la similitud analítica de los medicamentos biosimilares²³. La incertidumbre en la biosimilitud es un elemento central en la discusión de los medicamentos biosimilares. En este sentido, el Dr. Patrick Lynch subraya la importancia de algunas consideraciones relevantes:

El incumplimiento de los criterios de aceptación predefinidos en una prueba estadística no excluye necesariamente la determinación de que el medicamento sea “altamente similar”

Cuando se observan diferencias, debe comprobarse si los métodos ortogonales corroboran un impacto en la actividad farmacológica. Se ha reconocido durante mucho tiempo que la resolución completa de todos los componentes de una mezcla compleja es extremadamente difícil usando un solo método cromatográfico. Es necesario evaluar uno o más métodos ortogonales (o complementarios) para mejorar la probabilidad de que todas las impurezas se identifiquen y cuantifiquen.

Deben seleccionarse lotes de los medicamentos de referencia durante un periodo de tiempo suficiente para evaluar su variabilidad. Estos lotes de medicamentos de referencia serán analizados inicialmente y durante su almacenaje en las condiciones adecuadas; incluso, si es necesario, hasta el final de su periodo de caducidad.

También se seleccionarán varios lotes independientes del nuevo medicamento biosimilar, a fin de poder identificar la variabilidad inter-lotes relacionada con la propia molécula, con el proceso de fabricación o con las sustancias auxiliares.

El Dr. Lynch propone estructurar el enfoque estadístico en función del nivel de riesgo conocido para la comparabilidad de la actividad farmacológica del principio activo (figura 6).

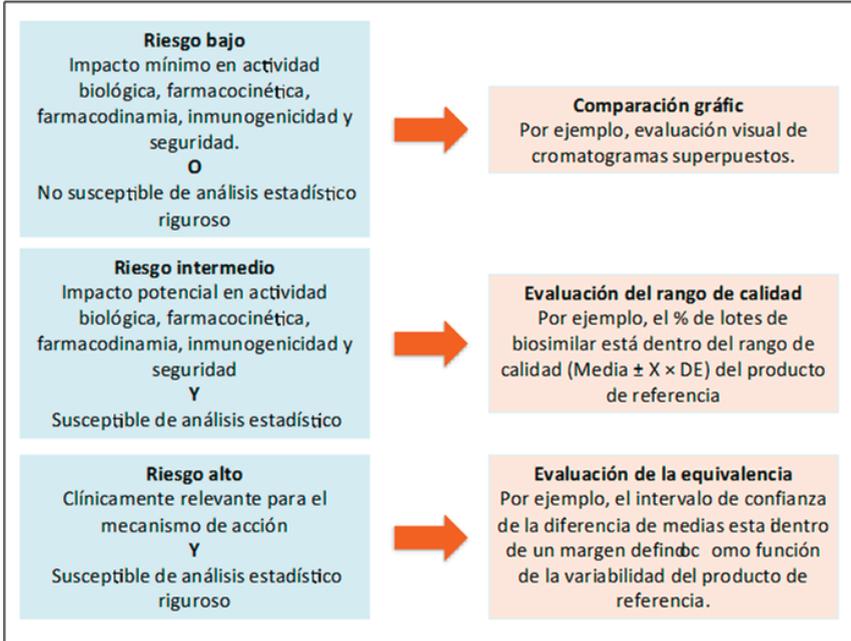


Figura 6. Evaluación estadística de criterios críticos para la comparabilidad de la actividad farmacológica del principio activo.

La evaluación de las diferencias analíticas (figura 7) permite la primera aproximación a las incertidumbres iniciales sobre biosimilitud y el modo de abordarlas. En este momento pueden utilizarse métodos ortogonales, es decir métodos matriciales que analizan la influencia de diferentes factores en el proceso de fabricación o en la funcionalidad del propio medicamento y que pueden conducir a incorporar estrategias que minimicen las diferencias identificadas. Cuando sea necesario, deberá implementarse un proceso de evaluación preclínico y clínico: la evaluación de su toxicidad en animales, el perfil farmacocinético y farmacodinámico, la inmunogenicidad y la seguridad y eficacia clínicas.

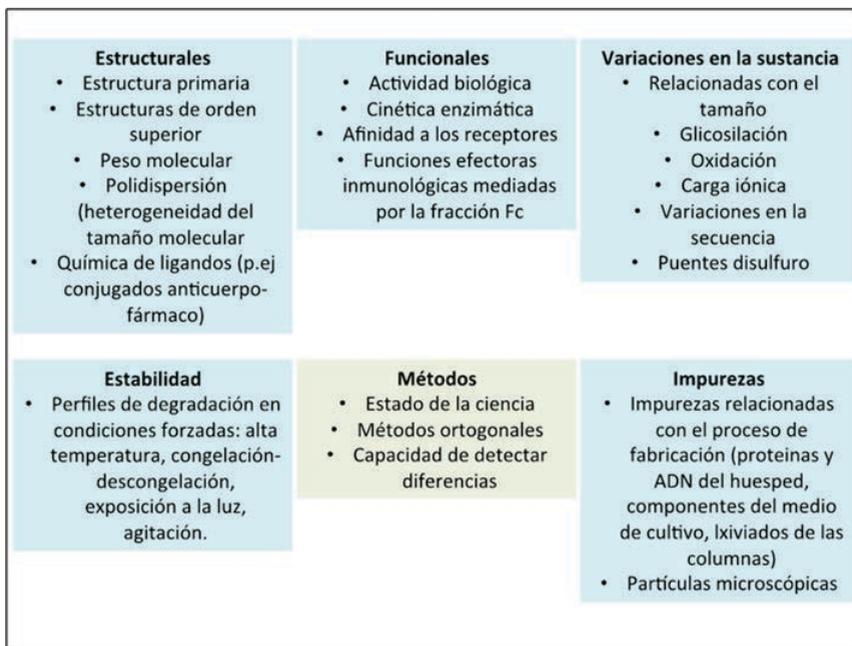


Figura 7. La evaluación de las diferencias analíticas permite una primera aproximación a las incertidumbres iniciales sobre biosimilitud.

Estudios de comparabilidad en el desarrollo de los biosimilares.

La comparabilidad es un concepto regulatorio y científico que se utiliza en la fabricación de los medicamentos mediante biotecnología²⁴. Cuando se modifica el proceso de fabricación de un medicamento biológico, lo que puede ocurrir en diversas ocasiones a lo largo de la vida comercial del medicamento, debe efectuarse una estricta comparación de lotes anteriores y posteriores al cambio en la fabricación que garantice la homogeneidad y la ausencia de cambios en relación con la seguridad o la eficacia del medicamento biológico.

Las agencias reguladoras son responsables de la autorización de estos cambios y exigirán estudios de comparabilidad proporcionales al impacto del cambio en la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento. En la mayoría de los casos, basta con llevar a cabo estudios de comparabilidad analíticos y funcionales; los estudios pre-clínicos o

clínicos solo serán necesarios si se prevé un impacto en la seguridad y en la eficacia.

Para demostrar la similitud entre medicamento de referencia y el biosimilar las agencias reguladoras exigen exhaustivos estudios de comparabilidad. Estudios que se llevan a cabo, con una estrategia específica para cada producto, en tres etapas consecutivas (figura 5): la primera etapa²⁵ incluye los estudios de comparabilidad de la calidad, que sirven como base para diseñar la estrategia a desarrollar en los estudios pre-clínicos de la segunda etapa y en los estudios clínicos de la tercera etapa²⁶, siempre con el objetivo de descartar diferencias en el rendimiento clínico entre el biosimilar y el medicamento de referencia.

Etapas 1. Estudios de calidad comparativos

Estos estudios de calidad se trataron con cierto detalle en el apartado anterior y se consideran mucho más sensibles que los propios ensayos clínicos para detectar diferencias incluso mínimas entre el biosimilar y el producto de referencia. Los estudios in vitro comparan las estructuras proteicas y la función biológica del biosimilar y el medicamento de referencia utilizando técnicas capaces de detectar todas aquellas diferencias que pudieran tener relevancia clínica. Si estas diferencias que puedan afectar a la seguridad clínica, a la eficacia o a la inmunogenicidad, son detectadas, sería necesario continuar con los estudios de las siguientes etapas.

Etapas 2. Estudios preclínicos comparativos.

Estos estudios analizan la unión y la activación o inhibición de las dianas fisiológicas y los efectos fisiológicos inmediatos en las células. Incluyen estudios farmacodinámicos in vitro, es decir, técnicas experimentales controladas que se llevan a cabo fuera de un organismo vivo; y, también ex vivo, es decir procedimientos experimentales que se realizan en tejidos o células que han sido extraídas del organismo, pero se mantienen vivas en un medio controlado. Los estudios farmacodinámicos in vivo, es decir, en modelos animales, solo se efectúan si no existen modelos alternativos adecuados. Por ejemplo, únicamente

se requieren estudios toxicológicos in vivo en determinadas circunstancias, como la producción del biosimilar en un nuevo tipo de célula u organismo, o cuando el medicamento incluye nuevos excipientes no utilizados previamente.

Etapa 3. Estudios clínicos comparativos

Los parámetros de eficacia y seguridad de la sustancia activa ya fueron establecidos para el medicamento de referencia. Por lo tanto, desde un punto de vista regulatorio y científico, no es necesario repetir todo el programa de desarrollo clínico por lo que los pacientes y los voluntarios sanos no serán sometidos a ensayos clínicos innecesarios.

El objetivo de los estudios clínicos del biosimilar no es demostrar la seguridad y la eficacia en los pacientes, sino confirmar la similitud en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico entre medicamento de referencia y biosimilar. La comparabilidad clínica debe comenzar, como en el caso de los genéricos, por la comparabilidad farmacocinética. En lo sustancial, los estudios de bioequivalencia de los medicamentos biosimilares no difieren de los habituales en las moléculas de síntesis química. Su objetivo es demostrar que la biodisponibilidad del medicamento biosimilar es igual que la del medicamento de referencia. A continuación, se analiza la comparabilidad farmacodinámica y, cuando no existan modelos farmacodinámicos validados se realizarán, por indicación de las agencias reguladoras, estudios de equivalencia terapéutica.

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

Su objetivo es descartar las posibles diferencias relacionadas con el producto que pudiesen afectar a la farmacocinética, la eficacia, la seguridad o la inmunogenicidad. Conviene realizar los estudios de farmacocinética en una población homogénea que permita 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 clínicos conviene elegir un criterio de valoración (endpoint) sensible, que permita la detección de diferencias específicas del producto. Sin embargo, en ciertas ocasiones pueden utilizarse criterios farmacodinámicos de valoración subrogados (intermedios), pero relevantes para evaluar el efecto clínico del medicamento. En muchas ocasiones, estos criterios son más sensibles que los resultados clínicos definitivos para detectar posibles diferencias entre un biosimilar y el medicamento de referencia. Algunos ejemplos de marcadores subrogados son los siguientes: la cifra absoluta de neutrófilos para el filgrastim, en lugar del número de infecciones graves o el número de oocitos recuperados durante la fertilización in vitro para la folitropina, en lugar del número de embarazos.

Si no hay criterios farmacodinámicos intermedios 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, aleatorizado y a doble ciego, que presente la potencia estadística adecuada para analizar los resultados de eficacia y seguridad. Los márgenes de equivalencia de los resultados de eficacia deben establecerse, para la indicación estudiada, sobre la base de la información de eficacia disponible para el medicamento de referencia y el asesoramiento de expertos. Estos márgenes de equivalencia representan la mayor diferencia de eficacia que no tiene trascendencia clínica.

El alcance de los estudios clínicos necesarios para la concesión de autorización depende de varios factores³ (tabla 4).

Tabla 4. Factores que afectan al número y al tipo de estudios clínicos que deben llevarse a cabo para obtener autorización en la UE adaptado de EMA, los biosimilares en la Unión Europea: guía para profesionales sanitarios.

Factor determinante	Alcance del estudio clínico
<p>Complejidad de la molécula + Comparabilidad analítica</p>	<p>Moléculas simples, de acción farmacológica bien establecida (p.ej. filgrastim) + Datos comparativos de calidad sólidos ▼ Estudio comparativo (PK/PD) del medicamento biosimilar con el del medicamento de referencia en voluntarios sanos</p> <hr/> <p>Moléculas de mayor tamaño (p.ej. anticuerpos monoclonales) + Datos comparativos de calidad sólidos ▼ Ensayo clínico comparativo en pacientes, con utilización de un endpoint de eficacia clínica</p>
<p>Disponibilidad de un resultado farmacodinámico subrogado</p>	<p>Por lo general, no se precisa un ensayo clínico comparativo en pacientes, con utilización de un endpoint de eficacia clínica</p>
<p>El medicamento biológico de referencia ha presentado problemas de seguridad</p>	<p>Cabe esperar un perfil de reacciones adversas relacionadas con la acción farmacológica similar para el biosimilar y el medicamento de referencia + Datos comparativos de calidad sólidos + Datos comparativos PK/PD sólidos ▼ Ensayo clínico comparativo en pacientes, con utilización de un endpoint de seguridad, adaptado al tipo y la gravedad de los problemas de seguridad identificados para el medicamento de referencia</p>

Factor determinante	Alcance del estudio clínico
Posible inmunogenicidad	<p>Datos comparativos de calidad sólidos + Ensayo clínico comparativo en pacientes, con utilización de un endpoint de Inmunogenicidad</p>
Posibilidad de extrapolación a otras indicaciones	<p>La evidencia científica disponible permite la ampliación a la indicación "extrapolada", por el modo de acción, por una gran seguridad y por un bajo riesgo de inmunogenicidad. + Datos comparativos de calidad sólidos + Datos comparativos PK/PD sólidos ▼ No son necesarios ensayos clínicos específicos para autorizar indicaciones del medicamento de referencia al biosimilar (extrapolación de indicaciones)</p>

6. INMUNOGENICIDAD.

Por causa de la capacidad intrínseca de los medicamentos biológicos de provocar una respuesta inmunitaria indeseada, potencialmente capaz de causar una reacción adversa tan grave la anafilaxia, pero también una pérdida de respuesta farmacológica, en la autorización por las agencias reguladoras, el estudio de la inmunogenicidad para los medicamentos biológicos es una constante^{27,28}. No obstante, la presentación de reacciones graves inmunomediadas es muy infrecuente y, en la mayoría de los casos, no reviste gravedad.

La inmunogenicidad de un medicamento biológico, de referencia o biosimilar, puede estar influida por diferentes circunstancias:

- Relacionadas con el propio medicamento biológico: por ejemplo, debido a condiciones de conservación o expedición inadecuadas, podría aparecer agregados o cambios estructurales en las proteínas
- Relacionadas con factores relacionados con el tratamiento: por ejemplo, el riesgo de reacciones inmunomediadas puede variar con la vía de administración -intravenosa frente subcutánea- e incluso respecto al ritmo de administración -en perfusión intravenosa continua o intermitente-
- Relacionadas con el pacientes y su enfermedad: por ejemplo, la edad, el estado inmunitario o determinados tratamientos concomitantes.

Aunque a lo largo de un tratamiento crónico con un medicamento biológico el paciente recibirá productos con ciertas diferencias estructurales, fundamentalmente debido a cambios en los procesos de fabricación, la experiencia indica que es poco probable que se presente una respuesta inmunitaria perjudicial, gracias a que los estudios de comparabilidad persiguen que los lotes ofrezcan la misma calidad y que la presencia de impurezas o agregados desencadene la inmunogenicidad. Es razonable pensar que ocurra lo mismo al cambiar de un medicamento biológico de referencia a un biosimilar²⁹.

El rigor necesario para disponer de datos de inmunogenicidad procedentes de estudios clínicos se ha incrementado con la aparición de biosimilares de anticuerpos monoclonales ampliamente utilizados en terapéutica, ya que es más difícil predecir la incidencia de inmunogenicidad y sus consecuencias clínicas, tanto a corto (reacciones relacionadas con la infusión), como a largo plazo (respuestas retardadas debidas al desarrollo de una reacción inmunitaria).

Entre los datos sobre inmunogenicidad necesarios para la autorización se incluye la incidencia, el nivel y la persistencia de anticuerpos dirigidos contra el medicamento biológico. Los estudios de comparabilidad incluirán ensayos para medir la capacidad neutralizante de estos anticuerpos respecto a la actividad farmacológica del medicamento, el impacto clínico de su presencia en el organismo y las medidas para gestionar el riesgo potencial de presentación de reacciones adversas de origen inmunitario o las reacciones post-infusión intravenosa.

La intensidad y extensión de los estudios comparativos de inmunogenicidad dependen de varios factores:

- Las indicaciones previstas.
- Las características estructurales del producto y el riesgo de inmunogenicidad debido a la inevitable, aunque normalmente leve, variabilidad de la proteína (microheterogeneidad) o de su agregación debido a componentes derivados de la formulación farmacéutica o el dispositivo de administración.
- El conocimiento previo de la inmunogenicidad. Los medicamentos biológicos con un bajo perfil de inmunogenicidad, como el filgrastim, solo requieren controles para la detección de anticuerpos al principio y

al final del estudio clínico. Sin embargo, medicamentos que 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 como las epoetinas³⁰, la inmunogenicidad se examina más intensamente con un seguimiento del paciente más prolongado y un control clínico intensificado, que puede requerir la estudios específicos posteriores a la comercialización del medicamento.

7. EXTRAPOLACIÓN DE INDICACIONES.

Si un medicamento biosimilar ha demostrado similitud con el medicamento de referencia y presenta un grado comparable de seguridad y eficacia en una indicación terapéutica, las agencias reguladoras pueden extrapolar estos datos a otras indicaciones ya autorizadas para el medicamento de referencia. Esta decisión reduce la exigencia de nuevos ensayos clínicos para el biosimilar cuando los datos científicos obtenidos en rigurosos estudios de comparabilidad (calidad, no clínicos y clínicos) avalan la similitud del medicamento de referencia y el biosimilar.

La extrapolación de indicaciones³¹ se viene utilizando por las agencias reguladoras cuando un medicamento con varias indicaciones es objeto de cambios sustanciales en su proceso de fabricación. El efecto potencial de estos cambios sobre el rendimiento clínico del medicamento biológico será exhaustivamente evaluado mediante estudios de comparabilidad de calidad, no clínicos y, de ser necesarios en estudios clínicos que se realizan en una indicación relevante y, a posteriori, son extrapolados a las otras indicaciones.

Algunos de los criterios que deben tomarse en consideración antes de aceptar la extrapolación de indicaciones son los siguientes:

Mecanismo de acción del principio activo. Existen pocas dudas cuando median los mismos receptores, tanto para la indicación inicial como para la extrapolada. Si el modo de acción del principio activo es complejo e implica múltiples receptores, como suele suceder

en el caso de los anticuerpos monoclonales, es más 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. En la indicación clave que se evalúa clínicamente, la población incluida en el estudio será seleccionada de modo que pueda detectarse cualquier diferencia en el rendimiento clínico del biosimilar.

Contexto clínico. Datos clínicos obtenidos en una determinada indicación (por ejemplo, la artritis reumatoide) podrían no ser directamente extrapolables a otros ámbitos terapéuticos como la oncología, donde el modo de acción, la posología o la farmacocinética puedan condicionar el rendimiento clínico del biosimilar. En estas circunstancias, se hace necesario efectuar estudios clínicos adicionales.

Extrapolación de los datos de seguridad. Si la comparabilidad se ha demostrado a nivel estructural, funcional, farmacocinético y farmacodinámico, y la eficacia es también comparable, cabe esperar que las reacciones adversas vinculadas a la acción farmacológica del biosimilar sean las mismas y que se produzcan con una frecuencia similar que en el medicamento biológico de referencia.

Extrapolación de los datos de inmunogenicidad. La extrapolación de los datos de inmunogenicidad requiere siempre justificación, ya que no solo está determinada por las características relacionadas con el producto, sino que también deben tenerse en cuenta factores relativos a los pacientes (edad, estado inmunitario), a la enfermedad (comorbilidades, tratamientos concomitantes) o factores relacionados con el tratamiento (vía de administración, duración de la exposición).

8. SEGURIDAD DE LOS BIOSIMILARES.

Una de las consideraciones iniciales sobre la seguridad de los medicamentos biosimilares es que su introducción en terapéutica data de 2006 y que, desde entonces, no ha parado de crecer el número de estos medicamentos autorizados y comercializados de forma segura. La mayoría de las reacciones adversas a los medicamentos biosimilares se pueden predecir a partir de la acción farmacológica de su principio activo y son comunes al medicamento de referencia. El control de la seguridad de los medicamentos biosimilares tiene que cumplir los mismos requisitos que se aplican a todos los medicamentos biológicos³².

La Unión Europea cuenta con un robusto sistema de seguimiento, notificación, evaluación y prevención de reacciones adversas en relación con cualquier fármaco, incluidos todos los medicamentos biológicos. Un sistema que permite a las autoridades sanitarias evaluar continuamente la relación riesgo/beneficio de los medicamentos y adoptar las medidas necesarias para salvaguardar la salud pública.

Incluyendo a los fabricantes de medicamentos biológicos, las empresas que soliciten una autorización de comercialización en la Unión Europea deben presentar un plan de gestión de riesgos para cada medicamento nuevo, que incluye un plan de farmacovigilancia y medidas de minimización de los riesgos para identificar, caracterizar y minimizar los riesgos importantes de un medicamento. En el caso de los medicamentos biosimilares, el plan de gestión de riesgos se

fundamenta en la experiencia y los conocimientos adquiridos con el medicamento de referencia. Para realizar el seguimiento de los riesgos conocidos y detectar reacciones adversas infrecuentes, las agencias reguladoras pueden imponer a la empresa la obligación de realizar un estudio de seguridad posterior a la autorización. Además, las empresas que comercializan biosimilares deben recoger todos los informes relativos a supuestas reacciones adversas a medicamentos y presentarlos a los reguladores. Una vez comercializados, todos los medicamentos biológicos aprobados con posterioridad al 1 de enero de 2011 están sujetos al denominado “seguimiento adicional”, identificados en el envase con un triángulo negro, y que son objeto de un seguimiento especialmente estricto durante los primeros años después de su autorización.

9. INTERCAMBIABILIDAD, CAMBIO Y SUSTITUCIÓN.

Muchos de los medicamentos biológicos más vendidos (blockbuster) se enfrentan a la competencia de medicamentos biosimilares en la Unión Europea. La biosimilitud se basa en el concepto de comparabilidad, que se ha utilizado con éxito durante varias décadas para garantizar una estrecha similitud de un producto biológico antes y después de un cambio de fabricación. Durante los últimos 10 años, la experiencia con biosimilares ha demostrado que incluso las proteínas complejas derivadas de la biotecnología pueden “copiarse” con éxito.

En relación a las definiciones, la Agencia Europea del Medicamento³ considera la intercambiabilidad (interchangeability) como la posibilidad de reemplazar un medicamento por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico. Por tanto la intercambiabilidad incluye cambiar el producto de referencia por un biosimilar (y viceversa) o reemplazar un biosimilar por otro.

El reemplazo de un medicamento por otro puede realizarse mediante un cambio (switch), proceso por el cual el médico prescriptor decide reemplazar un medicamento por otro con el mismo fin terapéutico; o bien, mediante una sustitución (substitution), proceso por el cual el farmacéutico que dispensa reemplaza el medicamento prescrito por otro medicamento intercambiable, sin consultar con el médico prescriptor.

El proceso regulatorio de la EMA garantiza que un biosimilar aprobado sea altamente similar a su producto de referencia en términos de calidad, seguridad y eficacia, incluida la inmunogenicidad. Cuando la Agencia Europea del Medicamento 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.

Cabe destacar, en relación con este posicionamiento de la EMA, el trabajo de Kurki y colaboradores²⁹, empleados de sus respectivas agencias nacionales reguladoras cuando afirman que, dado el proceso regulatorio, un biosimilar es intercambiable con su producto de referencia. Puesto que muchos de los productos biológicos más vendidos se utilizan en tratamientos crónicos, una intensa discusión se ha desatado en torno a la intercambiabilidad de un biosimilar con su producto de referencia, apareciendo como una de las principales preocupaciones la inmunogenicidad. Kurki y colaboradores²⁹ analizan las bases teóricas asociadas al riesgo de intercambio entre un biosimilar y su producto de referencia y concluyen que no cabe esperar una aparición o un aumento de la inmunogenicidad, ni una variación de la eficacia y seguridad, derivadas del intercambio entre versiones comparables del mismo principio activo, que hayan sido aprobadas de acuerdo a la legislación y los estándares científicos de la Unión Europea.

La decisión sobre si permitir el uso intercambiable y la sustitución del medicamento biológico de referencia por el biosimilar se toma a nivel nacional, ya que en la Unión Europea, las prácticas de prescripción y dispensación son responsabilidad de los Estados Miembros, que cuentan con el marco jurídico necesario para su ordenación y control.

En España, sustitución por el farmacéutico viene regulada por el artículo 89 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos⁴ que en su apartado 5 indica que "... en el caso de los medicamentos biosimilares, se respetarán las normas vigentes según regulación específica en materia de sustitución e intercambiabilidad", esta regulación viene recogida en la Orden SCO/874/200733 en la cual se establece que los medicamentos biológicos son una excepción a la posible sustitución por el farmacéutico y su ámbito de aplicación ha originado polémica sobre si incluye los Servicios de Farmacia de los hospitales. De

hecho, la propia página web de la AEMPS indica que “esta Orden es de aplicación en la dispensación de medicamentos efectuada por el farmacéutico en oficina de farmacia. La política de uso de medicamentos en el ámbito hospitalario se fija en comisiones interdisciplinarias que promueven el Uso Racional del Medicamento atendiendo a la Ley y buena práctica, incluido el intercambio terapéutico”³⁴.

La progresiva irrupción de biosimilares en diferentes ámbitos de la terapéutica ha dado lugar a una controversia a la que no han sido ajenas sociedades profesionales y la industria farmacéutica que han publicado, y actualizado, diferentes posicionamientos sobre la incorporación de los biosimilares a la práctica asistencial. Cada una de estas organizaciones, basándose en argumentos científicos, deontológicos, administrativos e incluso de potencial responsabilidad civil y penal, defendiendo sus intereses legítimos y, sin lugar a duda, el interés de los pacientes, del sistema sanitario y de la Sociedad en su conjunto³⁵⁻⁴³.

Resulta muy ilustrativo, en este contexto, las matizaciones introducidas en su posicionamiento por la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO), que desconfiaba inicialmente de los biosimilares y declaró que se requerían pruebas específicas para el uso de biosimilares en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, esta posición cambió en 2016 al apoyar tanto el cambio del infliximab de referencia al infliximab biosimilar, como la extrapolación de las indicaciones para los biosimilares. En vista de estos hallazgos, las sociedades médicas han actualizado sus declaraciones de posición sobre el uso de biosimilares para la enfermedad inflamatoria intestinal. De hecho, la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) actualizó su posicionamiento en 2018, indicando que de acuerdo a la evidencia disponible, el uso de biosimilares es seguro y efectivo en la enfermedad inflamatoria intestinal, tanto en pacientes “naïve” como en pacientes a los que se cambia el tratamiento⁴². La posición declarada por la ECCO sobre biosimilares en 2016 refleja el cambio de actitud en los aspectos más controvertidos:

Los datos para el uso de biosimilares se pueden extrapolar desde otra indicación.

Son necesarios registros y estudios observacionales con seguimiento a largo plazo para demostrar la seguridad de los biosimilares en

la enfermedad inflamatoria intestinal.

No cabe suponer que la incidencia de eventos adversos y la pérdida de respuesta debido a la inmunogenicidad de un agente biológico sean mayores con un biosimilar de la misma molécula.

El cambio del medicamento original al biosimilar en la enfermedad inflamatoria intestinal es aceptable siempre que resulte de un acuerdo entre médicos, enfermeras, farmacéuticos y pacientes.

Con relación a la evidencia disponible sobre seguridad y eficacia en el intercambio terapéutico de biosimilares, Scherlinger y Schaefferbeke⁴⁴ han publicado el comentario “To switch or not to switch” sobre el artículo de Glintborg et al que informó sobre los resultados del cambio de etanercept original a un medicamento biosimilar en Dinamarca. En abril de 2016, Dinamarca implementó una guía nacional que exigía el cambio de todos los pacientes tratados con el medicamento original de etanercept 50 mg a un etanercept biosimilar, para pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Sin embargo, un año más tarde, de un total de 2030 pacientes tratados con etanercept e identificados en el registro de calidad nacional (DANBIO) solo 1623 (80%) se cambiaron al biosimilar. Esto significa que el 20% de los pacientes continuaba tratado con el medicamento original. La actividad de la enfermedad se mantuvo sin cambios durante 3 meses antes y después del cambio. Las tasas de retención fueron: un 77% para los pacientes que no cambiaron el tratamiento, un 83% para los pacientes que cambiaron de tratamiento y un 90% en una cohorte histórica. Durante el seguimiento, 120 pacientes (7% de los conmutadores) volvieron a cambiar a etanercept original; la retirada fue más frecuente en pacientes que no estaban en remisión.

Scherlinger y Schaefferbeke⁴⁴ señalan que existen dos estrategias para cambiar a los pacientes de productos biológicos originales, más caros, a medicamentos biosimilares, cuyo coste es inferior entre un 20% y un 50%; estas estrategias son el cambio obligatorio o una decisión compartida médico-paciente, alternativa favorecida por las sociedades científicas y las asociaciones de pacientes. De hecho, Scherlinger y Schaefferbeke⁴⁴ señalan que los estudios en condiciones de práctica asistencial que informan la aceptación del cambio a biosimilar mediante decisiones compartidas han reportado tasas de aceptación

del 92 al 99%. Además, Scherlinger y Schaeveerbeke sugieren que forzar el cambio obligatorio en un paciente puede aumentar el riesgo del efecto “nocebo”, un efecto negativo en el paciente y en la relación médico-paciente que podría causar la necesidad de un cambio de retorno al medicamento original e incluso la necesidad de cambiar a otro medicamento biológico original⁴⁶. A la vista de los resultados de Glintborg, los autores sugieren que el cambio obligatorio probablemente no sea la estrategia más eficiente para una amplia difusión de biosimilares en el tratamiento de las enfermedades reumáticas crónicas y refuerza la evidencia de la necesidad de una decisión compartida médico-paciente.

Por otra parte, los autores de un estudio llevado a cabo en un hospital del Reino Unido encontraron que el cambio a etanercept biosimilar es seguro y efectivo⁴⁷. El estudio, desarrollado en el Departamento de Reumatología del Russell Hall Hospital (Dudley, Reino Unido), compara la eficacia clínica y el perfil de seguridad de etanercept biosimilar (tras el cambio) con el medicamento original (antes del cambio). Un total de 194 pacientes en tratamiento con el medicamento original de etanercept durante más de 12 meses fueron incluidos en el estudio. De ellos, 160 (83%) habían cambiado de tratamiento al realizar el estudio. Los primeros 50 pacientes que cambiaron de tratamiento fueron seguidos durante 6 meses. De estos 50 pacientes, 32 (64%) tenían artritis reumatoide, 15 (30%) espondilitis anquilosante y 3 (6%) artritis psoriásica (PsA). Los resultados del estudio mostraron que, en la cohorte de artritis reumatoide, 23 (72%) pacientes eran mujeres con un cambio medio en la puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28) de +0,1. En la cohorte de espondilitis anquilosante, 14 (93%) pacientes eran hombres con cambio medio del Índice de Actividad de la Enfermedad (BASDAI) de -0.6. Los síntomas de la cohorte de artritis psoriásica de dos pacientes no se modificaron, el recuento de articulaciones inflamadas y sensibles del tercer paciente disminuyó. Seis meses después del cambio, el 84% de los pacientes continuaron tratamiento con el medicamento biosimilar de etanercept. Las razones para la interrupción del tratamiento biosimilar incluyeron: evento adverso en 4 casos, falta de eficacia en 3 casos y una nueva contraindicación (cáncer) en 1 caso. Estos resultados mostraron que no hubo cambios clínicamente significativos en el DAS28 o el BASDAI durante el período de estudio, por lo que consideran que el etanercept biosimilar es tan seguro y efectivo como el medicamento original. Además, los autores señalaron que el cambio de

etanercept de referencia al biosimilar ha dado lugar a un ahorro anual potencial de 660.000 libras.

Un estudio de datos de seguimiento a largo plazo después de cambiar a infliximab biosimilar parece mostrar tasas de retención idénticas, según investigadores franceses⁴⁸. Los datos que respaldan la seguridad y la eficacia de cambiar a biosimilares de infliximab ya están disponibles⁴⁹.

En particular, el estudio aleatorizado a doble ciego de 52 semanas para analizar los resultados del cambio de infliximab original por un biosimilar en Noruega (NOR-SWITCH), apoya firmemente la eficacia y la seguridad del cambio en pacientes con enfermedad estable. Sin embargo, según Germain V et al⁴⁸, se requieren datos de seguimiento a largo plazo para confirmar la eficacia y la seguridad del cambio. En consecuencia, los autores evaluaron la tasa de retención a largo plazo de infliximab biosimilar tras el cambio desde el infliximab original y lo compararon con la tasa de retención observada en una cohorte histórica de pacientes tratados con infliximab original en un estudio previo realizado por el mismo equipo de investigación. En su estudio previo en condiciones de vida real, los autores demostraron una tasa de retención del 72%, en un seguimiento de 33 semanas en una cohorte de pacientes con enfermedad reumática estable. En el estudio, la tasa de retención en la cohorte de pacientes cuyo tratamiento fue cambiado al biosimilar fue del 56% tras una mediana de seguimiento de 120 semanas. De los pacientes en que fue retirado el tratamiento, un 64% ocurrió en un momento temprano; del 36% de pacientes que suspendieron el tratamiento con el biosimilar de forma tardía, las razones fueron un empeoramiento clínico objetivo, problemas de seguridad no graves o la estabilización en el proceso de remisión de la enfermedad.

Las tasas de retención del tratamiento fueron del 67% para el infliximab original, en la cohorte histórica después de una mediana de seguimiento de 131 semanas. Se identificó una tendencia estadística (no significativa) hacia más retiros en la población de cambio en comparación con la cohorte histórica. Según Germain et al.⁴⁸, estos resultados sugieren que un efecto “nocebo” puede ocurrir en las primeras semanas después del cambio e inicialmente reduce la tasa de retención de biosimilares. Después de este efecto “nocebo” inicial, las tasas de retención del medicamento original y el biosimilar parecen ser idénticas, lo que

confirma la seguridad, la eficacia y la aceptabilidad del biosimilar a largo plazo. Los autores concluyen que la información inicial proporcionada al paciente antes del cambio parece ser crucial para la aceptación de biosimilares y, por lo tanto, para reducir el efecto “nocebo”.

Con la introducción de biosimilares de anticuerpos monoclonales contra el cáncer en oncología, los oncólogos se han enfrentado también al intercambio terapéutico de un producto de referencia a un biosimilar. En el trabajo de Declerck y colaboradores⁵⁰ se evalúa la información disponible sobre intercambio por biosimilares de anticuerpos monoclonales utilizados en terapia onco-hematológica. Los autores efectuaron una búsqueda sistemática en PubMed, ClinicalTrials.gov y bases de datos de comunicaciones a congresos científicos para identificar todos los estudios de intercambio de anticuerpos monoclonales utilizados en terapia antineoplásica. Se identificaron 8 estudios de intercambio con biosimilares de rituximab y trastuzumab. Dos se realizaron en indicaciones oncológicas y los otros 6 en artritis reumatoide. Los estudios fueron bien diseñados, con asignación aleatoria y a doble ciego, pero también se encontraron como limitaciones significativas el bajo poder estadístico debido al pequeño número de pacientes, la falta de un brazo de control adecuado, el seguimiento breve y las medidas de resultado elegidas. En consecuencia, los autores recomiendan interpretar con cautela los resultados de estos estudios, ya que los escasos datos disponibles introducen una incertidumbre sobre las consecuencias de intercambiar los anticuerpos monoclonales de referencia por el biosimilar en el entorno oncológico.

Desde una perspectiva terapéutica más amplia, para evaluar la posibilidad de que el cambio de los medicamentos biológicos de referencia a biosimilares pudiera conducir a resultados clínicos alterados, incluyendo inmunogenicidad aumentada, seguridad comprometida o eficacia disminuida para los pacientes, Cohen y colaboradores llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura de todos los estudios de cambio entre productos biológicos relacionados⁵¹. Los autores llevaron a cabo una búsqueda sistemática, utilizando Medline y Embase, y se revisó la literatura científica publicada entre 1993 y 2017, para identificar las publicaciones que contenían datos primarios de intercambio único o múltiple de medicamentos biológicos de referencia a biosimilares. Se obtuvieron datos de 90 estudios incluyendo 14.225 individuos, inclu-

yendo 7 principios activos biológicos destinados al tratamiento de 14 enfermedades. Dos publicaciones reportaron una pérdida de eficacia o mayores tasas de abandono del tratamiento, pero la gran mayoría de las publicaciones no informaron sobre diferencias en inmunogenicidad, seguridad o eficacia. La naturaleza e intensidad de los eventos adversos identificados, después de cambiar de los medicamentos de referencia a los biosimilares, fueron conocidos y similares a los descritos para el uso crónico del medicamento de referencia.

A pesar de que el uso de cada producto biológico debe ser evaluado de manera individual, los resultados de este trabajo proporcionan tranquilidad a los pacientes y a los profesionales sanitarios, por cuanto el riesgo de inmunogenicidad, pérdida de seguridad o eficacia disminuida no se modifica tras cambiar del medicamento biológico de referencia al biosimilar.

10. DISPONIBILIDAD DE BIOSIMILARES.

Tras finalizar el período de protección del mercado del medicamento de referencia (generalmente diez años), las empresas pueden comercializar los medicamentos biosimilares autorizados. Los biosimilares se introducen en el mercado a un precio más bajo que sus medicamentos de referencia y reducen el esfuerzo presupuestario de los sistemas de salud de la Unión Europea. Esta reducción de los costes de adquisición se debe, al menos en parte, a un menor esfuerzo inversor por el laboratorio fabricante, ya que no precisará un programa de investigación específico y utilizará los conocimientos científicos obtenidos con el medicamento de referencia, y que por tanto. Evidentemente, también influye en la bajada de precios la mayor competencia del mercado⁵².

Según el estudio de Bodegraven et al.⁵³, el acceso al mercado, la aceptación y el precio de los productos biológicos y biosimilares difieren entre países y, en la actualidad, los países europeos no están aprovechando todo el potencial de los biosimilares. Tanto la Comisión Europea (CE) como la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) han sugerido que una mayor competencia en el mercado de productos biológicos y biosimilares no patentados podría generar ahorros sustanciales para los sistemas de salud.

En la revista *Blood*, Jones et al.⁵⁴ y más recientemente Beall et al.⁵⁵ han discutido las estrategias utilizadas por las compañías farmacéuticas para retrasar la entrada al mercado de medicamentos genéricos en los Estados Unidos; no demasiado diferentes en otros países. Destacan los autores del trabajo cómo estas estrategias, que pueden ser mutuamente beneficiosas para las partes interesadas, son al mismo tiempo anticompetitivas y actúan en contra del interés público al mantener elevado los precios de los medicamentos.

Una primera estrategia utilizada por las compañías farmacéuticas es el “pago por demora”, por el cual a los competidores genéricos que cuestionan la patente se les ofrece una suma lucrativa (que a menudo excede las posibles ganancias) por retrasar la entrada en el mercado y retirar cualquier litigio de patente. Esto asegura un período más largo de exclusividad para el titular de la patente. También ocurre una situación inversa cuando los competidores genéricos pagan al titular de la patente una suma para ingresar al mercado. De cualquier manera, los perdedores son los pacientes, ya que los medicamentos asequibles se alejan más de su alcance.

El “salto de producto” (product hopping) es una táctica mediante la cual las compañías farmacéuticas de marca pueden tratar de obstruir a los competidores genéricos y preservar las ganancias del monopolio de un medicamento patentado haciendo reformulaciones modestas que ofrecen pocas o ninguna ventaja terapéutica. Esto suele ocurrir justo antes del vencimiento de la patente e implica que la compañía de marca sustituya el medicamento existente con una versión reformulada no terapéuticamente diferente; por ejemplo, una forma farmacéutica de liberación sostenida administrada una vez al día, en lugar de una forma farmacéutica que se administra dos veces al día. El marketing promueve el cambio al nuevo medicamento y, como resultado, la sustitución por el farmacéutico de la nueva versión del medicamento de referencia resulta imposible.

Las estrategias para retrasar la disponibilidad de genéricos asequibles son un problema global. La Comisión Europea (CE) publicó en 2009 un informe sobre el sector centrado en prácticas utilizadas para dificultar la competencia de los medicamentos genéricos y el desarrollo de nuevos productos de referencia⁵⁶. El informe mostró que entre 2000 y 2008 hubo pagos de la empresa propietaria del medicamento

de referencia a las empresas que desarrollaban los correspondientes medicamentos genéricos y una posible restricción al acceso a estos medicamentos. Las posteriores auditorías han demostrado una drástica reducción de esta práctica⁵⁷.

En el ámbito de los medicamentos obtenidos mediante biotecnología, los fabricantes de los medicamentos de referencia también incorporan a veces al mercado nuevas presentaciones, formas de dosificación o vías de administración. No podemos soslayar que estas innovaciones pueden mejorar significativamente las opciones de tratamiento del paciente; sin embargo, es necesario monitorizar aquellas circunstancias en que no se ofrece ninguna ventaja terapéutica clara y constituyen en la práctica una forma de “salto de producto”, como se explicó más arriba.

La Unión Europea fue pionera en la regulación y fomento de los biosimilares y sigue siendo la región mundial con mayor número de biosimilares autorizados. En general, se observa que en la Unión Europea se ha producido una evolución favorable en la difusión de los biosimilares, que ha sido especialmente notable en países como Alemania o Italia⁵⁸. Dentro de Europa, las cuotas de mercado no solo difieren entre países, sino también por tipo de moléculas. Por ejemplo, en los países nórdicos, los biosimilares de la epoetina suponen la mayor parte de la cuota de mercado de los biológicos, mientras que en el Reino Unido no llega al 10% y en Francia, Italia y España se mantiene en el 40-60%. También existen diferencias entre países en cuanto a la cuota de los biosimilares con respecto a su mercado total, especialmente en el caso del filgrastim, donde España se sitúa como el país con mayor penetración de biosimilares, con el 63% frente al 26% promedio de la UE.

En España, los biosimilares son fundamentalmente de uso hospitalario, y su adquisición se realiza normalmente a través de compras directas y concursos públicos. Las Comisiones de Farmacia y Terapéutica Comités deciden qué biológicos incluir en los formularios del hospital y establecen los procedimientos de intercambiabilidad del centro, en el controvertido marco normativo actual. En general, los biosimilares no son sometidos a evaluación económica, siendo el impacto presupuestario el elemento de valor más utilizado en la práctica real. Respecto a su precio, actualmente los medicamentos biosimilares están sometidos al régimen de precios de referencia de la Ley de garantías y uso racional

de los medicamentos⁴ y el Real Decreto 177/2014 de precios de referencia⁵⁹. Los biosimilares están sometidos a un descuento promedio del 30% sobre el precio del biológico de referencia, descuento que se verá incrementado notablemente por la presión de la competencia comercial con el medicamento de referencia y con otros biosimilares.

Algunas CCCAA han ido introduciendo progresivamente políticas de apoyo a los biosimilares, incorporando directrices y cuotas de prescripción de biosimilares, vinculadas a acuerdos de gestión o a otras ventajas para los profesionales. En este sentido la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública de la Comunidad Valenciana está impulsando varias líneas de actuación para hacer posible el acceso a los tratamientos con medicamentos biológicos a la vez que garantizar la sostenibilidad del sistema sanitario. Entre estas destaca la utilización de medicamentos biosimilares por la importante reducción de costes que puede representar su uso⁶⁰. Los porcentajes de penetración de cada biosimilar en los hospitales de gestión directa de la de la Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública durante el año 2018 (enero-octubre) se presentan en la tabla 5. En conjunto el porcentaje de penetración de biosimilares fue en 2018 próximo al 34%. En 2019 se han incorporado a este sistema de información dos anticuerpos monoclonales de gran impacto sanitario y económico: adalimumab y trastuzumab. La reducción de los costes de adquisición en 2018 (sin incluir adalimumab y trastuzumab) superó el millón de euros. El ahorro potencial en los hospitales de gestión directa de la de la Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública si se utilizaran exclusivamente medicamentos biosimilares (incluyendo adalimumab y trastuzumab) superaría los 7 millones de euros. En resumen, la utilización de biosimilares en los hospitales de gestión directa de la de la Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública es heterogénea, existiendo aún un amplio margen de mejora en su utilización, fundamentalmente en los medicamentos de mayor impacto económico como son el adalimumab, trastuzumab, infliximab, etanercept y rituximab.

Tabla 5. Porcentaje del importe de las adquisiciones de medicamentos biosimilares frente al total correspondiente del principio activo en el conjunto del Sistema Nacional de Salud y en los hospitales de gestión directa de la Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública durante el año 2018 (enero-octubre)⁶⁰.

Código ATC - Principio activo	SNS Importe Total *	SNS Importe Biosimilares	SNS % Biosimilares vs Total	CV % Biosimilares vs Total
B03XA01 – Eritropoyetina	77.560.538	55.667.989	71,77%	74,96%
G03GA05 - Folitropina alfa	2.208.119	698.706	31,64%	31,48%
H01AC01 – Somatotropina	54.051.128	14.078.664	26,05%	14,15%
L01XC02 – Rituximab	24.719.723	19.905.890	80,53%	32,70%
L03AA02 – Filgrastim	26.439.734	24.717.033	93,48%	78,53%
L04AB01 – Etanercept	107.627.242	23.301.543	21,65%	10,24%
L04AB02 – Infliximab	149.593.161	84.771.389	56,67%	55,72%
Total	442.199.645	223.141.214	50,46%	33,90%

11. ACTUACIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL.

La incorporación de los biosimilares a la terapéutica hospitalaria contribuye a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud en España. La garantía que supone el estricto procedimiento de autorización que lleva a cabo la Agencia Europea del Medicamento asegura la eficacia y seguridad de los biosimilares. La traslación esta autorización al nivel hospitalario debe ser llevada a cabo de manera transparente y mediante el adecuado consenso profesional, a través del posicionamiento de estos medicamentos en la Comisión de Farmacia y Terapéutica.

El farmacéutico de hospital colabora activamente y en consenso con todos los profesionales en el establecimiento de protocolos que determinen las mejores condiciones para incorporar los medicamentos biosimilares a la práctica asistencial.

Del mismo modo que con los demás medicamentos, el farmacéutico de hospital participará activamente en labores de farmacovigilancia y en los programas de seguridad ligados al registro de nuevos medicamentos. Al igual que con el resto de los medicamentos biológicos, el farmacéutico de hospital asume la importancia de asegurar la trazabilidad del biosimilar.

Evaluación y selección de medicamentos.

En la actualidad, en España los fármacos biológicos son mayoritariamente prescritos por médicos especialistas y son dispensados por

los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Así, su selección se realiza a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, integrada por facultativos médicos y farmacéuticos de los distintos servicios clínicos que es quien debe decidir en base a criterios científicos sobre la conveniencia de la inclusión de los biosimilares y su posicionamiento respecto a los biológicos de referencia⁶¹.

En el ámbito de la Comunidad Valenciana, el Decreto 118/2010 del Consell⁶² establece que la Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospitalaria promoverá la utilización de medicamentos y productos sanitarios de forma eficiente en el ámbito hospitalario en el marco de las siguientes funciones y actividades:

a) Proponer actualizaciones y monitorizar el plan estratégico departamental de uso racional de productos farmacéuticos en su ámbito.

b) Vigilar el cumplimiento de los programas de vigilancia de productos farmacéuticos en el ámbito hospitalario.

c) Proponer a la dirección, para su obligado cumplimiento, los procedimientos de prescripción, distribución y dispensación de medicamentos en el hospital.

d) Establecer los criterios de prioridades del uso de medicamentos, así como la reserva de medicamentos concretos o grupos farmacológicos para uso específico o limitado.

e) Elaborar y actualizar la guía farmacoterapéutica. La selección de los medicamentos se realizará con criterios de calidad, eficacia, seguridad y coste, valorando la utilidad terapéutica del medicamento, la existencia de otras alternativas terapéuticas, el grado de innovación y la repercusión en la atención sanitaria ambulatoria.

f) Promover la utilización y revisión de protocolos de utilización de medicamentos y productos sanitarios.

g) Conocer e informar en cuantas actividades o programas relacionados con los medicamentos y productos sanitarios se realicen en la atención hospitalaria..

Así pues, las Comisiones de Farmacia y Terapéutica de los Hospitales, cuya función primordial es favorecer el uso racional del medi-

camento, son las responsables de determinar el posicionamiento del producto biosimilar dentro del arsenal terapéutico del hospital y de establecer las medidas oportunas que garanticen la trazabilidad y seguimiento de los efectos adversos. Cada Comisiones de Farmacia y Terapéutica debe establecer la posibilidad y los criterios aplicables en caso de intercambiabilidad de cada biosimilar, mediante el consenso de los médicos prescriptores, los farmacéuticos hospitalarios, los farmacéuticos de atención primaria, los equipos directivos y los pacientes).

Trazabilidad

Se ha convertido en un requisito de suma importancia identificar los medicamentos biológicos por su nombre comercial y el número de lote que ha sido dispensado/administrado al paciente, para controlar la seguridad de todos los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares⁶³. 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). Adicionalmente, la trazabilidad y seguridad del uso del medicamento desde que es fabricado hasta su dispensación en la Oficinas de Farmacia o en los servicios de Farmacia Hospitalaria, se verá profundamente afectada por la aplicación del Reglamento Delegado 2016/161 de la Comisión Europea⁶⁴ de obligado cumplimiento en los países de la Unión Europea, que incorpora el uso de dispositivos de seguridad en el envase de medicamentos para permitir la verificación de su autenticidad.

Cómo mínimo, es importante registrar el nombre comercial y el número de lote del medicamento, tanto en la dispensación como en la notificación de cualquier sospecha de una reacción adversa al medicamento. Es conveniente informar al paciente sobre el nombre comercial 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.

Farmacovigilancia. Seguimiento a largo plazo de los efectos adversos.

El seguimiento de la seguridad de los efectos adversos 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, como por ejemplo incluir pacientes en registros del Servicio de Farmacia.

Los farmacéuticos de hospital desempeñan un papel esencial a la hora de informar sobre 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 la ficha técnica. 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.

Información a los pacientes sobre los medicamentos biosimilares.

La información accesible y confiable sobre los medicamentos es fundamental para que los pacientes entiendan y tomen decisiones sobre su tratamiento. Es particularmente importante para los medicamentos biosimilares que la información ofrecida a los pacientes sea comprensible, accesible y fiable, especialmente cuando pueden existir dudas sobre la seguridad y la eficacia en comparación con los medicamentos de referencia.

Un reciente análisis efectuado sobre 35 medicamentos biosimilares autorizados por la Agencia Europea del Medicamento⁶⁵ considera que ninguno de los prospectos analizados fue fácil de entender, siendo los apartados sobre indicaciones terapéuticas y efectos secundarios los más complejos. Los investigadores evaluaron la legibilidad de los

prospectos de los 35 medicamentos biosimilares con la fórmula de Flesch-Kincaid⁶⁶, que mide objetivamente la dificultad de entender un texto en función del número total de palabras, oraciones y sílabas que contiene. Se recomienda que los materiales relacionados con la salud sean de lectura muy fácil, de modo que un estudiante medio de 11-12 años sea capaz de entender el texto sin esfuerzo. En este sentido, los textos excesivamente largos suelen ser más difíciles de entender: es el caso de los prospectos analizados, que contenían una media de 3154 ± 803 palabras.

La importancia de esta evaluación radica en que la falta de legibilidad de los prospectos pudiera causar alarma en los pacientes que intenten comprenderlos, lo que podría reducir la adherencia al tratamiento. Para hacer que los prospectos sean más fáciles de entender, los investigadores recomiendan que los fabricantes analicen y obtengan opiniones de los pacientes sobre su legibilidad antes de proceder a su publicación.

La experiencia de los farmacéuticos hospitalarios en la información y formación de los medicamentos tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes debe tenerse en consideración cuando se aplique la intercambiabilidad entre medicamentos biosimilares y el producto de referencia. No solo se debe informar al paciente de dicho cambio, sino especialmente entrenarlo en la administración del nuevo fármaco, si es necesario.

La información dirigida a los pacientes⁶⁷ puede incluir aspectos generales sobre los medicamentos biosimilares y las garantías de su procedimiento de autorización por la EMA, pero especialmente sobre los aspectos más controvertidos como los relacionados con el intercambio terapéutico de un medicamento de referencia a un biosimilar. Además, es importante que el paciente que va a ser tratado con un medicamento biológico:

- Esté plenamente informado de lo que puede esperar al comenzar el tratamiento con un medicamento biológico o al cambiar de un medicamento biológico a otro, que podría ser un medicamento biosimilar;
- Obtenga de su médico o farmacéutico toda la información que

necesita sobre el medicamento. Al igual que con todos los medicamentos biológicos, debe mantenerse un registro de que medicamento se le ha administrado.

- Participe en la decisión sobre su plan de tratamiento.

Como cualquier medicamento, los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares, deben utilizarse adecuadamente. Los pacientes pueden tener distintas preguntas acerca del dispositivo de administración, la posología, las contraindicaciones, las interacciones y las precauciones relacionadas con su empleo.

Al igual que con los demás medicamentos, debe instruirse al paciente de que si sospecha que está sufriendo efectos secundarios, y también si cree que el medicamento no está surtiendo efecto, es importante que lo notifique al médico prescriptor.

Monitorización farmacocinética.

La vía principal de eliminación de los anticuerpos monoclonales es la captación celular por pinocitosis inespecífica o por endocitosis mediada por receptores seguida de una degradación proteolítica. Existe una amplia variabilidad interindividual en la exposición a los anticuerpos monoclonales, habiéndose comunicado que la exposición a concentraciones elevadas se correlaciona con mejores resultados clínicos. Por otra parte, la administración de anticuerpos monoclonales puede inducir la producción de anticuerpos anti-fármaco (ADAs: anti-drug antibodies) que impactan en su farmacocinética y farmacodinamia. En el proceso de monitorización farmacocinética⁶⁸, debe medirse tanto la concentración total y libre del anticuerpo monoclonal como la titulación de anticuerpos anti-fármaco. Se deben desarrollar algoritmos de tratamiento para la toma de decisiones clínicas guiadas por monitorización farmacocinética, que se ha mostrado prospectivamente superior a la atención clínica tradicional para cada anticuerpo monoclonal en cada indicación.

12. BIBLIOGRAFÍA.

1. Giménez-Arnau JM y Bueren-Roncero J. *Quinto curso de biotecnología aplicada*. Ed. Sanidad y Ediciones. Madrid 2005. ISBN 84-86241-91-X
2. Organización Mundial de la Salud. *Productos bioterapéuticos similares*. Consultado el 20 de abril de 2019 en: https://www.who.int/biologicals/bioterapeutics/similar_biotherapeutic_products/en/
3. Agencia Europea de Medicamentos y Comisión Europea. *Los biosimilares en la UE. Guía informativa para profesionales sanitarios*. Consultado el 20 de abril de 2019 en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf
4. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Consultado el 20 de abril de 2019 en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8343-consolidado.pdf>.
5. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Consultado el 20 de abril de 2019 en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-19249-consolidado.pdf>.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Cómo se regulan los medicamentos y Productos Sanitarios en España*. Consultado en 20 de abril de 2019 en: https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/home.htm.
7. European Medicines Agency. Consultado el 20 de abril de 2019 en: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>.

8. *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Consultado el 23 de abril de 2019 en*<https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-14082>.
9. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Ensayos Clínicos. Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías. Consultado el 23 de abril de 2019 en:*https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ensayos/Ensayos_clinicos.pdf.
10. *Farmaindustria. Cuanto cuesta desarrollar un medicamento. Consultado el 22 de abril de 2019 en:*<http://www.farmaindustria.es/web/infografia/cuanto-cuesta-desarrollar-un-medicamento/>.
11. *European Medicines Agency. Questions and answers on biosimilar medicines. EMA/837805/2011. Consultado el 23 de abril de 2019 en:*<https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/WC500020062.pdf>.
12. *World Health Organization. Questions and Answers: similar biotherapeutic products. Consultado el 22 de abril de 2019 en:*https://www.who.int/biologicals/expert_committee/QA_for_SBPs_ECBS_2018.pdf?ua=1.
13. *Tresguerres J, Martínez V y Navas V. Biotecnología aplicada a la Medicina. Ed Díaz de Santos. Madrid 2003.*
14. *Watson JD. La doble hélice. Ed. Plaza y Janés. Barcelona 1978.*
15. *European Medicines Agency. Los biosimilares en la UE, guía informativa para profesionales sanitarios. Consultado el 20 de abril de 2019 en:*https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf.
16. *European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. EMEA/CHMP/437/04 (Rev 1). Consultado el 23 de abril de 2019 en:*https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf.
17. *International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. Consultado el 20 de abril de 2019 en:*https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf
18. *Food and Drug Administration. Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a reference product. 2015. Consultado el 23 de abril de 2019 en:*<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm291134.pdf>
19. *World Health Organisation. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products. Consultado el 23 de abril de 2019 en:*https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf.

20. World Health Organization. *Good manufacturing practices for biological products*. Consultado el 23 de abril de 2019 en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16114e/s16114e.pdf>.
21. Oliva A, Fariña JB and Llabres M. *Analysis of Biopharmaceutical Products*. *New Trends in Current Pharmaceutical Analysis* 2007;3:230-248.
22. World Health Organization. *International biological reference preparations*. Consultado el 23 de abril de 2019 en: https://www.who.int/biologicals/reference_preparations/en/.
23. Lynch P. *Addressing uncertainty in biosimilarity*. Consultado el 20 de abril de 2019 en: <http://www.gabionline.net/Reports/Addressing-uncertainty-in-biosimilarity>.
24. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. *Biosimilars: what clinicians should know*. *Blood* 2012;120(26):5111-7.
25. European Medicines Agency. *Similar biological medicinal products (overarching guideline)*. CHMP/437/04. Rev 1. Consultado el 20 de abril de 2019 en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.
26. European Medicines Agency. *Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues*. EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev 1. Consultado el 20 de abril de 2019 en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf.
27. European Medicines Agency. *Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins*. EMA/CHMP/BMWP/14327/2006. Consultado el 20 de abril de 2019 en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf.
28. European Medicines Agency. *Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use*. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. Consultado el 20 de abril de 2019 en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf.
29. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. *Interchangeability of biosimilars: a European perspective*. *BioDrugs* 2017;31:83-91.
30. Pollock C, Johnson DW, Hörl WH, et al. *Pure red cell aplasia induced by erythropoiesis-stimulating agents*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):193-9.
31. Weise M, Wolff-Holz K et al. *Biosimilars: the science of extrapolation*. *Blood* 2014; 124(22): 3191-6.
32. European Medicines Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices*,

- Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products.* EMA/168402/2014. Consultado el 19 de abril de 2019 en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.
33. Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico. Consultado el 23 de abril de 2019 en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-17420-consolidado.pdf>.
 34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos no sustituibles. Consultado el 23 de abril de 2019 en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medNoSustituibles/bome.htm>.
 35. Farmaindustria. Posición de Farmaindustria sobre la sustitución de medicamentos biológicos. Diario Farma 2017. Consultado el 20 de abril de 2019 en: <https://www.diariofarma.com/2017/02/08/posicion-farmaindustria-la-sustitucion-medicamentos-biologicos>.
 36. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre los medicamentos biosimilares. Consultado el 19 de abril de 2019 en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/PosicionamientoBiosimilaresSEFH_documentoCompleto_Definitivo.pdf.
 37. Sule A, Jorgensen F, Horak P et al. Biosimilar medicines. Position paper. *Eur J Hosp Pharm* 2019;26:117-118.
 38. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Documento de posicionamiento sobre fármacos biosimilares de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Consultado el 19 de abril de 2019 en: https://www.sehb.es/images/stories/PosicionamientoSEHH_biosimilares.pdf
 39. Sociedad Española de Oncología Médica. Posicionamiento SEOM sobre los anticuerpos biosimilares. Consultado el 19 de abril de 2019 en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Posicionamiento_sobre_biosimilares_mayo_2018.pdf
 40. Schiestl M, Krendyukov A. The ESMO position paper on biosimilars in oncology: enhancing the provision of accurate education and information. *ESMO Open* 2017;2:e000245. doi:10.1136/esmoopen-2017-000245
 41. Danese S, Fiorino G, Raine T, et al. ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease - An update. *J Crohns Colitis* 2017;11(1):26-34. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw198
 42. Argüelles-Arias F, Hinojosa del Val J y Vera Mendoza I. Update of the SEPD position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2018. doi: 10.17235/reed.2018.5456/2018
 43. Abad-Hernández MA, Andreu JL, Caracuel-Ruiz MA, Belmonte Serrano MA, Díaz-Gon-

zález F y Moreno Muelas JV. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares. *Reumatol Clin* 2015;11(5):269–278

44. Scherlinger M, Schaevebeke T. 'To switch or not to switch': the missing piece in the puzzle of biosimilar literature? *Ann Rheum Dis* 2019. Consultado el 14 de abril de 2019 en <http://ard.bmj.com>.
45. Glinborg B, Loft AG, Omerovic E, et al To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:192-200.
46. Kravvariti E, Kitas GD, Mitsikostas DD, et al. Nocebos in rheumatology: emerging concepts and their implications for clinical practice. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:727–40.
47. Ma J, Petford S, Jones L, Douglas K, John H. Abstract AB0447: Audit of the clinical efficacy and safety of etanercept biosimilar to its reference product in patients with inflammatory arthritis: experience from a district general hospital in the United Kingdom. *Annals Rheum Dis.* 2018;77[Suppl 2].
48. Germain V, Scherlinger M, Barnetche T, et al. Long-term follow-up after switching from originator infliximab to its biosimilar CT-P13: the weight of placebo effect. *Ann Rheum Dis.* 2018 Oct 23. Descargado el 14 de abril de 2019 de <http://ard.bmj.com>.
49. Generics and Biosimilars Initiative. *Clinical and real-world data for switching to biosimilars.* Disponible en www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Clinical-and-real-world-data-for-switching-to-biosimilars.
50. Declerck P, Bakalos G, Zintzaras E, et al. Monoclonal antibody biosimilars in Oncology: critical appraisal of available data on switching. *Clinical Therapeutics* 2018;40(5):799-809.
51. Coben HP, Blauvelt A, Rifkin RM et al. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs* (2018) 78:463–478 <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y>.
52. IMS Health, *The impact of biosimilar competition.* Consultado el 20 de abril de 2019 en: http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en.
53. Bodegraven A, Celano A, Llobart A et al. How to realize the potential of off-patent biologicals and biosimilars in Europe? Guidance to policymakers. *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 2018;7(2):70-4.
54. Jones GH, Carrier MA, Silver RT and Kantarjian H. Strategies that delay or prevent the timely availability of affordable generic drugs in the United States. *Blood.* 2016;127(11):1398-402.

55. Beall RF, Kesselheim AS, Sarpatwari A. *New drug formulations and their respective generic entry dates.* *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(2):218-24.
56. *European Commission. Pharmaceutical Sector Inquiry Final Report 4, 268-85.* Brussels, Belgium: European Commission 2009. http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part1.pdf. Consultado el 15 de abril de 2019.
57. *European Commission. 5th Report on the Monitoring of Patent Settlements (Period: January-December 2013).* Brussels, Belgium: European Commission; 2014.
58. Zozaya N, Pérez-Camarero S, Martínez-Galdeano L, Alcalá B, Hidalgo A 2017. *La regulación y financiación de los medicamentos biosimilares en la OCDE.* Fundación Weber Consultado el 20 de abril de 2019 en: <http://weber.org.es/publicacion/la-regulacion-financiacion-los-medicamentos-biosimilares-la-ocde/>.
59. *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios.* Consultado el 20 de abril de 2019 en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2014-3189>.
60. *Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Informe sobre la utilización de medicamentos biosimilares en los hospitales de gestión directa de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública durante el año 2018.*
61. Dorantes Calderón B. *Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico.* *Farm Hosp* 2009;33(4):181-182.
62. *Generalitat Valenciana. DECRETO 118/2010, de 27 de agosto, del Consell, por el que se ordenan y priorizan actividades de las estructuras de soporte para un uso racional de los productos farmacéuticos en la Agencia Valenciana de Salud.* Consultado el 20 de abril de 2019 en: http://www.dogv.gva.es/auto/dogv/docv/pub/rlgv/2010/D_2010_118_ca_DL_2013_2.pdf.
63. *European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices, Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products.* EMA/168402/2014. Consultado el 19 de abril de 2019 en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.
64. *Comisión Europea. Reglamento delegado UE 2016/161 de la Comisión Europea, de 2 de octubre de 2015.* Consultado el 23 de abril de 2019 en: <https://www.boe.es/doue/2016/032/L00001-00000.pdf>.
65. Piñero-López M, Figueiredo-Escribá C, Modamio P, Lastra C, Mariño E. *Evaluación de la legibilidad de paquetes de biosimilares.* *BMJ abierto.* 2019; 9: e024837.

66. Blanco-Pérez A y Gutiérrez-Couto. Legibilidad de las páginas web sobre salud dirigidas a pacientes y lectores de la población general. *Rev Esp Salud Pública* 2002; 76: 321-331.
67. European Medicines Agency. Información sobre medicamentos biosimilares para pacientes 2016. Consultado el 20 de abril de 2019 en: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/docs/guia-medicamentos-biosimilares.pdf>.
68. Imamura CK. Therapeutic drug monitoring of monoclonal antibodies: Applicability based on their pharmacokinetic properties. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2019;34:14-18.



**Colegio Oficial
de Farmacéuticos
de la Provincia
de Alicante**

MICOF

MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA

**ICOF
CS**



**Il·lustre
Col·legi Oficial
de Farmacèutics
de Castelló**