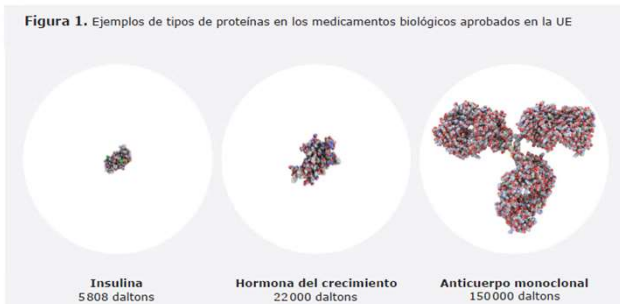


BIOSIMILARES (BS)

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS¹

Los medicamentos biológicos («biológicos») contienen principios activos procedentes de una fuente biológica, como organismos o células vivas. Los medicamentos biológicos están consolidados en la práctica clínica y, en muchos casos, son indispensables para el tratamiento de enfermedades crónicas y graves, como la diabetes, las enfermedades autoinmunitarias y el cáncer.

La mayoría de los medicamentos biológicos utilizados actualmente en la práctica clínica contienen sustancias activas basadas en proteínas. Estas pueden presentar diferencias en cuanto a su tamaño y complejidad estructural, y pueden abarcar desde proteínas simples como la insulina o la hormona del crecimiento a otras más complejas como factores de coagulación o anticuerpos monoclonales (Figura 1).

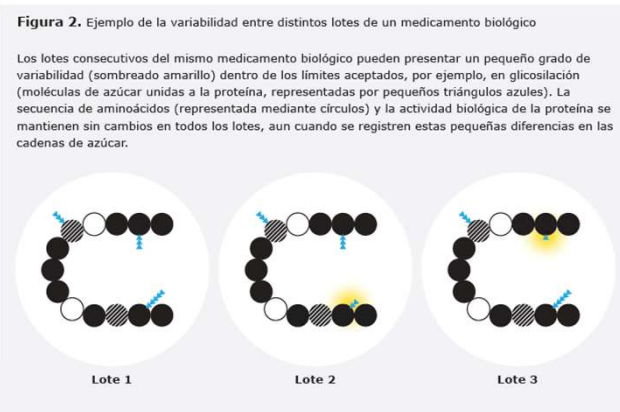


MEDICAMENTOS BIOSIMILARES: CONCEPTOS GENERALES^{1,2,3,4}

Un biosimilar es un medicamento muy similar a otro medicamento biológico ya autorizado en la UE (denominado «medicamento de referencia»). Contiene una versión del medicamento biológico original o producto de referencia, cuya patente ha expirado. Su proceso de fabricación requiere las mismas etapas que el proceso del medicamento original y se aplican las mismas normas estrictas de calidad, seguridad y eficacia².

Desde que en 2006 se autorizó el primer medicamento biosimilar («biosimilar»), la UE ha sido pionera en la regulación de los biosimilares. A lo largo de los últimos diez años, la UE ha aprobado el mayor número de biosimilares de todo el mundo, acumulando una experiencia considerable sobre su uso y seguridad.

La **variabilidad natural** es inherente a todos los medicamentos biológicos y durante el proceso de fabricación se llevan siempre a cabo rigurosos controles para garantizar que no afecta al modo de funcionamiento del medicamento ni a su seguridad. En la Figura 2 se muestra un ejemplo de variabilidad entre diferentes lotes de un medicamento biológico.



La experiencia adquirida a lo largo de los últimos diez años ha permitido a los reguladores de la UE incorporar los conocimientos adquiridos con la experiencia al concepto científico inicial. Esto ha ayudado a conformar los requisitos actuales de la autorización.

Los datos clínicos y preclínicos necesarios para autorizar un biosimilar son diferentes a los necesarios para autorizar un medicamento biológico con un nuevo principio activo. Esto es así porque, al demostrarse la biosimilitud, el biosimilar se basa en la experiencia en materia de seguridad y eficacia adquirida con el medicamento de referencia. En la Figura 3, se muestra la comparación entre los requisitos en materia de datos para la autorización de un BS vs. el medicamento de referencia.

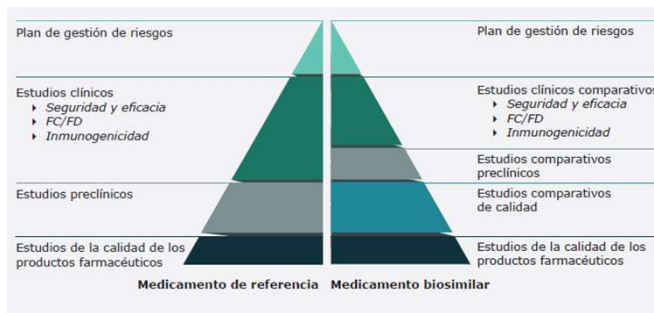


Figura 3. Comparación de los requisitos en materia de datos para la autorización de un biosimilar frente al medicamento de referencia.

La **comparabilidad** es un principio científico consolidado de la ciencia reguladora: exhaustivos estudios comparativos de calidad demuestran que las propiedades fisicoquímicas y la actividad biológica son muy similares.

Los estudios comparativos clínicos y preclínicos en los que se apoya la concesión de autorización de un biosimilar descartan las diferencias que pueden afectar a la seguridad y a la eficacia del medicamento.

Desde un punto de vista regulatorio y científico, no es necesario repetir todo el programa de desarrollo clínico del medicamento de referencia. Esto significa que los pacientes y los voluntarios sanos no serán sometidos a ensayos clínicos innecesarios. La mayoría de los medicamentos biológicos comercializados y que son ampliamente utilizados han experimentado varios cambios en su proceso de fabricación, que con frecuencia han dado lugar a pequeñas diferencias en relación con la versión autorizada originalmente o la versión utilizada en los ensayos clínicos presentados para su autorización.

Las autoridades regulatorias han acumulado una amplia experiencia para llegar a la conclusión de que estas pequeñas diferencias no afectan a la calidad, la seguridad ni a la eficacia del medicamento.

No es necesario que los ensayos clínicos de los medicamentos biosimilares incluyan todos los estudios pivotaes realizados con el medicamento de referencia para demostrar seguridad y eficacia en humanos.

Los ensayos clínicos comparativos están específicamente diseñados para descartar diferencias con relevancia clínica en la seguridad o la eficacia entre el medicamento biosimilar y el de referencia, y para confirmar la biosimilitud.

La **extrapolación** no es un concepto nuevo, sino un principio científico consolidado utilizado habitualmente cuando los medicamentos biológicos con varias indicaciones autorizadas se someten a cambios importantes en su proceso de fabricación.

En la mayoría de estos casos, las autoridades regulatorias autorizan cambios de fabricación sobre la base de estudios de comparabilidad, y los ensayos clínicos no se repiten para todas las indicaciones.

Los criterios científicos para la extrapolación de los datos relativos a la eficacia y a la seguridad están respaldados por más de diez años de experiencia de uso seguro y eficaz de los biosimilares en la UE.

BIOSIMILARES (BS)

En la Tabla 1 se muestra un resumen del desarrollo del biosimilar comparado con el del medicamento de referencia. La autorización de biosimilares se basa en los conocimientos científicos existentes sobre la seguridad y la eficacia del medicamento de referencia adquiridos durante su uso clínico, por lo que se necesitan menos datos clínicos.

Medicamento biológico con un principio activo nuevo (por ejemplo, medicamento de referencia)	Medicamento biosimilar
Ningún conocimiento previo sobre la seguridad y la eficacia	Se basa en el conocimiento relativo a la seguridad y a la eficacia tras años de uso clínico del medicamento de referencia
El desarrollo tiene como fin demostrar la seguridad y la eficacia directamente en los pacientes	El desarrollo tiene como fin demostrar la seguridad y eficacia comparables estableciendo la biosimilitud
Estudios de comparabilidad solo cuando se producen cambios en el proceso de fabricación durante el desarrollo (por ejemplo, fabricando lotes más grandes para ensayos clínicos)	Estudios exhaustivos de comparabilidad con el medicamento de referencia
Se requieren datos preclínicos completos (farmacología y toxicología)	La cantidad de datos preclínicos viene determinada por el resultado de los estudios de la calidad
Ensayos clínicos convencionales para demostrar la eficacia y la seguridad en todas las indicaciones terapéuticas solicitadas	Ensayos clínicos comparativos para descartar diferencias clínicamente significativas
Ensayos diseñados principalmente para la comparación con el efecto de un placebo o el estándar actual de la terapia. Se utilizan criterios «consistentes» de valoración clínica – o hard endpoints, en inglés – (por ejemplo, resultados a largo plazo, mortalidad, daño estructural) y una población de pacientes relevante para demostrar los beneficios	Ensayos destinados principalmente a mostrar la equivalencia clínica con el medicamento de referencia. Se utilizan criterios sensibles de valoración – sensitive endpoints, en inglés – en una población donde se puedan detectar diferencias en el rendimiento clínico debidas al producto
Relación beneficio-riesgo positiva establecida principalmente sobre la base de estudios de seguridad y eficacia en la población de pacientes en que se pretende usar el medicamento	Relación beneficio-riesgo positiva basada en demostrar la biosimilitud (utilizando estudios de comparabilidad)

Tabla 1. Resumen del desarrollo del biosimilar comparado con el del medicamento de referencia.

Intercambiabilidad, cambio y sustitución⁵

La **intercambiabilidad** hace referencia a la posibilidad de intercambiar un medicamento por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico. Esto podría significar cambiar un producto de referencia por un biosimilar (o viceversa) o reemplazar un biosimilar por otro. El reemplazo puede realizarse mediante:

- **Un cambio**, que es el proceso por el cual el profesional que extiende la receta decide cambiar un medicamento por otro con el mismo fin terapéutico.
- **Una sustitución** (automática), que es la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro medicamento equivalente e intercambiable a nivel farmacéutico sin consultar con el prescriptor.

En caso de dudas sobre las prácticas de prescripción o de intercambiabilidad, puede haber información disponible en la autoridad competente nacional del Estado Miembro pertinente (la lista puede encontrarse en el [sitio web de la EMA](#)).

Conviene que, para cualquier decisión relativa a un cambio de un medicamento por otro, participe el prescriptor en consulta con el paciente, y se tengan en cuenta las políticas nacionales que existan en relación con la prescripción y el uso de medicamentos biológicos.

La intercambiabilidad se debería realizar de forma individualizada y con el consenso entre el médico, el paciente, con el conocimiento de Farmacia Hospitalaria, tal como establece la Instrucción N03/2016 del Servicio Extremeño de Salud.

Existe evidencia y experiencia de uso de realizar intercambio (switching) entre el biológico de referencia y el biosimilar correspondiente, con garantías de eficacia y seguridad en el proceso. Así, según una revisión GRADE publicada por la Oficina de Evaluación de Medicamentos del Servicio Extremeño de Salud (SES)⁸. En ella, tal como se puede observar a continuación, se concluye que existe una Recomendación Fuerte a Favor de utilizar Adalimumab Biosimilar ABP501 cuando el precio sea igual o menor que Adalimumab de Referencia, para pacientes de 56 años (DE11) con Artritis Reumatoide moderada-grave activa, en tratamiento con metotrexato.



JUNTA DE EXTREMADURA
Consejería de Sanidad y Políticas Sociales

Dirección General de
Asistencia Sanitaria

INSTRUCCIÓN N03/2016, DE 15 DE NOVIEMBRE DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE ASISTENCIA SANITARIA DEL SERVICIO EXTREMEÑO DE SALUD SOBRE PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES

Igualmente tras conocer las recomendaciones de algunas Sociedades Científicas y considerando los elementos comunes a todas ellas, esta Dirección General considera pertinente establecer las siguientes directrices, partiendo de la base del compromiso manifestado de todas ellas y todos los profesionales, a favor de la sostenibilidad del Sistema Sanitario Público:

- 1.- En pacientes nuevos (naïve), el tratamiento debe iniciarse con el medicamento disponible más eficiente (biosimilar o biológico). Para ello los facultativos de los diferentes
- 2.- Para los pacientes que ya están en tratamiento con un medicamento biológico o biosimilar, las facultativos especialistas responsables de los tratamientos revisarán de manera individualizada cada caso y, de forma coordinada con los farmacéuticos de los hospitales, las Direcciones Médicas de los mismos, y sobre todo con el conocimiento de los pacientes, realizarán los cambios que consideren oportunos, en base a lograr los mismos objetivos terapéuticos en eficacia, calidad y seguridad, al menor coste posible.

Esta instrucción deroga en todos sus términos a la Instrucción N02/2016 de fecha 6 de julio de 2016.

Figura 4. Instrucción N03/2016 del Servicio Extremeño de Salud (SES).

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Eficacia y seguridad de Adalimumab Biosimilar ABP501 frente a Adalimumab de Referencia en pacientes con Artritis Reumatoide moderada-severa: estudio aleatorizado, doble ciego, fase III de equivalencia.

Cohen S, Genovese MC, Choy E, Perez-Ruiz F, Matsumoto A, Pavelka K, et al. Efficacy and safety of the biosimilar adalimumab compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Oct;76(10):1679-1687

Para pacientes de 56 años (DE 11) con Artritis Reumatoide moderada-grave activa, en tratamiento con metotrexato, cuya mejor opción sea el tratamiento con Adalimumab, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación fuerte a favor** de utilizar Adalimumab Biosimilar ABP501 cuando el precio sea igual o menor que Adalimumab de Referencia.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: Con una calidad de evidencia alta-moderada, se encontró un similar Margen de Equivalencia Terapéutica en los pacientes que alcanzan el criterio ACR20 las 24 semanas entre el Biosimilar ABP501 y el de Referencia.

No se encontraron diferencias estadísticamente en los efectos adversos, ni en los efectos adversos graves (amenazantes de la vida) o que motivan hospitalización, informados en las 24+2 semanas de seguimiento.

B) INCONVENIENTES: Son iguales en ambos fármacos.

C) COSTES: En Europa, a fecha de hoy, este Biosimilar aún no está autorizado para su comercialización, por lo que no sabemos cuánto menor será su precio respecto al de Referencia.

Figura 5. Resumen GRADE de la Oficina de Evaluación del Medicamento del SES.

Seguridad de Biosimilares

- Desde la introducción del primer biosimilar en la clínica en 2006, cada vez se han autorizado y utilizado de forma segura más biosimilares en la UE.
- Aparte de las reacciones de índole inmunitaria, la mayoría de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se pueden predecir a partir de la acción farmacológica, y se producen tanto con el medicamento de referencia como con el biosimilar (por ejemplo, altos niveles de hemoglobina con epoetinas). De los más de 50 biosimilares autorizados en la UE hasta la fecha, ninguno ha sido retirado o suspendido por motivos de seguridad o eficacia.
- *A lo largo de los últimos diez años, el sistema de seguimiento de la seguridad de medicamentos en la UE no ha identificado ninguna diferencia relevante en la naturaleza, gravedad o frecuencia de los efectos adversos entre los medicamentos biosimilares y sus medicamentos de referencia.*
- La UE cuenta con un sólido sistema de seguimiento, notificación, evaluación y prevención de reacciones adversas en relación con cualquier fármaco, incluidos todos los medicamentos biológicos.
- El control de la seguridad de los medicamentos biosimilares tiene que cumplir los mismos requisitos que se aplican a todos los medicamentos biológicos¹⁰. No hay ningún requisito específico solo para biosimilares.
- Los criterios para decidir si es necesario realizar un estudio posterior a la comercialización son los mismos para todos los medicamentos, incluidos los biosimilares y sus medicamentos de referencia. Si se ha solicitado un estudio posterior a la autorización para el medicamento de referencia, normalmente también se solicitará para el biosimilar.

BIOSIMILARES (BS)

Herramientas para potenciar el uso de Biosimilares

Se puede contar con herramientas y recursos para fomentar el uso de Biosimilares. Entre ellas, se encuentran:

- Formación.**
- Información⁶⁻⁸:**
 - Información al **Profesional Sanitario**:
 - Sesiones clínicas multidisciplinares.
 - Códigos semafóricos.
 - Información efectiva de los acuerdos adoptados a través de las Comisiones/Comités, etc.
 - Utilización de TICs (Webs, intranet corporativa, etc.) para potenciar el uso de BS.
 - Información a los **pacientes**:
 - Trípticos/Dípticos informativos⁷. Ejemplo: Medicamentos Biosimilares, ¿Qué debo saber? Realizado por el Servicio Extremeño de Salud (SES)⁷.
 - Guías de Pacientes.
 - Foros de Debate. Ejemplo: Foro Debate: responde en 2 minutos, organizado por el SES.
 - Campañas divulgativas.
 - Iníci
- Comisiones y Comités.** Ejemplo: en el Área de Salud de Badajoz (ASB) existe un Comité de Terapias Biológicas (CTB).
- Herramientas⁸** para conocer **Resultados en Salud**: Real World Evidence (RWE), Big Data, etc.
- Implicación de los Servicios Clínicos** y de la **Administración Sanitaria** (ejemplo: Plan de Acción del Ministerio de Sanidad para fomentar la utilización de los BS), además de los propios **pacientes**.

EFECTO NOCEO

El efecto nocebo es el empeoramiento o aparición de efectos indeseables de un tratamiento, debido a las expectativas negativas del paciente. Se correspondería con el efecto contrario al efecto placebo. Los factores que influyen en el efecto nocebo son:

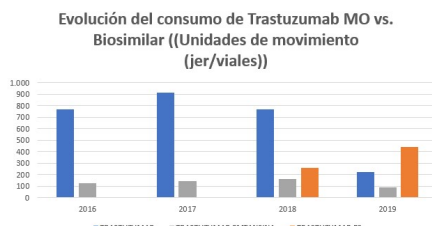
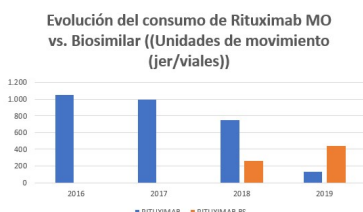
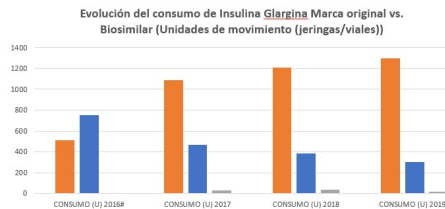
- Falta de confianza en los biosimilares.
- Falta de información específica.
- Comunicación inadecuada.
- Expectativas y percepción del paciente.

Las consecuencias derivadas de él podrían ser:

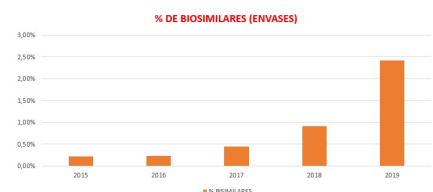
- Falta de adherencia.
- Aumentos de los efectos adversos.
- Cambios innecesarios de medicación.
- Intervenciones innecesarias para tratar esos síntomas.
- Aumento de las consultas y del coste sanitario.

Utilización de Biosimilares en el Área de Salud de Badajoz (ASB)

En las siguientes tablas se muestran ejemplos de utilización de BS en el ASB, tanto de fármacos clásicos (filgrastim) como de otros cuyo BS se ha comercializado más recientemente (insulina glargina, enoxaparina, rituximab o infliximab). También se muestra otra de consumo de BS en general.



Buena evolución ... aunque insuficiente
Queda mucho por hacer



BIOSIMILARES

¿Dónde puedo encontrar más información?

- ❑ Link al material para pacientes de la Comisión Europea en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: <https://bit.ly/2PEIJej>
- ❑ Link al video para pacientes de la Comisión Europea y de la Agencia Europea del Medicamento: <https://youtu.be/WX7V67xhnA>
- ❑ Web de la Asociación Española de Biosimilares: <https://www.biosim.es/>
- ❑ Materiales de la EMA sobre Biosimilares: <https://bit.ly/2EBXEUU>

RESUMEN¹

- ❑ Las pruebas obtenidas **a lo largo de diez años de experiencia clínica** demuestran que los biosimilares aprobados por la EMA pueden utilizarse **de forma segura y eficaz** en todas las indicaciones autorizadas, al igual que otros **medicamentos biológicos**.
- ❑ Los biosimilares están elaborados en organismos vivos, por lo que pueden presentar algunas pequeñas diferencias con respecto al medicamento de referencia. Estas pequeñas diferencias no son clínicamente significativas, es decir, **no se esperan diferencias en cuanto a la seguridad y a la eficacia**. La variabilidad natural es inherente a todos los medicamentos biológicos y siempre se aplican controles estrictos para garantizar que no afecta al funcionamiento del medicamento ni a su seguridad.
- ❑ La autorización de los biosimilares está sujeta a las **mismas normas de calidad farmacéutica, seguridad y eficacia** que se aplican a todos los demás medicamentos biológicos aprobados en la UE.
- ❑ El objetivo del desarrollo de biosimilares es demostrar la biosimilitud: **alto grado de similitud en términos de estructura, actividad biológica y eficacia, seguridad y perfil de inmunogenicidad**.
- ❑ Una vez demostrada la biosimilitud, un biosimilar puede basarse en la experiencia adquirida con el medicamento de referencia en términos de seguridad y eficacia. De este modo se evita la repetición innecesaria de ensayos clínicos ya efectuados con el medicamento de referencia.
- ❑ La demostración de la biosimilitud se basa en exhaustivos estudios de comparabilidad con el medicamento de referencia.
- ❑ Si un biosimilar es muy similar a un medicamento de referencia, y presenta un grado comparable de seguridad y eficacia en una indicación terapéutica, los datos relativos a la seguridad y a la eficacia se pueden extrapolar a otras indicaciones ya autorizadas para el medicamento de referencia. **La extrapolación** tiene que estar **respaldada por todas las pruebas científicas** obtenidas en estudios de comparabilidad (de calidad, no clínicos y clínicos).
- ❑ La extrapolación no es un concepto nuevo, sino un principio científico consolidado, que se utiliza de forma habitual cuando los medicamentos biológicos con varias indicaciones aprobadas se someten a cambios importantes en su proceso de fabricación (por ejemplo, para introducir una nueva formulación). En la mayoría de estos casos, no se repiten los ensayos clínicos en todas las indicaciones, y los cambios se aprueban sobre la base de estudios de comparabilidad in vitro y de la calidad.
- ❑ Todas las indicaciones de los medicamentos biológicos (incluidos los biosimilares) se han concedido sobre la base de datos científicos sólidos.
- ❑ La seguridad de los biosimilares se controla mediante actividades de farmacovigilancia, de igual modo que la de cualquier otro medicamento. No existe ningún requisito particular de seguridad aplicable únicamente a los medicamentos biosimilares porque su proceso de desarrollo sea diferente.
- ❑ Durante los últimos diez años, el sistema de supervisión de la UE relacionado con cuestiones de seguridad **no ha identificado ninguna diferencia relevante en cuanto a la naturaleza, gravedad o frecuencia de los efectos adversos** entre los biosimilares y sus medicamentos de referencia.
- ❑ La competencia entre los biosimilares puede ofrecer ventajas a los sistemas de salud de la UE, ya que se espera que mejore el acceso de los pacientes a medicamentos biológicos seguros y eficaces con calidad probada.
- ❑ La EMA no regula **la intercambiabilidad, el cambio ni la sustitución** de un medicamento de referencia por su biosimilar. Estos son competencia de los Estados Miembros de la UE.

BIBLIOGRAFIA:

¹ Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. **European Medicines Agency. Science Medicines Health. European Commission.**

Disponible online en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf

² ¿Qué es un medicamento biosimilar? Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Disponible online en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gteii/images/dossier_biosimilares.pdf

³ FDA Food & Drug administration. Disponible online en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM613761.pdf>

⁴ European Medicine Agency (EMA). Disponible online en: <https://www.ema.europa.eu/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines>

⁵ Bravo García-Cuevas L. Informe Grade del estudio "Eficacia y seguridad de Adalimumab Biosimilar ABP501 frente a Adalimumab de Referencia en pacientes con Artritis Reumatoide moderada-grave: estudio aleatorizado, doble ciego, fase III de equivalencia" de Cohen et al 2017. Oficina de Evaluación del Medicamento. Servicio Extremeño de Salud. 22 de enero de 2018.

⁶ ¿Qué necesito saber sobre los medicamentos biosimilares. Ref. Ares(2017)5839611 - 29/11/2017 <https://www.aemps.gob.es/eu/publicaciones/publica/docs/guia-medicamentos-biosimilares.pdf>

⁷ Medicamentos biosimilares. ¿Qué debo saber? Servicio Extremeño de Salud (SES).

⁸ eDruida. Farmacoterapia para ciudadanos y pacientes <https://www.edruida.com/single-post/Medicamentos-genéricos-y-biosimilares>