

Lo que debe saber sobre
los medicamentos
biosimilares

*Proceso sobre Responsabilidad Corporativa
en el ámbito de las farmacéuticas
Acceso a los medicamentos en Europa*

Documento informativo de consenso

Denegación de responsabilidad

El presente documento debe entenderse sin perjuicio de cualesquiera leyes nacionales, europeas o internacionales, existentes o futuras.

ÍNDICE

Lista de acrónimos.....	3
Mensajes clave.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	7
2.1. ¿Qué son los medicamentos biológicos y cómo funcionan?.....	7
2.2. ¿Cómo se producen y distribuyen los productos biofarmacéuticos?.....	7
2.3. ¿En qué se diferencian los medicamentos biológicos de los medicamentos químicos genéricos de molécula pequeña?	8
3. REGULACIÓN EUROPEA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, INCLUIDOS LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES.....	9
3.1. ¿Cuál es la vía legal y normativa de la UE?	9
3.2. ¿Qué razonamiento científico subyace a la aprobación de los medicamentos biosimilares?	11
¿Qué es la comparabilidad?	11
¿Qué es la biosimilaridad?	12
¿Cuál es el razonamiento científico de la extrapolación de indicaciones?	12
3.3. Nomenclatura e identificación de medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares	13
3.4. Información pública de la EMA sobre medicamentos biosimilares	13
3.5. Farmacovigilancia	14
4. CONSECUENCIAS ECONÓMICAS	16
Preguntas y respuestas para PACIENTES	23
Introducción: preguntas identificadas desde el punto de vista de los pacientes.....	23
Conceptos básicos	24
Calidad y seguridad	26
Uso de los biosimilares	30
Preguntas y respuestas para los profesionales MÉDICOS	32
Preguntas y respuestas para los ORGANISMOS PAGADORES	39
Glosario	41

Lista de acrónimos

ADM	Wholesaler distributor's authorisation (Autorización de Distribuidor Mayorista)
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIM	Asociación Internacional de la Mutualidad
CH	Suiza
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité de Medicamentos de Uso Humano), (EMA)
CPME	Comité Permanente de Médicos Europeos
DCI	Denominación Común Internacional
DDD	Dosis Diaria Definida
EEE	Espacio Económico Europeo
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas)
EGA	European Generic medicines Association (Asociación Europea de Medicamentos Genéricos)
EMA	European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)
EPAR	European public assessment report (Informe de Evaluación Europeo público)
EPF	European Patients Forum (Foro Europeo de Pacientes)
EPO	Eritropoyetina
ESA	erythropoiesis-stimulating agents (agentes estimulantes de la eritropoyesis)
ESIP	European Social Insurance Platform (Plataforma Europea de Seguridad Social)
EuropaBio	European Association for Bio-industries (Asociación Europea de Bioindustrias)
EV	EudraVigilance
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor (factor estimulante de colonias de granulocitos)
GDP	Good Distribution Practice (Buenas Prácticas de Distribución)
GIRP	European Association of Full-line Wholesalers (Asociación Europea de Mayoristas de Gama Completa)
GMP	Good Manufacturing Practice (Normas de Correcta Fabricación)
GVP	Good Pharmacovigilance Practice (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia)
HGF	Human growth factor (factor de crecimiento humano)
HOPE	European Hospital and Healthcare Federation (Federación Europea de Hospitales y Atención Sanitaria)
MIA	Manufacturer's and importer's authorisation (Autorización de Fabricación e Importación)
NO	Noruega
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAES	Post-authorisation efficacy studies (estudios posautorización de eficacia)
PAG	Policy Advisory group (Grupo Asesor de Políticas, EPF)
PASS	Post-authorisation safety studies (estudios posautorización de seguridad)
PGR	Plan de Gestión de Riesgos (Risk management plan)
PhVWP	Pharmacovigilance Working Party (Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia)
PI	Product information (información del producto)
PIL	Package information leaflet (prospecto)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia)
PRCA	Pure Red Cell Aplasia (Aplasia Pura de Glóbulos Rojos)
RAM	Reacción Adversa a Medicamentos
SmPC	Summary of product characteristics (resumen de características del producto)
TAC	Total Anual Circulante
UE	Unión Europea

En septiembre de 2010, la Comisión Europea inició el Proceso sobre Responsabilidad Corporativa en el área Farmacéutica,¹ que se centraba, entre otras áreas, en condiciones no regulatorias que favoreciesen un mejor acceso a los medicamentos tras su autorización de comercialización.

En el marco de su Plataforma "Acceso a Medicamentos en Europa", los Estados miembros, los países del EEE y el resto de partes interesadas fueron invitados a formar parte del grupo del proyecto sobre biosimilares para hacer una evaluación de la disponibilidad de biosimilares en los mercados nacionales europeos, así como para definir las condiciones necesarias para una incorporación al mercado informada y para un acceso apropiado de los pacientes a estos productos.

Según los Términos de Referencia del grupo del proyecto, el grupo estudió cuestiones relativas a la mejora de la información disponible sobre el concepto de biosimilares, así como con los aspectos científicos y procesos que subyacen a la aprobación. Todos ellos son puntos importantes para los responsables de la toma de decisiones, incluidas sociedades científicas, profesionales de la atención sanitaria y autoridades competentes, así como pacientes y organizaciones de pacientes.² Todos los aspectos relativos a la intercambiabilidad y/o a la sustitución no se incluyeron en el ámbito de estudio del grupo.

En aras de poder proporcionar a los distintos grupos de destino información apropiada sobre biosimilares, el grupo del proyecto —en estrecha colaboración con los servicios de la Comisión— ha decidido elaborar el presente documento informativo, que incluye un apartado específico de Preguntas y respuestas dirigidas a los pacientes, facultativos y organismos pagadores. La Agencia Europea de Medicamentos ha contribuido al estudio en aquellas cuestiones incluidas en el marco de sus responsabilidades y competencias.³

El estudio es un documento de consenso acordado por el grupo del proyecto de Acceso y Adquisición de Mercado de los Productos Biosimilares⁴, y adoptado por el grupo directivo del Proceso sobre Responsabilidad Corporativa en el campo de los productos farmacéuticos.

¹ Press Memo - Process on Corporate Responsibility in the Field of Pharmaceuticals - 24/09/2010

² Para obtener más información sobre otros resultados del grupo del proyecto, véase "Access to Medicines in Europe"

³ Lo anterior no significa que la EMA sea uno de los autores del presente estudio, ni que necesariamente apruebe la totalidad de su contenido.

⁴ El estudio sintetiza el resultado consensuado de las discusiones de un subgrupo de diversas partes interesadas (conocido como el grupo de "Información"), formado por voluntarios del Foro Europeo de Pacientes (EPF), el Comité Permanente de Médicos Europeos (CPME), la Plataforma Europea de Seguridad Social (ESIP), la Asociación Internacional de la Mutualidad (AIM), la Asociación Europea de Medicamentos Genéricos (EGA), la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA), la Asociación Europea de Bioindustrias (EuropaBio) y Austria. El estudio fue consensuado por el grupo de proyecto integrado por los siguientes miembros: AT, BE, CZ, DK, ES, FR, HU, IE, IT, LT, NL, NO, SE, EPF, CPME, ESIP, AIM, EGA, EFPIA, EuropaBio, Asociación Europa de Mayoristas de Gama Completa (GIRP) y Federación Europea de Hospitales y Atención Sanitaria (HOPE). La presidencia del grupo del proyecto estuvo ocupada por Dinamarca y por la Comisión Europea.

Mensajes clave

- Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que es similar a otro medicamento biológico que ya ha obtenido autorización de comercialización: el "medicamento de referencia".
- A un medicamento biosimilar y su correspondiente medicamento de referencia se le presupone un mismo perfil de seguridad y eficacia. Un medicamento biosimilar puede obtener autorización para todas las indicaciones del medicamento de referencia o solo para algunas de ellas, según el caso.
- El proceso de desarrollo y fabricación de los medicamentos biosimilares es más complejo que el de los productos genéricos químicos (de molécula pequeña).
- Los medicamentos biosimilares se rigen por las disposiciones específicas de la legislación de la UE (la denominada "secuencia regulatoria para biosimilares"), que incluyen exigentes estándares en materia de calidad, seguridad y eficacia definidos.
- Los estándares de la UE en cuanto a Normas de Correcta Fabricación (GMP) se aplican a la producción de medicamentos biosimilares de la misma forma que para el resto de medicamentos biológicos. El cumplimiento de las Directrices GMP de la UE se verifica por medio de inspecciones de rutina realizadas por las autoridades competentes de los Estados miembros.
- Los medicamentos biosimilares se han utilizado en la práctica clínica en el ámbito de la Unión Europea desde 2006, y su cuota de mercado ha crecido a ritmos distintos en función del Estado miembro y de la categoría de producto.
- Los medicamentos biosimilares podrían ofrecer una alternativa más económica a los medicamentos biológicos existentes que han perdido sus derechos de exclusividad.
- La disponibilidad de medicamentos biosimilares favorece la competencia, y ofrece el potencial de mejorar el acceso de los pacientes a medicamentos biológicos y de contribuir a la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios de la UE. Así, dicha disponibilidad ofrece ventajas económicas potenciales a los sistemas sanitarios de la UE al tiempo que abordan la cuestión de las nuevas alternativas de tratamiento que han surgido a raíz de los avances científicos en el ámbito de la Medicina.
- En su sitio web, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) proporciona información detallada sobre medicamentos biosimilares con autorización centralizada.⁵
- "Las decisiones sobre intercambiabilidad y/o sustitución dependen de las autoridades competentes de cada país y están fuera del ámbito de la EMA y del CHMP. Para poder fundamentar sus decisiones, los Estados miembros disponen de

⁵ Puede consultar la página web de la EMA [dedicada a los medicamentos biosimilares](#)

acceso a la evaluación científica realizada por el CHMP y a la totalidad de la información presentada".⁶

- "Para cuestiones relacionadas con el cambio de un medicamento biológico a otro, los pacientes deberán consultar a su médico y farmacéutico".⁷

⁶ Véase la página 33/33 EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications_EMA/940451/2011_March 2013

⁷ Véase la pregunta: Can a biosimilar and its reference medicine be used interchangeably? (¿Pueden utilizarse indistintamente un producto biosimilar y su medicamento de referencia?) en el apartado de preguntas y respuestas de la EMA sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares)_EMA/837805/2011 _septiembre 2012

1. INTRODUCCIÓN

La Biotecnología ha hecho posible el desarrollo de tratamientos para diversas enfermedades graves. Muchos pacientes de todo el mundo se han beneficiado ya de los medicamentos biológicos aprobados. Estos medicamentos ayudan a tratar o a prevenir numerosas enfermedades raras y graves, incluidos algunos cánceres, cardiopatías, ictus, esclerosis múltiple, diabetes, artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes.

Puesto que los primeros medicamentos biológicos fabricados mediante técnicas de ADN recombinante se aprobaron en la década de los 80, muchos medicamentos biológicos han visto expirar sus derechos de exclusividad (patentes y otras medidas de protección de datos), y otros muchos lo verán en la próxima década. Coincidiendo con la expiración de estos derechos de exclusividad, se están desarrollando medicamentos biológicos, o medicamentos biosimilares ("biosimilares"), como ahora se denominan, y ya hay muchos de ellos disponibles en los mercados europeos, tras su primera aprobación y comercialización en 2006.

2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

2.1. ¿Qué son los medicamentos biológicos y cómo funcionan?

Los medicamentos biológicos⁸ (también llamados "biofarmacéuticos") se componen de proteínas tales como hormonas (hormonas de crecimiento, insulinas, eritropoyetinas), enzimas producidas naturalmente por el cuerpo humano o anticuerpos monoclonales, pero también de productos sanguíneos, medicamentos inmunológicos (como sueros y vacunas), alérgenos y productos tecnológicos avanzados (como productos de terapia génica y celular). Como todos los medicamentos, los biológicos funcionan interactuando con el cuerpo para producir un resultado terapéutico, si bien los mecanismos que utilizan varían en función del producto y de las indicaciones. Los productos biofarmacéuticos pueden fabricarse a medida para cada usuario. Por lo tanto, el papel de los médicos resulta especialmente importante a la hora de tratar a pacientes con estos medicamentos complejos.

2.2. ¿Cómo se producen y distribuyen los productos biofarmacéuticos?

La Biotecnología se sirve de sistemas vivos (células animales o vegetales, bacterias, virus y levaduras) y de modernas tecnologías para producir medicamentos biológicos que permitan tratar enfermedades y trastornos genéticos en seres humanos. Muchas (aunque no todas) se fabrican utilizando células genéticamente modificadas. Cada fabricante tiene sus propias líneas celulares y desarrolla sus propios y exclusivos procesos de fabricación. Conviene aclarar que algunos medicamentos biológicos se fabrican utilizando métodos no biotecnológicos y que, por lo tanto, no están necesariamente autorizados por este procedimiento centralizado. Este documento informativo de consenso se refiere

⁸ Véase la definición del Apartado I del Anexo I de la Directiva 2001/83/CE (enmendada por la Directiva 2003/63/CE): *Un medicamento biológico es un producto cuyo principio activo es biológico. Una sustancia biológica es aquella que se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su calidad, una combinación de ensayos físico-químico y biológico junto con el proceso de producción y su control.*

únicamente a los medicamentos derivados de métodos biotecnológicos⁹ autorizados en virtud del procedimiento de autorización centralizada (véase también 3.1).

La producción de medicamentos biológicos utiliza procesos tales como fermentación y purificación. Los procesos de fabricación de medicamentos biológicos son extremadamente sensibles, por lo que es fundamental que se controlen de un modo preciso para obtener resultados consistentes y para garantizar la seguridad y la eficacia del producto final. La producción de medicamentos biológicos es un proceso complejo que requiere un nivel muy alto de especialización con aproximadamente 250 controles durante el proceso, lo que contrasta con las aproximadamente 50 pruebas para los medicamentos químicos de molécula pequeña. La ley obliga a los fabricantes e importadores de medicamentos aprobados en la Unión Europea, incluidos los medicamentos biosimilares, a disponer de una Autorización de Fabricación e Importación (MIA) válida, y de un certificado de Normas de Correcta Fabricación (GMP) expedido por la autoridad competente de alguno de los Estados miembros de UE. La obtención de una MIA o del certificado GMP estará condicionada a que el centro de fabricación/importación cumpla con las Directrices de la UE sobre Normas de Correcta Fabricación (GMP), que también incluyen disposiciones específicas para medicamentos biológicos (Anexo 2, Volumen 4, EudraLex).

Para verificar el cumplimiento de las GMP, los fabricantes e importadores de la UE deben someterse a inspecciones regulares en materia de GMP por parte de las autoridades supervisoras. Las autoridades competentes de los Estados miembros se encargan también de inspeccionar a los fabricantes extracomunitarios que exportan sus productos a la UE. En el caso de los productos biofarmacéuticos evaluados de forma centralizada y autorizados para comercialización en toda la Unión Europea, la EMA coordina las inspecciones relativas a la evaluación científica del medicamento, y se llevan a cabo por las autoridades nacionales competentes.

Los importadores, fabricantes y distribuidores mayoristas están obligados a cumplir con los estándares de Buenas Prácticas de Distribución (GDP). Según las directrices GDP, es preciso garantizar determinadas condiciones de almacenamiento y transporte (por ejemplo, refrigeración). La ley exige a los distribuidores mayoristas disponer de una Autorización de Distribuidor Mayorista válida (WDA) expedida por una autoridad nacional competente de la UE. La distribución mayorista por parte de fabricantes, importadores y distribuidores está igualmente sujeta a la supervisión de las autoridades competentes de cada Estado miembro.

2.3. ¿En qué se diferencian los medicamentos biológicos de los medicamentos de molécula pequeña?

Los productos biofarmacéuticos se diferencian de los medicamentos químicos sencillos de molécula pequeña en muchos sentidos, incluyendo por ejemplo, las técnicas de fabricación, su tamaño y complejidad molecular⁹ o su estabilidad. Puesto que, al administrarse por vía oral, las proteínas resultan modificadas por el aparato digestivo,

⁹ Este capítulo y el documento informativo de consenso se centran únicamente en los medicamentos biológicos, incluidos los medicamentos biosimilares, que son medicamentos derivados de métodos biotecnológicos y que, desde 1995, debe evaluar de forma centralizada la Agencia Europea de Medicamentos (EMA); y que, en caso de adoptarse una opinión científica positiva por parte del comité científico, están sujetos a un proceso de decisión formal de comercialización por parte de la Comisión Europea.

muchos medicamentos biofarmacéuticos deben administrarse mediante inyección o infusión.

Los medicamentos de molécula pequeña suelen fabricarse por síntesis química, mientras que la mayoría de productos biofarmacéuticos se fabrican en sistemas vivos tales como microorganismos y células animales, y se purifican por medio de un complejo proceso de fabricación. Así, sus características exactas están sujetas a una variabilidad inherente y los biofármacos o medicamentos de origen biotecnológico se definen como mezclas de numerosas formas distintas de la misma proteína. Otra fuente de variabilidad en determinados productos biofarmacéuticos es el tipo y la longitud de los grupos de azúcares o carbohidratos unidos al esqueleto protéico (glicosilación).

Los medicamentos de molécula pequeña por lo general tienen estructuras químicas bien definidas y suelen poder analizarse para determinar sus diversos componentes. Sin embargo, este no es el caso de los biofármacos, cuya inherente variabilidad molecular los hace más difíciles de caracterizar que los medicamentos de molécula pequeña, siendo muchos de ellos imposibles de reproducir de forma exacta, incluso entre lotes del mismo producto (con independencia de que sea un medicamento de referencia o un medicamento biosimilar). Esta variabilidad inherente de todos los productos biofarmacéuticos está sujeta a un control estricto por parte de fabricantes y autoridades reguladoras, y debe permanecer dentro de los límites aceptados y predefinidos.

Los medicamentos biológicos presentan cierto potencial de ser reconocidos por el cuerpo como "sustancias extrañas" y, en consecuencia, tienen el potencial inherente de inducir reacciones inmunes no deseadas por su composición y su gran peso molecular. Los medicamentos químicos, por el contrario, suelen tener un tamaño demasiado reducido como para que el sistema inmune los reconozca.

Este potencial de inducir una reacción inmune en el cuerpo (inmunogenicidad) es el arma de doble filo de los medicamentos biológicos. Las vacunas explotan específicamente su potencial inmunogénico provocando una respuesta inmune que reconoce y combate una sustancia "invasora". No obstante, en el caso de determinados medicamentos basados en proteínas, la estimulación de una respuesta inmune se considera un efecto no deseado. La mayoría de las respuestas inmunes que suelen observarse son leves y no tienen efectos negativos en el paciente. Sin embargo, en muy pocos casos, estas reacciones inmunes no deseadas pueden desembocar en efectos graves y perjudiciales para la salud de un paciente. Una respuesta inmune no deseada en los pacientes tratados puede ser el resultado de una combinación de numerosos factores tales como el estado de la enfermedad, factores relativos al fármaco (relacionados con el producto y el proceso), factores relativos al paciente (edad, sexo, antecedentes genéticos, etc.) o factores relativos al tratamiento (medicación concomitante, vía de administración, etc.).

3. REGULACIÓN EUROPEA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, INCLUIDOS LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

3.1. ¿Cuál es la vía legal y normativa de la UE?

En la Unión Europea, la ley exige que las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos derivados de métodos biotecnológicos (incluidos los medicamentos biosimilares) sean evaluados de forma centralizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). La Comisión Europea expide las autorizaciones de estos

medicamentos basándose en las opiniones científicas de la EMA. La autorización de comercialización resultante será válida en todos los Estados miembros de la UE.

La UE es la primera región de todo el mundo en definir un marco jurídico y una vía normativa para los “medicamentos biológicos similares” (más frecuentemente llamados “biosimilares”). El marco normativo de la UE ha inspirado a numerosos países de todo el mundo; por ejemplo: Australia, Canadá, Japón, Turquía, Singapur, Sudáfrica, Taiwán, EE. UU. y a la Organización Mundial de la Salud (OMS). El concepto de “medicamento biológico similar” se adoptó en la legislación farmacéutica de la UE en el año 2004¹⁰ y entró en vigor en 2005. El primer medicamento biosimilar fue aprobado por la Comisión Europea en 2006.¹¹

La legislación no introdujo, per se, una definición de medicamento biosimilar, sino que, más bien, sentó las bases jurídicas de la llamada “secuencia regulatoria para biosimilares”. En ella se dispone que *“Cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamentos genérico, debido en particular a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia, deberán aportarse los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados relativos a dichas condiciones.”*.

Puesto que los medicamentos biosimilares son medicamentos biológicos, también se incluyen en la definición legal de medicamentos biológicos de la UE. En consecuencia, deben adherirse a las directrices científicas generales relativas a medicamentos biológicos, y someterse a la misma evaluación regulatoria rigurosa por parte de las autoridades reguladoras competentes, como sucede con todos los demás productos biofarmacéuticos.

En el transcurso de 2012, la EMA incluyó una definición del término “biosimilar” en uno de sus documentos de directrices sobre procedimientos. Dice lo siguiente¹²: *“Un medicamento biológico similar, conocido como ‘Biosimilar’, es un producto similar a un medicamento biológico que ya ha sido autorizado llamado “medicamento de referencia”. El principio activo de un medicamento biosimilar es un principio activo biológico conocido, y similar a la del medicamento de referencia. A un producto biológico similar y a su correspondiente medicamento de referencia se les presupone el mismo perfil de eficacia y seguridad, y son generalmente utilizados como tratamiento en las mismas condiciones”. El medicamento de referencia¹³, al que la solicitud de autorización de comercialización del medicamento biosimilar se refiere, “es un medicamento que ha obtenido una autorización de comercialización por parte de un Estado miembro o de la Comisión Europea basándose en el expediente completo (es decir, previa presentación de los datos preclínicos, clínicos y de seguridad)” conforme a las disposiciones aplicables a los medicamentos originales.*

¹⁰ Directiva 2001/83/CE, enmendada por la Directiva 2003/63/CE y la Directiva 2004/27/EC

¹¹ Estado de la autorización de comercialización de los biosimilares en enero de 2013: 22 solicitudes de autorización de comercialización (MAA) revisadas (14 positivas, 7 retiradas, 1 negativa); 12 medicamentos biosimilares sin autorización de comercialización en la actualidad; (1 de somatropina, 5 de epoetina, 6 de filgrastim); 5 MAA de biosimilares en proceso de revisión actualmente (2 folitropina, 2 infliximab, 1 filgrastim). (Fuente: sitio web de la EMA, Medicamentos en evaluación)

¹² Véase la página 5/33: EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications_EMA/940451/2011_March 2013

¹³ Véase la página 8/33: EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications_EMA/940451/2011_March 2013

De conformidad con la legislación vigente, y en aras de proporcionar cierta orientación al sector, la EMA ha desarrollado directrices científicas, generales o específicas por clase de producto, para los medicamentos biosimilares, proporcionando así un proceso normativo sólido en el que poder conceder las autorizaciones de comercialización a los medicamentos biosimilares. Estas directrices son revisadas de forma regular para reflejar así la experiencia adquirida en materia de solicitudes y aprobaciones de biosimilares, así como para incorporar los distintos avances científicos y tecnológicos. Además, existe una serie de directrices científicas relevantes para los medicamentos biosimilares, tales como las directrices de inmunogenicidad y de comparabilidad. Todas estas directrices se publican en una página dedicada del sitio web de la EMA.¹⁴

3.2. ¿Qué razonamiento científico subyace a la aprobación de los medicamentos biosimilares?

¿Qué es la comparabilidad?

La comparabilidad entre el medicamento de referencia y el medicamento biosimilar es el principio central que guía el desarrollo de los biosimilares. El concepto científico de "comparabilidad" está bien establecido.¹⁵ Los principios científicos que subyacen al ejercicio de comparabilidad necesario para efectuar cambios en el proceso de fabricación de un determinado medicamento biológico y para el desarrollo de un medicamento biosimilar son los mismos. Sin embargo, tal como expresan Weise *et al*: en una publicación científica¹⁶, los requisitos de datos para los medicamentos biosimilares son más elevados que cuando se evalúa un cambio de proceso para el mismo producto. *"...Es preciso recordar que, de realizarse cambios en el proceso de fabricación de los medicamentos biológicos originales, se requerirá también un ejercicio de comparabilidad. Ciertamente dichos cambios suelen introducirse por medio de un ciclo de vida del producto (por ejemplo, para mejorar la calidad o para incrementar el rendimiento del producto). En consecuencia, el perfil de calidad del producto biológico podría evolucionar a lo largo de su ciclo de vida, pero aún así seguiría considerándose comparable al producto antes de aplicarse los cambios, siempre que pueda excluirse con suficiente seguridad la probabilidad de que se produzca un impacto significativo en la seguridad o eficacia. Los principios científicos que subyacen al ejercicio de comparabilidad necesario en el proceso de fabricación de un determinado producto biológico¹⁷ y para el desarrollo de un producto biosimilar son¹⁸ los mismos. Pero incluso en el segundo caso, los requisitos son mayores y, al menos en la UE, incluyen siempre estudios clínicos porque, puesto que se utilizan procesos de fabricación completamente independientes, pueden esperarse algunas diferencias entre el producto*

¹⁴ Véase la [página web sobre medicamentos biosimilares](#)

¹⁵ Véanse las directrices:

- Medicamentos biológicos similares que contienen proteínas derivadas de métodos biotecnológicos como principio activo: aspectos de calidad EMA/CHMP/BWP/49348/2005
- Medicamentos biológicos similares que contienen proteínas derivadas de métodos biotecnológicos como principio activo: aspectos clínicos y no clínicos EMA/CHMP/BWP/42832/2005

Para obtener actualizaciones y revisiones continuas, véanse las directrices científicas sobre medicamentos biosimilares en la página web de la EMA dedicada a los biosimilares

¹⁶ Nature Biotechnology, Biosimilars – why terminology matters (Biotecnología natural: por qué es importante la terminología); volumen 29, n.º 8; agosto 2011, página 690

¹⁷ No citado por Weise *et al*, pero véase también: ICH Tema Q5E: Comparabilidad de productos biotecnológicos/biológicos: Nota directiva sobre productos biotecnológicos/biológicos sujetos a cambios en su proceso de fabricación (CPMP/ICH/5721/03)

¹⁸ No citado por Weise *et al*, pero véanse también las directrices:

- Medicamentos biológicos similares que contienen proteínas derivadas de métodos biotecnológicos como principio activo: aspectos de calidad EMA/CHMP/BWP/49348/2005
- Medicamentos biológicos similares que contienen proteínas derivadas de métodos biotecnológicos como principio activo: aspectos clínicos y no clínicos EMA/CHMP/BWP/42832/2005

biosimilar y el producto de referencia, y el impacto potencial de estas diferencias en la seguridad y la eficacia no puede predecirse a partir únicamente de la evaluación analítica...”

¿Qué es la biosimilaridad?

La “biosimilaridad” es el término normativo utilizado en la Unión Europea para denotar la comparabilidad entre un producto biosimilar y su correspondiente medicamento de referencia. La autorización de comercialización de un medicamento biosimilar se basa en la evaluación regulatoria de que el solicitante haya demostrado la similitud del producto con el medicamento de referencia por medio de los métodos establecidos por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y de las “directrices científicas sobre medicamentos biosimilares” específicas de la EMA.

Los medicamentos biosimilares se desarrollan sistemáticamente, con la finalidad de que sean altamente similares al producto de referencia en cuanto a calidad, seguridad y eficacia. El desarrollo de un biosimilar se inicia con la definición de las características moleculares y del perfil de los atributos de calidad del medicamento biosimilar objetivo y su comparabilidad con el medicamento de referencia.

Esto va seguido de un ejercicio de comparabilidad llevado a cabo en varias etapas:

1. Etapa 1: comparabilidad en cuanto a calidad (comparabilidad físico-química y biológica)
2. Etapa 2: comparabilidad no clínica (estudios no clínicos comparativos)
3. Etapa 3: comparabilidad clínica (estudios clínicos comparativos)

La comparabilidad de calidad se establece con respecto a la estructura molecular, así como con la funcionalidad, y debe demostrarse mediante caracterización analítica exhaustiva, estudios de unión a receptor y bioensayos, todos ellos realizados entre el producto biosimilar y el medicamento de referencia de un modo rigurosamente comparativo.

Así, la comparabilidad clínica y no clínica ofrecen la confianza de que cualesquiera diferencias observadas en el nivel de calidad no afectan a la seguridad o a la eficacia del medicamento biosimilar respecto a aquellas del medicamento de referencia.

En consecuencia, el ejercicio de comparabilidad se basa en una sólida comparación integral entre el producto biosimilar y el medicamento de referencia en términos de calidad, seguridad y eficacia.

Cada solicitud de un medicamento biosimilar debe evaluarse de manera individualizada.

¿Cuál es el razonamiento científico de la extrapolación de indicaciones?

Los productos biofarmacéuticos suelen utilizarse para más de una indicación terapéutica. Es posible la extrapolación de datos clínicos sobre eficacia y seguridad a otras indicaciones del medicamento de referencia que no se hayan estudiado específicamente durante el desarrollo clínico del medicamento biosimilar, basándose en las pruebas

generales de comparabilidad obtenidas del ejercicio de comparabilidad y con la correspondiente justificación científica. Esto incluye al menos un estudio clínico en la población de pacientes más sensible por el cual se mida el criterio o los criterios de valoración¹⁹ más sensibles.

En el caso de que la principal evidencia de comparabilidad se base en aspectos farmacodinámicos y de que, para las indicaciones reivindicadas, se apliquen varios mecanismos de actuación (o exista incertidumbre), los solicitantes deberán proporcionar los datos relevantes para justificar la extrapolación de todas las indicaciones clínicas reivindicadas. Los solicitantes de autorizaciones de medicamentos biosimilares deben fundamentar dichas extrapolaciones con un debate exhaustivo de la literatura disponible, incluidos los posibles receptores de antígenos y mecanismos de actuación que intervengan.

Solo cuando se alcance la comparabilidad clínica y no clínica en términos de calidad podrá aceptarse el nuevo medicamento como producto biosimilar, y solo así se considerará justificado que el medicamento biosimilar pueda acogerse a los datos clínicos obtenidos a partir de la amplia experiencia del producto de referencia. Esto se describe en la literatura científica relevante y en documentos de autoridades sanitarias disponibles para el público en general. Corresponderá al CHMP/EMA determinar, caso por caso, si la extrapolación a varias indicaciones es o no aceptable.

3.3. Denominación e identificación de medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares

Según dispone la legislación de la UE, cada medicamento se identificará por un nombre inventado (marca), o por el nombre del principio activo junto al nombre de la empresa/marca comercial. El nombre aprobado, junto con el número de lote, es importante para una correcta identificación que permita notificar las reacciones adversas a medicamentos y controlar que los medicamentos se utilizan en condiciones de seguridad (véase también 3.5.).²⁰

3.4. Información pública de la EMA sobre medicamentos biosimilares

Al igual que para el resto de medicamentos evaluados científicamente por la EMA y autorizados por la Comisión Europea, la EMA publica en su sitio web un conjunto definido de documentos oficiales para cada medicamento biosimilar. La página web dedicada a medicamentos biosimilares puede encontrarse en el sitio web de la EMA.

La página web contiene también un enlace a una lista de todos los medicamentos biosimilares con autorización centralizada.

Al hacer clic en el nombre aprobado de un medicamento biosimilar de la lista, podrá acceder a una serie de documentos que, en su conjunto, se denominan "el informe de evaluación europeo público" (EPAR):

¹⁹ "Sensible" en este caso se refiere a que tiene mayor probabilidad de desvelar las diferencias entre el producto biosimilar y el medicamento de referencia, de haberlas.

²⁰ Véase el contenido del informe sobre seguridad individual: Artículo 28 del Reglamento de Implantación de la Comisión (UE) n.º 520/2012 de 19 de junio de 2012.

La gestión y notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de los medicamentos se describen en la Directriz sobre Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (GVP, por sus siglas en inglés), Módulo VI.

- El prospecto y el resumen de características del producto (SmPC) pueden encontrarse conjuntamente en la información del producto (PI - *product information*), que está disponible en todos los idiomas de la UE.
 - La finalidad principal del documento prospecto, es la de resumir la información del medicamento para los pacientes. Esta información se incluye también en cada envase del medicamento.
 - El resumen de características del producto (SmPC), resume la información del medicamento destinado a los profesionales sanitarios, y es más detallado que el prospecto en lo que se refiere a las características de cada medicamento (como, por ejemplo, propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas, datos clínicos y preclínicos, o aspectos farmacéuticos concretos).
- Informes de evaluación, que incluyen los informes de evaluación iniciales y sus principales variaciones
- Resumen del informe de evaluación europeo público (resumen EPAR) para el público, que es un documento breve en lenguaje común (no especializado) en el que se explica el modo en que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP - *Committee for Medicinal Products for Human Use*) ha evaluado los estudios realizados hasta llegar a sus recomendaciones de uso del medicamento.

3.5. **Farmacovigilancia**

Toda empresa farmacéutica debe tener implantado un sistema de farmacovigilancia que pueda usar el titular de la autorización de comercialización para controlar la seguridad de los medicamentos autorizados y para detectar cualquier cambio en su balance beneficio-riesgo. Este sistema de farmacovigilancia está sujeto a inspecciones por parte de las autoridades reguladoras. Cada empresa debe presentar un Plan de Gestión de riesgos (EU-RMP) junto con la solicitud de autorización de comercialización. El EU-RMP describe el sistema de gestión de riesgos que la empresa incorporará al medicamento en cuestión una vez que este pueda comercializarse. El EU-RMP describe el perfil de seguridad del medicamento, y describe el modo en que el fabricante podrá seguir controlándolo y solventar cualquier deficiencia de conocimiento en lo relativo a su seguridad y eficacia. El EU-RMP describe también las medidas que el solicitante tiene previsto incorporar con el fin de evitar o de reducir al mínimo los riesgos potenciales de usar el medicamento, incluida la medición de su eficacia en la práctica clínica.

En virtud de la nueva legislación de la UE en materia de farmacovigilancia, se puede conceder una autorización de comercialización a condición de que se realicen estudios de seguridad (PASS) y estudios de eficacia (PAES) posautorización.²¹ Estos estudios serán parte del plan de farmacovigilancia del EU-RMP. El objetivo de un estudio PASS consiste en identificar, caracterizar o cuantificar el riesgo para la seguridad, en confirmar el perfil de seguridad del medicamento o en medir la eficacia de las medidas de gestión de riesgos durante su vida útil. La inmunogenicidad es una de las principales cuestiones de interés de cualquier medicamento biológico que debe abordarse en el informe EU-RMP. Un PAES será necesario, por ejemplo, cuando existan preocupaciones relativas a

²¹ Directiva 2010/84/UE, Reg. (UE) 1235/2010

determinados aspectos de eficacia de un medicamento que solo puedan resolverse una vez que este se haya comercializado. La Comisión Europea, por medio de otras leyes subordinadas independientes, se encargará de definir las situaciones en las que podría ser necesaria la realización de estudios PAES.

El EU-RMP de un medicamento biosimilar es específico del producto, y debe ser aprobado por las autoridades competentes antes de que el producto pueda comercializarse. Todos los medicamentos biosimilares del mercado disponen de un EU-RMP con información sobre el Plan de Gestión de Riesgos (RMP) incluidos en el informe de evaluación publicado en el sitio web de la EMA. El EU-RMP de un medicamento biosimilar debe considerar el perfil de seguridad conocido del medicamento de referencia.

Para todos los medicamentos, el resumen de características del producto y el prospecto deberán incluir un texto estándar en el que se inste a los profesionales de la atención sanitaria y a los pacientes a notificar cualquier sospecha de reacción adversa de conformidad con los sistemas de notificación espontánea de cada país (que deben contemplar distintas vías de notificación, incluida la notificación electrónica por medio de formularios web). Para la notificación de reacciones adversas (RAM) relativas a cualquier medicamento biológico, incluidos los biosimilares, es de vital importancia identificar claramente el medicamento de que se trata. Así, la legislación europea obliga a que toda notificación de una reacción adversa de un medicamento biológico vaya acompañada del nombre aprobado del medicamento y del número de lote.²² Por el mismo motivo, tal y como dispone la nueva legislación de la UE en materia de farmacovigilancia, *los Estados miembros garantizarán, mediante métodos de recogida de información, y, en su caso, seguimiento de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, la adopción de todas las medidas oportunas para identificar cualquier medicamento biológico prescrito, dispensado o vendido en su territorio objeto de una notificación de sospechas de reacciones adversas, teniendo debidamente en cuenta el nombre del medicamento, de conformidad con el artículo 1, apartado 20, y el número de lote*.²³

La nueva legislación de la UE en materia de farmacovigilancia, incorpora asimismo un nuevo enfoque que consiste en publicar una lista de medicamentos sujetos a un control adicional durante un periodo de tiempo determinado. La EMA y los Estados Miembros trabajarán conjuntamente en esta lista, y durante 2012 se han tomado otras medidas en esta dirección. Los medicamentos sujetos a control adicional deben ir identificados como tales por medio de un símbolo de color negro, y se añadirá una declaración explicativa al resumen de características del producto y al prospecto del producto. La Comisión Europea ha adoptado otras medidas de implantación de la nueva legislación de farmacovigilancia, y a lo largo de 2012 la EMA ha desarrollado y adoptado un conjunto completo de directrices sobre Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (GVP).

Como resultado, la implantación de la nueva legislación de la UE ha reforzado la farmacovigilancia de todos los medicamentos y se ha incrementado la transparencia, comunicación y confianza.

²² En el apartado VI se presenta un mapa de proceso empresarial relativo al seguimiento obligatorio de información para identificación de medicamentos biológicos bajo sospecha. Apéndice 1 de la Directriz sobre Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (GVP)

Módulo VI: Gestión y notificación de reacciones adversas de medicamentos

²³ Directriz 2001/83/CE, enmendada; Artículo 102, párrafo 1, punto (e)

4. CONSECUENCIAS ECONÓMICAS

Los medicamentos biológicos son una parte indispensable del arsenal médico actual para el tratamiento de diversas enfermedades graves y debilitantes. Por lo general, los medicamentos biológicos son más caros que los medicamentos de molécula pequeña, y gestionar su uso supone todo un reto para los distintos organismos pagadores. Al igual que los medicamentos de referencia originales, los medicamentos biosimilares suelen ser más difíciles y costosos de desarrollar que los medicamentos genéricos de molécula pequeña.

Las implicaciones presupuestarias de los medicamentos biológicos han ido aumentando con el paso de los años, y gestionar correctamente su uso es un objetivo cada vez de mayor importancia para los organismos pagadores. Los medicamentos biosimilares pueden ofrecer una alternativa más barata a los medicamentos biológicos existentes que hayan perdido sus derechos de exclusividad (por ejemplo, patentes, protección de datos, etc.) y favorecer la competencia. Como resultado, la disponibilidad de los medicamentos biosimilares podrían mejorar el acceso de un mayor número de pacientes a los medicamentos biológicos, y podrían contribuir a la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios. Así, su disponibilidad ofrece ventajas económicas potenciales para los sistemas sanitarios, mientras se aborda la cuestión de las nuevas alternativas de tratamiento que plantean los avances realizados en el campo de la medicina.

Una vez aprobados y autorizados para su venta, los medicamentos biosimilares introducen un elemento importante para la actual competencia de precios en el mercado de la UE. Debe reconocerse, en todo caso, que la diferencia de precios (al menos en el momento de publicación del presente documento informativo de consenso), entre los medicamentos biosimilares y sus correspondientes medicamentos de referencia no ha sido tan sustancial como la experimentada en el mercado clásico de los medicamentos genéricos de molécula pequeña. Aún está por ver cómo evolucionará el mercado en el futuro; sin embargo, es de prever que en los próximos años acaben aprobándose en Europa diversas clases de medicamentos biosimilares.

En casi todos los mercados de la UE se han lanzado medicamentos biosimilares autorizados por la UE que ahora ofrecen nuevas opciones de tratamiento tanto a médicos como a pacientes. Como resultado, la incorporación de medicamentos biosimilares se ha traducido en una mayor competencia de mercado. De hecho, los datos de mercado desde mediados de 2011 apuntan a que todos los medicamentos biosimilares han experimentado un crecimiento en términos de ventas y, al mismo tiempo, han reducido el coste de tratar a los pacientes con dichos medicamentos. El crecimiento de las ventas varía según los mercados de la UE y las clases de producto, lo que indica que la dinámica de mercado no es la misma para las distintas clases de productos.²⁴ En términos generales, los medicamentos biosimilares están empezando a proporcionar los beneficios esperados, ofreciendo a médicos y pacientes otras opciones de tratamiento y haciendo posible que los pagadores puedan permitirse una gama más amplia de herramientas para gestionar mejor el gasto sanitario.²⁵

²⁴ Los datos se han obtenido de un estudio encargado por la Comisión Europea al grupo del proyecto de Acceso al Mercado e Incorporación de Productos Biosimilares. El estudio fue presentado por el grupo del proyecto en Copenhague el 18 de abril de 2012 y se titula "Biosimilar Accessible Market: Size and Biosimilar Penetration" (El mercado accesible a los biosimilares: Tamaño y penetración de los biosimilares)

²⁵ Informe EMINet 2011

Según un estudio realizado a mediados de 2011 por la firma IMS²⁶, los medicamentos biosimilares representaban un segmento relativamente reducido del mercado farmacéutico de la UE, si bien están experimentando un fuerte crecimiento anual. Es importante recordar en todo caso que estos datos de mercado no siempre dan una idea completa de la situación. El motivo es que, además de los medicamentos biosimilares, de sus productos de referencia y de los denominados²⁷ productos "no de referencia"²⁸, en ocasiones suele existir otra clase adicional de productos que tomar en consideración. Esta clase incluiría los medicamentos biológicos de acción prolongada protegidos por patentes que tratan la misma enfermedad que los productos de acción corta. Estos medicamentos de acción prolongada también constituyen una alternativa potencial a los medicamentos biosimilares y a sus medicamentos de referencia para el tratamiento de enfermedades similares. Se espera con toda seguridad que, una vez que estos medicamentos vean expirar sus derechos de exclusividad, también ellos deberán hacer frente a la competencia directa de los biosimilares.

Es importante recordar que la incorporación al mercado de los biosimilares ha sido posible a pesar del hecho de que la sustitución entre el producto biosimilar y su medicamento de referencia no se practica al nivel de farmacia. La decisión de sustituir o no un medicamento biológico no está dentro de las competencias de la EMA/CHMP, sino que es responsabilidad de las autoridades competentes de cada Estado miembro de la UE.²⁹ Desde octubre de 2011, en Alemania, en virtud del marco de sustitución "aut idem" (sustitución por equivalentes idénticos), los farmacéuticos pueden sustituir entre sí productos fabricados biotecnológicamente que (a) se hayan aprobado por referencia a un mismo producto de referencia y que (b) hayan sido fabricados por el mismo fabricante y proceso de fabricación. La única diferencia entre dichos productos sustituibles sería su nombre comercial.³⁰ En el momento de publicación del presente estudio informativo de consenso, ningún país ha autorizado expresamente la sustitución de productos biológicos de distintos fabricantes, y algunos Estados miembros de la UE han implantado disposiciones legales, normativas y políticas con el fin de prevenir esta práctica.

La experiencia general hasta la fecha sugiere, por tanto, que las condiciones más importantes para la incorporación al mercado de los medicamentos biosimilares son propiciadas por factores relativos al mercado comercial. Las diferencias en los distintos Estados miembros de la UE en cuanto a sistemas nacionales de salud, estructuras y procesos afectan por tanto a la adquisición de mercado de dichos medicamentos. Estas diferencias pueden incluir todas o algunas de las siguientes:

- Percepción de los medicamentos biosimilares por parte de la comunidad médica
- Aceptación de los medicamentos biosimilares por parte de los pacientes

²⁶ Enlace al [estudio completo de IMS](#)

²⁷ Definición de "producto de referencia" de IMS: Producto original que, teniendo al inicio de su carrera comercial exclusividad en el mercado; la exclusividad ha expirado y ahora el producto se convierte en referencia (para la solicitud de un producto biosimilar).

²⁸ Definición de "producto no de referencia" de IMS: Producto original que, teniendo al inicio de su carrera comercial exclusividad en el mercado; la exclusividad ya ha expirado pero el producto nunca ha sido referencia o puede haber sido referencia pero el biosimilar no se ha lanzado.

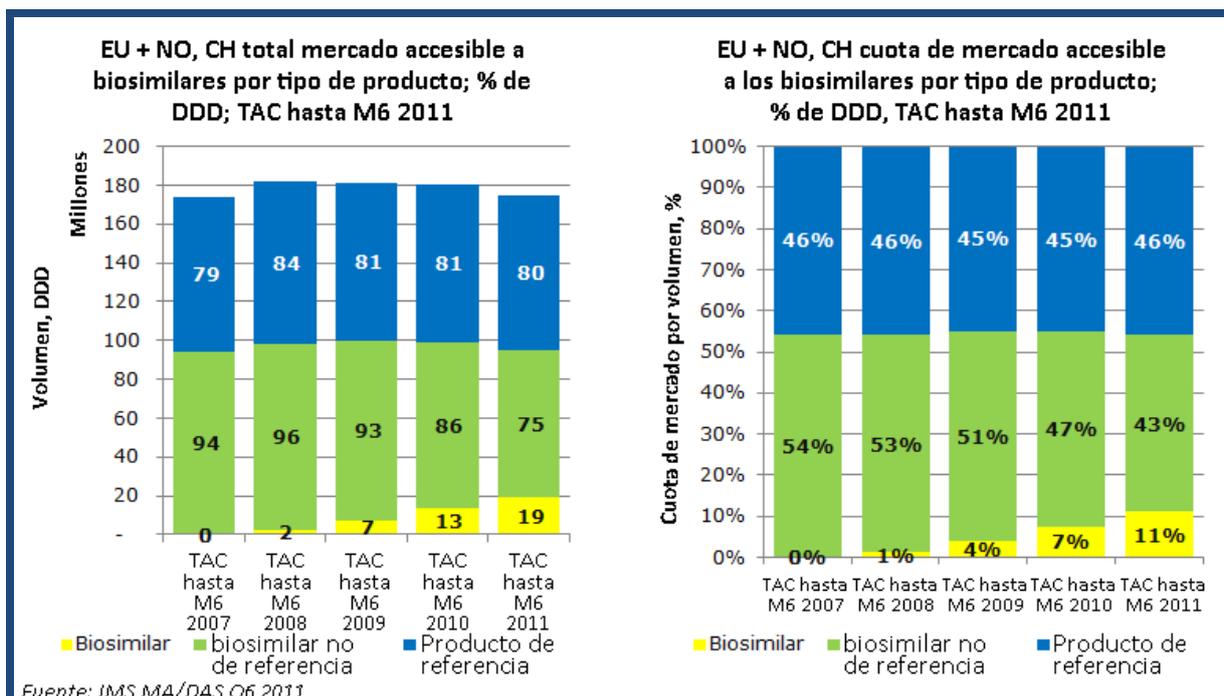
²⁹ Véase la página 33/33 EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications_EMA/940451/2011, March 2013

³⁰ Apartado 129, subapartado 1 del Volumen Quinto del Código Civil Alemán (SGB V) relativo al marco de consenso entre la Asociación Nacional de Fondos Públicos para Seguros de Salud y la Asociación Alemana de Farmacéuticos sobre el suministro de medicamentos en su versión de 1 de febrero de 2011, basada en el apartado 129, subapartado 2 del SGB V.

- Normativa local sobre fijación de precios y reembolso
- Políticas y condiciones de suministro

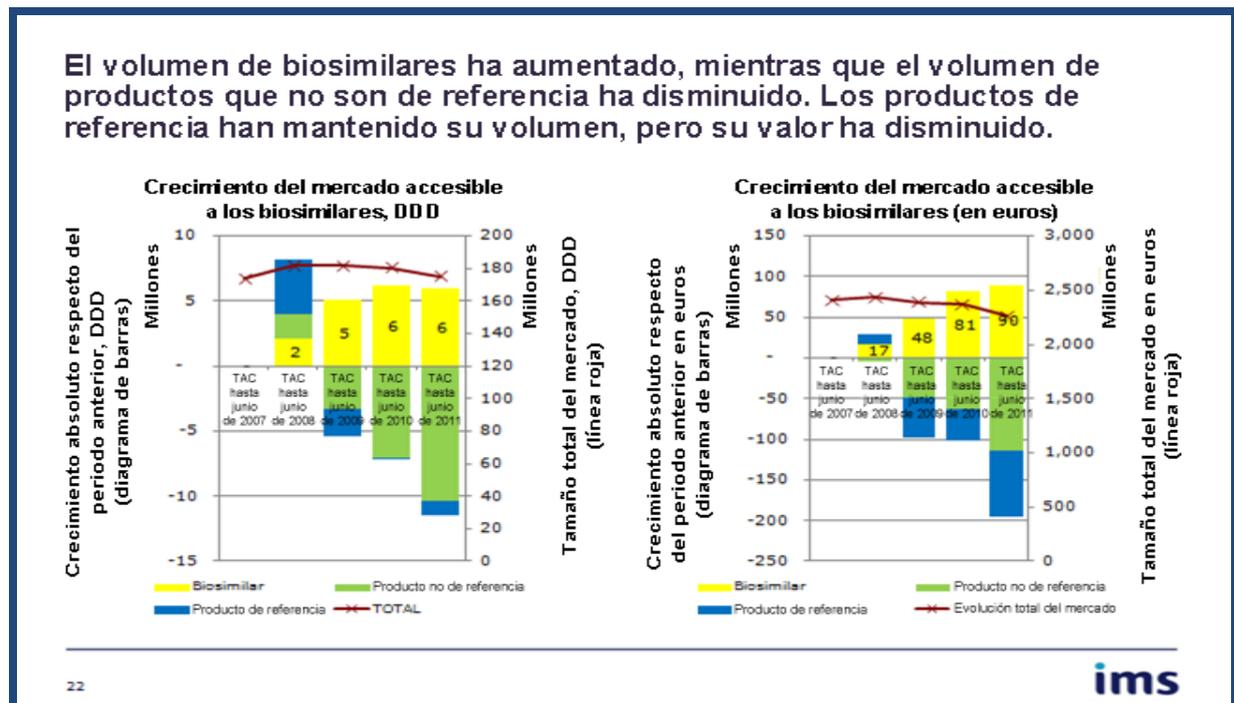
Por lo tanto, es fundamental que los médicos y los pacientes compartan un profundo conocimiento de los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares, y que manifiesten confianza en el uso de cualquiera de las terapias o tratamientos. Esto puede lograrse con un marco normativo sólido y una gestión de riesgos eficaz, con transparencia en lo que se refiere a los medicamentos biológicos y con una formación continua en materia de medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares.

Figura 1: Los biosimilares muestran un crecimiento estable, con un 11 % del total de ventas de productos biológicos en la UE



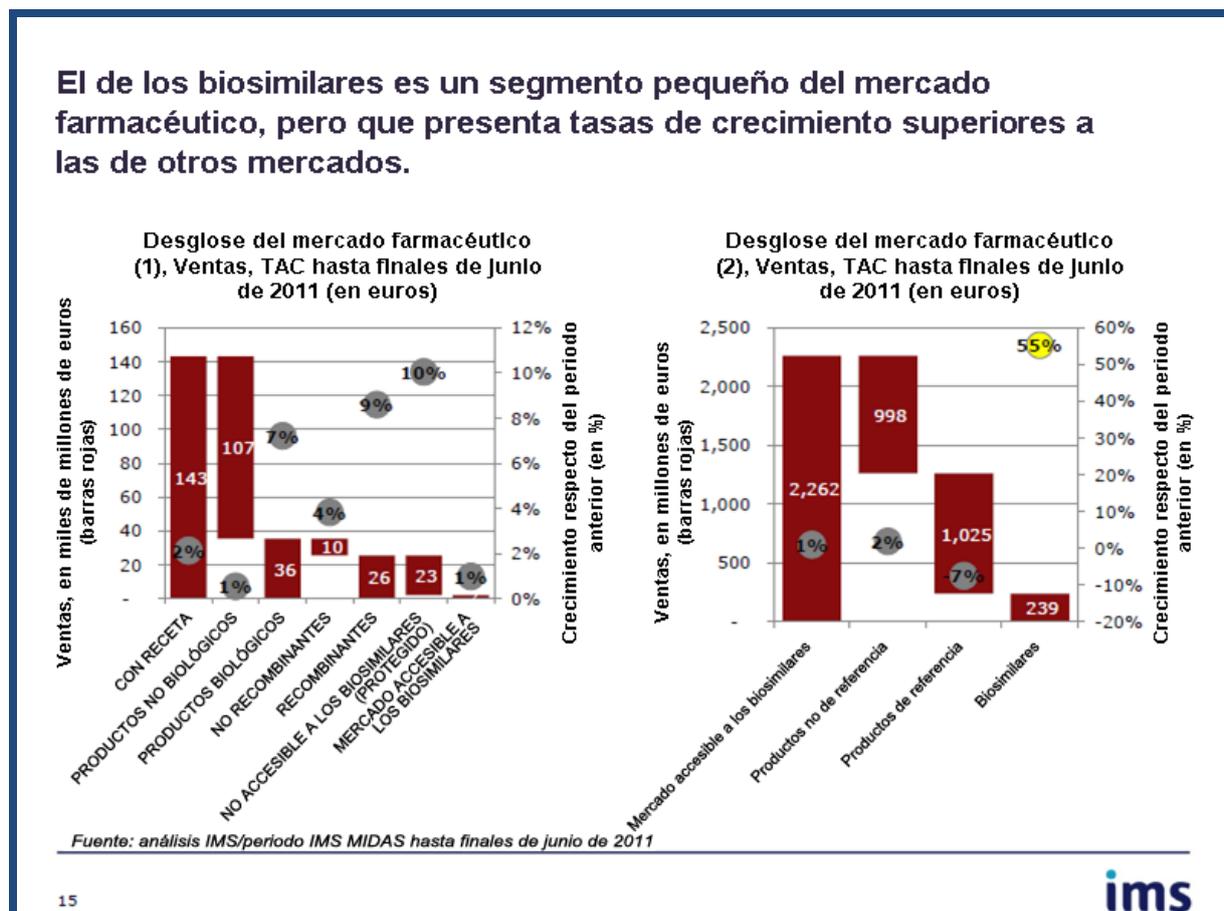
- Los datos del informe de IMS se refieren al periodo que finaliza en el segundo trimestre de 2011, e incluyen las ventas de todos los países de la UE, según datos de IMS, junto a las de Noruega y Suiza.
- Los datos de mercado del informe muestran el total de ventas de la UE para las 3 clases de productos biosimilares disponibles en la UE: HGF (factor de crecimiento humano), EPO (eritropoyetina de acción corta) y GCSF (GCSF diario). La EPO de larga duración y el GCSF de larga duración no están incluidos en el análisis de mercado, ya que estos medicamentos están aún protegidos por sus patentes y certificados complementarios de protección.
- La DDD, o dosis diaria definida, es una definición de la Organización Mundial de la Salud que presupone dosis diarias de mantenimiento para determinados fármacos cuando se utilizan en adultos y para su indicación principal.
- Los datos sobre consumo de fármacos presentados en DDD proporcionan una estimación resumida de su consumo, pero no ofrecen una idea exacta de su uso real.
- Todas las cifras se refieren al periodo de 12 meses comprendido entre julio de 2010 y junio de 2011 (total anual circulante o TAC del segundo trimestre de 2012).
- En este periodo de 12 meses, los productos biosimilares alcanzaron la cifra de 19 millones de DDD, de un total estimado de 175 millones de DDD del mercado, lo que supone aproximadamente un 11 % por volumen total de pacientes.

Figura 2: Los biosimilares han incrementado la competencia del mercado y han contribuido a contener los costes sanitarios



- Los datos de IMS demuestran que, a medida que ha ido aumentando el número de productos biosimilares comercializados en Europa, el tamaño total del mercado ha disminuido.
- El gráfico de la izquierda señala que, desde su introducción, los productos biosimilares han experimentado un crecimiento estable. Al mismo tiempo, se ha observado una disminución cada vez mayor en el consumo por DDD de productos biológicos originales de acción corta, con independencia de que estén sujetos o no a la competencia directa de productos biosimilares.
- El gráfico de la derecha muestra una reducción gradual en el valor de mercado (ventas) a medida que los productos biosimilares van ganando terreno a los productos biológicos originales de acción corta, con independencia de que estén sujetos o no a la competencia directa de productos biosimilares.
- Debemos recordar en todo caso que, aparte de la incorporación de los productos biosimilares, es posible que existan otros factores que hayan contribuido al decrecimiento del mercado en general, incluida la preocupación por la seguridad de uso de EPO en pacientes con cáncer o la tendencia a utilizar productos de acción más prolongada.

Figura 3: En este momento los biosimilares representan una porción pequeña (si bien en rápido crecimiento) del mercado farmacéutico de la EU



- Estos datos de IMS muestran las ventas farmacéuticas con receta de la UE para el periodo de 12 meses que finaliza en el segundo trimestre de 2011 (gráfico de la izquierda) y el total de ventas del mercado accesible a los biosimilares para el mismo periodo (gráfico de la derecha).
- Los medicamentos biológicos recombinantes concentran un 18 por ciento del total de ventas farmacéuticas de la UE.
- La mayoría de estas ventas se refieren a medicamentos biológicos que aún no cuentan con la competencia de productos biosimilares (como es el caso de los tratamientos con anticuerpos monoclonales) y que actualmente están protegidos por patentes y certificados complementarios de protección.
- Las ventas para el segmento de mercado de medicamentos biológicos recombinantes accesible a los productos biosimilares correspondientes al periodo de 12 meses que finaliza en el segundo trimestre de 2012 ascendieron a 2.300 millones de euros, lo que representa aproximadamente un 8 % del total del mercado de productos biológicos recombinantes.
- El "mercado accesible" se define como el mercado de los medicamentos originales que han servido de referencia para la solicitud de biosimilares y de los

medicamentos originales que han perdido su exclusividad en el mercado pero que aún no se han utilizado como referencia.

- En el periodo anual comprendido hasta junio de 2011, los productos biosimilares representaron un ~10 % del "mercado accesible", con un valor de ventas aproximado de 240 millones de euros, de un total de 2.300 millones de euros. Esto representaba un incremento del 55 % respecto del periodo anterior.

Preguntas y respuestas para PACIENTES

El apartado Preguntas y respuestas se refiere únicamente a medicamentos derivados de métodos biotecnológicos sujetos a evaluación centralizada de la EMA y autorizados por la Comisión Europea.

Introducción: preguntas identificadas desde el punto de vista de los pacientes

El conocimiento de los productos biológicos y biosimilares por parte de los pacientes varía en gran medida, siendo desde muy escaso hasta muy sofisticado. Las preguntas incluidas en este documento incluyen incluso cuestiones muy básicas que podrían parecer obvias al lector experto, pero que constituyen preocupaciones reales basadas en la información obtenida del EPF Policy Advisory Group (Grupo Asesor sobre Políticas de la EPF).³¹

La relación entre los pacientes y los profesionales sanitarios resulta decisiva para garantizar la toma de decisiones óptimas en cuanto a tratamientos/atención sanitaria y obtener los mejores resultados para cada paciente. Por lo general, los pacientes no suelen recibir de los profesionales sanitarios suficiente información que puedan entender, mientras que muchos profesionales sanitarios sobrestiman la cantidad y la calidad de la información que proporcionan. Es fundamental que se discutan en profundidad todas las opciones terapéuticas disponibles y que los profesionales sanitarios se aseguren de que los pacientes entienden las opciones, y de sus riesgos y beneficios relacionados. Las decisiones en cuanto a prescripción deben basarse en el mutuo acuerdo (*concordancia*).³²

Los pacientes tienden a formular preguntas directamente relacionadas con su propia situación y utilizando sus propias palabras, lo que no siempre refleja los términos y el lenguaje médico.

El objetivo del apartado de Preguntas y Respuestas para Pacientes, consiste en responder a preguntas básicas de un modo sencillo y fácil de entender. Así, el lector podrá leer y comprender el estudio principal si desea obtener información más detallada. En el documento central se incluyen asimismo otras fuentes de información comprensibles y de calidad, incluidas las producidas por la EMA.³³

³¹ El EPF Policy Advisory Group (PAG) (Grupo Asesor sobre Políticas) de la EPF es un grupo formado por 14 representantes de distintas organizaciones miembros de la EPF (desde diciembre de 2012). Las preguntas incluidas en este documento han sido validadas por el PAG. Los borradores de respuestas han sido revisadas por un panel de 6 representantes de los pacientes en función del interés que parecen suscitar.

³² "Concordancia" es un término que describe la relación existente entre el paciente y el médico que le receta un medicamento, así como el grado en que dicha decisión de prescripción está basada en un acuerdo mutuo. La concordancia significa que la convicción y las preferencias tanto del médico como del paciente se han tenido en cuenta, pero que el punto de vista del paciente tiene prioridad. (Fuentes: Home, R: Compliance, adherence and concordance: implications for asthma treatment. Chest, 2006;130:65-72; Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R&D, December 2005.)

³³ Parte de las expresiones utilizadas en algunas de estas preguntas se han "reciclado" del documento de preguntas y respuestas de la EMA sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares)(EMA/83780572011) de 27 de septiembre de 2012. Cuando sea este el caso, se citará el documento de la EMA como referencia y el texto aparecerá en cursiva.

Conceptos básicos:

1. ¿Qué es un medicamento biológico?

"Un medicamento biológico es aquel que contiene uno o más principios activos producidos o derivados de un origen biológico. Algunos de ellos podrían estar ya presentes de forma natural en el cuerpo humano. Algunos ejemplos incluyen proteínas como la insulina, la hormona del crecimiento y la eritropoyetina"³⁴ (hormona que interviene en la producción de los glóbulos rojos).

2. ¿Cómo se fabrican los medicamentos biológicos?

Los medicamentos "convencionales" suelen fabricarse por medio de un proceso conocido como síntesis química, mientras que la mayoría de medicamentos biológicos se fabrican a partir de organismos vivos (por ejemplo, de células modificadas genéticamente). A estas células se les incorpora un gen (obtenido de un banco de material genético o de un fabricante de genes artificiales) que les permite producir una determinada proteína. La producción de medicamentos biológicos conlleva procesos como la fermentación o la purificación. Cada fabricante dispone de sus propias líneas celulares y desarrolla sus propios procesos de fabricación.

3. ¿En qué se diferencian los medicamentos biológicos de los medicamentos "convencionales"?

Como todos los medicamentos, los biológicos funcionan de forma conjunta con el cuerpo para producir un resultado terapéutico, pero los mecanismos que utilizan para ello pueden variar de un producto a otro y en función de la enfermedad que vaya a tratarse.

Los principios activos de los medicamentos biológicos son más grandes y más complejos que los de los medicamentos no biológicos. Solo los organismos vivos son capaces de reproducir tal grado de complejidad. Su complejidad, y la forma en que se producen, pueden dar lugar a un cierto grado de variabilidad en moléculas de un mismo principio activo, especialmente en lotes distintos de medicamento.³⁵ En los medicamentos biológicos, esta variabilidad es natural. Para obtener información más detallada, véase la pregunta 4 y el apartado 2.3 del documento informativo de consenso.

4. ¿Qué son los (medicamentos) biosimilares?

Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que se ha desarrollado con intención de ser similar a un medicamento biológico ya existente (el "medicamento de referencia"). Biosimilar no equivale a genérico. Los genéricos tienen estructuras químicas más simples y se consideran idénticos a sus medicamentos de referencia.

"El principio activo de un biosimilar y de su medicamento de referencia es, en esencia, la misma sustancia biológica, si bien pueden existir ligeras diferencias derivadas de su naturaleza compleja y de sus métodos de producción. Al igual que el medicamento de referencia, el biosimilar está sujeto a cierto grado de variabilidad natural. Cuando son

³⁴ Véase la pregunta: What is a biological medicine? (¿Qué es un medicamento biológico?) en EMA/837805/2011-27/9/2012_Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares)_septiembre de 2012

³⁵ Véase la pregunta: What is a biological medicine? (¿Qué es un medicamento biológico?) en EMA/837805/2011-27/9/2012_Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares)_septiembre de 2012

aprobados, es porque ha podido demostrarse que esta variabilidad y cualesquiera diferencias entre el producto biosimilar y su medicamento de referencia no afectan a su seguridad o efectividad”.

“Los biosimilares suelen autorizarse varios años más tarde que el correspondiente medicamento de referencia. El motivo es que el producto de referencia goza de un periodo de exclusividad durante el cual no pueden autorizarse productos biosimilares”.³⁶

5. ¿Qué significa “similar”?

Ninguna línea celular desarrollada de forma independiente puede considerarse idéntica a otra. Este es el motivo por el que los medicamentos derivados de métodos biológicos no pueden copiarse totalmente. En reconocimiento de lo anterior, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha adoptado el término “biosimilar”.

Un medicamento biosimilar se desarrolla con la intención de ser muy similar a su medicamento de referencia en términos de calidad, seguridad y eficacia. “El principio activo de un medicamento biosimilar y el de su medicamento de referencia son, en esencia, la misma sustancia biológica, si bien pueden existir entre ellos ligeras diferencias derivadas de su naturaleza compleja y de sus métodos de producción”.³⁷

“A un producto biosimilar y a su correspondiente medicamento de referencia se les presupone el mismo perfil de eficacia y seguridad, y son generalmente utilizados como tratamiento en las mismas condiciones”.³⁸

6. ¿Los biosimilares son medicamentos genéricos?

No, los medicamentos biosimilares no son medicamentos genéricos. “Un medicamento genérico es un medicamento desarrollado con el fin de ser igual a otro medicamento de referencia de molécula pequeña” (química). “Los medicamentos genéricos poseen estructuras químicas más simples.”⁴⁰ (Véase también la pregunta 5)

7. ¿Qué es un producto de referencia (medicamento de marca)?

El producto de referencia es un medicamento que ha obtenido una autorización de comercialización de un Estado Miembro o de la Comisión Europea. Dicha autorización de comercialización se concede en virtud de los datos clínicos, preclínicos y de calidad presentados, que se obtienen a partir de estudios de laboratorio y ensayos clínicos. La

³⁶ Véase la pregunta: What is a biosimilar medicine? (¿Qué es un medicamento biosimilar?) en EMA/837805/2011-27/9/2012_Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares)_septiembre de 2012

³⁷ Véase la pregunta: What is a biological medicine? (¿Qué es un medicamento biológico?) en EMA/837805/2011-27/9/2012_Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares)_septiembre de 2012

³⁸ Véase la página 5/33 EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications_EMA/940451/2011_March 2013

³⁹ La definición legal de medicamento genérico puede encontrarse en el Artículo 10(2)(b) de la Directiva 2001/83/CE, enmendada. También podrá encontrar una definición simplificada en el documento de preguntas y respuestas de la EMA sobre medicamentos genéricos de 17 de marzo de 2011-EMA/393905/2006 Rev. 1, así como en el glosario de este documento informativo de consenso.

⁴⁰ Véase la pregunta: What is a generic medicine? (¿Qué es un medicamento genérico?) en el apartado de preguntas y respuestas sobre medicamentos genéricos elaborado por la Agencia Europea de Medicamentos_EMA/393905/2006 Rev1_marzo de 2011.

solicitud de autorización de comercialización de un producto biosimilar hace referencia a los datos presentados para el producto de referencia.⁴¹

8. ¿Son los biosimilares "medicamentos personalizados"?

No. Un "medicamento personalizado" es un enfoque de tratamiento específico que utiliza modernas herramientas de diagnóstico para ofrecer una atención sanitaria a medida, y más próxima a las necesidades de cada paciente. Clasificando a los pacientes en subgrupos de respuesta basados en determinadas características (por ejemplo, en una mutación genética), se intenta predecir qué probabilidades tienen estos de beneficiarse de un determinado tratamiento. La "medicina personalizada" también suele denominarse "medicina estratificada", "terapias específicas dirigidas a objetivos específicos" o "cuidados personalizados".

9. ¿Tienen algo que ver los biosimilares con las "importaciones paralelas"?

No, no especialmente. La importación paralela, también llamada distribución en paralelo o comercio en paralelo, es una forma de comercio legal en la Unión Europea por la cual cualquier producto farmacéutico que esté autorizado para comercialización en un Estado Miembro y que se distribuya en él podrá en lo sucesivo distribuirse a otro Estado Miembro en el que dicho producto también disponga de autorización de comercialización. Las importaciones paralelas son frecuentes, por ejemplo, en los casos en que existan diferencias de precio significativas entre distintos Estados Miembros.

Calidad y seguridad

10. ¿Es el proceso de aprobación distinto al de los medicamentos genéricos? ¿Quién autoriza los medicamentos biosimilares para su uso en la UE?

La vía legal y regulación para la autorización de los medicamentos biosimilares es distinta a la de los medicamentos genéricos. Desde 1995, todos los medicamentos derivados de métodos biotecnológicos deben ser evaluados de forma centralizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En caso de adoptarse una opinión afirmativa por parte del comité científico, la Comisión Europea procede a la decisión formal de comercialización. Desde 2003 existe una vía legal y regulatoria específica para el desarrollo y la aprobación de medicamentos biosimilares. Los principios generales de desarrollo farmacológico y la revisión por parte de las autoridades europeas se aplican en la misma manera tanto a los medicamentos biosimilares como a los medicamentos biológicos de referencia.

11. ¿Hay alguna diferencia entre el producto biosimilar y el producto de referencia en cuanto a seguridad?

No, a un medicamento biosimilar aprobado y a su medicamento de referencia se les presupone el mismo perfil de seguridad y eficacia.

La legislación de la UE define los estudios que deben llevarse a cabo para que un medicamento biosimilar demuestre su similitud en cuanto a calidad, seguridad y eficacia

⁴¹ Véase la página 8/33 EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications_EMA/940451/2011, March 2013

(efecto terapéutico) respecto de su medicamento de referencia, y para demostrar que no existen diferencias clínicas significativas con este último.

Según la información publicada en el sitio web de la EMA, no se han identificado problemas específicos de seguridad de los productos aprobados y sus correspondientes medicamentos biosimilares comercializados en el momento de publicación del presente documento informativo de consenso.

12. ¿Es seguro cambiar de un medicamento de referencia a un medicamento biosimilar (y viceversa)?

Existen relativamente pocos datos publicados disponibles sobre el número de pacientes que han cambiado productos biofarmacéuticos en la práctica clínica. "Para preguntas relacionadas con el cambio de medicamentos biológicos, los pacientes deben consultar a su médico y farmacéutico"⁴².

13. ¿Presentan los medicamentos biosimilares una mayor probabilidad de ocasionar más reacciones adversas que los medicamentos de referencia?

No; una vez aprobado, a un medicamento biosimilar y a su medicamento de referencia se les presupone el mismo perfil de seguridad y eficacia, lo que implica un mismo nivel de reacciones adversas.

Los medicamentos biológicos, en general, presentan cierto potencial de ser reconocidos por el cuerpo como "sustancias extrañas" y pueden ocasionar reacciones inmunes no deseadas. Estas reacciones se denominan colectivamente inmunogenicidad, y se deben a su composición y a su gran tamaño molecular en comparación con los medicamentos químicos.⁴³ Sin embargo, no existen evidencias ni fundamentos científicos que sugieran que los medicamentos biosimilares puedan ocasionar más reacciones inmunes que sus correspondientes medicamentos de referencia (véanse también las preguntas 10 y 11).

14. ¿Qué debo hacer si sospecho que sufro una reacción adversa a un medicamento?

Es importante que los pacientes notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa; esto contribuye a la evaluación continua de la calidad y seguridad de los medicamentos. En ocasiones, las reacciones adversas a medicamentos (o "efectos secundarios") pueden manifestarse mucho tiempo después de que una persona haya tomado un medicamento, o incluso después de haber interrumpido su uso.

En primera instancia, si sospecha que sufre una reacción adversa a cualquier medicamento, o si cree que el medicamento no está surtiendo efecto alguno, deberá consultar al médico que le ha prescrito el medicamento o a su farmacéutico.

⁴² Véase la pregunta: Can a biosimilar medicine and its reference medicine be used interchangeably? (¿Pueden un medicamento biosimilar y su medicamento de referencia utilizarse indistintamente?) en EMA/837805/2011_Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares)_septiembre de 2012

⁴³ Las vacunas explotan especialmente su potencial inmunogénico provocando una respuesta inmune que reconoce y "combate" la sustancia "invasora". Sin embargo, para algunos medicamentos basados en proteínas, la estimulación de una respuesta inmune se considera un efecto no deseado. La mayoría de las respuestas inmunes que se producen son leves y no tienen efectos negativos para el paciente pero, en casos muy aislados, las reacciones inmunes no deseadas pueden ser graves. Por eso es tan importante que exista un control del impacto del medicamento en el paciente, tanto por parte del propio paciente como de su médico o profesional sanitario.

Para notificar cualquier sospecha de reacción adversa, su profesional sanitario deberá identificar correctamente el medicamento, y hacer constar el nombre comercial ("marca") del medicamento prescrito en su historia clínica. Por el mismo motivo, usted, como paciente, deberá asegurarse de que se le haya proporcionado información sobre el nombre comercial, la denominación común internacional (DCI) del medicamento, el nombre del fabricante y el número de lote del medicamento prescrito.

En el marco de la nueva legislación de la UE en materia de farmacovigilancia, los propios pacientes también pueden notificar sus sospechas de efectos secundarios directamente a las autoridades nacionales.⁴⁵ Esto no pretende sustituir al contacto con un profesional sanitario, pero es de gran valor para la recopilación de datos sobre reacciones adversas. Para obtener información sobre los datos de seguridad de medicamentos recopilados por la Agencia Europea de Medicamentos, visite www.adrreports.eu (este sitio web no está previsto para la notificación de reacciones adversas).

15. ¿Existe alguna diferencia de calidad y eficacia entre los medicamentos biosimilares y sus medicamentos de referencia?

No, a un medicamento biosimilar y a su medicamento de referencia se les presupone el mismo perfil de seguridad y eficacia.⁴⁶ Los medicamentos biosimilares se fabrican siguiendo los mismos estándares que otros medicamentos biológicos. Antes de que la Comisión Europea tome la decisión de autorizar un medicamento biosimilar para su comercialización en la UE, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a través de su Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), se encarga de evaluar si el nuevo producto biosimilar tiene un perfil de eficacia (efecto terapéutico), calidad y seguridad que su medicamento de referencia.

Entre los estudios que deben llevarse a cabo para un nuevo medicamento biosimilar se incluyen estudios comparativos de diversos aspectos del medicamento biosimilar y de su medicamento de referencia, tales como estructura y actividad de sus moléculas. Se realizan estudios específicos para demostrar la comparabilidad de los productos. Existen también directrices científicas para determinar el alcance de los datos clínicos necesarios, y las decisiones se toman de manera individualizada. En el sitio web de la EMA hay disponible la información detallada sobre todos los medicamentos biosimilares aprobados por la UE.

16. ¿Existen pruebas de que un medicamento biosimilar es al menos igual de efectivo que su correspondiente medicamento de marca en el tratamiento de las mismas afecciones? ¿O esto simplemente se ha asumido debido a su alta similitud?

Los medicamentos biológicos suelen estar autorizados para tratar más de una condición (indicación). Sin embargo, el mecanismo de acción puede ser el mismo. Por lo tanto, es posible que esté científicamente justificado que un medicamento biosimilar pueda utilizarse en otras condiciones. La decisión de ampliar o no los datos de eficacia y

⁴⁴ Las denominaciones comunes internacionales (DCI) permiten identificar los principios activos o ingredientes farmacéuticos activos. Cada DCI es un nombre único que está reconocido mundialmente y es de propiedad pública. La denominación común se denomina también nombre (o denominación) genérico. (Fuente: Directrices de la OMS sobre DCI, www.who.int)

⁴⁵ Puede encontrar más información en el [documento de directrices de la EPF para organizaciones de pacientes sobre la nueva legislación de la UE](#)

⁴⁶ Véase la página 5/33 EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications EMA/940451/2011_March 2013

seguridad de una condición para la que el medicamento biosimilar se haya probado clínicamente a otras enfermedades para las que esté indicado el producto de referencia se conoce con el nombre de "extrapolación". La decisión de si son necesarios nuevos estudios clínicos comparativos se toma de manera individualizada (en función de cada caso) en el seno del comité científico (CHMP) de la EMA. El comité toma siempre sus decisiones basándose en una revisión exhaustiva de la evidencia científica.

La base científica de esta extrapolación de indicaciones reside en que el producto biosimilar presente el mismo modo de acción que su producto de referencia; en la demostración de que el producto biosimilar y el producto de referencia son comparables en términos biológicos y de calidad; y en que existan evidencias concluyentes de un mismo perfil de seguridad y eficacia en al menos una indicación del medicamento de referencia. Un medicamento biosimilar autorizado debe utilizarse en la misma dosis que el medicamento de referencia para tratar las mismas condiciones.

17. ¿Cómo se controla el producto biosimilar tras la autorización?

Como sucede con el resto de medicamentos, controlar la respuesta y la notificación de los pacientes ante cualquier sospecha de reacción adversa (efecto negativo no deseado) es importante para garantizar la seguridad y la eficacia del tratamiento.

Los medicamentos biosimilares, como todos los medicamentos biológicos, deben someterse a un control continuo de acontecimientos adversos tras su autorización. El control de reacciones adversas forma parte de la "farmacovigilancia" (el sistema implantado para controlar la seguridad y el balance riesgos-beneficio de los medicamentos autorizados). Todos los fabricantes están obligados a implantar un sistema que les permita controlar los efectos secundarios de sus medicamentos.

Los pacientes suelen reaccionar de manera individualizada, tanto en el caso de los medicamentos químicos como de los biológicos. Ellos mismos son, por lo general, quienes están en la mejor disposición de evaluar los efectos de un medicamento en su cuerpo y en su vida. El paciente debe ser capaz de estar totalmente implicado en la decisión de tomar cualquier medicamento biológico, previa discusión sobre todas las opciones de tratamiento con el médico que vaya a prescribirle el tratamiento. Es preciso que éste comprenda el medicamento y las posibles reacciones (negativas y positivas) que podría experimentar, y ser consciente de la importancia de tomarlo correctamente y de controlar atentamente su respuesta. Además, los pacientes deben sentirse cómodos con su profesional sanitario a la hora de plantear cualquier sospecha de efectos secundarios.

Para poder notificar las sospechas de reacciones adversas e identificar correctamente el medicamento, los pacientes que tomen cualquier medicamento biológico, incluidos los biosimilares, deberán disponer siempre de la información relativa al nombre comercial ("marca") y a la denominación común internacional (DCI) que es el nombre del principio activo, del nombre del fabricante y del número de lote del medicamento prescrito. El paciente podrá encontrar esta información en el prospecto informativo, o bien obtenerla de su farmacéutico o del médico que se la haya prescrito.

La nueva legislación de la UE en materia de farmacovigilancia obliga a todos los Estados miembros a permitir la notificación directa de las reacciones adversas por parte de los pacientes a la autoridad nacional competente. Como situación idónea, los pacientes deberían sentirse cómodos para discutir cualquier sospecha de reacciones adversas con su profesional sanitario, pero en ocasiones esta situación simplemente no se da.

La nueva legislación de la UE en materia de farmacovigilancia incorpora asimismo un nuevo enfoque que consiste en publicar una lista de medicamentos sujetos a un control adicional durante un periodo de tiempo determinado. La Agencia Europea de Medicamentos y los Estados miembros trabajarán conjuntamente en esta lista pública, y durante el año 2012 ya se han tomado otros pasos en este sentido. Se utilizará un símbolo de triángulo invertido de color negro para identificar a los medicamentos que están sujetos a control adicional. En adelante, se incorporará al prospecto del producto una declaración explicativa en la que se inste a los pacientes a notificar cualquier sospecha de efectos secundarios.

Para obtener información sobre los datos de seguridad de medicamentos recopilados por la Agencia Europea de Medicamentos, visite www.adrreports.eu (este sitio web no está previsto para la notificación de reacciones adversas).

18. ¿Tienen los biosimilares mayores probabilidades de ser objeto de contrabando/falsificación que el resto de medicamentos?

No. No existen pruebas que apunten a que los medicamentos biosimilares presenten una mayor probabilidad de ser objeto de contrabando o falsificación.

Uso de los biosimilares

19. ¿Por qué han aparecido los biosimilares?

Los medicamentos biológicos ofrecen opciones de tratamiento para enfermedades incapacitantes y que suponen un peligro para la vida, tales como el cáncer, las enfermedades infecciosas (como la hepatitis), los trastornos autoinmunes y las enfermedades neurodegenerativas y enfermedades raras. Sin embargo, el tratamiento con un medicamento biológico puede resultar muy costoso en relación con un medicamento químico "convencional".

Los medicamentos biosimilares hacen acto de presencia en el mercado una vez que los derechos de exclusividad (patentes, protección de datos, etc.) del medicamento de referencia han expirado. Pueden ofrecer una alternativa más económica a los medicamentos biológicos existentes y favorecer la competencia. Como resultado, la disponibilidad de biosimilares podría mejorar el acceso a los medicamentos biológicos para un mayor número de pacientes, y contribuir a la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios. Así, su disponibilidad ofrece ventajas económicas potenciales para los sistemas sanitarios a la vez que favorece el acceso de los pacientes a las nuevas opciones de tratamiento que han surgido de los avances en la ciencia médica.

20. ¿Tendré posibilidad de decidir si quiero que se me recete el medicamento de referencia o un medicamento biosimilar?

Es importante que mantenga una conversación en profundidad con su médico sobre todas las opciones terapéuticas disponibles, su seguridad, sus riesgos y beneficios, y las diferencias entre distintos medicamentos, antes de decidirse por un tratamiento u otro. Las políticas en materia de uso de medicamentos biológicos, incluida la sustitución, son responsabilidad de las autoridades de cada Estado miembro. Si tiene dudas sobre un medicamento que se le ha prescrito, debería tratarlas con su médico.

21. Si un medicamento de referencia fuese retirado del mercado, ¿se retiraría también su medicamento biosimilar?

Depende del motivo de retirada del medicamento de referencia. Todo medicamento aprobado para comercialización en la UE cuenta con su propia autorización de comercialización y se evalúa de forma independiente. Si un medicamento de referencia se retira por motivos de seguridad, esto podría tenerse en cuenta a la hora de evaluar el medicamento biosimilar. Cuando existan serias preocupaciones relativas a la seguridad del principio activo del medicamento de referencia, el nuevo Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA se encargará de evaluar si esto afecta a otros medicamentos con el mismo principio activo. Las autoridades reguladoras se encargan de investigar y de tomar las medidas apropiadas.

22. ¿Puedo tomar un medicamento biosimilar exactamente de la misma forma (es decir, con las comidas, etc.) que el medicamento de referencia? ¿Hay algo que deba saber sobre la conservación de los medicamentos biosimilares?

Todos los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares, pueden ser menos estables que los medicamentos químicos, por lo que precisan más precauciones en su producción, transporte y almacenamiento. En el momento de recetarle el medicamento, el médico deberá informarle de las cuestiones específicas que deberá tener en cuenta para dicho medicamento y que podrían ser importantes para garantizar su eficacia y su correcto uso.

La mayoría de los medicamentos biológicos deben administrarse mediante inyección o por infusión y, por lo tanto, salvo en el caso de aquellos que deben tomarse con las comidas (por ejemplo, las insulinas previstas para las horas de las comidas), la ingesta de alimentos no afecta a la seguridad ni a la eficacia del producto. En general, un medicamento biosimilar debe tomarse exactamente del mismo modo que el medicamento de referencia.

23. ¿Dónde puedo encontrar más información?

- [European Medicines Agency on biosimilar medicines \(Información de la Agencia Europea de Medicamentos sobre medicamentos biosimilares\)](#)
- [European Medicines Agency on medicines safety monitoring \(Información de la Agencia Europea de Medicamentos sobre el control de la seguridad de los medicamentos\)](#)
- [Guidance document for patient organisations on the EU pharmacovigilance legislation \(Documento de directrices para organizaciones de pacientes sobre la legislación de la UE en materia de farmacovigilancia\)](#)

Preguntas y respuestas para los profesionales MÉDICOS

1. ¿Cuál es su responsabilidad como médico en lo que se refiere a la prescripción de medicamentos biosimilares?

Como sucede con la prescripción de medicamentos en general, antes de recetar un medicamento biosimilar el médico responsable del tratamiento debe tomar en consideración la edad, el sexo, el estadio de la enfermedad, las comorbilidades, las medicaciones concomitantes y la historia clínica global del paciente. Asimismo, como médico, debe saber que un medicamento biosimilar es un medicamento similar a un medicamento biológico ya autorizado, llamado "medicamento de referencia". A un medicamento biosimilar aprobado y a su medicamento de referencia se les presupone el mismo perfil de seguridad y eficacia, si bien el producto biosimilar podría no estar necesariamente autorizado para todas las indicaciones para las que se ha aprobado el medicamento de referencia. Al igual que con el resto de medicamentos, los médicos deberán elegir cuidadosamente los biosimilares antes de prescribirlos.

2. ¿Cuáles fueron las medidas científicas adoptadas para demostrar la similitud de la seguridad y eficacia de un biosimilar con su medicamento de referencia antes de concederse la autorización de comercialización?

El objetivo de un programa de desarrollo de biosimilares reside en determinar la "biosimilaridad". Esto se lleva a cabo por medio de un "ejercicio de comparabilidad" por etapas como parte de un programa de desarrollo específico a medida en el que se tienen en cuenta la seguridad y la eficacia del medicamento de referencia. Este ejercicio se lleva a cabo en varias etapas. Etapa 1: comparabilidad de la calidad (comparabilidad físicoquímica y biológica). Etapa 2: comparabilidad no clínica (estudios no clínicos comparativos). Etapa 3: comparabilidad clínica (estudios clínicos comparativos). Cada solicitud de un producto biosimilar se evalúa de forma individualizada. En consecuencia, el ejercicio de comparabilidad se basa en una sólida comparación integral entre el producto biosimilar y el medicamento de referencia en términos de calidad, seguridad y eficacia. La comparabilidad entre el medicamento biosimilar y el de referencia es el principio básico del desarrollo de biosimilares.

3. Los medicamentos biosimilares, como cualquier otro medicamento biológico, son muy sensibles a los cambios durante los procesos de fabricación, transporte y almacenamiento. ¿De qué modo puede un médico asegurarse de que no se han producido pequeños cambios que hayan afectado a la calidad, eficacia y seguridad del medicamento biosimilar?

Los procesos de fabricación de medicamentos biológicos son muy sensibles, y es fundamental que se controlen de un modo preciso para obtener resultados coherentes y para garantizar la seguridad y eficacia del medicamento final.

La ley obliga a los fabricantes e importadores de medicamentos aprobados en la Unión Europea, incluidos los medicamentos biosimilares, a disponer de una Autorización de Fabricación e Importación (MIA) válida, y de un certificado de Normas de Correcta Fabricación (GMP) expedido por la autoridad competente de uno de los Estados miembros de la UE. La MIA y el certificado GMP se concederán solo si el centro de fabricación/importación cumple con las directrices de la UE sobre Normas de Correcta Fabricación (GMP), que también incluyen disposiciones específicas para los

medicamentos biológicos (Anexo 2, Volumen 4, EudraLex).

Para verificar el cumplimiento de las GMP, los fabricantes e importadores de la UE deben someterse a inspecciones regulares en materia de GMP por parte de las autoridades supervisoras. Las autoridades competentes de los Estados miembros se encargan también de inspeccionar a los fabricantes extracomunitarios que exportan sus productos a la UE. En el caso de los productos biofarmacéuticos, sujetos a evaluación centralizada y autorizados para su comercialización en toda la Unión Europea, la EMA se encarga de coordinar las inspecciones de GMP relativas a la evaluación científica del medicamento que luego llevan a cabo las autoridades competentes de los Estados miembros.

Los importadores, fabricantes y distribuidores mayoristas están obligados a cumplir con los estándares de Buenas Prácticas de Distribución (GDP). Según las directrices GDP, es preciso garantizar determinadas condiciones de almacenamiento y transporte (por ejemplo, refrigeración). Los distribuidores mayoristas están obligados por ley a poseer una autorización de distribuidor mayorista (WDA) expedida por una autoridad competente de uno de los Estados miembros. La distribución mayorista por parte de fabricantes, importadores y distribuidores está igualmente sujeta a la supervisión de las autoridades competentes de cada Estado Miembro.

4. ¿Dónde puedo encontrar información actualizada⁴⁷ sobre estudios de farmacocinética, seguridad, inmunogenicidad e intercambiabilidad de productos biofarmacéuticos y medicamentos biosimilares?

La EMA publica la información de cada uno de los medicamentos autorizados de forma centralizada en su sitio web: www.ema.europa.eu. Tras la aprobación, se publica en el sitio web un conjunto de documentos (conjuntamente denominados informe de evaluación europeo público, EPAR), que contiene información científica y técnica sobre el desarrollo de cada medicamento. El informe EPAR contiene también información sobre farmacocinética, eficacia, seguridad e inmunogenicidad. Puesto que las decisiones sobre intercambiabilidad y sustitución no están entre las competencias de la EMA/CHMP, y que los estudios de intercambiabilidad no forman parte de los requisitos de registro, esta información podría no estar incluida en el EPAR.

Si conoce el nombre del medicamento biosimilar, podrá encontrar el informe EPAR actualizado en la página principal de la EMA, accediendo al apartado "**Find Medicine**" (Buscar medicamento) y, después, a "**Human medicines**" (Medicamentos para uso humano). Como alternativa, también puede buscar las páginas EPAR de todos los medicamentos biosimilares autorizados de forma centralizada en la página principal, accediendo a "**Special topics**" (Temas especiales) y, a continuación, a "**Biosimilar medicines**" (Medicamentos biosimilares).

5. ¿Son distintos los requisitos de farmacovigilancia de los medicamentos biológicos y de los no biológicos?

Por lo general, sí. El motivo es que los medicamentos biológicos presentan un mayor riesgo de ser identificados por el cuerpo como "sustancias extrañas" y, por lo tanto, tienen un potencial inherente de inducir reacciones inmunes no deseadas debido a su

⁴⁷ Se recuerda que el documento de "discusión científica" de la autorización de comercialización inicial refleja los datos disponibles en el momento de la aprobación, y que dicha información no se actualiza en fases posteriores a la autorización.

composición y a su gran tamaño molecular. Los medicamentos químicos, por el contrario, suelen tener un tamaño demasiado reducido como para que el sistema inmune los reconozca.

El potencial de inducir una reacción inmune en el cuerpo (inmunogenicidad) es un elemento de seguridad significativo que se evalúa durante las fases de investigación y confirmación en el desarrollo de nuevos medicamentos biológicos, y se complementa en los ensayos clínicos con pruebas exhaustivas y con la caracterización de respuestas inmunes anti-producto a corto y a largo plazo. Los resultados de estos estudios influirán en el diseño de los estudios de seguimiento posteriores a la autorización y de los planes de gestión de riesgos para garantizar que los problemas de seguridad raros relacionados con reacciones inmunes puedan detectarse recopilando información de seguridad durante un periodo más largo y para un mayor número de pacientes. Para controlar la inmunogenicidad y la seguridad a largo plazo, los titulares de la autorización de comercialización están obligados a recopilar datos de seguridad posteriores a la autorización para todos los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares. Esto es parte del Plan de Gestión de Riesgos (RMP) acordado durante la aprobación.

De conformidad con el Reglamento de la UE 1049/2001, la información relativa a los Planes de Gestión de Riesgos de todos los medicamentos aprobados mediante el procedimiento centralizado de la UE (incluidos todos los medicamentos derivados de métodos biotecnológicos y los nuevos medicamentos sintéticos) estará disponible en Internet. En esa misma disposición, se establece que la Agencia deberá publicar las obligaciones posautorización; por ejemplo, estudios de registro, continuación de ensayos previos a la aprobación y estudios de seguridad poscomercialización.

La correcta identificación del medicamento es de especial importancia a efectos de notificación de reacciones adversas de todos los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares. Por lo tanto, la legislación de la UE obliga a que todo informe de notificación de reacciones adversas de un medicamento biológico incluya el nombre del medicamento (marca comercial), tal como haya sido aprobado por las autoridades reguladoras.⁴⁸

Según la nueva legislación en materia de farmacovigilancia, todos los medicamentos biológicos autorizados después del 1 de enero de 2011 se deben incluir en la lista de seguimiento adicional. Para todos los medicamentos que figuran en esta lista, el titular de la autorización de comercialización deberá incluir en el resumen de características del producto (SmPC) un triángulo invertido de color negro y la siguiente declaración: "*Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional*", junto a una frase explicativa estándar y a un texto estándar en el que se insta a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de reacción adversa.

⁴⁸ Véase el contenido del informe sobre seguridad individual: Artículo 28 del Reglamento de Implantación de la Comisión (UE) nº 520/2012 de 19 de junio 2012

6. Desde la primera autorización inicial de un medicamento biosimilar en la UE (2006), ¿se han notificado efectos adversos derivados de cambiar el medicamento de referencia y el medicamento biosimilar?

Existen relativamente pocos datos disponibles sobre el número de pacientes que han cambiado productos biofarmacéuticos en la práctica clínica. Dichos cambios se describen en varias publicaciones, si bien su frecuencia sigue sin estar clara. Además, los estudios incluidos en la literatura especializada solían ser demasiado cortos como para demostrar los posibles efectos secundarios a largo plazo del cambio de medicamentos.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) adopta una opinión científica como base para la decisión de la Comisión Europea en cuanto a la necesidad de actualización de la información del producto (el resumen de características del producto y el prospecto) cuando sea necesario y una vez revisados los acontecimientos adversos notificados derivados del uso de cualquier medicamento. Las actualizaciones de la información del producto por motivos de seguridad pueden incluir cambios en la información de prescripción, incorporaciones a la lista de efectos secundarios observados y adiciones de precauciones y advertencias de uso. Las versiones actuales de los documentos de información del producto están disponibles en el sitio web de la EMA, como también lo está el historial de cambios a la información del producto desde su primera autorización. La revisión de estos recursos de información regulatoria de todos los medicamentos biosimilares actualmente aprobados hasta la fecha, muestra que no se han producido actualizaciones relativas a la seguridad en sus respectivos documentos de información del producto consecuencia de la notificación de efectos adversos que hayan tenido lugar después de un cambio o sustitución de productos.

Como con el resto de medicamentos, los acontecimientos adversos de medicamentos biosimilares se notifican por medio de mecanismos de farmacovigilancia aprobados. Para consultar los casos de sospecha de acontecimientos adversos, puede buscar en el apartado EudraVigilance⁴⁹ del sitio web de la EMA, disponible en todos los idiomas oficiales de la UE. Además, existe una página dedicada "Patient Safety" (Seguridad del paciente) en la que se enumeran los cambios mayores en la autorización de medicamentos que haya recomendado el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) para mejorar la seguridad para los pacientes. Desde octubre de 2009 a julio de 2012 también ha habido informes mensuales del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP)⁵⁰ del CHMP. El índice general de informes mensuales del PhVWP ofrece una visión general de todas las preocupaciones relativas a la seguridad. En el momento de publicación del presente documento informativo de consenso, no se han identificado preocupaciones de seguridad relativas a medicamentos biosimilares aprobados y comercializados.

⁴⁹ EudraVigilance es la base de datos de la UE que contiene los informes de notificación de reacciones adversas relativos a todos los medicamentos autorizados en la UE. La Agencia Europea de Medicamentos ha puesto en marcha su sitio web de notificación de casos de sospecha de efectos secundarios para medicamentos autorizados en el Espacio Económico Europeo (EEE), disponible en todos los idiomas oficiales de la UE. (<http://www.adrreports.eu/>)

⁵⁰ Tras la entrada en vigor de la nueva legislación en materia de farmacovigilancia, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) ha sido sustituido por el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC), que es ahora el responsable de evaluar y controlar las cuestiones relativas a la seguridad de los medicamentos de uso humano.

En 2009, el Hospital Universitario Skåne (Malmö, Suecia) realizó estudios sobre el cambio de medicamentos originales por medicamentos biosimilares. Se seleccionó, de entre una población de 130 pacientes, a un total de 98 pacientes pediátricos tratados con hormona del crecimiento humano en los que efectuar el cambio de un medicamento de referencia a un medicamento biosimilar. 15 niños experimentaron un acontecimiento adverso durante el cambio (en la mayoría de los casos, dolor en la zona de inyección), si bien ninguno de ellos fue considerado "grave" por el personal del hospital. A cuatro de los niños se les volvió a cambiar al medicamento de referencia.

7. ¿Existen estudios que muestren diferencias en tiempo de supervivencia, eficacia y efectos secundarios del tratamiento a largo plazo?

No. En todo caso, los fabricantes suelen recoger, como procedimiento rutinario, datos a largo plazo de ensayos clínicos posautorización, de estudios de registro de pacientes y de seguimiento a largo plazo de pacientes que han participado en los ensayos clínicos previos a la aprobación. La autorización de cualquier medicamento biosimilar está condicionada a la ejecución de un plan de gestión de riesgos (RMP) predeterminado que incluya todas o algunas de las medidas anteriores. Esto es necesario para determinar que el perfil de seguridad de un medicamento biosimilar sigue siendo comparable al de su medicamento de referencia en una población mucho mayor a la evaluada en las investigaciones clínicas previas a la autorización, en las que el número de pacientes es relativamente reducido. El mayor número de pacientes y las exposiciones más prolongadas al tratamiento permiten el incremento de la sensibilidad estadística necesario para captar los acontecimientos de menor frecuencia y para permitir una detección fiable de las señales de seguridad. Es obligación de cada fabricante, comunicar a la EMA los hallazgos de estos datos derivados del plan de gestión de riesgos (RMP) y proponer cambios en la información del producto si procede. En el momento de publicación del presente documento informativo de consenso, la revisión de los recursos de información regulatoria muestra que no se han realizado este tipo de cambios requeridos por la EMA.

8. ¿Qué medidas de trazabilidad deben seguir los médicos?

Según dispone la legislación de la UE, cada medicamento se identificará por un nombre inventado (marca), o por el nombre del principio activo junto al nombre de la empresa/marca comercial. El nombre aprobado, junto con el número de lote, es importante para una correcta identificación que permita notificar las reacciones adversas a medicamentos y controlar que los medicamentos se utilizan en condiciones de seguridad.

Por ejemplo, para garantizar la identificación y la trazabilidad de todos los productos de eritropoyetina, la EMA ha adoptado medidas específicas en este sentido como resultado de la aparición de diversos casos de aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) ocurridos en la década de los 90, antes de la aprobación de cualquier medicamento biosimilar. En diciembre de 2009, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de la EMA "consideró importante el mantenimiento de historiales de medicación precisos para aquellos pacientes tratados con epoetinas; es decir, que se registre el nombre comercial o el nombre científico con el nombre del fabricante en el archivo de paciente". La identificación y trazabilidad de los productos de epoetina utilizados en los pacientes ayudarán a evaluar si los casos de PRCA y otros casos notificados de reacciones adversas están relacionados con cualquier especificación de un determinado producto de epoetina.

Como resultado de las recomendaciones del PhVWP, el resumen de características del producto (SmPC) de todos los productos de eritropoyetina (originales y biosimilares) se ha actualizado para incluir la siguiente advertencia especial: "A fin de mejorar la trazabilidad de los estimulantes de la eritropoyesis, el nombre del fármaco administrado debe anotarse (o declararse) claramente en el historial médico del paciente."

Otro ejemplo sería una declaración similar que se ha incorporado al resumen de características del producto (SmPC) de los productos originales de anticuerpos monoclonales (que contienen el principio activo rituximab) en el momento de publicación de este documento informativo de consenso.

9. ¿Es el coste de un medicamento biosimilar siempre inferior al del medicamento de referencia?

Si bien, por lo general, los medicamentos biosimilares suelen introducirse en el mercado a un precio inferior al del producto de referencia, el precio está determinado por diversas fuerzas de mercado, por las autoridades competentes y por la competencia existente entre los fabricantes del medicamento original y del medicamento biosimilar.

10. Desde la autorización del primer medicamento biosimilar en la UE, ¿se han notificado efectos adversos derivados de cambios en el proceso de fabricación, en el transporte o en el almacenamiento?

La revisión de los recursos de información regulatoria de todos los medicamentos biosimilares autorizados hasta la fecha, muestra que no se han producido actualizaciones de seguridad en sus respectivas fichas técnicas que sean consecuencia de la notificación de efectos adversos derivados de cambios en el proceso de fabricación, transporte o almacenamiento.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) actualiza la información del producto (el resumen de la ficha técnica y el prospecto informativo) cuando lo considera necesario a tenor de la revisión de los acontecimientos adversos notificados derivados del uso de un medicamento. Las actualizaciones de la ficha técnica relativas a la seguridad pueden incluir cambios en la información de prescripción, incorporaciones a la lista de efectos secundarios observados y adición de precauciones y advertencias de uso. Las versiones actuales de la ficha técnica están disponibles en el sitio web de la EMA, como también lo está el historial de enmiendas a la información del producto desde la primera autorización del medicamento.

11. ¿Dónde puedo averiguar qué indicaciones aprobadas del medicamento biosimilar se han probado mediante ensayos clínicos y qué otras se han extrapolado?

Si los médicos responsables de la prescripción desean identificar qué indicaciones se han extrapolado y cuáles otras se han sometido a ensayos comparativos respecto del producto de referencia, dicha información está disponible en el sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): www.ema.europa.eu.

La información correspondiente puede consultarse en las páginas de informe de evaluación europeo público (EPAR) de cada medicamento autorizado. Si conoce el nombre del medicamento biosimilar, podrá encontrar esta información en la página

principal de la EMA accediendo a "**Find Medicine**" (Buscar medicamento) y después a "**Human medicines**" (Medicamentos de uso humano). Como alternativa, también puede buscar las páginas EPAR de todos los medicamentos biosimilares autorizados de forma centralizada en la página principal, accediendo a "**Special topics**" (Temas especiales) y, a continuación, a "**Biosimilar medicines**" (Medicamentos biosimilares).

Todas las indicaciones de un medicamento, extrapoladas o no, se aprueban siempre en base a pruebas científicas. En caso de seguir teniendo dudas sobre las indicaciones aprobadas de un medicamento biosimilar, se recuerda a los responsables de la prescripción que el principal propósito del desarrollo de un biosimilar no consiste en demostrar la seguridad y la eficacia de un principio activo, pues esto ya lo ha hecho anteriormente el medicamento de referencia. El principal propósito de un programa de desarrollo de biosimilares consiste en demostrar su "biosimilaridad" (véase la pregunta 2 y el texto principal).

12. ¿Dónde puedo encontrar información sobre los ensayos clínicos a los que se ha sometido el medicamento biosimilar?

El sitio web del EU Clinical Trials Register website (Registro de Ensayos Clínicos de la UE) contiene información sobre ensayos clínicos de intervención realizados en medicamentos. La información que aparece en el sitio web del Registro de Ensayos Clínicos de la UE la proporciona originalmente la empresa u organización responsable del ensayo clínico.

La información relativa a la evaluación de los ensayos puede encontrarse en las páginas del informe de evaluación europeo público (EPAR) de cada medicamento autorizado. Si conoce el nombre del medicamento biosimilar, podrá encontrar esta información en la página principal de la EMA accediendo a "**Find Medicine**" (Buscar medicamento) y, a continuación, a "**Human medicines**" (Medicamentos para uso humano). Como alternativa, también puede buscar las páginas EPAR de todos los medicamentos biosimilares autorizados de forma centralizada en la página principal, accediendo a "**Special topics**" (Temas especiales) y, a continuación, a "**Biosimilar medicines**" (Medicamentos biosimilares).

Preguntas y respuestas para los ORGANISMOS PAGADORES

1. ¿Por qué son los medicamentos biosimilares importantes para los pagadores?

La disponibilidad de medicamentos biosimilares favorece la competencia y puede traducirse en precios más bajos. Estos precios reducidos pueden generar ahorros para los sistemas sanitarios y organismos pagadores, así como mejorar el acceso de los pacientes a determinados medicamentos. A su vez, estos ahorros pueden destinarse a financiar otros avances en la atención sanitaria.

2. Si los medicamentos biosimilares cuestan menos que los medicamentos originales, ¿significa que son inferiores?

No, las empresas de biosimilares deben adherirse a los mismos estándares estrictos que las empresas que fabrican los productos originales para obtener una autorización de comercialización. Los medicamentos biosimilares solo pueden venderse si el titular de la autorización de comercialización ha demostrado que su calidad, eficacia y seguridad son similares a las de los medicamentos originales.

3. ¿En qué medida son los medicamentos biosimilares más económicos que los medicamentos originales?

La fijación de precios no se realiza a nivel de la UE, por lo que los precios pueden variar por país, no solo en importes absolutos, sino también respecto del precio de los medicamentos originales. Además, existe la posibilidad de que las empresas que fabrican productos originales respondan a la competencia, de tal forma que los precios estén sujetos a contratos negociados localmente. Aunque es difícil aportar una cifra exacta, sí es cierto que los medicamentos biosimilares tienen el potencial de contribuir a la reducción de los costes sanitarios.

4. Medicamento original o medicamento biosimilar: ¿quién decide qué marca dispensar?

La dispensación de medicamentos no está regulada a escala comunitaria. Corresponde a cada Estado miembro definir quién debe decidir en este sentido (el médico o farmacéutico) y de qué forma pueden los pacientes intervenir en el proceso de toma de decisión. "La EMA evalúa los medicamentos biosimilares con fines de autorización. Las evaluaciones de la agencia no incluyen recomendaciones sobre si un determinado producto biosimilar y su correspondiente medicamento de referencia pueden usarse indistintamente".⁵¹

5. ¿Es relevante el nombre comercial de un medicamento biosimilar?

El nombre comercial del medicamento, ya sea original o biosimilar, no es relevante en términos de eficacia.

El procedimiento de autorización de comercialización global europeo garantiza una eficacia y seguridad similares en los medicamentos biosimilares para aquellas indicaciones para las que se han aprobado tanto el medicamento de referencia como el

⁵¹ Véase la pregunta: Can a biosimilar medicine and its reference medicine be used interchangeably? (¿Pueden un medicamento biosimilar y su medicamento de referencia utilizarse indistintamente?) en EMA/837805/2011_Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares)_septiembre de 2012

medicamento biosimilar. Si bien la vía de administración debe ser la misma para ambos, es posible que marcas distintas tengan distintos dispositivos de inyección.

No obstante, el nombre comercial y el número de lote son importantes para identificar el medicamento en cuestión con fines administrativos y de farmacovigilancia.

Los médicos, hospitales y centros sanitarios cuentan con muchos años de experiencia en tratar a pacientes con distintas marcas de medicamentos biológicos para las mismas indicaciones. Puesto que todos los productos han recibido la autorización de comercialización⁵² de la Unión Europea, es probable que se tomen en consideración otros factores a la hora de elegir (por ejemplo, el precio, la facilidad de uso, factores relativos al paciente, etc.).

6. ¿Dónde puedo encontrar más información sobre medicamentos biosimilares?

Los profesionales sanitarios (y, en concreto, los médicos y farmacéuticos) podrán responder a todas las preguntas que formulen los pacientes en relación con el tratamiento, incluidos los motivos de elección del producto. En Internet, la fuente más autorizada de información en este ámbito es la Agencia Europea de Medicamentos (www.ema.europa.eu). Algunos organismos nacionales competentes también disponen de sitios web, y muchos podrían disponer de páginas web especiales dedicadas a los medicamentos biosimilares y en las que se expliquen que medicamentos biosimilares están financiados y las reglas aplicables.

⁵² El presente documento informativo de consenso aborda únicamente los medicamentos biológicos, incluidos los medicamentos biosimilares, que constituyen medicamentos derivados de métodos biotecnológicos que, desde 1995, deben ser evaluados de forma centralizada por la Agencia Europea de medicamentos (EMA) y que, en caso de adoptarse una opinión afirmativa por parte del comité científico, deberán someterse a un proceso de decisión formal de comercialización por parte de la Comisión Europea.

Glosario

Acontecimiento adverso/efecto secundario: acontecimiento inesperado o desfavorable que sigue a la administración de un determinado medicamento. La OMS define los acontecimientos adversos del modo siguiente: "lesión derivada de la gestión médica, por contraposición a las complicaciones propias de una enfermedad. La gestión médica incluye todos los aspectos de la atención sanitaria, incluidos el diagnóstico y el tratamiento, el fallo de diagnóstico o tratamiento, y los sistemas y equipos utilizados para prestar dicha atención. Los acontecimientos adversos pueden ser prevenibles o no prevenibles".

Anticuerpo: también denominados inmunoglobulinas y abreviados "Ig", son proteínas de gran tamaño que están presentes en la sangre y en otros fluidos corporales. El sistema inmune utiliza los anticuerpos para identificar y neutralizar los objetos extraños, tales como bacterias o virus.

Autorización de comercialización: permiso que concede una autoridad reguladora a una empresa para comercializar un medicamento conforme a las indicaciones descritas en la información del producto, previa presentación por parte de la empresa de la documentación y los datos necesarios de conformidad con el marco regulatorio y legal vigente.

Biotecnología: toda aquella aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos, organismos vivos o derivados de estos para elaborar o modificar productos o procesos para un uso específico. Como ejemplo, podríamos citar la reproducción de hormonas humanas como la insulina.

Cambio: decisión, por parte del médico responsable del tratamiento, de intercambiar un medicamento por otro con la misma intención terapéutica en pacientes que ya están sometidos a un tratamiento.

DCI: Denominación Común Internacional que identifica los principios activos o sustancias activas. Cada DCI es un nombre único que está reconocido mundialmente y es de propiedad pública. La denominación común se denomina también nombre genérico. (Fuente: Directrices de la OMS sobre DCI, www.who.int)

Efecto secundario/reacción adversa: acontecimiento no intencionado o desfavorable que sigue a la administración de un determinado medicamento. La OMS define los acontecimientos adversos del modo siguiente: "lesión derivada de la gestión médica, por contraposición a las complicaciones propias de una enfermedad. La gestión médica incluye todos los aspectos de la atención sanitaria, incluidos el diagnóstico y el tratamiento, la imposibilidad de diagnóstico o de tratamiento, y los sistemas y equipos utilizados para prestar dicha atención. Los acontecimientos adversos pueden ser prevenibles o no prevenibles".

Enfermedad autoinmune: enfermedad causada por el propio organismo, que genera una respuesta inmune inapropiada contra sus propias sustancias o tejidos. Como resultado, el sistema inmune deja de reconocer uno o más de los constituyentes normales del cuerpo como "propios", y genera auto-anticuerpos que ataquen a sus propias células, tejidos y/u órganos. La inflamación y las lesiones tisulares son algunos de los síntomas más comunes de las enfermedades autoinmunes.

Extrapolación de indicaciones: decisión de ampliar o no los datos de eficacia y seguridad de una indicación (condición clínica, trastorno o enfermedad) para la que se ha probado un producto biosimilar a otras indicaciones para las que se haya autorizado el producto de referencia.

Farmacovigilancia: procedimientos de control científicos y de seguridad a los que deben someterse los medicamentos antes, durante y después de su aprobación por parte de las autoridades reguladoras con el objetivo de detectar, evaluar y comprender el beneficio: perfil de riesgo-beneficio de un medicamento. Las actividades de farmacovigilancia cubren todo el ciclo de vida de los medicamentos en términos de seguridad.

Glicosilación: tipo y longitud de un grupo de azúcares o carbohidratos unidos a una determinada molécula (por ejemplo, una proteína).

Indicación: condición médica, trastorno o enfermedad.

Inmunogenicidad: potencial o capacidad de una sustancia o antígeno de provocar una reacción/respuesta inmune (véase más adelante **Reacción/ respuesta inmune**).

Intercambiabilidad: práctica médica que consiste en cambiar un medicamento por otro que se espera que obtenga el mismo efecto clínico en un determinado cuadro clínico y en cualquier paciente por iniciativa —o con el consentimiento— del médico que la prescribe.

Línea celular [incluyendo la línea celular maestra]: sistema vivo bien establecido de células cultivadas (criadas en laboratorio), que continuarán creciendo y produciendo nuevas células indefinidamente, siempre que dichas células reciban nutrición y dispongan de espacio suficiente para desarrollarse.

Medicamento biosimilar: medicamento biológico que se desarrolla con intención de ser similar a un medicamento biológico ya existente (el “medicamento de referencia”). Los medicamentos biosimilares solo pueden comercializarse una vez que ha expirado la patente del medicamento de referencia (también llamado “producto original”. Para obtener más información, véase el documento de consenso o las preguntas y respuestas de la EMA sobre medicamentos biosimilares).

Medicamento genérico: medicamento desarrollado con el objetivo de ser equivalente a un medicamento ya autorizado (el “medicamento de referencia”). Según la Directiva 2001/83/CE, un “medicamento genérico”: todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas. Para obtener información más detallada, véanse las preguntas y respuestas de la EMA sobre medicamentos genéricos.

Medicamentos biofarmacéuticos/derivados de biotecnología: Un medicamento o vacuna que consta de, o se ha producido a partir de, organismos vivos. Por lo general, el ADN recombinante (una forma de ADN que no existe de forma natural y que, por lo general, se combina en secuencias de ADN que no se darían de forma natural para dar lugar a nuevas funciones) es la base de los productos fabricados con métodos biotecnológicos. Como ejemplo, podríamos citar proteínas terapéuticas como anticuerpos, insulinas o interleucinas; pero también vacunas, ácido nucleico y tejidos o células. Este documento aborda únicamente los medicamentos derivados de biotecnología que, desde 1995, deben ser evaluados de forma centralizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y que, en caso de adoptarse una opinión positiva por parte del comité científico, estarían sujetos a un proceso de decisión formal por parte de la Comisión Europea para la su autorización de comercialización.

Molécula: partícula más pequeña de una sustancia que posee todas las propiedades físicas y químicas de dicha sustancia. Las moléculas se componen de uno o más átomos que están unidos entre sí por potentes enlaces químicos. Si contienen más de un átomo, los átomos pueden ser iguales (una molécula de oxígeno tiene dos átomos de oxígeno) o distintos (una molécula de agua tiene dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno). Las moléculas biológicas, como las proteínas, pueden estar formadas por varios miles de átomos.

Molecular: relativo a la molécula.

Patente: conjunto de derechos de exclusividad que concede un país (gobierno nacional) a un inventor o a sus cesionarios durante un periodo de tiempo limitado como contrapartida a la difusión pública de su invento. No obstante, por lo general una solicitud de patente debe incluir uno o más reivindicaciones que definan el invento, que deberá ser nuevo, no obvio y útil o industrialmente utilizable.

Plan de gestión de riesgos: descripción detallada del sistema de evaluación de riesgos (véase a continuación) implantado por el fabricante para un determinado medicamento.

Principio activo (o sustancia activa): ingrediente activo o molécula que se incluye en un determinado medicamento y que confiere a este último propiedades para tratar o prevenir una o varias enfermedades específicas.

Producto (medicamento) de referencia: medicamento que ha obtenido una autorización de comercialización de un Estado miembro o de la Comisión Europea basándose en los datos clínicos, preclínicos y de seguridad presentados, y al que se refiere la solicitud de autorización de comercialización de un producto genérico o biosimilar.

Proteína: compuesto orgánico de gran tamaño formado por aminoácidos encadenados. Las proteínas son una parte esencial de los organismos, e intervienen en prácticamente todos los procesos internos de las células (por ejemplo, la eritropoyetina es una proteína).

Reacción/respuesta inmune: mecanismo de defensa que genera la producción de anticuerpos por parte del cuerpo humano en respuesta a la presencia de sustancias invasoras (es decir, antígenos), tales como virus y sustancias reconocidas como extrañas y posiblemente dañinas.

Sistema de gestión de riesgos: conjunto de iniciativas e intervenciones en materia de farmacovigilancia que están concebidas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relativos a un medicamento, incluida la evaluación de su beneficio: perfil de riesgos/beneficios.

Sistema inmune: conjunto de mecanismos (o de sustancias biológicas y procesos) del organismo que protegen contra las enfermedades, mediante la identificación de patógenos y su eliminación (por ejemplo, virus y bacterias) y células tumorales.

Sustitución: práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable a nivel de farmacia sin consultar al responsable de su prescripción.

Terapia celular: infusión o trasplante de células completas a un paciente para el tratamiento de una enfermedad heredada o adquirida (American Society of Gene and Cell Therapy - Sociedad Americana de Terapia Génica y Celular).

Terapia génica: técnica experimental que trata las enfermedades mediante alteración del material genético del paciente. En la mayoría de los casos, la terapia génica funciona introduciendo una copia sana de un gen defectuoso en las células del paciente (Talking Glossary of Genetic Terms, National Human Genome Research Institute).

Vacuna: preparado biológico que se utiliza para adquirir o mejorar la inmunidad a una determinada enfermedad. Aparte de estas vacunas profilácticas, también existen vacunas terapéuticas.

Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares

Proceso sobre Responsabilidad Corporativa en el ámbito de las farmacéuticas

Acceso a los medicamentos en Europa

Documento informativo de consenso