



EDITORIAL

Biosimilares: viejas polémicas con nuevos argumentos

José Luis Poveda-Andrés¹ y Virginia Bosó-Ribelles²

¹Director del Área Clínica del Medicamento. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ²Farmacéutica especialista. Servicio de Farmacia, Área Clínica del Medicamento. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

Biosimilares: viejas polémicas con nuevos argumentos

Hace más de 30 años que salió al mercado el primer medicamento biotecnológico, la insulina humana recombinante. Desde entonces muchos son los fármacos biotecnológicos que se han autorizado. Además, desde hace unos años, la expiración de las patentes de algunos de estos fármacos, denominados biológicos innovadores, ha hecho posible la entrada de medicamentos que compiten con ellos.

El concepto de *medicamento biológico similar* (o simplemente *biosimilar*), fue introducido por primera vez en la legislación europea hace más de 10 años (*Commission Directive 2003/63/EC*, *Directive 2004/27/EC*) y entró en vigor en 2005. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) define *biosimilar* como un producto que es similar a un medicamento biológico ya autorizado (llamado *medicamento de referencia*)^{1,2}. Hace ya casi 10 años que la Comisión Europea aprobó el primer biosimilar y desde entonces se han aprobado 19 especialidades de 7 moléculas diferentes (somatropina, epoetina alfa, epoetina zeta, filgrastim, infliximab, folitropina alfa e insulina glargina). De hecho la EMA es pionera en la regulación de biosimilares. Con un marco regulatorio completamente establecido, la UE ha sido el espejo en el que se han mirado numerosas agencias incluida la FDA y la propia Organización Mundial de la Salud. Ya en 2005 entró en vigor la *Guideline on similar biological medicinal products* (CHMP/437/04 Rev 1) y posteriormente se desarrollaron guías generales (*Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues* - EMA/CHMP/BWP/247713/2012; *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues* - EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev), además de guías específicas para los diferentes biosimilares.

De acuerdo con la legislación europea, todos los medicamentos biotecnológicos (incluidos los biosimilares) son evaluados de forma centralizada por la EMA y la autorización es válida en todos los estados miembros. Una vez en el mercado, el biosimilar se convierte en una alternativa más dentro del mismo grupo terapéutico que el medicamento de referencia. Pero las decisiones sobre *intercambiabilidad y/o sustitución* están fuera del ámbito de la EMA y dependen de las autoridades competentes de cada país, es decir, la EMA deja en manos de cada estado estas decisiones^{2,3}.

En España los aspectos relativos a sustitución están regulados por la Orden Ministerial SCO/2874/2007, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006. Esta Orden Ministerial especifica que: *no podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor [...] los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos) [...]*. Pero el ámbito de aplicación de esta orden, es decir si afecta sólo a oficinas de farmacia o también a servicios de farmacia hospitalaria (SFH), ha sido susceptible de no poca polémica⁴. A este respecto cabe destacar que el artículo 86.4 de la Ley 29/2006 que desarrolla esta orden se encuentra dentro del Capítulo IV (del uso racional de medicamentos en las oficinas de farmacia), diferente del Capítulo III (del uso racional de medicamentos en la atención hospitalaria y especializada), como viene reflejado en una carta de 2008, hace ya

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: boso_vir@gva.es (Virginia Bosó-Ribelles).

casi 7 años, firmada por la entonces directora general de Farmacia y Productos Sanitarios que *"considera que el ámbito de aplicación del artículo 86.4 está específicamente circunscrito a la oficina de Farmacia"*.

Desde la web de la AEMPS se puede acceder a los listados de medicamentos que no deben ser objeto de sustitución por otros con el mismo principio activo sin la autorización expresa del médico prescriptor⁵. En la fecha consultada, el listado correspondiente a biológicos está formado por más de 2000 filas que corresponden a unos 1200 códigos nacionales diferentes y más de 200 principios activos. Incluir en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) todas estas especialidades, supondría casi duplicar el número de especialidades que se suele gestionar un SFH, con las subsiguientes repercusiones.

A diferencia de lo que ocurre en otros países europeos, en España muchos biológicos son de dispensación hospitalaria. Además, todos los biosimilares autorizados por la EMA, excepto la insulina glargina (aún no comercializada), son de uso o diagnóstico hospitalario dispensados en SFH. Por tanto, los biosimilares, como cualquier otra especialidad que pretenda ser incluida en el GFT, deberán someterse al proceso de selección de medicamentos a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT). Como bien sabemos, la CFT, constituida por facultativos médicos y farmacéuticos representantes de los diferentes servicios clínicos, es un órgano consultivo de la dirección del centro entre cuyas funciones está proponer a la dirección, para su cumplimiento, los procedimientos de prescripción, distribución y dispensación de medicamentos en el hospital además de establecer los criterios de prioridades del uso de medicamentos. Así este, es el foro que va a decidir acerca de la conveniencia de inclusión de biosimilares en la GFT y su posicionamiento respecto a los biológicos innovadores, según criterios de eficacia, seguridad, coste y atendiendo a la política de medicamentos del hospital. Es decir, es el centro hospitalario (o los organismos / comisiones autonómicas, según los casos) el que decide cuándo, cómo y dónde se usará un medicamento biosimilar en lugar del innovador⁴. Por tanto, estamos hablando de una decisión colegiada, determinada por la política de medicamentos del centro hospitalario.

Por otra parte, el intercambio de biológicos no es algo nuevo y en los últimos años hemos vivido situaciones en las que por concurso público se han tenido que intercambiar. Por ejemplo, el expediente 64/2008 para la adquisición centralizada de heparinas de bajo peso molecular en la Comunidad Valenciana obligaba a realizar intercambios por las especialidades contempladas en el concurso a todos los pacientes al ingreso. O, recientemente el acuerdo marco (AM 14/164) para la selección de suministradores de medicamentos para varias comunidades autónomas y organismos de la administración general del estado contempla en su pliego cualquiera de las presentaciones comercializadas de los DOE filgrastim y epoetina alfa. Así, en el caso de un único adjudicatario

el intercambio sería obligado para cumplir con la legislación (RD Legislativo 3/2011).

Los miedos a la utilización de biosimilares por diferencias en la efectividad o problemas de seguridad no son nuevos y se deben en parte la falta de información del personal sanitario. El principio central que guía el desarrollo de los biosimilares es la *comparabilidad* entre el biosimilar y el de referencia, es decir, el establecimiento de la similitud entre ambos. El objetivo final de la comparabilidad es excluir cualquier diferencia relevante entre el biosimilar y el medicamento de referencia. Se trata de un ejercicio exhaustivo que ha de demostrar que es comparable el perfil de calidad (características fisicoquímicas, actividad biológica, etc.), la eficacia y seguridad del biosimilar mediante una serie de estudios no clínicos y clínicos. Este último paso comprende generalmente la realización de al menos un ensayo clínico comparativo, aleatorizado, de grupos paralelos y preferentemente doble ciego para demostrar la eficacia clínica del biosimilar^{3,6}. Aun así, algunos autores piensan que por su complejidad, el intercambio de biológicos podría tener consecuencias clínicas y que debería evitarse, principalmente por la inmunogenicidad. Pero el cambio o "switching" de un biológico por otro no es algo nuevo, sino una situación frecuente en la práctica clínica. Por ejemplo, en pacientes con enfermedades inflamatorias es habitual cambiar de un anti-TNF a otro. También es bastante habitual el cambio de eritropoyetina por darbepoetina o filgrastim por pegfilgrastim. Además, el proceso de fabricación de los innovadores también sufre cambios después de la aprobación y las compañías no realizan nuevos ensayos ni se considera un principio activo diferente⁷. ¿Por qué iba a tener más consecuencias el cambio a un biosimilar que este tipo de cambios? En estudios publicados acerca de "switching" de biosimilares no se han encontrado resultados negativos en cuanto a efectividad ni efectos adversos, pero sí un ahorro económico importante^{8,9}.

Asimismo, otra preocupación existente es que se pudieran producir cambios repetidos entre el biosimilar y el de referencia que favorecieran inmunogenicidad. En todo este proceso asegurar la trazabilidad es esencial. Actualmente, los biosimilares reciben el mismo DCI que su biológico de referencia, pero la prescripción debe realizarse por principio activo más marca, para evitar confusiones. Contar con la tecnología adecuada (sistemas de prescripción electrónica, código de barras, etc.) va a facilitar que se pueda asegurar la completa trazabilidad.

Todo lo dicho se puede resumir en que:

- Los biosimilares no son una innovación aunque hay biosimilares nuevos.
- En el proceso clínico es frecuente el cambio (intercambio) de biológicos fruto de ineficacia, efectos adversos, costes...
- Los procesos de sustitución en los hospitales no se producen de forma unilateral, sino de forma colegiada (Sustitución delegada por parte de la CFT).

- La incorporación de tecnologías en los procesos de prescripción y dispensación es indispensable para mejorar la trazabilidad de los biológicos (y biosimilares).
- Los biosimilares pueden favorecer el acceso a más fármacos biológicos.

En cualquier caso, como siempre, el principio de prudencia, determinado por la relación beneficio/riesgo, y la necesaria información y comunicación a los profesionales sanitarios y los pacientes deben ser los ejes que ciementen la penetración de los biosimilares en el hospital.

Bibliografía

1. European Commission. Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares. Brussels: European Commission; 2013 [citado 01-02-2015]. Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_es.pdf
2. European Medicines Agency. EMA/940451/2011: EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications. London: European Medicines Agency; 2014 [citado 01-02-2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125166.pdf
3. Alerany C, Armellini A, Bosó V, Calvo G, Cruz E, Diego L, et al. Libro Blanco de los medicamentos biosimilares en España: Calidad Sostenible. Madrid: Fundación Gaspar Casal; 2014.
4. Dorantes Calderón B, Montes Escalante I. Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales. Farm Hosp. 2010;34 (Supl 1):29–44.
5. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos no sustituibles. Madrid: AEMPS; 2012 [citado 01-02-2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medNoSustituibles/home.htm>
6. European Generic Medicines Association. Manual para medicamentos biosimilares. 2 Ed. SAGE; 2011.
7. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. Ann Rheum Dis. 2013;72:315–8.
8. Flodmark C-E, Lilja K, Woehling H, Järvholm K. Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden. Biol Ther. 2013;3:35–43.
9. Gascón P, Tesch H, Verpoort K, Rosati MS, Salesi N, Agrawal S, et al. Clinical experience with Zarzio® in Europe: what have we learned? Support Care Cancer. 2013;21:2925–32.