

MEDICAMENTOS BIOSIMILARES: ACLARANDO CONCEPTOS

Sumario

- INTRODUCCIÓN
- ¿QUÉ ES UN MEDICAMENTO BIOLÓGICO?
- ¿QUÉ ES UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR?
- DIFERENCIAS ENTRE MEDICAMENTOS GENÉRICOS Y BIOSIMILARES
- ¿SON LOS BIOSIMILARES IGUAL DE SEGUROS QUE LOS MEDICAMENTOS DE REFERENCIA?
- ¿SE PUEDEN EXTRAPOLAR LAS INDICACIONES?
- ¿SON INTERCAMBIABLES?
- CONCLUSIONES

INTRODUCCIÓN

La biotecnología ha hecho posible el desarrollo de tratamientos para diversas enfermedades graves. Pacientes de todo el mundo se han beneficiado ya de los medicamentos biológicos comercializados. Estos medicamentos ayudan a tratar o prevenir numerosas enfermedades, incluidos algunos cánceres, cardiopatías, ictus, esclerosis múltiple, diabetes, artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes¹.

Puesto que los primeros medicamentos biológicos fabricados mediante técnicas de ADN recombinante se aprobaron en la década de los 80, muchos de ellos han visto caducar sus patentes y otros muchos lo verán en la próxima década¹. Esto ha dado lugar a la aparición de los medicamentos biosimilares. El valor de estos medicamentos, avalado por las autoridades reguladoras, puede ser una importante aportación para la sostenibilidad de un sistema sanitario que debe afrontar los elevadísimos costes de las nuevas terapias farmacológicas².

En 2014, en Europa, los medicamentos biológicos supusieron el 27% de las ventas de la industria farmacéutica y entre los años 2012 y 2013 crecieron un 5,5% frente al 1,9% de crecimiento del mercado farmacéutico global³. Según IMS Health, 8 de los 10 medicamentos con mayor gasto en Europa en 2013 fueron biológicos. La patente de algunos de estos medicamentos ya ha caducado y hasta el año 2020, ocho medicamentos biológicos más perderán la exclusividad de mercado⁴.

En el momento actual, al igual que sucedió en su día con los medicamentos genéricos, el debate está en auge y los argumentos científicos y la normativa reguladora están originando cierta confusión. El objetivo de este boletín es abordar los aspectos legales y científicos más relevantes de los medicamentos biosimilares, así como intentar resolver las principales dudas que han surgido con su aparición en el mercado.

En los medicamentos biológicos el proceso es el producto

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

¿QUÉ ES UN MEDICAMENTO BIOLÓGICO?

Un medicamento biológico es el que contiene uno o más principios activos sintetizados o derivados de una fuente biológica (fluidos, tejidos humanos o animales, microorganismos...). Algunos de ellos pueden estar ya presentes en el organismo humano, como la insulina, la hormona de crecimiento y la eritropoyetina (EPO). Otros se pueden obtener por biosíntesis en células vegetales o animales, bacterias, levaduras y virus, mediante técnicas de biología molecular o biotecnológicas que implican la manipulación del material genético. A los medicamentos obtenidos de este modo se les denomina medicamentos biotecnológicos^{4,5}.

Los principios activos de los medicamentos biológicos son más grandes y más complejos que los de los medicamentos no biológicos. Únicamente los organismos vivos tienen capacidad de reproducir esta complejidad. Tanto esta complejidad como su forma de producción pueden provocar cierto grado de variabilidad en las moléculas de un mismo principio activo e incluso entre distintos lotes del mismo medicamento⁵. Su proceso de fabricación, sean biosimilares o no, es muy sensible y pequeños cambios en el mismo pueden dar lugar a diferencias mínimas en su estructura; de ahí que se suele decir que «el proceso es el producto»⁴.

Los medicamentos biológicos se autorizan en la Unión Europea (UE) a través de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) mediante un procedimiento centralizado. Debido a la complejidad y heterogeneidad de estos medicamentos, la UE ha desarrollado un marco regulatorio específico para ellos basado en unos principios diferentes y más complejos que para los medicamentos genéricos. Los informes que recogen la información que sustenta su autorización son públicos y están disponibles, junto con las directivas, guías y normativas, en la página web de la EMA⁶.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp

¿QUÉ ES UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR?

Según la EMA, un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a un medicamento biológico ya comercializado (el «medicamento de referencia»), cuya patente ha caducado⁵.

El principio activo de un biosimilar y su medicamento de referencia es esencialmente la misma sustancia biológica, aunque pueden existir ligeras diferencias entre ellos debidas a la complejidad de su naturaleza y a los métodos de producción. Al igual que el medicamento de referencia, el biosimilar posee un grado de variabilidad natural. La EMA aplica unos criterios estrictos en la evaluación de los estudios que comparan la calidad, la eficacia y la seguridad de estos medicamentos. Se autorizan cuando han demostrado que la variabilidad y las diferencias frente al medicamento de referencia no afectan a la calidad, ni a la seguridad, ni a la eficacia de los mismos⁵.

Mientras que para aprobar un genérico solo se necesitan estudios de bioequivalencia, para los biosimilares se precisa demostrar la comparabilidad con el medicamento biológico original, lo que incluye realizar estudios de calidad, no clínicos y ensayos clínicos en los que se comparan con el medicamento de referencia⁴ (ver tabla 1).

El desarrollo de los biosimilares aumenta la oferta, creando competencia entre los medicamentos. En España los medicamentos biosimilares están incluidos dentro del sistema de precios de referencia y son, aproximadamente, un 25% más baratos que los medicamentos de referencia. Esto permite el ahorro de costes a los sistemas sanitarios y favorece el acceso de los pacientes a estos medicamentos⁷.

Tabla 1. **Diferencias entre medicamentos genéricos y biosimilares** (adaptado de 6)

	Medicamentos biosimilares	Medicamentos genéricos
Obtención	Organismos vivos, fuente biológica	Síntesis química
Estructura molecular	Similar al de referencia Compleja Difícil de reproducir Elevado peso molecular Capacidad inmunogénica	Idéntica al de referencia Sencilla Fácilmente reproducible Bajo peso molecular No provocan inmunogenicidad
Vía principal de administración	Parenteral (SC, IV, IM)	Oral
Desarrollo: - Tiempo - Inversión	6-7 años 30-100 millones de euros	2-3 años 0,6-4 millones de euros
Regulación: - Autorización - Aprobación - Necesidad de ensayos clínicos	Centralizada (EMA) Biosimilitud Sí	Nacional o centralizada (EMA) Bioequivalencia Solamente ensayos de bioequivalencia
Farmacovigilancia	Seguimiento adicional (plan detallado de gestión de riesgos)	Seguimiento habitual

¿SON LOS BIOSIMILARES IGUAL DE SEGUROS QUE LOS MEDICAMENTOS DE REFERENCIA?

Una de las cuestiones que más preocupan en relación con los medicamentos biosimilares son los problemas de seguridad. Esta cuestión es común a todos los medicamentos biológicos y es consecuencia de su posible efecto sobre la respuesta inmune. Las reacciones de inmunogenicidad pueden ser potencialmente graves y no son fácilmente previsibles. La legislación establece que los medicamentos biológicos, tanto medicamentos de referencia como biosimilares, están sujetos a un seguimiento adicional (▼) particularmente riguroso e intensivo por parte de las autoridades sanitarias⁸.

La inmunogenicidad depende de numerosos factores relacionados tanto con el paciente (genética del individuo, tipo de enfermedad) como con el fármaco (proceso de producción, tipo de molécula, etc.). Las limitaciones del proceso de producción de los medicamentos biotecnológicos, que impiden obtener un producto idéntico al original, han sido utilizadas para poner en duda la comparabilidad de los medicamentos biosimilares en cuanto a su potencial inmunógeno⁴. En este sentido, la EMA dispone de [directrices específicas](#) que describen cómo se debe evaluar la inmunogenicidad de estos productos, bien sean de referencia o biosimilares. En el caso de los biosimilares, la normativa contempla que la inmunogenicidad del biosimilar y del medicamento de referencia debe ser comparada tanto *in vitro* como en ensayos clínicos⁴.

La inmunogenicidad de los medicamentos biotecnológicos puede afectar tanto a su eficacia (pérdida de la misma por neutralización del fármaco por anticuerpos) como a su seguridad. Por ello, el plan de gestión de riesgos post-autorización de todos los medicamentos biológicos incluye la vigilancia y revisión de los datos registrados sobre reacciones inmunológicas⁴. Un ejemplo es el caso de la aplasia de células rojas causada por anticuerpos inducidos por el medicamento de referencia Eprex® (EPO-alfa recombinante). Un pequeño cambio en el proceso de fabricación, en el que se sustituyó la albúmina por glicina y el polisorbato 80 como estabilizante, provocó que se creasen anticuerpos que neutralizaban tanto la EPO endógena como la recombinante⁹.

Por ello, todos los medicamentos biológicos (biosimilares y de referencia) deben prescribirse por marca para asegurar la trazabilidad e identificar el medicamento en caso de aparición de reacciones adversas⁷. Además, al notificarlas se debe indicar el número del lote del medicamento implicado.

Los biosimilares son fármacos similares pero no idénticos a los medicamentos de referencia

¿SE PUEDEN EXTRAPOLAR LAS INDICACIONES?

Si el biosimilar ha demostrado ser comparable, para una determinada indicación, al medicamento de referencia mediante análisis físico-químicos, estructurales, pruebas *in vitro* y datos clínicos de seguridad y eficacia, es esperable que estos datos también sean extrapolables para otras indicaciones del medicamento de referencia⁶.

No obstante, la extrapolación de la eficacia y seguridad de una indicación terapéutica a otra es posible, pero no es automática y se debe basar en criterios científicos y en los datos disponibles, tanto clínicos como no clínicos.

La experiencia clínica acumulada con los medicamentos biológicos originales debe simplificar la investigación y desarrollo del biosimilar. Por ello, en ciertos casos, tanto la EMA como la Food and Drugs Administration (FDA) permiten extrapolar al biosimilar otras indicaciones del medicamento de referencia, sin la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos. La extrapolación de indicaciones requiere una adecuada justificación científica y un ejercicio de comparabilidad (por ejemplo: demostrar que el mecanismo de acción y/o el receptor que participan en las indicaciones extrapoladas son los mismos). Este aspecto se contempla en las guías específicas para cada biosimilar o en el Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR) de cada biosimilar autorizado⁴.

¿SON INTERCAMBIABLES?

En la evaluación que realiza la EMA previa a la autorización de los biosimilares no se incluyen recomendaciones sobre su intercambio o sustitución con su medicamento de referencia, ya que este aspecto es competencia nacional de los estados miembros de la UE.

En la prescripción vía receta, la Orden SCO/2874/2007 de 28 de septiembre establece que los medicamentos biológicos son medicamentos no sustituibles por el farmacéutico de oficina de farmacia¹⁰.

En nuestro país, la intercambiabilidad es posible, pero siempre bajo el conocimiento y la autorización del médico responsable del tratamiento del paciente o siguiendo la política establecida en el centro asistencial y procurando siempre mantener la trazabilidad de las sustituciones realizadas². A pesar de la preocupación existente, hasta la fecha no hay datos científicos que demuestren que el intercambio terapéutico entre medicamentos biológicos, incluyendo los biosimilares, origine problemas de seguridad para el paciente⁶.

Tabla 2. **Medicamentos biosimilares autorizados por la EMA en la Unión Europea**¹¹

Principio activo	Medicamento de referencia	Medicamento biosimilar	Indicación
Epoetina alfa	Eprex®	Abseamed®* Binocrit® Epoetin Alfa Hexal®*	Anemia sintomática
Epoetina zeta	Eprex®	Retacrit® Silapo®*	Anemia sintomática
Etanercept	Enbrel®	Benepali®*	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis
Filgrastim	Neupogen®	Accofil® Biograstim®* Filgrastim Hexal®* Grastofil®* Nivestim® Ratiograstim® Tevagrastim®* Zarzio®	Neutropenia febril
Folitropina alfa (hormona foliculo-estimulante)	Gonal F®	Bemfola® Ovaleap®	Anovulación
Infliximab	Remicade®	Flixabi®* Inflectra® Remsima®	Enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis, colitis ulcerosa
Insulina glargina	Lantus®	Abasaglar®	Diabetes mellitus
Somatropina (hormona de crecimiento)	Genotonorm®	Omnitrope®	Alteraciones del crecimiento

* Medicamentos biosimilares autorizados por la EMA pero todavía no comercializados en España.

CONCLUSIONES

Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que se considera similar, pero no idéntico, a otro que ya ha sido autorizado (medicamento de referencia) y cuya patente ha caducado.

La EMA es la encargada de asegurar la calidad, actividad biológica, eficacia y seguridad de los biosimilares y su comparabilidad con los medicamentos de referencia.

Los biosimilares son una alternativa equivalente y más eficiente que los medicamentos de referencia. Su utilización contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario público y favorece el acceso de los pacientes a las nuevas terapias biológicas.

Los medicamentos biosimilares son igual de seguros que sus medicamentos biológicos de referencia

BIBLIOGRAFÍA

- Comisión Europea. Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares. Documento Informativo de consenso 2013.
- Monteagudo N, Romero JR, Tejada F. Medicamentos biosimilares. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. 2015;XVI(4):1-8. Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/boletin_4_2015.pdf
- IMS Institute for Health Informatics. Assessing biosimilar uptake and competition in European Markets. October 2014. Disponible en: https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Assessing_biosimilar_uptake_and_competition_in_European_markets.pdf
- Calabozo B. Medicamentos biosimilares, despejando dudas. El ojo de Markov. 2015;36:1-4. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/ojo-markov/medicamentos-biosimilares-despejando-dudas>
- European Medicines Agency. Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares). 27 de septiembre de 2012. EMA/837805/2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf
- Larráyoz B. Medicamentos biosimilares. Concepto, regulación y controversias en su utilización. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2015;23(3):1-10. Disponible en: http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/DE53CC41-56A2-463D-8FFF-ADAAEF491149/337385/Bit_v23n4.pdf
- Biosimilar medicines. Key therapeutic topic. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 26 February 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ktt15/resources/biosimilar-medicines-58757954414533>
- RD 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE nº 179, de 27 de julio de 2013. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2013/07/27/pdfs/BOE-A-2013-8191.pdf>
- Llop R. Conceptos básicos sobre los fármacos biológicos. FMC. 2013;20(8):479-85. Disponible en: <http://www.fmc.es/es/conceptos-basicos-sobre-los-farmacos/articulo/90231025/#.VuKUVX3hAV8>
- 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. BOE nº 239 de 5 octubre de 2007. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2007/10/05/pdfs/A40495-40496.pdf>
- Medicamentos biosimilares autorizados por la EMA.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars

Fecha de revisión bibliográfica: marzo 2016

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Ainhoa Asensio, Sergio Barrondo, Maite Callén, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Oloquiégi, Estibaliz Pérez, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

ISSN: 1575054-X