

resumen

**Objetivo:** describir el concepto de medicamento biosimilar, su proceso de autorización, y comercialización, así como plantear las posibles controversias sobre su uso. **Método:** se ha revisado la literatura científica publicada en PubMed sobre el tema, actualizada a fecha 30/04/2015, así como la normativa de las agencias reguladoras. **Resultados y conclusiones:** los medicamentos biosimilares se han desarrollado de acuerdo con las exigencias específicas establecidas por la EMA y otras agencias reguladoras y han demostrado ser comparables al medicamento de referencia en términos de eficacia, calidad y seguridad. Su comercialización permite una reducción en los costes de adquisición que contribuye a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. Las dudas que pueden surgir sobre su utilización son las mismas a las planteadas con los medicamentos originales correspondientes. Éstas deben resolverse mediante argumentos y datos científicos, a partir de la evidencia que generen los estudios comparativos, ensayos clínicos y estudios post-autorización.

## Medicamentos biosimilares

### Concepto, regulación y controversias en su utilización

BEATRIZ LARRÁYOZ  
Farmacéutica de Hospital. Complejo Hospitalario de Navarra, SNS-O

## ¿Cómo se definen los medicamentos biosimilares?

### ¿Qué es un medicamento biológico?

Un medicamento biológico es aquel cuyo principio activo es un compuesto biológico, es decir, "sintetizado por" o "extraído de" una fuente biológica y que requiere para su caracterización y determinación de su calidad ensayos físico-químicos y biológicos, así como el control de su proceso de producción<sup>1</sup>. De esta manera, su definición se fundamenta en su origen y en su alta dependencia del proceso de fabricación. Entre ellos se incluyen proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, hemoderivados, productos inmunológicos como sueros y vacunas, alérgenos, productos de terapias avanzadas como terapia celular, terapia génica e ingeniería de tejidos, y principios activos de origen no recombinante como BCG para instilación vesical o inmunoglobulina anti-linfocitos T<sup>2</sup>.

La ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, incluye a las vacunas y demás medicamentos biológicos en los "medicamentos especiales", es decir, aquellos que, debido a sus características particulares, requieren una regulación específica. Este grupo incluye, entre otros, los gases medicinales, los radiofármacos o los medicamentos de plantas medicinales<sup>3</sup>.

### ¿Qué es un medicamento biotecnológico?

El aumento de la producción, disponibilidad y seguridad de los medicamentos biológicos ha sido posible gracias al gran desarrollo de la biotecnología experimentado en los últimos años. De hecho, la mayoría de los medicamentos biológicos disponibles derivan de procesos biotecnológicos. Así, desde la comercialización en 1982 de la insulina recombinante humana, se han incorporado al arsenal terapéutico hormonas de crecimiento, insulinas, eritropoyetinas, filgrastim, pegfilgrastim, gonadotropina, interferón alfa y beta, etanercept, anticuerpos monoclonales como infliximab, trastuzumab, bevacizumab, rituximab, adalimumab, factores de coagulación como factor VIII y IX, o vacunas.

Estos medicamentos tienen un papel fundamental en áreas como oncología, hematología, reumatología, nefrología, dermatología o digestivo, para el tratamiento de enfermedades tan diversas como la anemia en insuficiencia renal o postquimioterapia, neutropenia febril, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn o distintos tipos de cáncer.

Los medicamentos biotecnológicos se obtienen a partir de virus o sistemas vivos (célula animal o vegetal, levaduras o bacterias) en los que se ha implantado material genético mediante la tecnología del ADN recombinante, lo que hace que sea capaz de producir la sustancia deseada<sup>4</sup>. Las diferencias fundamentales con los medicamentos tradicionales de molécula pequeña son su propio proceso de obtención y su estructura molecular compleja<sup>5</sup>.

Como se ha señalado, en su proceso de fabricación intervienen sistemas vivos o virus e incluye distintas etapas como la caracterización y clonación de la secuencia del gen, su transferencia al sistema de expresión procarionota o eucariota elegido y su posterior purificación. Todos estos procesos son muy sensibles y requieren un control muy preciso para obtener resultados consistentes y homologables.

Por el contrario, los medicamentos de molécula pequeña se producen normalmente por síntesis química a través de reacciones relativamente sencillas que dependen de variables más fácilmente controlables. Esto hace que la caracterización completa de los medicamentos biotecnológicos sea más difícil que en el caso de los medicamentos de síntesis química y que cualquier modificación en su etapa de producción debida a factores ambientales, técnica de extracción y purificación o sustrato biológico pueda tener un impacto importante en las características del producto final.

En cuanto a diferencias en su estructura, los medicamentos biotecnológicos son moléculas con un elevado peso molecular, desde 10.000 daltons (Da) (filgrastim y pegfilgrastim) hasta 150.000 Da (rituximab). Los medicamentos de molécula pequeña pueden variar entre los 180 Da del ácido acetil-salicílico a miles de Da en el caso de daptomicina. En cuanto a la naturaleza de sus componentes, los medicamentos biotecnológicos son normalmente glicoproteínas formados por aminoácidos y azúcares, mientras que los de molécula pequeña tienen estructuras químicas orgánicas o inorgánicas que contienen fundamentalmente átomos de carbono, oxígeno e hidrógeno.

Además, los medicamentos biotecnológicos pueden tener estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria, puentes disulfuro, plegamientos, asociación de varias subunidades proteicas y modificaciones post-traduccionales como glicosilación o fosforilación.

Esta estructura y forma condiciona su actividad e influye en su capacidad inmunogénica, lo que puede tener consecuencias clínicas importantes como pérdida de eficacia,

reacciones en la infusión o anafilaxis. En el caso de los medicamentos de molécula pequeña su mecanismo de acción está determinado por su estructura química y, debido a su pequeño tamaño, normalmente no son inmunogénicos si no se unen a proteínas.

Dos ejemplos de medicamentos biotecnológicos son el infliximab y epoetina beta. El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano–murino que se produce de forma recombinante en células de hibridoma murino que se une con alta afinidad a la forma soluble y transmembrana del TNF-alfa (factor de necrosis tumoral)<sup>6</sup>. La epoetina beta es una glucoproteína recombinante producida en células de ovario de hámster chino que actúa como factor hormonal que estimula la producción de glóbulos rojos mediante la unión al receptor de la eritropoyetina<sup>7</sup>.

### ¿Qué es un medicamento biosimilar?

El concepto de medicamento biosimilar se introdujo en la legislación europea a través de la Directiva 2003/63/EC<sup>8</sup> y Directiva 2004/27/EC<sup>9</sup>. Se define como un medicamento biológico similar a otro de origen biológico innovador (el medicamento de referencia) que ya ha sido autorizado previamente.

La base legal de su regulación y autorización fue establecida previamente en la Directiva 2001/83/EC (consolidada en 2009)<sup>1</sup>. La principal diferencia con la del medicamento genérico es que establece la necesidad de aportar resultados de ensayos preclínicos o clínicos para su autorización.

Así, se han definido los medicamentos biosimilares como fármacos de origen biotecnológico (generalmente proteínas recombinantes) producidos de acuerdo con las exigencias específicas establecidas por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) en cuanto a calidad, eficacia y seguridad y que han demostrado ser comparables al medicamento innovador de referencia una vez que la patente ha expirado<sup>10</sup>. En la Unión Europea y en la EMA reciben el nombre de *biosimilars*, *similar biological medicinal products*. En los Estados Unidos y en la FDA se les conoce como *follow-on biologics* o *follow-on protein products*. La OMS los denomina como *similar biotherapeutic products* y en Canadá se conocen como *subsequent entry biologics*<sup>11</sup>.

### ¿Qué es y qué no es un medicamento biosimilar?<sup>5,12</sup>

No se incluyen en la categoría de medicamentos biosimilares:

- medicamentos genéricos o innovadores
- medicamentos biológicos no innovadores (me-too biological) desarrollados sin una comparación directa frente al biológico de referencia
- productos biológicos que no han demostrado ser similares al producto de referencia y que, por lo tanto, deberían someterse a un programa completo de autorización

## La EMA, OMS, FDA y otras agencias reguladoras han desarrollado una regulación específica para biosimilares

## La autorización de un biosimilar se basa en la demostración de equivalencia con el innovador

- productos biológicos de segunda generación que incorporan modificaciones estructurales y/o funcionales y que deberían someterse a un proceso de autorización comparativo con los de primera generación. Este sería el caso de, por ejemplo, pegfilgrastim y peginterferon alfa-2b. La conjugación química de filgrastim e interferón-alfa 2 con una cadena polimérica de polietilenglicol da lugar a las formas pegiladas que tienen mayor peso molecular. Esto modifica sus características físico-químicas y su distribución en el organismo y permite reducir el número de administraciones requeridas (una por ciclo para el pegfilgrastim y semanal para el peginterferon).

### Sí son medicamentos biosimilares:

Las copias de medicamentos biológicos previamente autorizados cuya patente ha expirado y que hayan demostrado ser similares.

La complejidad estructural de los medicamentos biológicos, sean innovadores o biosimilares, solo puede ser reproducida por sistemas vivos. Por ello, su proceso de producción puede provocar cierto grado de variabilidad natural entre las distintas moléculas del mismo principio activo y entre los diferentes lotes del medicamento. Sin embargo, aunque se reconoce que puede haber pequeñas diferencias entre ellos, la autorización de un biosimilar se basa en la demostración de que éstas no tienen ni relevancia clínica ni conducen a diferencias de seguridad o eficacia<sup>13</sup>.

La tabla 1 compara las características de los medicamentos biosimilares y genéricos en distintos aspectos.

## ¿Cómo se regulan los medicamentos biosimilares?

Los medicamentos biotecnológicos se autorizan en Europa a través de la EMA mediante un procedimiento centralizado<sup>14</sup>. Deben ser evaluados por el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) que está formado por representantes de cada una de las autoridades reguladoras de medicamentos de la UE y por miembros expertos en las áreas de especial interés. Este comité emite una opinión científica que se transmite a la EMA, que es el organismo que dicta la resolución final. La autorización para la comercialización por este procedimiento es válida en todos los países de la UE y el Espacio Económico Europeo.

En la página web de la EMA se publican los informes EPAR (*European Public Assessment Report*) con el resumen de la evidencia científica que fundamenta la autorización del medicamento<sup>15</sup>. 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. Las directivas y las guías aplicables a los medicamentos biosimilares están disponibles en la página web de la EMA y se resumen en la tabla 2.

La EMA ha sido pionera a nivel mundial en el desarrollo de un marco regulatorio que establezca los requisitos para la autorización de estos productos<sup>4</sup> y algunos países

**Tabla 1.** Comparativa de los medicamentos biosimilares y genéricos.

	Medicamentos biosimilares	Medicamentos genéricos
<b>Estructura molecular</b>		
	Compleja	Sencilla
	Difícil de reproducir Elevado peso molecular Capacidad inmunogénica	Fácilmente reproducible Bajo peso molecular No
<b>Desarrollo</b>		
Tiempo	6-7 años	2-3 años
Inversión	30-100 millones	0,6-4 millones
<b>Regulación</b>		
Autorización	Centralizada (EMA)	Nacional
Aprobación	Biosimilitud	Bioequivalencia
Necesidad de ensayos clínicos	Sí	No/biodisponibilidad
Farmacovigilancia	Especial	Habitual
Sustitución	No	Automática
<b>Comercialización</b>		
	Expiración patente	Expiración patente

**Tabla 2.** Guías de la EMA de los medicamentos biosimilares.

<b>Principios generales</b>	<i>Guideline on Similar Biological Medicine Products</i>	CHMP/437/04 Rev 1 Octubre 2014/Abril 2015
<b>Calidad</b>	<i>Guideline on similar biological medicinal product containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues</i>	CHMP/BWP/247713/2012 Mayo 2014/Diciembre 2014
<b>Estudios clínicos y no clínicos</b>	<i>Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issue</i>	CHMP/BMWP7/42832/2005 Rev 1 Diciembre 2014 / Julio de 2015
<b>Guías específicas por grupo</b>	Insulina humana recombinante y análogos Hormona de crecimiento Interferón alfa Interferón beta Hormona folículo-estimulante	Eritropoyetina recombinante G-CSF Anticuerpos monoclonales Heparinas de bajo peso molecular

como Australia, Canadá, Suiza o Japón han seguido sus principios. De hecho, la OMS publicó en 2010 una guía de evaluación de biosimilares (*Similar Biotherapeutic Product Guideline*) basada en el modelo de la EMA con el objetivo de una armonización global<sup>16</sup>.

La Guía general de la EMA es la Guía para los medicamentos biosimilares<sup>15,17</sup>. Los principios científicos en los que se basa son los mismos que los aplicados cuando se introduce una modificación en el proceso de fabricación de un medicamento biológico. El principio básico para su autorización es la demostración de la similitud entre el medicamento de referencia y el biosimilar a través de una comparación completa y exhaustiva desarrollada por etapas en aspectos de calidad, eficacia, actividad biológica y seguridad.

Además, los requisitos en el caso de los biosimilares son más complejos e incluyen estudios clínicos. La última revisión de esta guía, adoptada en octubre de 2014 y que ha entrado en vigor en abril de 2015, recoge la aceptación de la extrapolación de indicaciones siempre que esté justificada científicamente y la posibilidad de utilizar un comparador autorizado fuera del Espacio Económico Europeo<sup>18</sup>.

Además, la Guía sobre calidad, cuya última versión fue publicada en junio 2014 y que entró en vigor en diciembre 2014<sup>15,19</sup>, establece los criterios para demostrar la equivalencia entre el biosimilar y el medicamento de referencia en cuanto a las características moleculares y el proceso de producción. En todos los casos se deben realizar las comparaciones con el mismo medicamento de referencia para demostrar el mismo perfil de calidad y se deben utilizar métodos analíticos con la sensibilidad suficiente para poner de manifiesto tanto las semejanzas como las posibles diferencias.

Los datos de calidad necesarios incluyen el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (*Good Manufacturing Practice*), estudios de formulación que demuestren la estabilidad, compatibilidad e integridad del principio activo así como estudios comparativos *head-to-head* frente al producto de referencia en términos de estructura molecular y actividad biológica.

Cualquier diferencia detectada en el perfil de impurezas o en sustancias relacionadas con el producto o proceso debe quedar justificada y puede requerir de estudios adicionales de seguridad y eficacia clínica en el desarrollo posterior.

Los requisitos en cuanto al desarrollo no clínico y clínico se muestran en la *Guía sobre medicamentos biosimilares que contienen proteínas recombinantes como principio activo: aspectos no clínicos y clínicos*<sup>20</sup>. El documento ha entrado en vigor el 1 de julio de 2015. Los estudios no clínicos se realizan por etapas. En primer lugar se desarrollan ensayos *in vitro* y posteriormente se determina la necesidad y tipo de estudios *in vivo* que se deben realizar. Se incluyen estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, seguidos

---

## **Los problemas de seguridad de los innovadores y biosimilares son los mismos y se basan en que son medicamentos biológicos**

---

de análisis de eficacia clínica y de seguridad. En algunos casos puede ser suficiente la realización de estudios comparativos de la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) para demostrar la comparabilidad clínica.

Los ensayos clínicos que pueden ser necesarios para la autorización se llevan a cabo en pacientes diagnosticados de la enfermedad en estudio, en los que el biosimilar se compara directamente con el medicamento de referencia. Por ejemplo, en el caso de un biosimilar autorizado de infliximab se aportaron los resultados de un estudio en el que participaron 606 pacientes adultos con artritis reumatoide, en el que recibieron el innovador o el biosimilar durante 30 semanas, en ambos casos asociado a metotrexato. Este ensayo fue aleatorizado, doble-ciego y la variable principal de eficacia fue el cambio en los síntomas de la enfermedad medido a través de la puntuación en la escala ACR20<sup>21</sup>.

Finalmente, existen unas Guías específicas de grupo terapéutico<sup>22</sup> que incluyen los requisitos en cuanto al tipo de estudios clínicos y no clínicos, características de los ensayos, posibilidad de extrapolación o datos de inmunogenicidad necesarios. Están basadas en el grado de complejidad y mecanismo de acción de cada grupo de medicamentos. Hasta el momento, existen guías para la insulina, somatropina humana, eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), interferón alfa, heparinas de bajo peso molecular, anticuerpos monoclonales, hormona folículo-estimulante (FSH) e interferón beta.

En conclusión, el procedimiento de autorización de un medicamento biosimilar por la EMA se basa en una comparativa exhaustiva con su medicamento de referencia, que incluye desde su caracterización fisicoquímica y biológica, estudios de PK/PD hasta ensayos clínicos comparativos y estudios de inmunogenicidad. Todo ello garantiza que el biosimilar cumple los criterios de calidad, eficacia y seguridad<sup>13</sup>. 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 EMA.

## Controversias en la utilización de medicamentos biosimilares

### ¿Son los biosimilares menos seguros que el medicamento innovador?

Una de las principales preocupaciones planteadas sobre los medicamentos biosimilares son los problemas de seguridad. En general, esta cuestión es común a todos los medicamentos biológicos, por lo que afectan tanto a los medicamentos innovadores como a los biosimilares y son consecuencia de su posible efecto sobre la respuesta inmune<sup>23</sup>.

La inmunogenicidad es la capacidad específica de una sustancia para inducir una respuesta inmunitaria. Estas reacciones pueden ser potencialmente graves y van desde el desarrollo de anticuerpos neutralizantes que puedan suponer una disminución de su eficacia a una reacción anafiláctica grave. Sin embargo, estos efectos no son fácilmente previsibles. De hecho, en el caso de reacciones muy raras su frecuencia de aparición puede ser de 1-3 casos/100.000 pacientes, por lo que no es posible detectarlas en los ensayos clínicos pre-autorización.

El Real Decreto 577/2013, del 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de uso humano<sup>24</sup> establece que los medicamentos biológicos están sujetos a un seguimiento adicional particularmente riguroso e intensivo por parte de las autoridades sanitarias. De esta manera, el laboratorio fabricante debe presentar un plan de gestión de riesgos que describa de manera detallada los riesgos potenciales del producto y/o situaciones clínicas especiales (que debe ser aprobado por la EMA), así como un plan de farmacovigilancia que incluya la comunicación de reacciones adversas y estudios de seguridad adicionales a la autorización.

En el caso del medicamento biosimilar, la información adicional necesaria dependerá de la experiencia adquirida en el uso del medicamento innovador de referencia, pudiendo variar entre los grupos terapéuticos.

Como ya se ha señalado, la preocupación por la seguridad de los medicamentos biosimilares se fundamenta en que son medicamentos biológicos y, por tanto, es compartida con los medicamentos innovadores. Un ejemplo relacionado con la seguridad de un medicamento biológico innovador fue el incremento de los casos comunicados de aplasia pura de células rojas en pacientes que recibían tratamiento con la eritropoyetina recombinante innovadora y que se relacionó con una modificación de su formulación producida en Europa<sup>25</sup>.

### ¿Se pueden extrapolar indicaciones en los medicamentos biosimilares?

Este punto ha generado una amplia discusión. La extrapolación de la eficacia y seguridad de una indicación

## La inmunogenicidad es el principal problema y depende de factores como el paciente, la enfermedad y el medicamento

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

Esta extrapolación se ha realizado de forma más sencilla para las eritropoyetinas y los factores estimulantes de colonias, mientras que es más exigente en el caso de los anticuerpos monoclonales debido a su mecanismo de acción y receptores implicados. En el caso de que el anticuerpo monoclonal de referencia esté indicado como agente inmunomodulador y como anticuerpo anticanceroso, la justificación científica y los datos de calidad, clínicos y no clínicos deben ser completos y relevantes<sup>13,17,22</sup>.

Por ejemplo, la aprobación de un biosimilar de filgrastim se basó en estudios para la indicación de la prevención de la neutropenia inducida por quimioterapia. La extrapolación de indicaciones permite su utilización en la movilización de células progenitoras en sangre periférica. Esta extrapolación está basada en datos de estudios en fase I que demuestran que el mecanismo de acción era el mismo, la estimulación directa del receptor de superficie de los precursores de los neutrófilos<sup>26</sup>. La reciente autorización de los biosimilares de infliximab se basa en ensayos clínicos en artritis reumatoide y se ha extrapolado al resto de indicaciones como psoriasis o enfermedad de Crohn<sup>21</sup>.

### ¿Está permitido el intercambio terapéutico y la sustitución de los medicamentos biosimilares?

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 miembros de la UE<sup>17,19,20</sup>.

El intercambio terapéutico considera que existen medicamentos clínicamente equivalentes o intercambiables entre sí, por lo que un medicamento puede ser sustituido



por otro de diferente composición para alcanzar el mismo efecto o superior, en base a un protocolo previamente establecido, conocido y aceptado. Sin embargo, este concepto es diferente al de la sustitución propiamente dicha, en la que se dispensa un medicamento diferente al prescrito sin conocimiento por parte del prescriptor<sup>23,27</sup>.

La Orden SCO/874/2007 de 28 de septiembre establece que los medicamentos biológicos son una excepción a la posible sustitución por el farmacéutico y su ámbito de aplicación ha originado polémica sobre si incluye los Servicios de Farmacia de los hospitales. En la actualidad, en España los fármacos biológicos son mayoritariamente prescritos por médicos especialistas y son dispensados por los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Así, su selección se realiza a través de una comisión integrada por facultativos médicos y farmacéuticos de los distintos servicios clínicos que es quien debe decidir en base a criterios científicos sobre la conveniencia de la inclusión de los biosimilares y su posicionamiento respecto a los biológicos de referencia<sup>23,27</sup>.

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, originan problemas de seguridad para el paciente.

### ¿Cómo asegurar la trazabilidad de los medicamentos biosimilares?

El sistema de trazabilidad aplicado a un medicamento permite conocer la información relevante acerca de un efecto a lo largo de su ciclo de vida. Según el artículo 12 del Real Decreto de Farmacovigilancia<sup>24</sup>, se deben implementar las medidas oportunas que permitan identificar el nombre del medicamento y lote en la notificación de cualquier sospecha de reacción adversa relacionada con el uso de un fármaco de origen biológico o biotecnológico. El nombre del medicamento es fundamental para una identificación clara y para una prescripción y dispensación segura<sup>23</sup>.

A los medicamentos biosimilares desarrollados a partir de un mismo biológico de referencia se les asigna el mismo nombre de identificación (DCI, denominación común internacional). Dado que puede haber comercializados varios biosimilares para un mismo biológico de referencia, es fundamental conocer en todo momento qué fármaco se ha administrado a cada paciente.

Aunque la nomenclatura de los biosimilares ha suscitado controversias<sup>27,28</sup>, según la legislación de la UE todos deben tener o un nombre de fantasía (marca), o el nombre de la sustancia activa junto con el nombre de la compañía fabricante o la marca. Además, en la notificación de cualquier reacción adversa es imprescindible el registro del principio activo, marca y lote. De la misma manera que en el caso de los medicamentos innovadores de referencia, debe asegurarse la trazabilidad de los biosimilares.

## La extrapolación de indicaciones es posible si se ha demostrado la similitud y si el mecanismo de acción es el mismo

### ¿Cumplen los medicamentos biosimilares criterios de coste-eficacia en su comercialización?

La comercialización de medicamentos biosimilares permite la competencia con los medicamentos innovadores de referencia y abre una oportunidad para la reducción de los costes del tratamiento en áreas como oncología, nefrología, reumatología o digestivo. Esto es importante especialmente en situaciones de crisis económica y puede contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario.

Así, se estima que el coste de salida al mercado de los biosimilares puede ser alrededor de un 25% más bajo que la molécula original, siendo esta tasa de descuento menor que la de los genéricos (hasta 80%). Esto parece ser debido, entre otros factores, a su mayor coste de producción y tiempo necesario en su desarrollo. Se estima que la inversión necesaria para el desarrollo de un biosimilar es de 30 a 100 millones de euros y 6-7 años de trabajo, frente a los 0,6-4 millones de euros y 2-3 años de desarrollo de un genérico<sup>29</sup>.

Por ejemplo, los datos publicados por la compañía IMS Health apuntan que durante el año 2011 el ahorro derivado del uso del biosimilar de filgrastim en lugar del original supuso 85 millones de euros en los 17 países de la Unión Europea, estimación basada en el precio del medicamento original y en el volumen de ventas del biosimilar<sup>30</sup>.

### Comercialización de biosimilares

El gasto farmacéutico representa una de las partidas de más peso en el gasto sanitario total. En España este gasto se estima en 17,4% y casi 25% si se incluyen los medicamentos de uso hospitalario<sup>29</sup>.

La introducción de los medicamentos biotecnológicos ha mejorado la eficiencia de los tratamientos en muchas patologías como cáncer, esclerosis múltiple, anemia, artritis reumatoide, hepatitis C y otras enfermedades autoinmunes, pero debido a su elevado coste tiene un impacto presupuestario importante. El tratamiento en ciertas patologías por paciente y año puede ser superior a 100.000 euros, lo que explica el incremento del gasto

farmacéutico a nivel hospitalario, que es el ámbito en el que se prescriben y dispensan más del 90% de estos medicamentos en la mayor parte de los países<sup>31</sup>.

Los medicamentos biológicos son un segmento de crecimiento muy rápido en el mercado. En el año 2000, sólo uno de los 10 fármacos con mayores ventas en todo el mundo era biológico, mientras que en 2008 eran la mitad. Las ventas en medicamentos biológicos 2010 ascendieron a 134.000 millones de dólares en Australia, Canadá, Unión Europea y Canadá<sup>32</sup>.

Aunque EE. UU. representa la mayor parte del gasto mundial en medicamentos biológicos, hasta ahora no disponía de ningún biosimilar en el mercado. En marzo de 2015 la FDA aprobó Zarzio (filgrastim) siendo el primer biosimilar autorizado en este país. Hasta la fecha Europa es la que posee el mercado más avanzado de los medicamentos

biosimilares, representando un 80% del consumo mundial<sup>31</sup>.

En la Unión Europea las primeras patentes de productos biológicos expiraron en 2001 y el primer biosimilar fue aprobado por la EMA en abril de 2006 (Omnitrope, biosimilar de la hormona de crecimiento). Hasta este momento, la EMA ha evaluado 22 biosimilares. De ellos, fue rechazado un biosimilar de interferón alfa-2a por no demostrar adecuadamente ser comparable al medicamento de referencia debido, entre otras razones, a diferencias en cuanto a impurezas, estabilidad o porcentaje de pacientes que presentaron rebrote de la enfermedad.

Además, dos biosimilares fueron retirados a petición del propio laboratorio tras su autorización: Valtropin (biosimilar de somatropina) y Filgrastim Ratiopharm (biosimilar de filgrastim) (Tabla 3).

**Tabla 3.** Medicamentos biosimilares evaluados por la EMA.

Nombre comercial	Nombre común	Estado	Fecha autorización	Indicación
Abseamed	epoetin alfa	Autorizado	28/08/2007	Anemia sintomática
Binocrit	epoetin alfa	Autorizado	28/08/2007	Anemia sintomática
Epoetin Alfa Hexal	epoetin alfa	Autorizado	28/08/2007	Anemia sintomática
Retacrit	epoetin zeta	Autorizado	18/12/2007	Anemia sintomática
Silapo	epoetin zeta	Autorizado	18/12/2007	Anemia sintomática
Filgrastim Hexal	filgrastim	Autorizado	06/02/2009	Neutropenia febril
Zarzio	filgrastim	Autorizado	06/02/2009	Neutropenia febril
Nivestim	filgrastim	Autorizado	08/06/2010	Neutropenia febril
Biograstim	filgrastim	Autorizado	15/09/2008	Neutropenia febril
Filgrastim ratiopharm	filgrastim	Revocado	15/09/2008	Neutropenia febril
Ratiograstim	filgrastim	Autorizado	15/09/2008	Neutropenia febril
Tevagrastim	filgrastim	Autorizado	15/09/2008	Neutropenia febril
Accofil	filgrastim	Autorizado	18/09/2014	Neutropenia febril
Grastofil	filgrastim	Autorizado	18/10/2013	Neutropenia febril
Bemfola	follitropin alfa	Autorizado	27/03/2014	Anovulación
Ovaleap	follitropin alfa	Autorizado	27/09/2013	Anovulación
Inflectra	infliximab	Autorizado	10/09/2013	Artritis reumatoide
Rejima	infliximab	Autorizado	10/09/2013	Artritis reumatoide
Abasaglar (prev. Abasria)	insulin glargine	Autorizado	09/09/2014	Diabetes mellitus
Alpheon	interferon alfa-2a	Rechazado	-	Hepatitis C
Omnitrope	somatropin	Autorizado	12/04/2006	Alteraciones del crecimiento
Valtropin	somatropin	Revocado	24/04/2006	Alteraciones del crecimiento



En junio de 2013 el Comité de la Agencia Europea de Medicamentos de uso humano (CHMP) emitió una opinión positiva sobre la autorización de comercialización de los dos primeros biosimilares de anticuerpos monoclonales, Inflectra y Remsima (biosimilares de infliximab). Su comercialización se inició en febrero de 2015 cuando expiró la patente del biológico de referencia (Remicade).

En Europa las ventas de biosimilares crecieron de 3,3 millones de euros en 2007 a 162,1 millones en 2010<sup>32</sup>. En 2013, los fármacos biosimilares representaron en Europa el 4,9% del total de los fármacos biotecnológicos<sup>31</sup>. Sin embargo, su tasa de penetración hasta ahora ha sido reducida y variable según los distintos estados y según el medicamento biosimilar.

Las diferencias entre los países pueden estar motivadas por las políticas locales sobre precios y reembolsos, por la influencia de grupos de interés y actitudes hacia su uso, así como factores del propio medicamento. En Alemania, el ritmo de crecimiento del consumo de los fármacos biosimilares ha sido más rápido que en Francia, Inglaterra y Austria (países con un consumo más estable) y que en España, Italia y Bélgica donde el ritmo de consumo es lento<sup>30,32</sup>.

En 2012 la mitad del mercado de los fármacos biosimilares correspondió a Alemania (73,1 millones de euros) y Francia (58,7 millones de euros), siendo el consumo en España de 30,7 millones de euros<sup>30,32</sup>. También el comportamiento en el mercado de los biosimilares es diferente. Por ejemplo, el filgrastim presenta en todos los países un ritmo de crecimiento constante y una penetración mayor en el mercado, con un 25% de absorción, mientras que la somatropina no incrementa su ritmo de crecimiento y presenta un 4% de absorción de clase<sup>30,32</sup>.

Sin embargo, la velocidad de incorporación en el mercado de los fármacos biosimilares ha sido mucho más rápida que la de sus respectivos medicamentos de referencia. El período de tiempo entre la aprobación de la EMA y su comercialización fue de 4,2 años de media para los medicamentos de referencia frente a 11,8 meses para los biosimilares<sup>32</sup>.

La introducción de los biosimilares en el mercado puede conducir a la ampliación del acceso de los pacientes a los fármacos biológicos en general, con un aumento en el consumo tanto del biosimilar como del medicamento innovador original. Junto a este aspecto, la comercialización de filgrastim biosimilar provocó que los médicos prescribieran filgrastim como primera línea de tratamiento en lugar de pegfilgrastim. Sin embargo, la comercialización de medicamentos biológicos de segunda generación, nuevas terapias o la indicación para nuevas vías de administración pueden desplazar el consumo de los biosimilares.

### Mercado en España

En el año 2011 el mercado de los fármacos biotecnológicos en España supuso 2.800 millones de euros, el 30% del gasto global en medicamentos del SNS y el 46% del mercado hospitalario. Desde 2006 hasta 2012 presentaron una tasa de crecimiento anual del 9% y su cuota de mercado ha pasado del 17% al 24%<sup>31</sup>.

Sin embargo, hasta ahora los biosimilares suponen una mínima parte del total del mercado. En el año 2009, de 3.338,6 millones de euros del gasto en medicamentos biológicos, los biosimilares supusieron 155,6 millones de euros (4,1% del total de los biológicos), cuota similar a Francia o Reino Unido, pero lejos de Alemania, Austria o Suecia.

### Conclusiones

**Los medicamentos biosimilares en Europa se han desarrollado de acuerdo con las exigencias específicas establecidas por la EMA.**

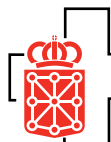
**Han demostrado ser comparables al medicamento de referencia en términos de eficacia, calidad y seguridad.**

**Su comercialización permite una reducción en los costes de adquisición que contribuye a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios.**

**Las dudas que pueden surgir en su utilización son las mismas que presentan los medicamentos originales correspondientes. Deben resolverse con argumentos y datos científicos, a partir de la evidencia que generen los estudios comparativos, ensayos clínicos y estudios post-autorización.**

## Bibliografía

1. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DOUE L136, 85-90.
2. Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human (CMDh). Overview of biological active substances of non-recombinant origin. 321/2014, Rev 1 October 2014.
3. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 178 de 27 de julio de 2006.
4. Herrero Ambrosio, A. Biosimilares: situación regulatoria para su autorización. *Farm Hosp* 2010;34(Supl 1):16-18.
5. Lucio SD, Stevenson JG, Hoffman JM. Biosimilars: Primer for the Health-System Pharmacist. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70(22):2004-2017.
6. Ficha técnica Remicade. Ministerio de Sanidad y Política Social. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Abril 2015].
7. Ficha Técnica Neorecormon Ministerio de Sanidad y Política Social. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Abril 2015].
8. Directiva 2003/63/EC de la Comisión de 25 de junio de 2003 que modifica la Directiva 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DOUE L159, 46-94.
9. Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. DOUE L136: 34-57.
10. Domínguez-Gil Hurlé A. Biosimilares: balance de eficacia, seguridad y coste. *Farm Hosp* 2009;33(4):181-182.
11. Wang J, Chow S-C. On the regulatory approval pathway of biosimilar products. *Pharmaceuticals* 2012;5(4):353-368.
12. De Mora F. Medicamento biosimilar: ¿qué es y qué no es? En: Pi Corrales G (coord). Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: la garantía de acceso universal a medicamentos clave. Madrid, 2014. Fundación Gaspar Casal. p. 37-60.
13. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) EMA/837805/2011, 27 Sep 2012.
14. European Commission: Reglamento de procedimiento centralizado de EMA. Bruselas, ENTR/F2/BL D(2006) revision abril 2006 Volume 2A. Procedures for marketing authorization, Chapter 4, Centralised Procedure April 2006.
15. Ruiz S. Normativa legal europea sobre medicamentos biosimilares. En: Pi Corrales G (coord). Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: la garantía de acceso universal a medicamentos clave. Madrid, 2014. Fundación Gaspar Casal. p. 61-80.
16. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). Octubre 2009. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.
17. Comisión Europea. Documento informativo de consenso 2013: Todo lo que necesita saber sobre los biosimilares.
18. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 rev 1. Londres, octubre 2014.
19. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Londres, mayo de 2014.
20. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 rev 1. Londres, mayo - junio 2013.
21. European Medicines Agency, European Public Assessment Report: Inflectra. Febrero 2015.
22. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies-non clinical and clinical issues. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. Londres, mayo de 2012.
23. Poveda JL, Bosó V. Medicamentos biosimilares: la visión desde la Farmacia Hospitalaria. En: Pi Corrales G (coord). Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: la garantía de acceso universal a medicamentos clave. Madrid, 2014. Fundación Gaspar Casal. p. 213-232.
24. Real Decreto 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.
25. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, Michaud P, Papo T, Ugo V, Teyssandier I, Varet B, Mayeux P. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346(7):469-475
26. Gascón P, Tesch H, Verpoort K, Rosati MS, Salesi N, Agrawal S, Wilking N, Barker H, Muenzberg M, Turner M. Clinical experience with Zarzio® in Europe: what have we learned? *Support Care Cancer* 2013;21(10):2925-32
27. Dorantes Calderón B. Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico. *Farm Hosp* 2009;33(4):181-182.
28. Médicaments "biosimilaires": vers moins d'obstacles à leur utilisation. *Rev Prescrire* 2014;34(373):856-860.
29. Hidalgo A. El "valor" de los medicamentos biosimilares. En: Pi Corrales G (coord). Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: la garantía de acceso universal a medicamentos clave. Madrid, 2014. Fundación Gaspar Casal. p. 115-138.
30. IMS Health. MIDAS Global Biologics database, 2012.
31. Monterde J, Alerany C. Mercado de los medicamentos biosimilares en España. En: Pi Corrales G (coord). Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: la garantía de acceso universal a medicamentos clave. Madrid, 2014. Fundación Gaspar Casal. p. 139-164
32. Rovira J, Lindner L, Giménez E, Espín J, Olry de Labry A, Gar L. Biosimilars in the European market. *GaBI Journal* 2013;2(1):30-35.



**Servicio Navarro de Salud**  
**Osasunbidea**

---

**ISSN**

1138-1043

**DEPÓSITO LEGAL**

NA-1263/1997

**INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES**

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

**E-mail**

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

**Web**

www.bit.navarra.es

**COMITÉ DE REDACCIÓN**

**PRESIDENTA**

Cristina Ibarrola Guillén

**VICEPRESIDENTE**

Ignacio Yurss Arruga

**VOCALES**

Cristina Agudo Pascual

M<sup>a</sup> José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

M<sup>a</sup> Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorricho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

Gabriela Elizondo Rivas

**COORDINADOR**

Juan Erviti López