



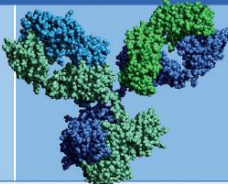


PREGUNTAS Y RESPUESTAS
SOBRE
MEDICAMENTOS
BIOLÓGICOS - BIOSIMILARES

1. ¿Qué es un medicamento biológico, y en qué se diferencia de los productos químicos?

Los fármacos **biológicos** son medicamentos cuyo principio activo se obtiene de o a partir de organismos vivos. Se trata de moléculas de elevada complejidad, sensibles a cambios en los procesos de fabricación¹.

Los **fármacos químicos** son medicamentos cuyo principio activo son pequeñas moléculas obtenidas a partir de procesos de síntesis química estándar².

Simple molecule	Simple biologic	Complex biologic
		
ASPIRIN	INSULIN	MONOCLONAL ANTIBODY

2. ¿Qué diferencia existe entre un genérico y un biosimilar?

Un medicamento genérico tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que el medicamento original con el que ha demostrado bioequivalencia mediante estudios de biodisponibilidad³.

Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico “similar” a un medicamento biológico previamente autorizado, denominado fármaco de referencia. Los medicamentos biosimilares no son iguales que los genéricos, ya que debido a su complejidad y al proceso de producción no pueden ser considerados idénticos al medicamento original de referencia⁴.

¹ Clinical considerations for biosimilar antibodies (Hakan Mellstedt) (2013).

² James Abraham. Developing Oncology Biosimilars: an essential approach for the future. Seminars in Oncology, vol. 40 No. 6. Suppl 1. December 2013, pp S5-S24.

³ James Abraham. Developing Oncology Biosimilars: an essential approach for the future. Seminars in Oncology, vol. 40 No. 6. Suppl 1. December 2013, pp S5-S24.

⁴ Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Medicamento genérico. Julio 2006.

3. ¿Qué son los Anticuerpos Monoclonales (AcM)?

Los anticuerpos monoclonales son un tipo especial de medicamento biológico de complejidad mayor. Son anticuerpos que se unen a una única parte muy concreta y específica de un antígeno y que se producen a través de una única línea celular (clon). Cada anticuerpo monoclonal tiene una única línea y mecanismo de producción único, no compartido entre ellos ni siquiera con los biosimilares. La complejidad de estas moléculas se debe a su proceso de fabricación (único para cada caso) y a su gran tamaño (hasta 1000 veces mayores que una pequeña molécula), lo que facilita la variabilidad entre unas moléculas y otras.

4. ¿Qué características tiene el proceso de fabricación de los Anticuerpos Monoclonales (AcM)?

Los anticuerpos monoclonales son medicamentos biológicos que se producen por o a partir de organismos vivos que suelen sufrir complejas modificaciones durante su proceso de producción y fabricación⁵, más incluso que otros biosimilares. Su proceso de fabricación es más complejo, tienen un mecanismo de producción propio, único para cada AcM y no compartido con el resto de biosimilares.

La variabilidad de los distintos sistemas biológicos utilizados en la fabricación de los AcM supondrá que los productos biológicos resultantes de estos procesos también sean variables siendo, por tanto, distintos a los de otros fabricantes. Cada fabricante, por tanto, tendrá su proceso de fabricación propio, distinto al de otro fabricante.

No existe, en la fabricación de biosimilares y de los AcM en particular, un proceso de producción que sea una réplica exacta del proceso de producción del producto de referencia⁶.

⁵ H.Mellstedt. Anti-neoplastic biosimilars-the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied. Annals of Oncology 24 (supplement 5): v23-v28.2013

⁶ James Abraham. Developing Oncology Biosimilars: an essential approach for the future. Seminars in Oncology, vol 40. No. 6. Suppl 1. December 2013, pp S5-S24.

5. ¿Qué supone la autorización de biosimilares por la EMA?

Todos los medicamentos biológicos, incluyendo por tanto los biosimilares, se aprueban en la Unión Europea a nivel centralizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Para que un medicamento biosimilar sea aprobado por el EMA debe demostrar calidad, seguridad y eficacia similar a la mostrada por el medicamento de referencia.

Sin embargo, la EMA no se pronuncia en relación al posible intercambio entre un medicamento biosimilar y el medicamento biológico de referencia. Son las autoridades competentes de los Estados miembros las competentes para regular sobre la intercambiabilidad y/o sustitución de fármacos biosimilares con sus respectivos fármacos de referencia.

En España, los fármacos biológicos no se consideran sustituibles en el acto de dispensación, siendo sólo el clínico responsable del paciente el que puede decidir la opción terapéutica más apropiada en cada caso.

6. ¿Cómo se debe realizar la prescripción de medicamentos biológicos?

Conforme a la legislación actual (RD 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación- modificado por RD 81/2014, de 7 de febrero, por el que se establecen medidas para garantizar la asistencia sanitaria transfronteriza- y Directiva 2012/52/EU, de 20 de diciembre de 2012 por la que se establecen medidas para facilitar el reconocimiento de las recetas médicas expedidas en otro Estado miembro), el médico debe incluir en la receta los datos básicos obligatorios, entre los que se encuentra la denominación comercial del medicamento si se trata de un medicamento biológico. La prescripción, por tanto, de un medicamento biológico debe ser por marca.

7. ¿Cómo afecta a la prescripción el hecho de que las autoridades autonómicas o comisiones hospitalarias dispongan la prescripción por principio activo o adopten decisiones como utilizar un biológico determinado para todos los pacientes?

Las indicaciones de las autoridades autonómicas de prescripción por principio activo deben entenderse referidas a productos distintos de los biológicos.

La normativa sobre prescripción de productos biológicos es de aplicación a todas las CCAA y establece que la receta debe incluir obligatoriamente la denominación comercial del medicamento (la marca) si se trata de un medicamento biológico (art. 3.2.b) del Real Decreto 1718/2010 de receta médica (modificado en 2014).

Si la prescripción de productos biológicos no se realizara por denominación comercial (marca), se dificultaría la correcta farmacovigilancia y trazabilidad del medicamento tal y como exige la normativa nacional -el Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia (art. 5 puntos 11 y 12)- y la normativa europea-art. 102 e) del Código Europeo de Medicamentos y Directiva de Farmacovigilancia-.

Por otro lado la facultad de prescribir reside en el clínico. Si bien la libertad de prescripción prevista en la ley no es absoluta, debe prevalecer siempre el criterio de la salud sobre el criterio de uso racional.

Las Recomendaciones de la Organización Médica Colegial expresadas en el Artículo 23.1 de su código deontológico, establecen: “El médico debe disponer de la libertad de prescripción, respetando la evidencia científica y las indicaciones autorizadas, que le permitan actuar con independencia y garantía de calidad”. El 23.3, indica que prevalece la libertad de prescripción aunque existan medidas para reducir el gasto sanitario: “Los incentivos ligados a la prescripción tendentes a aliviar el gasto sanitario deberán tener presente la mejora de la eficiencia salvaguardando la calidad asistencial y la libertad de prescripción”.

8. ¿Cómo está regulada la sustitución de medicamentos biológicos?

Cuando la prescripción se realiza por denominación comercial, que es el caso de los biológicos ya sean originales o biosimilares, la ley obliga a que se respeten las normas vigentes según regulación específica, en materia de sustitución e intercambiabilidad. Es decir, se deberá administrar el medicamento biológico que ha sido prescrito por el clínico⁷.

No podrán sustituirse los medicamentos biológicos en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor⁸. Así lo establece la Orden Ministerial 2874/2007 y la Nota Informativa de la Agencia Española del medicamento y productos sanitarios, de abril de 2009: “Medicamentos que no deben ser objeto de sustitución por otros medicamentos con el mismo principio activo sin la autorización expresa del médico prescriptor”.

Para una clara identificación del medicamento en cuestión, la Directiva 2012/52/EU de la Comisión Europea establece la necesidad de usar la marca del producto cuando se prescriben los medicamentos biológicos.

9. La ley de no sustitución “en la dispensación” aplica a farmacia hospitalaria o sólo aplica a oficina de farmacia?

Aplica a ambas. La AEMPS ha aclarado expresamente que la Orden de no sustitución (que dispone que no son sustituibles los medicamentos biológicos) es aplicable tanto a la oficina de farmacia, de calle, como a la farmacia hospitalaria.

Conviene recordar que el art. 86.4 otorga facultades al Ministerio de Sanidad (y este a su vez ha delegado estas facultades en la Agencia –AEMPS-) para decidir que medicamentos se consideran no sustituibles. Por tanto, la autoridad para regular y disponer en esta materia es la AEMPS. De hecho la AEMPS en su base de datos CIMA (disponible en la web) en cada medicamento biológico dice expresamente que es “no sustituible” por ser “biológico”.

Quienes defienden que la Orden de no sustitución sólo aplica a las oficinas de farmacia, se basan en un único argumento: el Capítulo de la Ley 29/2006, que comprende los artículos 84, 85, 85 bis, 85 ter y 86 que se titula: “Del uso racional de medicamentos en las oficinas de farmacia”. La Ley de 2006 ha sido

⁷ Modificación de la Ley 29/2006. Art. 86.5. Disposición 8083. BOE núm. 177 de 2013.

⁸ Anexo I Orden SCO/2874/2007. BOE-A-2007-17420. Septiembre 2007.

modificada en numerosas ocasiones y aunque es cierto que el título resulta hoy en día confuso, si ninguno de los artículos citados aplicase a la farmacia hospitalaria o al ámbito hospitalario, no estaría regulada la sustitución, ni la prescripción médica en el ámbito hospitalario, ni el sistema de prescripción electrónica, ni la exclusión de medicamentos de la financiación en el ámbito hospitalario y otras muchas materias que están en este capítulo.

Por tanto si no fuese aplicable el art. 86 (en su totalidad) de la Ley 29/2006 a la farmacia hospitalaria, no cabría nunca sustituir ningún tipo de medicamento en la Farmacia hospitalaria, puesto que este artículo es el que autoriza, con ciertas excepciones (las de la Orden de no sustitución) a que el farmacéutico sustituya el medicamento prescrito por el médico.

10. ¿Existe normativa sobre intercambiabilidad?

La intercambiabilidad es el acto médico de alternar, en el curso de un tratamiento (de un ciclo a otro), de medicamento original a biosimilar o entre diferentes biosimilares.

La intercambiabilidad entre dos medicamentos biológicos con el mismo principio activo debe demostrarse ante las autoridades regulatorias competentes mediante ensayos clínicos diseñados al efecto. Hasta tanto no esté acreditada esta intercambiabilidad no se puede afirmar que dos medicamentos biológicos, máxime si son AcM, son intercambiables.

La evaluación de la EMA no incluye recomendaciones sobre si debería intercambiarse un biosimilar con su biológico de referencia⁹.

La legislación española en el artículo 86.5 de la Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, señala que cuando se trate de biosimilares, se respetarán las normas vigentes en materia de sustitución e intercambiabilidad¹⁰.

⁹ EMA/837805/2011 / Questions and answers on biosimilar medicines. Sept. 2012.

¹⁰ Modificación de la Ley 29/2006, art. 86.5. Disposición 8083 del BOE núm.177 de 2013.

11. ¿Se pueden extrapolar las indicaciones de un biosimilar a un AcM?

Sobre la base de la evidencia global prevista en el ejercicio de comparabilidad y con la debida justificación, la EMA puede permitir la extrapolación¹¹.

Los solicitantes deben proporcionar datos relevantes para apoyar la extrapolación a todas las indicaciones clínicas reclamadas, con un análisis exhaustivo de la literatura disponible, incluyendo el receptor de antígeno implicado y el mecanismo de la acción. La posibilidad de extrapolar seguridad incluyendo datos de inmunogenicidad también requiere una cuidadosa consideración, y puede requerir involucrar estudios más específicos.

La extrapolación por tanto implica sólidos ensayos para evitar que represente un riesgo para los pacientes. Un ejemplo: si bien los datos de inmunogenicidad, eficacia y seguridad pueden extrapolarse de la población con cáncer de mama precoz a la población metastásica, a la inversa, la extrapolación de la población metastásica a la población temprana de la enfermedad, puede representar un riesgo para los pacientes. Un biosimilar que ha demostrado ser eficaz y seguro para una indicación no necesariamente es eficaz y seguro para una segunda indicación para la que el biológico de referencia ha demostrado serlo.

12. ¿Qué régimen de farmacovigilancia tienen los medicamentos biológicos y biosimilares?

Los medicamentos biológicos para la obtención de la autorización de comercialización deben presentar un Plan de Gestión de Riesgos (PGR)¹².

Los medicamentos biosimilares deben presentar un PGR independiente al del biológico de referencia por presentar características únicas específicas de cada fármaco biológico. Por ello es importante la identificación y el seguimiento individual del medicamento en el momento de la prescripción por el médico, de la dispensación por el farmacéutico y de la administración al paciente.

¹¹ EMA/CHMP/BMWP/403543/2010, (CHMP). Guidelines on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies- non clinical and clinical issues. EMA. May 2012.

¹² EMA/CHMP/BMWP/403543/2010, (CHMP). Guidelines on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies- non clinical and clinical issues. EMA. May. 2012.

Para cumplir con la trazabilidad que asegure una adecuada monitorización de la seguridad, el marco normativo europeo de farmacovigilancia prevee que los medicamentos biológicos sean identificados por denominación comercial

(marca) incluyendo también el número de lote. Así lo establece también el Real Decreto 577/2013, de Farmacovigilancia en su artículo 5, en el sentido de que se deben

La EMA, ajustándose a los criterios establecidos en el artículo 23 del Reglamento (CE) nº 726/2004¹³ y con el fin de asegurar una mayor transparencia, elaborará y mantendrá una lista de medicamentos sujetos a un seguimiento adicional¹⁴, que incluye todos los medicamentos que contengan nuevos principios activos, y medicamentos biológicos, incluidos biosimilares¹⁵. Se les distingue con una leyenda indicando que el medicamento está sujeto a seguimiento adicional y con un triángulo equilátero negro invertido en la ficha técnica del medicamento¹⁶. El seguimiento adicional tendrá una duración de cinco años o hasta que el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia decida retirarlo de la lista. Los medicamentos sometidos a seguimiento adicional de seguridad son prioritarios para la notificación de sospechas de reacciones adversas. Así lo establece la Nota Informativa de la AEMPS de 2 de octubre de 2013¹⁷.

¹³ Artículo 23. Reglamento 726/2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.

¹⁴ EMA. List of medicinal products under additional monitoring. Mayo 2014.

¹⁵ Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE A-2013-8191. Julio 2013.

¹⁶ The European Commission. Comisión implementing Regulation (EU) no. 198/2013 on the selection of a symbol for the purpose of identifying medicinal products for human use that are subject to additional monitoring. Official Journal of the European Union L 65/17. March 2013.

¹⁷ AEMPS. Medicamentos sometidos a seguimiento adicional de seguridad. Octubre 2013.

13. Cuando un hospital o una Comunidad Autónoma decida convocar un “concurso” incluyendo tratamientos biológicos (originales y biosimilares) ¿puede decidir que la terapia ganadora sea la única disponible y que se utilice de forma generalizada para todos los pacientes nuevos ya tratados?

Dado que no se puede producir una sustitución automática de tratamiento, en el caso de los concursos públicos (procedimientos públicos de contratación o licitaciones) para la adquisición de tratamientos biológicos, no puede ser aplicable de forma generalizada a todos los tratamiento existentes, sino que en todo caso debería circunscribirse a los nuevos tratamientos. Pero incluso para estos tratamientos los procedimientos de contratación, siempre deben dejar a salvo la posibilidad del médico prescriptor de decidir el tratamiento concreto más adecuado para cada paciente y el acceso a todos los medicamentos que conforman la cartera básica de prestaciones del SNS.







14. ¿Qué diferencial de precio autoriza Sanidad para los medicamentos biosimilares?

El Ministerio de Sanidad ha señalado en diversas ocasiones que el diferencial de precios entre medicamentos biológicos y sus biosimilares, nunca será el mismo que existe para los medicamentos genéricos.

El coste y los tiempos de desarrollo de los biosimilares, y especialmente de los nuevos AcM, son mucho más elevados que los de los medicamentos genéricos. A modo de ejemplo su desarrollo clínico exige demostrar eficacia y seguridad similar a la del producto de referencia y deben ser estudiados en población sensible donde las diferencias en seguridad y eficacia en comparación con el innovador tienen más posibilidades de ser detectadas¹⁸.

Desde el punto de vista de la competencia y considerando que a nivel hospitalario pueden existir descuentos, procedimientos de contratación pública, compra centralizada, etc. el sistema más eficiente sería permitir la libre competencia en precios de esta nueva generación de medicamentos AcM biosimilares, para conseguir un mercado eficiente, competitivo y que simultáneamente reconozca la calidad y valor de este tipo de medicamentos y la innovación que suponen. Sin embargo, actualmente, los medicamentos

biosimilares están sometidos al régimen de precio de referencia según el art. 93.2 de la Ley 29/2006 de Garantías y en el RD 177/2014 de Precios de Referencia.

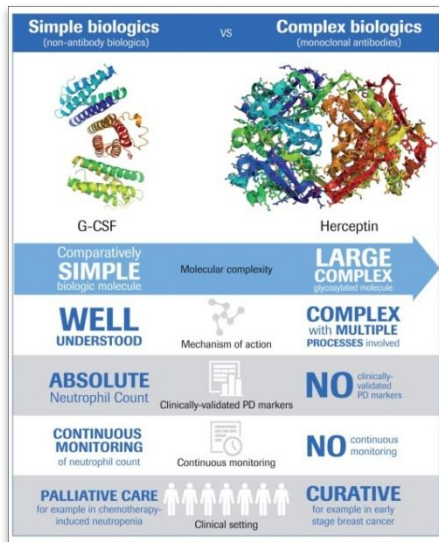
Biosimilar		Innovator
Sensitive and homogeneous (patients are models)	 Patient population	Any
Comparative versus innovator, normally equivalence	 Clinical design	Superiority vs standard of care (SoC*)
Sensitive Clinically validated PD markers	 Study endpoints	Clinical outcomes data or accepted/ established surrogates (e.g. OS and PFS)
Similar safety profile to innovator; no new findings	 Safety	Acceptable benefit/risk profile versus SoC*
Similar immunogenicity profile to innovator	 Immunogenicity	Acceptable risk/benefit profile versus SoC*
Possible if justified	 Extrapolation	Not allowed

¹⁸ EMA/CHMP/BMWP/403543/2010, (CHMP). Guidelines on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies- non clinical and clinical issues. EMA. May. 2012.

15. ¿Se puede transferir la experiencia que se tiene de los biosimilares actuales a los AcM biosimilares?

Los AcM presentan un mayor tamaño molecular, mayor complejidad en su estructura proteica que los medicamentos biológicos simples y sufren en mayor grado modificaciones post-traslacionales¹⁹. Dada su complejidad, no se puede transferir la experiencia de los biosimilares actuales, de menor peso molecular, a los AcM biosimilares.

La Agencia Europea de Medicamentos, sensible a estas importantes diferencias, ha determinado un marco regulatorio específico para los AcM biosimilares²⁰.



¹⁹ Hakan Mellstedt. Clinical considerations for biosimilars antibodies. EJC supplements 11, no. 3 (2013) 1-11.

²⁰ EMA/CHMP/BMWP/403543/2010, (CHMP). Guidelines on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies- non clinical and clinical issues. EMA. May. 2012.