



EDITORIAL

## Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico

### *Controversy on biosimilar drugs and their therapeutic exchange*

B. Dorantes Calderón

*Jefe de Servicio y Director de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España*

Según la EMEA, "un medicamento biosimilar es un medicamento similar a otro de origen biológico que ya ha sido autorizado (el 'medicamento biológico de referencia'). El medicamento biosimilar y el de referencia se utilizan generalmente a las mismas dosis y por la misma vía para tratar la misma enfermedad".

Otra definición, realizada por el Prof. Domínguez Gil, es la que designa a los medicamentos biosimilares como fármacos de origen biotecnológico, generalmente proteínas recombinantes, producidos de acuerdo con las exigencias específicas establecidas por la EMEA, referidas a calidad, eficacia y seguridad y que han demostrado ser comparables al medicamento de referencia, una vez que la patente ha expirado.

Hasta ahora, y con las guías actuales, la EMEA ha aprobado 2 medicamentos biosimilares de la hormona de crecimiento, 3 de las epoetinas y 4 de los factores estimulantes de colonias de granulocitos, y ha rechazado un interferón alfa por no cumplir con los criterios de biosimilitud exigidos.

Para poder comercializar estos fármacos, las industrias de biosimilares han tenido que llevar a cabo un concienzudo proceso de desarrollo y fabricación, demostrar consistencia y homogeneidad en el proceso de fabricación del fármaco, similitud con el de referencia, estudios de PK/PD del biosimilar respecto al de referencia, ensayos clínicos comparativos, estudios de garantía de no inmunogenicidad hasta donde lo hace cualquier fármaco innovador y un plan de riesgos, igual que cualquier otro fármaco innovador cuando sale al mercado o cuando cambia su proceso de fabricación. Todo ello, siguiendo las guías de la EMEA.

Se trata, por tanto, de medicamentos con la misma garantía que cualquier otro fármaco biotecnológico que sale al mercado o que, habiendo estado en el mercado, cambia su proceso de fabricación.

Sin embargo, estos fármacos son, actualmente, objeto de controversias que, sin tener fundamentos científicos, están poniendo trabas a su comercialización.

Se argumenta que, en biotecnología, la molécula es el proceso, ya que los medicamentos biotecnológicos son proteínas muy complejas, difíciles de fabricar, difíciles de copiar, difíciles de purificar y difíciles de caracterizar.

Todas estas cuestiones son ciertas. Pero no se pueden esgrimir estas afirmaciones como un problema de los biosimilares. En todo caso, supone un verdadero esfuerzo para el fabricante. Su consecución está avalada por la EMEA que garantiza, a través del proceso de autorización, la consistencia de la fabricación, la biosimilitud con el de referencia y la actividad y seguridad del mismo, al igual que cualquier otro medicamento innovador o medicamento biotecnológico con patente que cambia su proceso de fabricación.

Por tanto, estas controversias, relacionadas con los procesos de fabricación, purificación y similitud de las moléculas, están resueltas por la EMEA con sus guías en el proceso de autorización.

Hay que recordar, además, que a los medicamentos biosimilares se les piden ensayos clínicos comparativos en el momento del registro, ensayos que, en muchos casos, no fueron necesarios para los medicamentos originales o de referencia en el momento de su comercialización.

Una posible explicación de las causas de este debate podría estar en las implicaciones económicas que tendría la venta masiva de los biosimilares para aquella industria que ha perdido la patente sobre un fármaco. Parece que se esté intentando crear una "atmósfera" contraria a estos medicamentos para mantener el nicho comercial de los medicamentos originales.

No hay seguridad total de que estos fármacos no vayan a tener nunca un problema. La posibilidad existe, pero lógicamente con una probabilidad igual a la de cualquier nuevo medicamento de biotecnología o a la de cualquier medicamento biotecnológico que, habiendo estado en el mercado varios años, modifica su proceso de producción, tal como ocurrió con la darbepoetina

en el año 2008. En este caso se autorizó el cambio de la línea celular de producción e, incluso, la propia molécula es algo distinta a la autorizada con anterioridad.

No obstante, hay tres cuestiones que suscitan discusiones que, al menos en apariencia, no están totalmente solucionadas por la EMEA.

En primer lugar, estaría la ampliación de indicaciones. La EMEA solicita que estos medicamentos tengan que demostrar con ensayos clínicos comparativos que el medicamento es similar al de referencia en la indicación o variable "más dura". Una vez que ha conseguido demostrarlo, las indicaciones autorizadas se amplían al resto de indicaciones del fármaco original o de referencia. Claro está, siempre y cuando el mecanismo de acción por el que es activo en el resto de indicaciones sea el mismo que para la indicación para la que se han llevado a cabo los ensayos clínicos.

En segundo lugar, estaría la posibilidad de producir reacciones inmunes o reacciones adversas raras. Efectivamente, todas las proteínas pueden producir este tipo de reacciones, pero a todos los nuevos medicamentos de biotecnología, y a aquellos que hayan cambiado su proceso de fabricación (no sólo a los biosimilares), se les exige la realización de ensayos que intentan identificar la existencia de posibles estructuras inmunógenas. Asimismo, existe la posibilidad de reacciones adversas raras, pero, como ya hemos comentado, con una probabilidad igual a la de cualquier medicamento nuevo de biotecnología o de aquel biotecnológico que haya modificado su proceso de producción.

Por último, la EMEA deja espacio abierto a la discusión acerca del intercambio terapéutico o *switching* de medicamentos de biotecnología por medicamentos biosimilares. Así, el director ejecutivo de la EMEA, Thomas Lönngrén, ha comentado que "no es posible poder garantizar que un biosimilar sea intercambiable, y esta sustitución es una competencia que debe ser discutida y tomada, probablemente, a nivel nacional".

Aunque con esta declaración y la presión de las asociaciones de industrias farmacéuticas de medicamentos innovadores la controversia está servida, no deja de ser sorprendente que la discusión nazca ahora, con la aparición de los biosimilares y no se haya producido antes, cuando un nuevo medicamento biológico salía al mercado y los tratamientos se intercambiaban, por causas no siempre achacables a la bondad del producto, a su eficiencia o la mejora del paciente. Así, el biotecnológico de primera generación se intercambiaba por otro de segunda generación o por otras moléculas distintas. Los ejemplos más claros de sustitución los hemos visto en los tratamientos con las epoetinas alfa, beta y darbepoetin, con el filgrastim y el filgrastim pegilado, con las insulinas humanas y los análogos de insulina, con los factores VIII plasmáticos, recombinantes de primera generación y de segunda generación y con los fármacos anti-TNF, infliximab y adalimumab. La realidad es que no existen datos científicos que indiquen que el intercambio entre medicamentos biotecnológicos, incluyendo los biosimilares, provoque problemas de seguridad para el paciente.

No obstante, en el momento en que comenzaban a salir al mercado los primeros biosimilares, la Agencia Española del Medicamento, modificó la Orden de 28 de mayo de 1986 por la que se recogen los medicamentos que no pueden ser sustituidos en la dispensación por las oficinas de farmacia, e incluyó entre los medicamentos no directamente sustituibles por el farmacéutico a los medicamentos biotecnológicos. Para ello publicó la 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 con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Pues bien, por un lado, la Orden se refiere al artículo 86.4 de la ley de garantías, artículo que se encuadra dentro del título VI, del uso racional de los medicamentos, capítulo IV, del uso racional del medicamento en las oficinas de farmacia. Por otro, sustituye a

la Orden de 28 de mayo de 1986 que se refiere a oficinas de farmacia.

Queda claro, por tanto, que se refiere, según la ley, a la sustitución por el farmacéutico de oficina de farmacia.

Sin embargo, de forma incomprensible, la directora de la Agencia Española del Medicamento envió una carta, con fecha 3 de abril de 2008, al presidente de Farmaindustria en la que se pone en cuestión la no aplicabilidad de la norma a los farmacéuticos de hospital. Esta carta, que contiene opiniones personales, está siendo utilizada por Farmaindustria (asociación donde no están representados los laboratorios de genéricos y biosimilares) para sembrar dudas en el colectivo sanitario.

Posteriormente, hay otra carta, de la directora general de Farmacia, de fecha 25 de septiembre de 2008, dirigida al presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria donde indica que la citada Orden Ministerial se refiere únicamente a oficinas de farmacia, como parece lógico y razonable.

No podía ser de otro modo. En los hospitales la política de utilización de medicamentos es llevada a cabo por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, por lo que no tiene sentido el intento de aplicación de esta normativa al ámbito hospitalario.

Por último, sorprendentemente, y para contribuir a incrementar la confusión existente, la AGEMED ha publicado una nota informativa que repite el contenido de la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre. En ella anexa una lista de medicamentos que define como no sustituibles, donde incluyen medicamentos, tanto de dispensación comunitaria como de uso hospitalario. Probablemente, esta lista sale como respuesta a la demanda que interpuso el COF de Barcelona a la Orden de no sustitución, que solicitaba la anulación de la Orden Ministerial, porque entendía que el término biológico era ambiguo y necesitaba interpretarse.

Para el mercado farmacéutico, la llegada de los biosimilares supondrá la entrada de competencia en el campo de los medicamentos biológicos. Para los sistemas sanitarios públicos, una disminución de costes que ayudará a que el crecimiento del gasto farmacéutico no sea tan desorbitado.

Lo verdaderamente importante es que están llegando al mercado una serie de medicamentos cuyo precio oficial es inferior al 15-30% del de referencia y que probablemente pueda ser mayor (30-50%) cuando la competencia sea real en el mercado. Todas las controversias existentes son artificiales y han sido solucionadas por la EMEA. Sólo el intercambio de estos medicamentos en los tratamientos crónicos podría tener cierto grado de discusión. Pero para estos tratamientos, y conforme vayan saliendo moléculas al mercado, deberemos discutir científicamente en las Comisiones de Farmacia y Terapéutica los pros y los contras de la sustitución, determinar si son Alternativas Terapéuticas Equivalentes y actuar en consecuencia. En Andalucía se lleva haciendo desde el año 2002, determinando como Alternativas Terapéuticas Equivalentes a las diferentes eritropoyetinas, los interferones, las heparinas de bajo peso molecular y otras moléculas, y los resultados han sido siempre satisfactorios.

Se impone una reflexión sobre qué está pasando con el mercado de las insulinas, de la hormona del crecimiento, de la eritropoyetina y de otros medicamentos biológicos, y qué pasará cuando dentro de 2 o 3 años aparezcan moléculas biosimilares de etanercept, infliximab o trastuzumab, entre otras.

Por último, creo que debemos decir a la industria farmacéutica, a todos nuestros compañeros, especialistas en farmacia hospitalaria y de otras especialidades, y también a la Administración, que es muy importante el principio de no maleficencia. Si hay algún dato científico que aporte información sobre seguridad de algún fármaco, apórtese, póngase encima de la mesa y discútase. Pero datos científicos que arrojen luz y evidencia.

Mientras tanto, bienvenidos sean todos los medicamentos que ayuden a nuestros pacientes y a la sostenibilidad financiera de nuestro sistema sanitario.