

## Medicaments biològics

Un medicament es considera biològic quan conté un o més principis actius sintetitzats o derivats a partir d'una font biològica. La seva complexitat és molt variable i pot anar des de proteïnes ja existents a l'organisme humà, com la insulina o l'hormona de creixement, fins a medicaments biotecnològics dissenyats mitjançant tècniques de biologia molecular amb manipulació genètica (anticossos monoclonals, teràpia gènica, entre d'altres).

A diferència de les molècules de síntesi química, la producció de medicaments biològics és molt complexa i requereix de tecnologia molt sofisticada degut a la implicació d'organismes vius durant el procés. Qualsevol modificació en el procediment de producció dels medicaments biològics pot tenir un impacte important en les característiques del producte final, per la qual cosa s'ha de realitzar un control estricte i assegurar que, malgrat la variabilitat inherent a l'ús d'organismes vius, no s'afecti la qualitat, la seguretat ni l'eficàcia del medicament.

## Medicaments biosimilars

Un medicament biosimilar és un medicament biològic que es desenvolupa perquè sigui el més semblant possible a un medicament biològic ja comercialitzat (o medicament de referència), un cop exhaurit el període de protecció de patent.

La posologia i la via d'administració han de ser les mateixes que les del medicament de referència, i qualsevol canvi respecte a la formulació, els excipients, la forma farmacèutica o la presentació requereix una justificació.

**L'interval de variabilitat permès per a un biosimilar és el mateix que es permet per a diferents lots d'un medicament biològic i s'aproven sota les mateixes condicions de qualitat, seguretat i eficàcia que qualsevol altre medicament.**

Els biosimilars són medicaments biològics; per tant, totes les característiques descrites anteriorment per aquest tipus de medicaments també són aplicables als biosimilars. La complexitat de la seva estructura i del procés de producció pot generar petites diferències amb el seu producte de referència i, per aquest motiu, durant el desenvolupament del biosimilar s'ha de demostrar que les diferències no són clínicament rellevants. L'interval de variabilitat permès per a un biosimilar és el mateix que es permet per a diferents lots d'un medicament biològic i s'aproven sota les mateixes condicions estrictes de qualitat, seguretat i eficàcia que qualsevol altre medicament.

Minimitzar el grau de variabilitat del principi actiu dins d'un mateix lot o entre lots és clau per obtenir resultats consistents amb els medicaments biològics. En aquest sentit, la regulació europea imposa uns requeriments molt estrictes per a la producció d'aquests medicaments i així assegurar un control precís de la possible variabilitat.

**La regulació europea imposa uns requeriments molt estrictes per a la producció de fàrmacs biològics, tant originals com biosimilars.**

Com a molècules complexes, els medicaments biològics poden induir reaccions immunològiques no desitjades, sovint lleus i relacionades amb la infusió o les reaccions al lloc d'injecció, però que en ocasions poden ser greus i comprometre la vida del pacient. D'altra banda, poden actuar neutralitzant l'activitat del medicament —com és el cas dels anticossos neutralitzants— i disminuir-ne l'efectivitat. Així doncs, s'ha d'avaluar la possible immunogenicitat per a tots els medicaments biològics a curt i llarg termini.

Si es tenen en consideració aquestes característiques, és d'entendre que un biosimilar no es pot considerar un genèric d'un medicament biològic. La síntesi química d'un medicament genèric és més simple i permet l'obtenció d'un producte idèntic al medicament de marca de referència. En conseqüència, per assumir que l'eficàcia i seguretat del genèric és la mateixa que la de l'especialitat de referència, el fabricant ha de presentar la caracterització química i només ha de demostrar la bioequivalència mitjançant estudis farmacocinètics, generalment en voluntaris sans. En canvi, la inherent variabilitat i la complexitat del procés de fabricació d'un biosimilar no permet realitzar una rèplica idèntica i és per aquest motiu que, per a la seva aprovació a nivell regulador, es necessiten més estudis comparatius.

**La inherent variabilitat i la complexitat del procés de fabricació d'un biosimilar no permet realitzar una rèplica idèntica a l'original; per aquest motiu es necessiten estudis comparatius per a la seva autorització.**

La majoria de biosimilars aprovats a la Unió Europea contenen proteïnes com a substància activa. A l'annex d'aquest document es mostren els biosimilars aprovats a la Unió Europea des de l'any 2006 (primera autorització) fins al mes de desembre de l'any 2017.

## Desenvolupament de biosimilars

El desenvolupament dels biosimilars està regulat de forma exigent per l'Agència Europea del Medicament (EMA), que estableix les directrius a seguir per a cada tipus de biosimilar. L'objectiu és demostrar biosimilitud amb el medicament de referència, de manera que la variabilitat entre els dos productes en termes de qualitat, activitat biològica, eficàcia i seguretat sigui la mínima possible, i en qualsevol cas sense repercussió clínica.

El procés per demostrar biosimilitud és esglaonat i depèn de cada producte, però consta principalment de tres nivells:

- **Estudis comparatius de qualitat:** estudis *in vitro* que comparen l'estructura i l'activitat biològica del producte amb el de referència, mitjançant tècniques analítiques i biològiques. És la part més sensible del procés i s'utilitza per determinar l'extensió i el tipus d'estudis no clínics i clínics necessaris.
- **Estudis comparatius no clínics:** estudis de farmacodinàmica i toxicològics. Els estudis en models animals d'activitat i/o toxicologia no sempre són requerits.
- **Estudis comparatius clínics:** els estudis en humans estan dissenyats per **confirmar la biosimilitud clínica**. Com que la farmacocinètica no permet garantir la similitud de molècules tan complexes, s'avalua si l'activitat clínica i la seguretat, inclosa la immunogenicitat, del nou producte són **comparables** a les del de referència.

Els estudis es realitzen en indicacions on el fàrmac de referència hagi demostrat eficàcia, i emprant variables molt sensibles a qualsevol variació d'efectes, sovint intermèdies, en dissenys que solen ser de no-inferioritat i de durada suficient per mesurar la durada de la resposta, la seguretat i la immunogenicitat.

**El procés de desenvolupament ha de demostrar biosimilitud a tres nivells: de qualitat, farmacodinàmica i clínica.**

**Per als biosimilars s'avalua, en assaigs clínics, que l'eficàcia i la seguretat sigui comparable a la del medicament de referència.**

La immunogenicitat no depèn només del medicament sinó que també està influenciada per factors relacionats amb el pacient i/o la malaltia. La quantitat i el tipus de dades necessàries per al biosimilar depèn del tipus de medicament biològic, de la seva indicació, de les característiques del producte i del coneixement previ disponible sobre la capacitat immunògena. Cal destacar, però, que les reaccions immunològiques perjudicials com a conseqüència de l'intercanvi amb medicaments biosimilars són extremadament infreqüents.

La informació sobre el desenvolupament de cada biosimilar amb els resultats dels estudis comparatius és pública i es pot consultar als informes públics d'avaluació (EPAR), a la pàgina web de l'EMA.

## Extrapolació d'indicacions

Quan un medicament biosimilar ha demostrat biosimilitud al medicament de referència per a una determinada indicació, és possible l'extrapolació de les dades d'eficàcia i seguretat per a altres indicacions autoritzades del medicament de referència, tot i que no s'hagin fet estudis específics amb el biosimilar. No obstant això, aquesta extrapolació no és automàtica i requereix una justificació científica robusta.

L'EMA avalua cas a cas la possibilitat d'extrapolar les indicacions. Així doncs, a part de l'exhaustiu exercici de comparabilitat entre el medicament biosimilar i el de referència, s'ha de demostrar la semblança entre el mecanisme d'acció i els receptors implicats en cada indicació, i les àrees terapèutiques de les diferents indicacions han de ser similars.

En cas d'indicacions molt diferents, l'EMA pot demanar que es facin assaigs clínics addicionals si considera que no hi ha dades suficients per a l'extrapolació.

**L'extrapolació de biosimilitud entre indicacions s'avalua cas a cas en base a la semblança del mecanisme d'acció en cada indicació, i de les àrees terapèutiques corresponents.**

El concepte d'extrapolació no és nou ni està lligat únicament als biosimilars, sinó que és una pràctica habitual de les agències reguladores, per exemple, quan es realitzen canvis importants en el procés de producció d'un medicament biològic o quan es desenvolupen noves formulacions d'un medicament biològic ja comercialitzat.

## Intercanviabilitat

En el context de l'ús de biosimilars, és important que els professionals sanitaris coneguin la terminologia relacionada amb la intercanviabilitat. Aquesta es defineix com la possibilitat d'intercanviar un medicament per un altre que s'espera que tingui el mateix efecte clínic. Aquest canvi pot ser d'un medicament de referència per un biosimilar, o viceversa, o entre biosimilars. Hi ha dues estratègies:

- *Switching* o intercanvi: la decisió de canviar un medicament per un altre amb el mateix objectiu terapèutic és del metge prescriptor.
- Substitució: canvi automàtic d'un medicament per un altre d'equivalent i intercanviable per part del farmacèutic durant la dispensació, sense consultar el metge prescriptor.

L'EMA no emet recomanacions sobre la possibilitat d'intercanvi o substitució entre medicaments biosimilars i de referència atès que la decisió és competència nacional dels estats membres de la Unió Europea.

En el nostre entorn, els biosimilars, com a medicaments biològics que són, estan exclosos de la llista de medicaments substituïbles pel farmacèutic comunitari, a diferència del que es fa amb els genèrics. Tanmateix, la intercanviabilitat d'un medicament de referència per un biosimilar sí que és possible en l'àmbit hospitalari, a criteri del metge prescriptor responsable del pacient i/o en base a acords obtinguts en les comissions farmacoterapèutiques dels hospitals.

## Traçabilitat

Tots els medicaments biològics, inclosos els biosimilars, estan sotmesos a un monitoratge addicional i una vigilància especial durant els cinc anys posteriors a l'autorització (medicaments identificats amb un triangle negre invertit ▼). L'objectiu d'aquest període és completar la caracterització de la seguretat i la immunogenicitat mitjançant el sistema de farmacovigilància i els plans de gestió de riscos.

**Els medicaments biològics s'han d'identificar sempre per nom comercial i número de lot per garantir-ne la traçabilitat.**

Es recomana informar el pacient del canvi així com de la naturalesa dels biosimilars.

**Els biosimilars estan exclosos de la llista de medicaments substituïbles pel farmacèutic comunitari, però poden ser intercanviables a criteri del metge prescriptor, i/o en base a acords de les comissions farmacoterapèutiques dels hospitals.**

L'evidència sobre les conseqüències d'intercanviar medicaments de referència per biosimilars és limitada, ja que els estudis d'intercanvi no són necessaris per autoritzar un biosimilar. Tot i això, sí que hi ha dades publicades provinents d'assaigs clínics aleatoritzats com el NOR-SWITCH, de fases d'extensió dels estudis pivots, d'estudis observacionals i de registres de pacients. La major part de la informació és amb biosimilars d'infliximab en malalties reumàtiques. No s'han detectat problemes d'efectivitat ni de seguretat associats al canvi d'un medicament de referència per un biosimilar, ni s'ha suspès l'autorització de comercialització de cap biosimilar per aquestes raons.

Un aspecte addicional a tenir en compte és que els medicaments biològics requereixen moltes vegades dispositius d'administració. El disseny del dispositiu és propietat del laboratori titular de comercialització i, per tant, el dispositiu del biosimilar pot ser diferent que el del medicament de referència. En els casos en què sigui necessari, cal informar-ne el pacient i fer educació sobre el nou dispositiu quan es faci el canvi.

Per tal de fer un seguiment adequat durant l'etapa postautorització, i sobretot per garantir la traçabilitat, la identificació dels medicaments biològics s'ha de fer per nom comercial i s'ha de registrar el número de lot al llarg de tot el procés de prescripció, dispensació, administració, registres clínics i notificació de reaccions adverses. Una correcta identificació del medicament és clau per poder discernir el fàrmac responsable de les reaccions adverses, i diferenciar entre les associades al medicament de referència i les de cada biosimilar.

**Després de 10 anys d'experiència en l'autorització de biosimilars per part de l'EMA, el sistema de farmacovigilància no ha identificat cap diferència rellevant en la naturalesa, gravetat i freqüència de les reaccions adverses entre medicaments de referència i biosimilars.**

## Implicacions i avantatges dels biosimilars

Els medicaments biosimilars demostren en estudis comparatius una qualitat, eficàcia i seguretat altament semblant a la dels medicaments biològics de referència. L'avantatge és que es comercialitzen amb un preu inferior (al voltant d'un 25%) pel fet que el programa de desenvolupament és menys complex i que requereixen menys estudis que l'original, ja que s'aprofita la informació i l'experiència generada amb el medicament de referència. A més, la disponibilitat de biosimilars augmenta la competitivitat del mercat i provoca que, en alguns casos, el preu del medicament de referència també disminueixi.

**Els biosimilars són tractaments biològics, d'eficàcia i seguretat provada, a un preu més assequible, que contribueixen a fomentar la sostenibilitat del sistema sanitari i faciliten l'accés dels pacients als tractaments.**

La introducció de biosimilars al mercat contribueix a fomentar la sostenibilitat del sistema sanitari, especialment en el context actual en el qual els medicaments biològics tenen un paper clau en el tractament de malalties inflamatòries, autoimmunitàries i oncològiques, però que a la vegada suposen un percentatge elevat de la despesa en medicaments. Conseqüentment, la disponibilitat de tractaments biològics, d'eficàcia i seguretat provada, a un preu més assequible, facilita l'accés als pacients a aquests medicaments i, de forma indirecte, a altres innovacions.

El percentatge d'utilització de biosimilars en el nostre entorn és inferior al descrit en altres països europeus. Aquest fet ens indica la importància d'instaurar polítiques que fomentin la seva prescripció.

### PUNTS CLAU

- Els medicaments biològics són de complexitat elevada i tenen una variabilitat inherent a conseqüència del seu procés de producció, on s'utilitzen organismes vius. Qualsevol modificació en el procediment d'obtenció del medicament pot afectar les característiques del producte final.
- Un medicament biosimilar és un medicament biològic molt semblant al medicament biològic de referència. A diferència d'un medicament genèric, el desenvolupament d'un biosimilar requereix d'estudis comparatius per demostrar la biosimilitud amb el medicament de referència en l'estructura química, l'activitat biològica, l'eficàcia, la seguretat i la immunogenicitat.
- La immunogenicitat es pot veure influenciada per factors relacionats amb el medicament, el pacient i/o la malaltia. L'intercanvi entre medicaments biològics molt semblants, com el cas dels biosimilars, no acostuma a generar reaccions immunològiques perjudicials.
- En el desenvolupament de biosimilars és habitual l'extrapolació de les dades d'eficàcia i seguretat per a les diferents indicacions del medicament de referència. L'extrapolació no és automàtica i es basa en criteris científics estrictes avaluats per l'EMA.
- La intercanviabilitat entre medicaments de referència i biosimilars és competència dels estats membres de la Unió Europea. En el nostre entorn, aquesta és possible especialment en l'àmbit hospitalari amb el consens dels metges prescriptors.
- Per tal de garantir la traçabilitat i facilitar la farmacovigilància, cal prescriure per nom comercial i registrar sempre que sigui possible el número de lot.
- La comercialització de medicaments biosimilars contribueix a la sostenibilitat del sistema i facilita l'accés dels pacients a tractaments biològics atès que tenen inicialment un preu inferior al medicament de referència i que augmenten la competitivitat del mercat.

## Annex

Biosimilars aprovats a la Unió Europea i el seu finançament al Sistema Nacional de Salut (SNS)

Tipus de medicament biològic	Principi actiu (Nom/s comercial/s)	Indicacions finançades	Finançats SNS <sup>1</sup>
<b>Polisacàrids</b>			
Heparina de baix pes molecular	Enoxaparina sòdica (Inhixa <sup>®</sup> i Thorinane <sup>®</sup> )		No
<b>Proteïnes</b>			
Anticossos monoclonals <sup>2</sup>	Adalimumab (Amgevita <sup>®</sup> i Solymbic <sup>®</sup> )		No
	Infliximab (Flixabi <sup>®</sup> , Inflectra <sup>®</sup> i Remsima <sup>®</sup> )	Artritis reumatoide, malaltia de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosant, artritis psoriàsica, psoriasi	Sí
	Rituximab (Truxima <sup>®</sup> )	Artritis reumatoide, leucèmia limfàtica crònica, limfoma no hodgkinià, granulomatosi	Sí
Factors de creixement	Epoetina alfa (Abseamed <sup>®</sup> , Binocrit <sup>®</sup> i Epoetin Alfa Hexal <sup>®</sup> ) Epoetina zeta (Retacrit <sup>®</sup> i Silapo <sup>®</sup> )	Anèmia simptomàtica	Sí
	Filgrastim (Accofil <sup>®</sup> , Biograstim <sup>®</sup> , Filgrastim Hexal <sup>®</sup> , Filgrastim ratiopharm <sup>®</sup> , Grastofil <sup>®</sup> , Nivestim <sup>®</sup> , Ratiograstim <sup>®</sup> , Tevagrastim <sup>®</sup> i Zarzio <sup>®</sup> ).	Neutropènia febril	Sí
Hormones	Fol·litropina alfa (Bemfola <sup>®</sup> i Ovaleap <sup>®</sup> )	Anovulació	Sí
	Insulina glargina (Abasaglar <sup>®</sup> i Lusduna <sup>®</sup> )	Diabetis mellitus	Sí
	Somatropina (Omnitrope <sup>®</sup> i Valtropin <sup>®</sup> )	Alteracions del creixement	Sí
	Teriparatida (Movymia <sup>®</sup> i Terrosa <sup>®</sup> )		No
Proteïnes de fusió	Etanercept (Benepali <sup>®</sup> , Erelzi <sup>®</sup> )	Artritis reumatoide, artritis psoriàsica, espondilitis axial, psoriasi	Sí

<sup>1</sup>Inclòs al Catàleg de prestacions farmacèutiques del mes de gener de 2018. **Sí:** com a mínim una presentació està finançada pel SNS; **No:** cap presentació està finançada pel SNS.

<sup>2</sup>Recentment el *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) ha emès una opinió positiva per al biosimilar de trastuzumab (Ontruzant<sup>®</sup>, Herzuma<sup>®</sup>) i el biosimilar de bevacizumab (Mvasi<sup>®</sup>).

## Bibliografia

---

Aquest document és principalment una adaptació de la guia de l'EMA sobre biosimilars: European Medicines Agency and European Commission. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. Abril 2017. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf)

Adicionalment s'han consultat altres fonts bibliogràfiques:

Butlletí de la Comissió Farmacoterapèutica de l'Institut Català de la Salut (ICS). Els medicaments biosimilars: aspectes clínics i reguladors. TerapICS. Juny 2017. Disponible a: [http://www.ics.gencat.cat/butlleti\\_medicaments/public/view-not.php?ID=36&idnot=163](http://www.ics.gencat.cat/butlleti_medicaments/public/view-not.php?ID=36&idnot=163)

Osakidetza. Medicamentos biosimilares: aclarando conceptos. Infac. 2013; volum 24(3). Disponible a: [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2016/es\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_24\\_n\\_3\\_biosimilar\\_es.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2016/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_24_n_3_biosimilar_es.pdf)

Fundación Gaspar Casal. Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible. 2014. Disponible a: [http://www.fgcasal.org/publicaciones/Libro\\_Blanco\\_de\\_los\\_Medicamentos\\_Biosimilares.pdf](http://www.fgcasal.org/publicaciones/Libro_Blanco_de_los_Medicamentos_Biosimilares.pdf)

Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, Dörner T, Mahgoub E, Mysler E, et al. Switching between reference biològics and biosimilars for the treatment of rheumatology, gastroenterology, and dermatology inflammatory conditions: considerations for the clinician. Curr Rheumatol Rep. 2017;19(6):37.

Jørgensen, Kristin KBerset, Ingrid P, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. The Lancet. 2017;389(10086):2304-2316.

Kay J, Schoels MM, Dörner T, Emery P, Kvien TK, Smolen JS, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. Ann Rheum Dis. 2017;0:1-10.

Taberero J, Vyas M, Giuliani R, Arnold D, Cardoso F, Casali PG, Cervantes A, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. ESMO Open. 2017;1(6):e000142.

I Fòrum d'incorporació de medicaments biosimilars a Catalunya. Servei Català de la Salut. Juny 2016. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/biosimilars/Report-Biosimilars-CatSalut.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/biosimilars/Report-Biosimilars-CatSalut.pdf)

L'autoria d'aquest document correspon a l'Àrea del Medicament del Servei Català de la Salut.  
Els autors són Joaquín Delgado, Jose Expósito, Andrea Molina, Mercè Obach, Caridad Pontes, Corinne Zara.

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent:

**Medicaments biosimilars. Document informatiu. Barcelona: Àrea del Medicament del Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**