



Editorial

Mitos y realidades sobre los medicamentos biosimilares



Biosimilar drugs, myths and reality

César Hernández-García

Jefe de Departamento de Medicamentos de Uso Humano, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos emitió en junio del 2013 una opinión positiva para la autorización de Remsima® e Inflectra®, 2 medicamentos biosimilares de Remicade®. Las opiniones, las noticias y los artículos en las revistas científicas y en lo que viene a ser llamado prensa del sector han sido numerosísimos en este último año. Sin embargo, ese mismo mes de junio, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios autorizó 107 medicamentos genéricos sin que se levantara ninguna polvareda. Para cuando se emitió la opinión positiva del CHMP sobre Remsima® e Inflectra®, ya había 13 medicamentos biosimilares más autorizados por la Comisión Europea. Nada de ello había generado tanta expectación como la autorización de estos 2 últimos biosimilares. ¿Qué ha motivado que este último año se hayan incrementado las noticias y reuniones sobre los medicamentos biosimilares?

En 2008, 3 de los 10 medicamentos más vendidos en Europa eran medicamentos biológicos. Cinco años más tarde, 8 de los 10 medicamentos más vendidos en Europa son medicamentos biológicos. A la cabeza de ellos, los anticuerpos monoclonales utilizados en reumatología, dermatología, enfermedad inflamatoria intestinal y varios tipos de cáncer. Prácticamente todos ellos perderán el periodo de exclusividad de aquí al año 2020. Un mercado que, globalmente, supone una cifra de 73 billones de dólares estadounidenses (más de 55.000 millones de euros) según el IMS¹. Ello ha generado un creciente interés en disponer de medicamentos biosimilares de todos ellos y, de hecho, existen 39 medicamentos biosimilares en diferentes fases de desarrollo en este momento. Pero también, de forma esperable, un cierto interés en que no haya tal disponibilidad. En este debate se mezclan, a menudo, argumentos e incertidumbres científicas, posiciones regulatorias que necesariamente evolucionan a la luz de los conocimientos, elementos presupuestarios, puntos de vista interesados y desinteresados, en definitiva, mitos y realidades sobre los que intentaremos arrojar alguna luz.

Todos los medicamentos, para ser autorizados por las agencias de medicamentos, tienen que demostrar calidad, seguridad y eficacia. Cuando el medicamento es nuevo, esta demostración exige un desarrollo completo (ensayos clínicos fases I, fase II y fase III). Cuando el medicamento es conocido, una vez expirados los periodos de patente y protección de datos a los que tienen derecho, el desarrollo de nuevos medicamentos con el mismo principio activo puede apoyarse en los datos ya conocidos del medicamento innovador. Para los principios activos de síntesis química, estos medicamentos se llaman genéricos y en su desarrollo clínico basta con que demuestren, mediante estudios de bioequivalencia, que alcanzan las mismas concentraciones plasmáticas que el innovador para asumir que su eficacia y seguridad es la misma. Es este desarrollo abreviado, y no la aplicación de estándares de calidad subóptimos, lo que les permite salir al mercado con un precio más barato. Aunque inicialmente fueron también objeto de debate, nadie discute hoy en día responsablemente la existencia de medicamentos genéricos.

En el caso de los medicamentos biológicos, el ejercicio de comparabilidad es distinto². Un medicamento biológico es un medicamento que contiene uno o más principios activos fabricados o derivados de una fuente biológica. Los principios activos de los medicamentos biológicos son más grandes y más complejos que los de los medicamentos no biológicos. Se suele decir que en este caso «el proceso (de fabricación) es el producto», tratando de indicar que es la combinación completa de los datos de calidad, preclínica y clínica la que da como resultado un producto individual. Es por ello que, tanto su complejidad como la forma en la que se fabrican, pueden dar como resultado un cierto grado de variabilidad en las moléculas de un mismo principio activo, especialmente en diferentes lotes de un mismo medicamento. Para hacernos una idea, un medicamento innovador que haya ido introduciendo variaciones en su proceso de fabricación ha estado obligado a demostrar este ejercicio de comparabilidad consigo mismo a lo largo del tiempo para mantener su autorización.

Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que se desarrolla para ser similar a otro medicamento biológico que ya está autorizado y, por tanto, basando parte de su desarrollo en lo que ya se conoce del medicamento innovador³. Un medicamento

Correo electrónico: smhaem@aemps.es

biosimilar no es lo mismo que un medicamento genérico, ya que estos medicamentos tienen estructuras más simples y es fácil asegurar que son idénticas a las de los medicamentos de referencia. Sin embargo, el principio activo de un biosimilar y su medicamento de referencia es la misma sustancia biológica, aunque pueda haber diferencias menores por su propia naturaleza compleja y los mecanismos de producción. Hay que insistir en que esta variabilidad existe tanto para medicamentos biológicos innovadores como para sus biosimilares.

En algunos países emergentes con sistemas regulatorios más laxos que el europeo se ha generado una proliferación de medicamentos biológicos no innovadores en estos mercados, que ha sido aprovechada por los detractores de los biosimilares para atacar a aquellos que sí han sido autorizados en un entorno más estable y regulado. Todos hemos oído hablar alguna vez, como una amenaza, del «enbrel chino» (los oncólogos del «trastuzumab chino»). Es muy importante advertir de que no hablamos aquí de este tipo de productos, sino más bien de productos autorizados por aquellos mismos expertos y con aquellas mismas reglas que se aplicaron en su día (y se siguen aplicando) a los medicamentos innovadores. Y fabricados por laboratorios solventes e implantados en la Unión Europea. Por tanto, para que un medicamento biosimilar sea autorizado tiene que haber quedado probado que la variabilidad inherente a todo medicamento biológico y cualquier otra diferencia con respecto al innovador no tienen ningún efecto sobre la seguridad y eficacia del producto. Cuando el medicamento biosimilar está autorizado, se usa generalmente a la misma dosis y para tratar las mismas enfermedades que el innovador al que hace referencia. Si hay precauciones especiales con respecto al innovador, también son aplicables al biosimilar. Los requerimientos para la autorización de biosimilares son muy estrictos⁴⁻⁶ y su propia novedad ha hecho que su autorización sea mucho más lenta que la de otros medicamentos innovadores similares.

Por lo tanto, cuando ya se han autorizado, las agencias de medicamentos garantizan que entre el innovador y el biosimilar no existen diferencias significativas de calidad, seguridad o eficacia. En este sentido, no cabría buscar ventajas de uno sobre el otro en estos aspectos. Obviamente, al tratarse de un desarrollo abreviado, el biosimilar puede salir a un precio más bajo que el innovador, y esta es la principal ventaja, la de permitir una competencia en precios que, en la mayor parte de las ocasiones, no se produce con medicamentos que tienen un desarrollo completo.

Solventadas estas y algunas otras dudas sobre los biosimilares, el mayor escollo termina siendo el de la intercambiabilidad y la sustitución. ¿Qué ocurre con los pacientes que ya están tratados con un medicamento biológico y aparece un biosimilar en el mercado? Aquí no es exactamente igual que con los medicamentos

genéricos, en los que se garantiza razonablemente su intercambiabilidad y sustitución. Los medicamentos biológicos están en la lista de medicamentos no sustituibles. ¿Quiere ello decir que no se puede cambiar de uno a otro? No exactamente. De hecho, los médicos cambian de un medicamento biológico a otro sin que hasta la fecha se hayan detectado mayores problemas asociados. Ocurre que esto hay que hacerlo caso a caso y siempre muy pegado al paciente. No hay experiencias ni datos de cuáles serían las consecuencias de cambios o sustituciones masivas de unos medicamentos biológicos por otros en cortos periodos. Sin embargo, es esperable que un buen número de pacientes con artritis reumatoide cambie de tratamiento en un periodo de 2 años, cada vez más hacia un tratamiento biológico. Esta puede ser, por ejemplo, una oportunidad para la introducción de biosimilares. En este punto deben imperar el sentido común y el trabajo colaborativo entre diferentes actores dentro de los hospitales para, entre todos, por un lado, no perder la ventaja que ofrece el desarrollo de biosimilares pero, por otro, no generar una política de sustitución que puedan poner en riesgo la seguridad y la eficacia de los medicamentos o ponga en duda la consistencia del sistema.

El sector de los medicamentos es un sector muy regulado. La regulación es además tan sofisticada como el tipo de medicamento que se produce. En este sentido, solo se puede afirmar que cuando las agencias autorizamos un medicamento es porque garantizamos su calidad, seguridad y eficacia en las condiciones establecidas en la ficha técnica. El sistema, además, tiene mecanismos para detectar problemas y corregirlos. Repetir polémicas y discusiones que sobrevinieron con la aparición de los medicamentos genéricos, ahora con los biosimilares, sería un error para todos. Lo que sí es necesario es que pacientes y profesionales conozcamos y entendamos mejor estas reglas de juego.

Bibliografía

1. Rickwood S, di Biase S. Searching for terra firma in the biosimilars and non-original biologics market. Insights for the coming decade of change [consultado 17 Jun 2014]. Disponible en: http://imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Healthcare/Life%20Sciences%20Solutions/Generics/IMSH_Biosimilars.WP.pdf
2. Minghetti P, Rocco P, Cilurzo F, Vecchio LD, Locatelli F. The regulatory framework of biosimilars in the European Union. *Drug Discov Today*. 2012;17:63–70.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, et al. Biosimilars—why terminology matters. *Nat Biotechnol*. 2011;29:690–3.
4. Reichert JM, Beck A, Iyer H. European Medicines Agency workshop on biosimilar monoclonal antibodies: July 2 2009, 1. London: MAbs; 2009. p. 394–416.
5. Beck A, Reichert JM. Therapeutic Fc-fusion proteins and peptides as successful alternatives to antibodies. *MAbs*. 2011;3:415–6.
6. Schneider CK, Vleminckx C, Gravanis I, Ehmann F, Trouvin JH, Weise M, et al. Setting the stage for biosimilar monoclonal antibodies. *Nat Biotechnol*. 2012;30:1179–85.