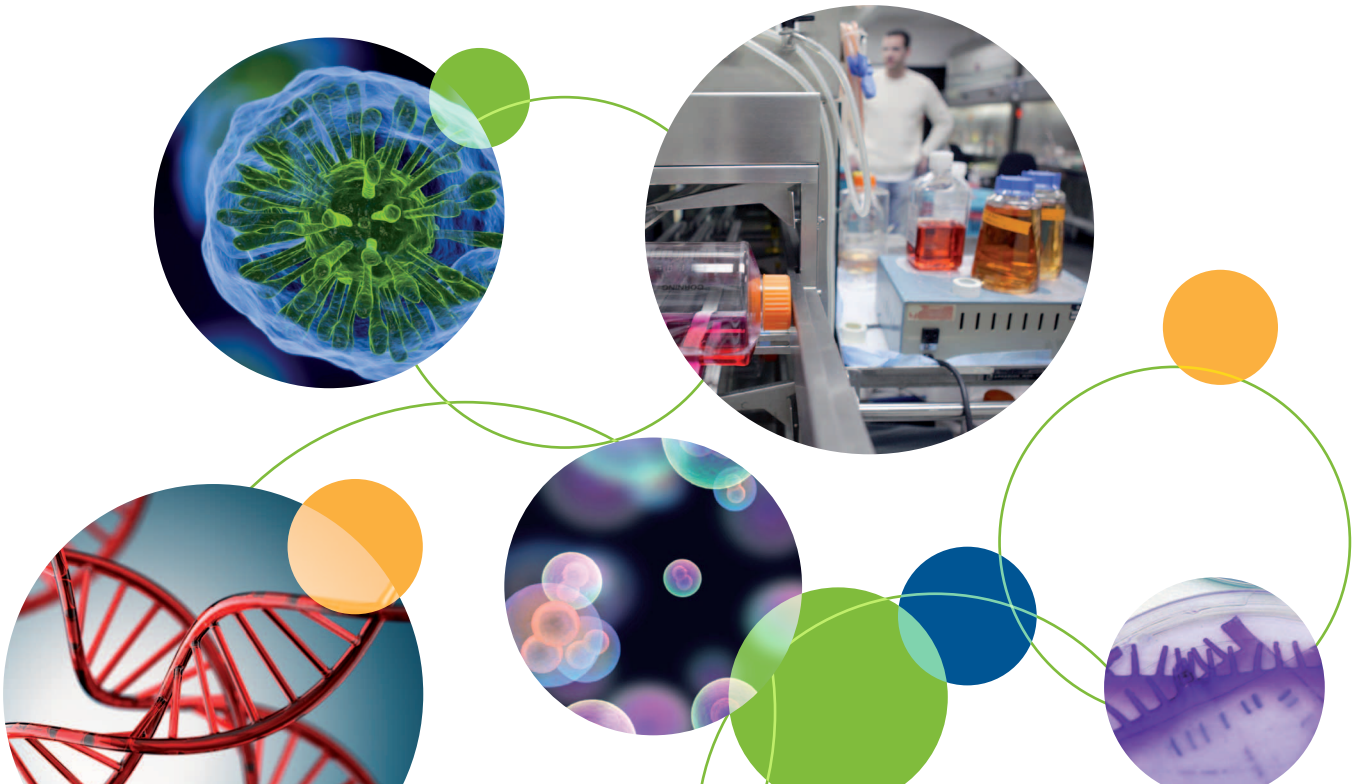
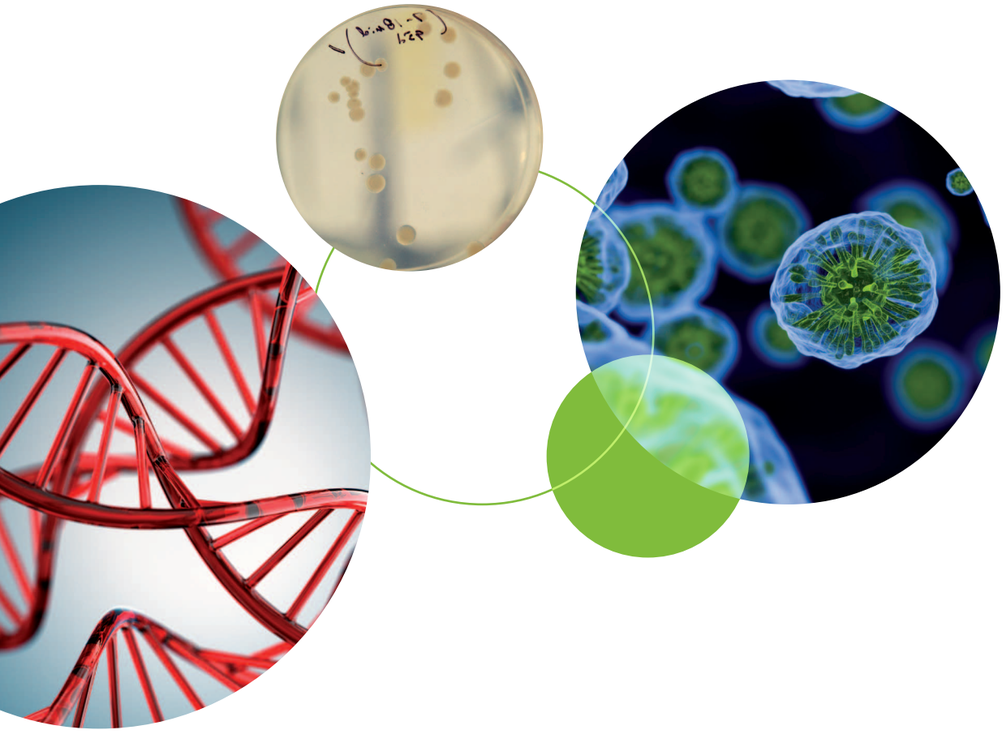
International Alliance of Patients' Organizations

A global voice for patients

Boletín informativo sobre
Medicamentos biológicos y biosimilares





Nuestros agradecimientos
IAPO agradece a todas las personas que participaron en la planificación de este Conjunto de herramientas y que apoyaron su desarrollo. La lista completa de agradecimientos se puede encontrar al final de este Boletín informativo.

El proyecto de IAPO sobre medicamentos biosimilares fue posible gracias a los subsidios de educación de Amgen y Lilly USA, LLC (para el Conjunto de herramientas) y Merck Serono y Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) (para el Taller sobre medicamentos biosimilares de IAPO, 2013).

© noviembre de 2013 IAPO. Todos los derechos reservados.
IAPO está registrada como una asociación en los Países Bajos.
Número de registro: 30201854

Esta publicación es propiedad de IAPO y está prohibida su reproducción sin autorización previa por escrito. Las opiniones expresadas en este Conjunto de herramientas son de los participantes y no necesariamente de los miembros de IAPO. La referencia a cualquier persona u organización en este Conjunto de herramientas no implica que dicha persona haya sido aprobada o recomendada por IAPO.

Diseñado y producido por Postscript Communications Lid
www.wearepostscript.co.uk

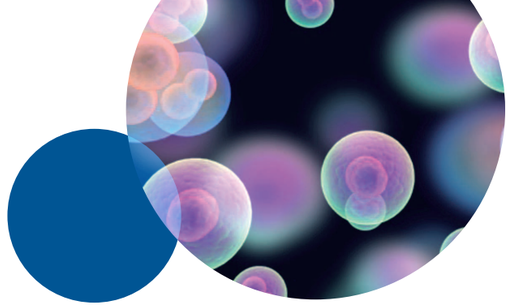
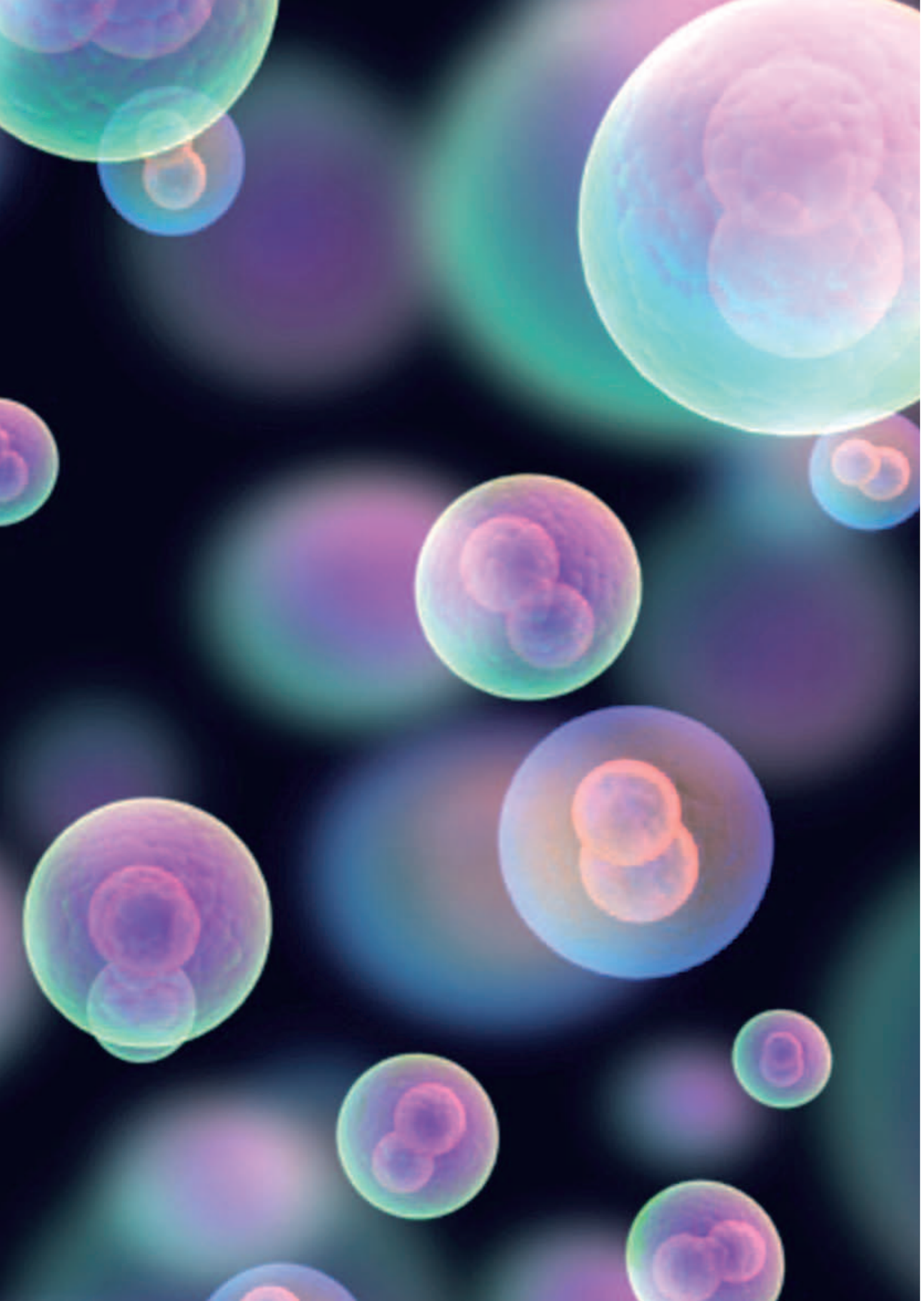


Tabla de contenidos

Prólogo: Kin-ping Tsang, presidente, Alianza Internacional de Organizaciones de Pacientes (IAPO) 3
Resumen ejecutivo 4
Primera parte: Medicamentos biológicos y biosimilares 5
¿Qué es la biotecnología? 5
¿Qué es un medicamento biológico? 5
¿Cómo se producen? 5
¿En qué se diferencian los medicamentos biológicos de los medicamentos químicos tradicionales? 6
¿Cómo afectan estas diferencias a los pacientes? 7
¿Qué es un medicamento biosimilar? 8
¿Por qué se están fabricando medicamentos biosimilares? 9
Cómo garantizar calidad, seguridad y eficacia 9
¿Cómo se desarrollan los medicamentos biosimilares? 10
¿Cómo se regulan los biosimilares y quién lo hace? 10
Vías y lineamientos de regulación influyentes para los medicamentos biosimilares 11
¿Qué categorías de biosimilares hay disponibles en la actualidad? 12
¿Cuál ha sido el impacto de los medicamentos biosimilares? 12
El futuro de los biosimilares 13
Segunda parte: Lo importante para los pacientes 15
¿Qué deben saber los pacientes sobre la seguridad de los medicamentos biosimilares? 16
¿Podrían presentarse efectos adversos? 16
¿Qué sistemas se han establecido para monitorear la seguridad del medicamento? 17
Lo importante: ¿qué deberían reportar los pacientes en caso de sufrir un efecto adverso? 18
¿Qué se les receta a los pacientes? 19
¿Cuándo un biosimilar no es tal? 20
¿Quién puede acceder a los medicamentos biológicos y biosimilares? 22
¿Qué información y apoyo se ofrece a los pacientes? 23
¿Los pacientes deben participar? 25
Conclusiones y recomendaciones 27
Proceso de revisión y agradecimientos 29
Glosario 31
Referencias bibliográficas 34
Apéndice 36



Prólogo

La Alianza Internacional de Organizaciones de Pacientes (IAPO, por sus siglas en inglés) cumple un papel clave en hacer participar a los pacientes y a las organizaciones de pacientes en los debates y la formulación de políticas en ámbitos internacionales, regionales, nacionales y locales. Para que las organizaciones de pacientes participen de manera significativa en el debate y puedan ser defensoras eficaces, deben estar bien informadas sobre los problemas que afectan o afectarán las vidas de los pacientes.

En 2006, IAPO publicó un boletín informativo para educar e informar a las organizaciones de pacientes sobre la introducción de los medicamentos biológicos y biosimilares. Este boletín informativo señaló los temas a considerar por parte de los pacientes y organizaciones de pacientes y recopiló las perspectivas de las partes interesadas sobre los temas más importantes relativos a la introducción de los medicamentos biosimilares. Se ofreció sin costo a más de 1,000 organizaciones de pacientes en todo el mundo y al mismo tiempo fue el único documento en su tipo desarrollado específicamente para pacientes y organizaciones de pacientes.

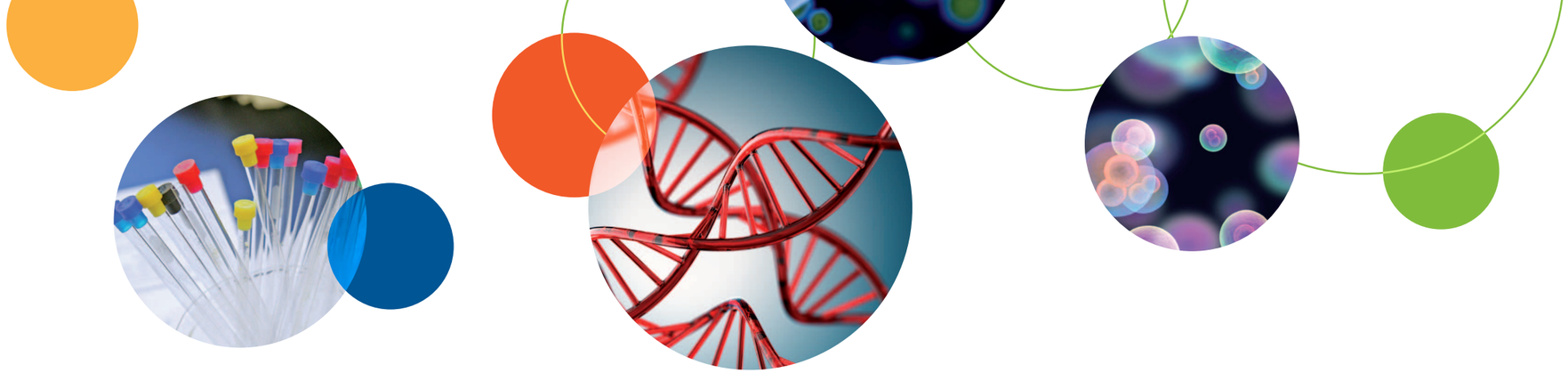
Desde 2006, ha habido muchos desarrollos en los medicamentos biológicos y biosimilares, y muchos medicamentos salieron al mercado en varios países. Esto aumenta la necesidad de que las organizaciones de pacientes y los pacientes estén informados sobre la situación y lo que significa para ellos. En los próximos años, más medicamentos biológicos y biosimilares se pondrán a disposición para los pacientes en todo el mundo, y así se les ofrecerá una oportunidad interesante para evaluar el progreso y proporcionar información nueva y actualizada en lo relativo a estos medicamentos. También estará la necesidad de explorar temas como la regulación y la transparencia, el acceso, la información y el apoyo al paciente, y la participación del paciente en la toma de decisiones.

Este Boletín informativo apunta a proporcionar a las organizaciones de pacientes información actualizada y basada en la evidencia, información tecnológica y reguladora relacionada con los medicamentos biológicos y biosimilares. IAPO espera que estos recursos les permitan a los defensores de los pacientes llegar a tomar decisiones informadas sobre el valor de los medicamentos biológicos y biosimilares, y participar activamente en los debates y las discusiones con las demás partes interesadas involucradas en la atención de la salud.

En mayo de 2013, IAPO realizó un taller sobre medicamentos biosimilares que reunió 19 representantes de organizaciones de pacientes y otras entidades en atención de salud de todo el mundo a participar en un atractivo programa que exploró el impacto de los medicamentos biológicos y biosimilares sobre la atención al paciente, incluidos los temas del acceso y la disponibilidad. Los temas que surgieron a partir de las discusiones durante el taller también forman parte del contenido de este Boletín informativo.

Este Boletín informativo es parte de un Conjunto de herramientas de información y orientación sobre medicamentos biológicos y biosimilares, que contiene una guía rápida sobre los medicamentos biosimilares, una guía sobre lo que pueden hacer las organizaciones de pacientes, hojas de datos y una cantidad de apoyos adicionales. Esperamos que estos apoyos continúen informando a las organizaciones de pacientes de todo el mundo.

Kin-ping Tsang
Presidente, Alianza Internacional de Organizaciones de Pacientes.



Resumen ejecutivo

Los medicamentos biológicos se elaboran a partir de organismos vivos mediante técnicas de biotecnología. Desde su introducción en los años '80, han revolucionado el tratamiento de diversas enfermedades como el cáncer, la diabetes, enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoidea, los ataques cardíacos, los accidentes cerebrovasculares y la esclerosis múltiple, y para numerosos trastornos raros. Han beneficiado millones de pacientes de todo el mundo. Dado que las patentes de muchos de estos medicamentos biológicos originales han alcanzado su vencimiento, otros fabricantes fueron capaces de producir versiones muy similares a estos medicamentos. Estas versiones muy similares de medicamentos biológicos se denominan comúnmente **medicamentos biosimilares**.

En los tiempos en que la carga de las enfermedades crónicas está aumentando en todo el mundo, garantizar el acceso de los pacientes a medicamentos seguros, de calidad, accesibles y modernos, como los medicamentos biológicos, es vital para mejorar la salud. Los pacientes deben enfrentar diversas barreras para acceder a los nuevos medicamentos, y una de ellas es el costo. En la próxima década, aspiramos a que una gran cantidad de medicamentos biosimilares estén disponibles para los pacientes de todo el mundo. Estos proporcionarán medicamentos alternativos para los pacientes, generalmente a un costo inferior que el medicamento biológico original, lo que hará que estos medicamentos que salvan vidas sean más accesibles, e incrementarán las opciones para los médicos, pacientes y sistemas de atención de la salud en general.

"En los tiempos en que la carga de las enfermedades crónicas está aumentando en todo el mundo, garantizar el acceso de los pacientes a medicamentos seguros, de calidad, accesibles y modernos, como los medicamentos biológicos, es vital para mejorar la salud."

Como con todos los medicamentos, los pacientes deben ser capaces de tomar una decisión completamente fundada en lo relativo a tomar un medicamento biológico o biosimilar, y participar completamente en la decisión sobre qué tratamiento realizar junto con su equipo de atención de la salud. Por lo tanto, resulta esencial que los pacientes tengan acceso a información clara e imparcial sobre qué son los medicamentos biológicos y biosimilares, y qué significará una creciente disponibilidad para ellos.

Este Boletín informativo sobre medicamentos biológicos y biosimilares de IAPO, como parte de un Conjunto de herramientas más amplio, apunta a proporcionar información detallada sobre los medicamentos biosimilares a las organizaciones de pacientes y explorar los puntos de vistas de los pacientes que aparecieron durante la investigación.

- **La primera parte** de este Boletín informativo proporciona una descripción completa sobre qué son los medicamentos biológicos y biosimilares, cómo se diferencian de otros medicamentos, cómo se desarrollan y regulan y su impacto actual y potencial en los próximos años.
- **La segunda parte** explora las cuestiones importantes para los pacientes y organizaciones de pacientes, y destaca las preguntas que los pacientes realizaron durante una consulta en línea y durante las entrevistas. Asimismo, explora las opiniones de una variedad de diferentes actores relevantes en el ámbito sanitario.

Primera parte: Medicamentos biológicos y biosimilares

¿Qué es la biotecnología?

La biotecnología se asocia cada vez más con la producción de medicamentos. Consiste en la aplicación de métodos científicos y de ingeniería para manipular organismos vivos como las bacterias o levaduras con el fin de producir bienes y servicios.[1] A lo largo de los años, ciertos hitos en la ciencia, como el trabajo de Luis Pasteur en comprender la microbiología, el descubrimiento de los antibióticos, como la penicilina, y el descubrimiento de la estructura del ADN,[1] han permitido que la biotecnología se utilice en el desarrollo de nuevos medicamentos. En los años setenta, los científicos utilizaban técnicas de ingeniería genética, que manipulaban los genes de organismos vivos como las células de las plantas o animales, bacterias, levaduras y virus, para producir proteínas terapéuticas,[2] y así se revolucionó el diagnóstico, la prevención, la cura y el manejo de una gran variedad de enfermedades graves y crónicas.

¿Qué es un medicamento biológico?

Los medicamentos biológicos contienen sustancias activas (sustancias que producen el efecto terapéutico deseado) que se producen por organismos vivos o se extraen de ellos. Generalmente, se hacen a partir de proteínas que se producen naturalmente en el cuerpo humano. Cuando un paciente recibe un medicamento biológico, este funciona como una proteína natural, resuelve los síntomas y previene o retarda la progresión de la enfermedad.

Desde los años ochenta, cuando los primeros medicamentos de biotecnología se pusieron a disposición de los pacientes, estos medicamentos han ayudado a tratar enfermedades como el cáncer, la diabetes, la esclerosis múltiple, los ataques cardíacos, los accidentes cerebrovasculares y las enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoidea.

Existe una amplia gama de medicamentos biológicos, incluidos:[3–5]

- **hormonas** para las deficiencias hormonales, por ejemplo, insulina para la diabetes y la hormona de crecimiento para los trastornos de crecimiento
- **anticuerpos monoclonales** para el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias y del cáncer
- **productos sanguíneos** por ejemplo, para el tratamiento de la hemofilia
- **inmunomoduladores** por ejemplo, interferón β para la esclerosis múltiple
- **enzimas** por ejemplo, para eliminar coágulos de sangre
- **vacunas** para prevenir una cantidad de enfermedades.

¿Cómo se producen?

La mayoría de los medicamentos biológicos se producen utilizando células modificadas genéticamente. Estas son células cuyos genes se han modificado mediante técnicas de ADN recombinante de manera que produzcan una sustancia o realicen una función, es decir, los genes para una proteína determinada se introducirían en los genes de una célula huésped (como la célula de una bacteria o levadura), que consecuentemente produciría esa proteína. Cada fabricante de medicamentos biológicos tiene su propio banco de células huésped, y así produce una línea celular única y desarrolla su propio proceso de fabricación.[6]

Así es cómo funciona:[3,7]

1. Primero, se identifica el código genético (una secuencia de ADN) de una proteína elegida (por ejemplo, una hormona, un anticuerpo, un producto sanguíneo) y se crea una secuencia de ADN funcional.
2. El código genético se inserta en varias líneas de células huésped (por ejemplo, bacterias o levaduras), de manera que las células huésped produzcan esta proteína.
3. Se elige la línea celular huésped que produce la proteína de manera más eficaz.
4. Luego, se hace crecer la línea celular en máquinas llamadas biorreactores; este proceso se denomina fermentación.
5. La proteína se separa del biorreactor (por ejemplo, mediante filtración)
6. La proteína se purifica, estabiliza y procesa en un medicamento (por ejemplo, inyecciones de insulina).

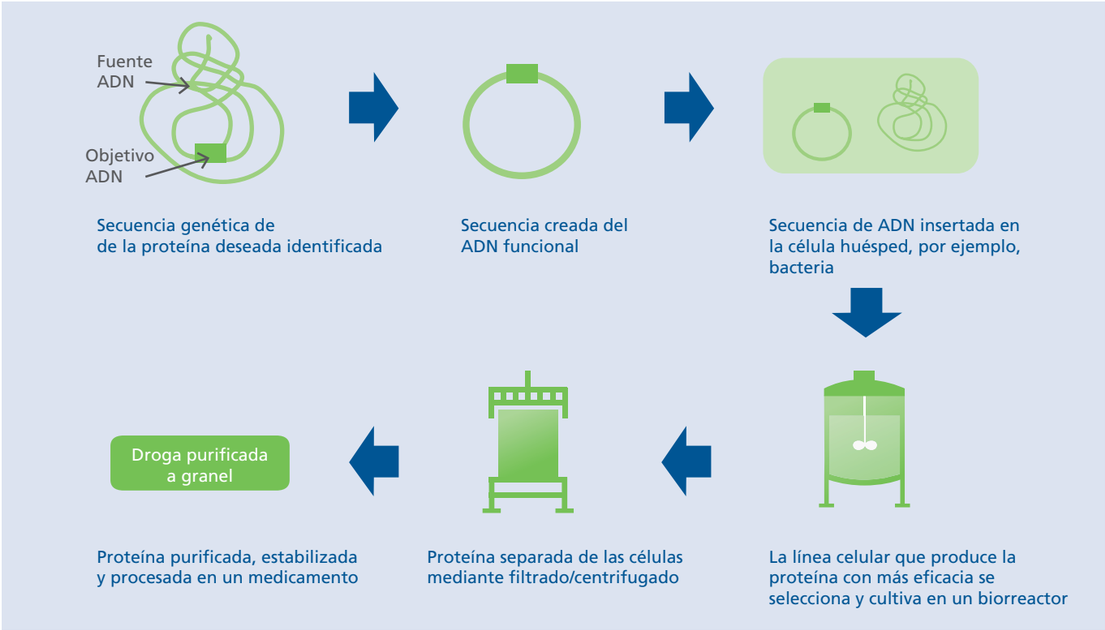


Figura 1. Pasos en la producción de un medicamento biológico.

Este proceso es complejo y sensible a los cambios. Las propiedades físicas y químicas del medicamento final pueden verse influidos por una cantidad de variables, incluidos los cambios en el proceso de fabricación (por ejemplo, el material con que está hecho el biorreactor), y los procesos de manipulación, empaque, transporte y almacenamiento. Estos cambios podrían reducir la efectividad del medicamento. Puede ser difícil asegurar la consistencia de un ciclo de producción con el próximo. Por estos motivos, la producción de los medicamentos biológicos requiere un alto nivel de conocimientos técnicos y el proceso se debe controlar y monitorear muy cuidadosamente para garantizar la seguridad, la eficacia y la calidad del medicamento final.

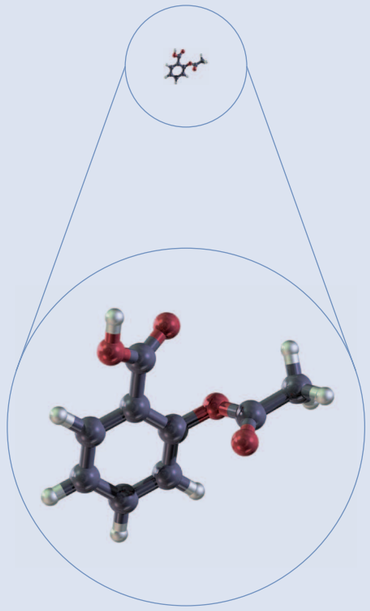
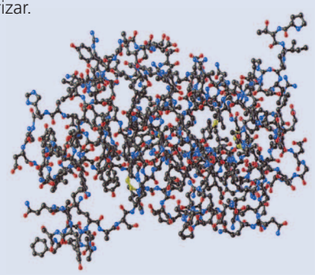
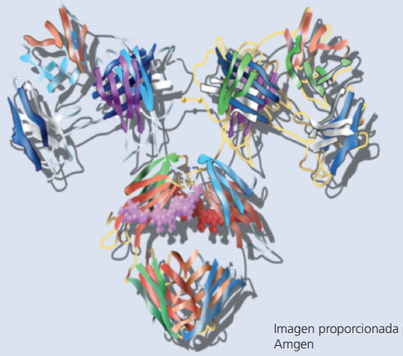
¿En qué se diferencian los medicamentos biológicos de los medicamentos químicos tradicionales?
Un medicamento biológico es muy diferente de un fármaco químico tradicional y sintético como el paracetamol o la aspirina. Como paciente, es importante comprender las implicancias de estas diferencias.

Los medicamentos químicos tradicionales se hacen a partir del uso de reacciones químicas que se pueden reproducir fácilmente y controlar bien.[8] A menudo son moléculas pequeñas y estables. Su estructura se puede descifrar completa y fácilmente mediante varios métodos analíticos.[5]

Como se explicó anteriormente, el proceso de producción de los medicamentos biológicos es mucho más complicado. Son moléculas más grandes y complejas (vea la Tabla 1).[9] Dado que están fabricados a partir de organismos vivos, como las células de animales, levaduras o bacterias, siempre habrá algunas diferencias en la composición de los medicamentos biológicos.[8,10] En comparación con un medicamento químico, es mucho más difícil descifrar la estructura completa y la composición de un medicamento biológico.

Tabla 1. Diferencias principales entre los medicamentos químicos tradicionales y los medicamentos biológicos

[Nota: las imágenes no están a escala]

Medicamentos químicos tradicionales	Medicamentos biológicos
Una estructura pequeña y simple que es fácil caracterizar. 	Una estructura compleja, de tamaño intermedio a grande, que es difícil caracterizar.  Por ejemplo, tamaño promedio de la hormona de crecimiento humano: 3091 átomos  Imagen proporcionada por Amgen
Por ejemplo, tamaño promedio de la aspirina: 21 átomos	Por ejemplo, tamaño promedio de un anticuerpo: > 20 000 átomos
Homogéneos: todas las estructuras son idénticas y bien definidas y tienen una estructura/propiedades químicas predecibles; fáciles de reproducir exactamente	Heterogéneos: estructura mixta, propiedades y estructura biológicas menos predecibles; difíciles de reproducir exactamente
Producidos por un proceso sencillo de síntesis química, paso a paso. El fármaco se puede producir en días	Producidos mediante un proceso de síntesis biológica usando células vivas modificadas a través de procesos de fermentación y purificación complejos. Ciclos de producción prolongados (semanas/meses)
Se necesitan verificaciones de calidad pero únicamente sobre el desempeño del producto final	Se necesitan verificaciones de calidad a lo largo del proceso de fabricación y sobre el desempeño del producto final
Generalmente estables durante períodos prolongados	Menos estables; los cambios en los procesos de fabricación, como temperatura alta o almacenamiento inadecuado, pueden llevar al deterioro del medicamento y afectar la seguridad y/o eficacia

¿Cómo afectan estas diferencias a los pacientes?
Los medicamentos biológicos generalmente se administran mediante inyección o infusión en un hospital y deben almacenarse muy cuidadosamente para evitar su deterioro.[5,11] Más aún, todos los medicamentos pueden inducir una respuesta inmunitaria en el cuerpo, como la hipersensibilidad o una alergia. Si bien los medicamentos químicos pueden provocar respuestas inmunitarias, estas tienden a ser poco frecuentes. Los medicamentos biológicos, por su parte, pueden provocar una respuesta inmunitaria en el cuerpo con mayor frecuencia por su gran estructura y complejidad.[5] La capacidad de provocar una respuesta inmunitaria se denomina **inmunogenicidad**.

Los cambios en los métodos de producción o las impurezas pueden ocasionar cambios en los medicamentos biológicos, que pueden afectar la probabilidad de provocar una reacción inmunitaria.[12,13] En la mayoría de los casos, esto no será significativo, pero en otros casos podría poner en riesgo la vida. La inmunogenicidad se analizará con más detalle en la página 16.

Tabla 2. Diferencias en cómo afectan los medicamentos químicos tradicionales y los medicamentos biológicos a los pacientes

Medicamentos químicos tradicionales	Medicamentos biológicos
Es improbable que provoquen una reacción inmunitaria en el cuerpo por su pequeño tamaño	Es más probable que provoquen una reacción inmunitaria en el cuerpo por su gran tamaño molecular y composición
Generalmente se toman en forma de comprimidos o cápsulas	Generalmente administrados por inyección o infusión, dado que las proteínas se ven afectadas por el sistema digestivo cuando se toman oralmente
Usualmente los recetan el médico de cabecera o un médico de atención primaria	Usualmente se utilizan para el tratamiento de enfermedades más graves y generalmente los recetan los especialistas
A menudo se pueden autoadministrar en el hogar	A menudo se administran en el hospital con la ayuda del personal médico o se autoadministran mediante inyecciones subcutáneas

¿Qué es un medicamento biosimilar?

Cuando se desarrolla un fármaco, la empresa que posee la patente tiene el control sobre quién puede fabricar y vender el medicamento. Sin embargo, una vez vencido el período de la patente, otras compañías también pueden fabricar y vender el fármaco. Esto puede reducir el costo del fármaco en el mercado. Dado que los medicamentos químicos tienen estructuras simples que son fáciles de descifrar, es relativamente fácil producir lo que se puede considerar como una versión idéntica del fármaco original con el mismo perfil del principio activo, seguridad y eficacia.[14] Las copias de los fármacos químicos tradicionales se denominan '**medicamentos genéricos**'. Por ejemplo, cuando un paciente entra a una farmacia para comprar ibuprofeno (un analgésico) o tiene una receta para comprar sinvastatina (para la hipercolesterolemia), puede comprar tanto la versión de marca como la versión sin marca, es decir, el genérico. La versión genérica es idéntica a la versión de marca pero generalmente será más económica. De la misma manera que los medicamentos genéricos, los medicamentos biosimilares se pueden producir una vez vencida la patente del producto original. Sin embargo, no son medicamentos genéricos.

Un **medicamento biosimilar** se desarrolla como una versión **muy similar** al medicamento biológico que ya está aprobado y disponible para los pacientes, una vez que la patente ya ha expirado. El medicamento que ya ha sido aprobado generalmente se denomina el 'producto de referencia' o el 'producto originador'.[15] En todo el mundo se utiliza una gran variedad terminológica para describir los medicamentos biosimilares (consulte el Glosario). En este Boletín informativo utilizaremos el término '**medicamento biosimilar**', también en su forma corta '**biosimilares**'; y el término '**producto de referencia**' para describir el medicamento al cual se asemeja el medicamento biosimilar que se ha desarrollado.

A diferencia de los medicamentos químicos, no es posible producir una copia exacta de un medicamento biológico. Esto se debe a la gran y compleja estructura de los medicamentos biológicos, al hecho de que se producen en organismos vivos y de que dependen en gran medida del proceso de fabricación. Debido a estos factores, no se pueden considerar dos medicamentos biológicos como exactamente iguales, y cierto grado de variabilidad es natural en todos los medicamentos biológicos. Esta variabilidad puede existir entre diferentes lotes de un medicamento biológico dado y cuando los procesos de producción se mejoran o modifican, o difieren entre los fabricantes.[16]

Una vez que un medicamento biosimilar se somete a un proceso regulador estricto y se aprueba (vea la página 10), aunque no sea idéntico a su producto de referencia, es **muy similar** al producto de referencia en términos de **calidad**, **seguridad** y **eficacia**. En otras palabras, se ha comprobado que cualquier diferencia entre el producto de referencia y los medicamentos biosimilares no afecta la calidad, la seguridad y la eficacia. Dado que es imposible producir copias exactas de los medicamentos biológicos, los reguladores de los medicamentos reconocieron que los medicamentos biosimilares requieren un sistema novedoso y riguroso de pruebas, aprobación y regulación que sea diferente del sistema de aprobación de los medicamentos genéricos, y de aquel de un nuevo medicamento biológico. El primer proceso regulador de los medicamentos biosimilares lo desarrolló la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) en Europa en 2005.[17] Podrá encontrar más información sobre la regulación de los biosimilares en la página 10.

Es importante recordar que un medicamento biosimilar es un medicamento biológico en sí mismo. Están hechos a partir del uso de exactamente las mismas técnicas y procesos de biotecnología descritos en las páginas 5–6.

¿Por qué se están fabricando medicamentos biosimilares?

Los medicamentos biológicos han revolucionado el tratamiento de varias enfermedades que antes no podían tratarse. Sin embargo, el acceso para los pacientes a nivel mundial puede ser limitado o difícil dado los altos costos, incluidos los costos de desarrollo, materiales y de fabricación que son mucho más elevados que aquellos de los medicamentos químicos tradicionales.[3]

La disponibilidad de los medicamentos biosimilares pudo promover la competencia y reducir el precio de los medicamentos biológicos para el que paga, y generar ahorro en los costos.[3] Esto significa que es posible que los pacientes puedan acceder a los medicamentos que salvan vidas pero que antes eran inaccesibles tanto para los sistemas de salud como para los pacientes. Por ejemplo, cuando se necesita de la combinación de fármacos para el tratamiento de una enfermedad determinada, si uno de estos fármacos estuviese disponible como un biosimilar, el costo del tratamiento disminuiría. La disponibilidad de los medicamentos biosimilares de menor costo también podría liberar fondos en los sistemas de atención de la salud, que luego podrían reasignarse a otras áreas necesitadas. Más aún, la disponibilidad de los medicamentos biosimilares en el mercado podría ampliar la competencia[18] y estimular el desarrollo de medicamentos biológicos nuevos e innovadores.

Definiciones clave

Biotecnología: La Convención sobre la Diversidad Biológica de las Naciones Unidas define a la biotecnología como "toda aplicación tecnológica que utiliza sistemas biológicos, organismos vivos o sus derivados, para hacer o modificar productos o procesos para el uso específico".

Medicamento biológico (también denominado medicamento biofarmacéutico, medicamento biotecnológico o producto medicinal bioterapéutico): La sustancia activa de un producto medicinal biológico es una sustancia biológica. Una sustancia biológica es una sustancia que es producida por una fuente biológica o que se extrae de ella. Se necesita de una combinación de pruebas fisico-químicas y biológicas, el proceso y control de su producción para caracterizarlo y determinar su calidad.

Medicamento biosimilar: Un medicamento biosimilar es una versión muy similar de un medicamento biológico ya aprobado, en términos de calidad, seguridad, y eficacia comparables.

Definición de la Organización Mundial de la Salud (también denominado producto bioterapéutico similar): Producto bioterapéutico que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia autorizado previamente.

Definición de la Agencia Europea de Medicamentos: Medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a un medicamento biológico existente. Cuando se aprueba, se ha demostrado que su variabilidad y las diferencias entre este y su medicamento de referencia no afectan la seguridad o eficacia.

Definición de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.: Producto biológico que es muy similar a un producto biológico de referencia con autorización de EE. UU., independientemente de las diferencias menores entre el producto biológico y el producto de referencia en términos de seguridad, pureza y concentración del producto.

Cómo garantizar calidad, seguridad y eficacia

¿Cómo sabemos que un medicamento biosimilar es muy similar al producto de referencia en términos de calidad, seguridad y eficacia? El principio básico subyacente en el desarrollo y la aprobación de un medicamento biosimilar es que debe ser comparable con el producto de referencia. Esto se evalúa mediante un '**ejercicio de comparabilidad del biosimilar**', en el que el producto biológico se compara con el producto de referencia en términos de calidad, seguridad y eficacia (podrá encontrar los detalles completos de esto en las páginas 9–10).[13] Un ejercicio de comparabilidad no se lleva a cabo para establecer el beneficio terapéutico del medicamento biosimilar, sino para demostrar que es muy similar al producto de referencia y que no hay diferencias significativas con su calidad, seguridad y eficacia.[14]

Resumen de los biosimilares

- Un medicamento biosimilar es una versión **muy similar** de un medicamento biológico de referencia (es decir, uno que ya ha sido aprobado).
- Tiene calidad, **seguridad**, **seguridad** y **eficacia** comparables con el producto de referencia.
- Esto se demuestra mediante un **ejercicio de comparabilidad del biosimilar**.
- Se desarrollan para ofrecer productos alternativos generalmente a un costo inferior **y para incrementar las opciones para los médicos, las personas que deben pagarlos y los sistemas de atención de la salud en general**.
- Como todos los medicamentos biológicos, deben regularse cuidadosamente dado que son moléculas **complejas, grandes y de estructura inestable** que se producen en **organismos vivos**.

¿Cómo se desarrollan los medicamentos biosimilares?

Los medicamentos biosimilares se desarrollan con un enfoque sistemático, paso a paso. El objetivo de este enfoque es garantizar que el producto biosimilar sea muy similar al producto de referencia en términos de calidad, seguridad y eficacia.[14,19]

Primero se define el producto de referencia mediante herramientas analíticas sofisticadas y conocimientos clínicos existentes. Se establece un proceso de desarrollo y producción para el medicamento biosimilar con el fin de hacer coincidir la variabilidad del producto de referencia. Una vez producido el medicamento, se compara con el producto de referencia en un ejercicio de comparabilidad del biosimilar.

El ejercicio de comparabilidad consta de tres pasos. El primero es demostrar que la calidad es comparable. En este paso, se comparan las calidades fisicoquímicas y biológicas a través de una serie de pruebas analíticas.

El segundo paso es la comparabilidad preclínica. Esto incluye estudios de dosificación, y el examen de los efectos del cuerpo sobre el fármaco y de los efectos del fármaco sobre el cuerpo en modelos de animales adecuados para detectar las diferencias entre el medicamento biosimilar y el producto de referencia.

El tercer paso es la comparabilidad clínica, donde el medicamento biosimilar se prueba en seres humanos en un ensayo clínico. En este momento también se debe demostrar un perfil de seguridad comparable en términos de gravedad y frecuencia de los efectos secundarios.

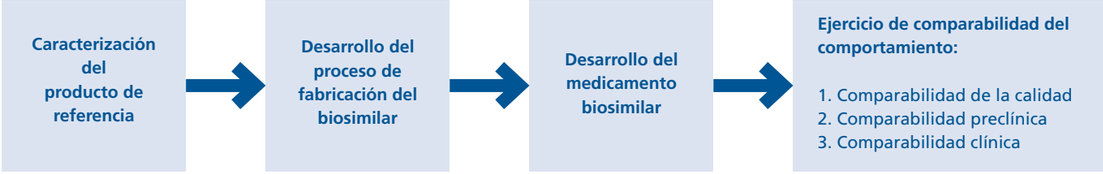


Figura 2. Etapas del desarrollo de un medicamento biosimilar

La comparabilidad preclínica y clínica proporciona la confianza de que las diferencias observadas a nivel de comparabilidad de la calidad no afectan la seguridad y eficacia del medicamento biosimilar. Los datos clínicos no están destinados a demostrar el beneficio del medicamento, sino a garantizar que las diferencias no afecten su calidad y seguridad.[20] La cantidad de datos preclínicos y clínicos necesarios depende de cuán completos sean los datos de calidad, y del producto o tipo de producto.[14] A menudo, los estudios clínicos para medicamentos biosimilares serán más pequeños y más cortos que aquellos para el producto de referencia.

Una vez recolectados los datos del ejercicio de comparabilidad, se presentan al cuerpo regulador adecuado, junto con un plan de gestión de riesgos. El plan para gestionar riesgos describe el perfil de seguridad del medicamento y describe cómo el fabricante monitoreará y salvará las brechas en los datos en lo relativo a la seguridad y eficacia.[19] Con el fin de determinar si el biosimilar puede ser aprobado, el cuerpo regulador evaluará los datos de comparabilidad, el plan de gestión de riesgos y los planes de monitoreo una vez que el medicamento comience a comercializarse.[i]

¿Cómo se regulan los biosimilares y quién lo hace?

Los medicamentos biosimilares necesitan una vía reguladora diferente de aquella de un fármaco biológico nuevo o un fármaco químico genérico. Esta vía generalmente se denomina vía de autorización abreviada dado que es una versión más acotada de la vía que se utiliza para aprobar un medicamento biológico nuevo.[21] La Unión Europea abrió el camino para la regulación y aprobación de los medicamentos biosimilares; desde el Boletín informativo de IAPO de 2006, ha habido muchos desarrollos en su regulación mundial.

Preguntas clave para los reguladores que deberían responderse a la hora de considerar la aprobación de un medicamento biosimilar:

- ¿Se han proporcionado los datos para todos los pasos de un ejercicio de comparabilidad (de calidad, preclínicos y clínicos)?
- ¿Se han llevado a cabo las pruebas de reacciones inmunitarias potenciales?
- ¿Se ha descrito un plan para gestionar riesgos luego de la aprobación?
- ¿Se ha establecido un plan de farmacovigilancia para detectar los efectos adversos?

Vías y directrices de regulación influyentes para los medicamentos biosimilares

Europa: La Unión Europea fue la primera región en establecer un marco legal y una vía reguladora para la aprobación de los medicamentos biosimilares.[6] En Europa, la Agencia Europea de Medicamentos es la responsable de evaluar todas las solicitudes de medicamentos tanto biológicos como biosimilares, y de diversas actividades posteriores a la autorización. La EMA publicó sus directrices reguladoras iniciales en 2005,[17] que describían cómo comparar el producto de referencia con el biosimilar. La EMA ha desarrollado las directrices generales, específicas del producto, relativas a la calidad y a las cuestiones preclínicas y clínicas para los biosimilares.[17] El Grupo de Trabajo de Medicamentos Biosimilares (BMWP) de la EMA revisa estas directrices regularmente para garantizar que estén actualizadas y tomen en cuenta la experiencia con los biosimilares y los avances en la ciencia y tecnología.

Organización Mundial de la Salud: En abril de 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó sus Directrices sobre evaluación de productos bioterapéuticos similares.[14] Estas directrices apuntaban a proporcionar un conjunto de principios aceptados mundialmente para aprobar medicamentos biosimilares que asegurarían la calidad, seguridad y eficacia. La OMS sugirió que las directrices podrían ser adoptadas en su totalidad, en parte o podrían utilizarse como base para desarrollar una vía reguladora.

América del Norte: Estados Unidos cuenta con una vía legal vigente para la aprobación de medicamentos biosimilares desde marzo de 2010.[22] No obstante, recién en febrero de 2012 la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) publicó tres borradores de documentos de orientación para el desarrollo de medicamentos biosimilares. El propósito de estos documentos es ayudar en la definición de la vía de aprobación de los medicamentos biosimilares sujetos a una Solicitud de autorización de biológicos abreviada que permite evaluar un producto biosimilar en comparación con un único producto de referencia.[22]

En Canadá, el Ministerio de Salud finalizó las pautas para medicamentos biosimilares en marzo de 2010.[23] Las pautas canadienses incluyen pautas específicas para los diferentes tipos de medicamentos biosimilares, y un documento de preguntas y respuestas.[24]

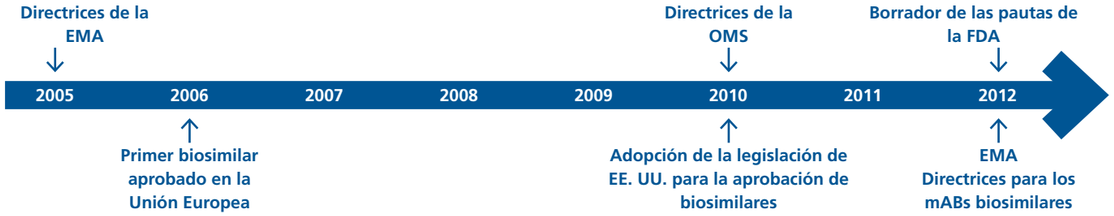


Figura 3. Hitos clave para los reguladores de medicamentos biosimilares [mABs = anticuerpos monoclonales]

El resto del mundo: El marco regulador de la Unión Europea y las directrices de la OMS han demostrado ser modelos útiles para la regulación de medicamentos biosimilares y han ayudado a muchos países del mundo en el desarrollo de sus propios marcos reguladores. Tal como lo muestra la Figura 4, muchos países han desarrollado o están en proceso de desarrollar marcos y pautas para el desarrollo y aprobación de medicamentos biosimilares.

> *"Se acepta ampliamente que las pautas de la OMS, EMA y FDA deberían proporcionar una base sólida y completa para la aprobación de los medicamentos biosimilares. Sin embargo, si bien algunas autoridades reguladoras siguen las pautas de la EMA o de la OMS como referencia, en el mundo, no todas las pautas cumplen con todos los requisitos de la OMS (por ejemplo, el ejercicio de comparabilidad completo), y por lo tanto se compromete potencialmente la seguridad del paciente."*

Es comúnmente aceptado que las pautas de la OMS, EMA y FDA deberían proporcionar una base sólida y completa para la aprobación de los medicamentos biosimilares. Sin embargo, si bien algunas autoridades reguladoras siguen las pautas de la EMA o de la OMS como referencia, en el mundo, no todas las pautas cumplen con todos los requisitos de la OMS (por ejemplo, el ejercicio de comparabilidad completo), y por lo tanto se compromete potencialmente la seguridad del paciente. De manera similar, existe la preocupación de que en algunos países en desarrollo, el proceso de aprobación y el control de calidad posterior a la aprobación necesitan mayor desarrollo. Esto se trata con más detalle en las páginas 20–21.

Figura 4. Desarrollo de las directrices/regulaciones mundiales de biosimilares

[Adaptado de los plazos provistos por Amgen. Fuente de datos: información disponible públicamente por las autoridades nacionales sanitarias y las directrices reguladoras de la OMS]

Para conocer si los medicamentos biosimilares están regulados o si están regulados en un país en particular, póngase en contacto con su agencia o autoridad nacional reguladora sanitaria o de medicamentos. Esta información debería estar disponible en línea en el ministerio o departamento de salud correspondiente de ese país.

¿Qué categorías de biosimilares hay disponibles en la actualidad?

En la Unión Europea, en la actualidad hay cuatro categorías de medicamentos biosimilares comercializados. Estos son hormonas de crecimiento humano (somatropina), factores estimulantes de colonias de granulocitos (filgrastim), eritropoyetinas (para la producción de eritrocitos) y anticuerpos monoclonales (infliximab) (consulte el Apéndice para conocer más).[25]

Los medicamentos biosimilares están disponibles en países con regulaciones estrictas, como Japón y Australia. Estados Unidos todavía debe aprobar un medicamento biosimilar. Cabe destacar que en el mundo, hay una cantidad de medicamentos biológicos disponibles que se denominan 'biosimilares'. Sin embargo, es posible que estos medicamentos biológicos no necesariamente hayan pasado por un proceso regulador estricto y hayan completado todos los pasos para su aprobación, tal como lo detalla la OMS o la EMA, para poder ser llamados biosimilares.[26] Estos productos tienen varios nombres en el mundo pero generalmente se denominan 'productos biológicos subsiguientes no comparables' o 'productos biológicos subsiguientes no innovadores'.[26,27] La calidad de estos productos puede variar en gran medida con diferentes implicancias para la seguridad del paciente.[28]

¿Cuál ha sido el impacto de los medicamentos biosimilares?

Si bien el desarrollo de los medicamentos ha presentado reducciones de costos del 80 al 90%, se espera que la disponibilidad de los medicamentos biosimilares relativamente acarree reducciones de costos del 15 al 30%.[29] Esto se debe a los elevados costos de desarrollo y fabricación y a los plazos prolongados de desarrollo. El proceso de desarrollo puede llevar de cinco a nueve años (en comparación con los tres años promedio para los genéricos)[30] y puede costar entre US$ 75 y 250 millones (en comparación con los US$ 2 – 3 millones para los genéricos).[31]

Sin embargo, es probable que los ahorros generales sean sustanciales, especialmente a medida que más medicamentos biosimilares comienzan a estar disponibles en los mercados del mundo. Se estima que si las versiones biosimilares de sólo siete medicamentos biológicos de referencia estuvieran disponibles en Europa, se podrían evidenciar ahorros de hasta €2 mil millones, liberando el presupuesto para otras áreas del sistema de salud.[19] El tratamiento de la quimioterapia para pacientes con cáncer puede producir la reducción del recuento de glóbulos blancos en el cuerpo (los glóbulos blancos son esenciales para ayudar al cuerpo a eliminar la infección). Esto se puede prevenir y tratar con filgrastim, como Neupogen, (un producto de referencia), que estimula la producción de glóbulos blancos. Por su precio alto, Neupogen generalmente se utiliza como profilaxis secundaria, es decir después de haber comenzado con la quimioterapia, una vez que haya caído el recuento de glóbulos blancos. En el Reino Unido, la disponibilidad de un filgrastim biosimilar ha permitido a los médicos utilizarlo como profilaxis primaria, es decir desde el primer ciclo de quimioterapia para prevenir la infección y el reingreso al hospital.[8]

El mercado de los medicamentos biosimilares se encuentra en sus primeras etapas en el mundo. En la actualidad, la Unión Europea representa el 80% del gasto en medicamentos biosimilares. Sin embargo, incluso en Europa ha habido diferencias en la penetración y adopción en el mercado. Hoy, Alemania representa el 34% de los gastos en biosimilares y Francia representa el 17%; sin embargo, el gasto en otros países como el Reino Unido está aumentando.[32] Un proyecto establecido por la Comisión Europea para definir las condiciones necesarias para el acceso y adopción adecuadas de los medicamentos biosimilares descubrió que, entre los tres mercados para los tres tipos de medicamentos biosimilares disponibles (hormona de crecimiento, eritropoyetina y factor estimulante de la colonia de granulocitos), había un volumen y crecimiento variados.[33]

El gasto y la adopción de los medicamentos biosimilares dependen de varios factores como la fijación de precios, las políticas de reembolso, la influencia de diferentes partes interesadas y las percepciones sobre los medicamentos biosimilares en el ámbito local.[32] Se ha argumentado que las diferencias de precio entre el producto de referencia y el biosimilar también pueden verse afectadas por el tamaño de su participación en el mercado, con mayores diferencias de precios donde los biosimilares tienen una participación mayor en el mercado.[8]

Desde su desarrollo en los años '80, los medicamentos biológicos han desarrollado un mercado mundial de US$ 138 mil millones (2010).[32] A medida que se desarrollan más medicamentos biosimilares, como los anticuerpos monoclonales (vea la siguiente sección), el potencial de crecimiento en el mercado mundial de biosimilares en los próximos 10–20 años es enorme. En la primera mitad de 2011, las ventas de biosimilares alcanzaron los US$ 378 millones; para el 2015, esas ventas alcanzarán entre US$ 1.9 y 2.6 mil millones.[32] Se estimó que ha habido un crecimiento del 23% en las ventas de biosimilares desde 2011 en los siete mercados principales, incluidos Europa y Estados Unidos.[34] Con la publicación de las pautas para el desarrollo de biosimilares en 2012 por parte de EE. UU., se prevé que para el 2020, EE. UU. tendrá un sector de biosimilares con un valor de US$ 11 a 25 mil millones.[32]

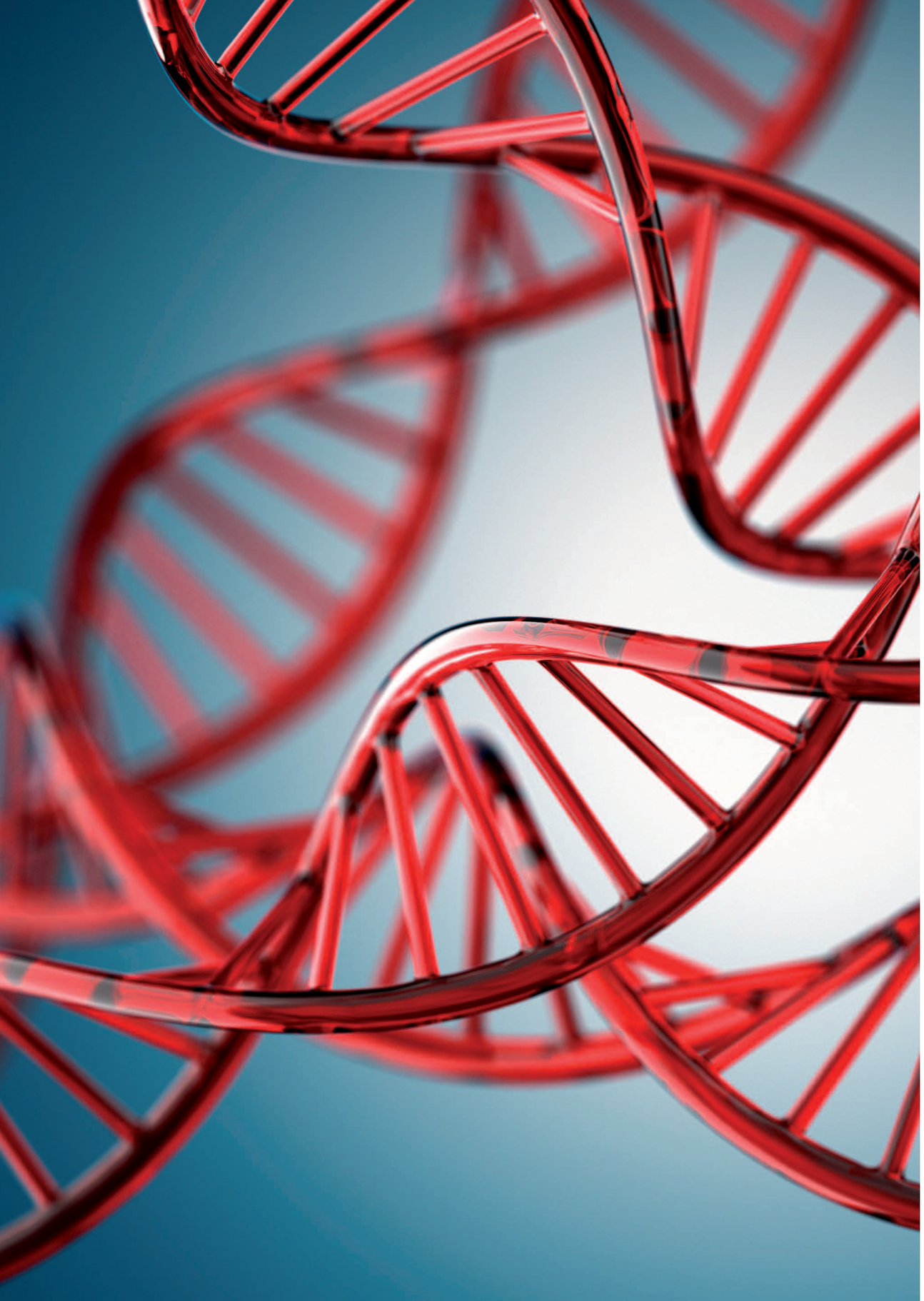
El futuro de los biosimilares

Se prevé que, dado que las patentes de varios biológicos con altas ventas vencerán en los próximos cinco años, se podrá observar el desarrollo de los medicamentos biosimilares para el tratamiento del **cáncer**, **la diabetes**, **la artritis reumatoidea** y **la esclerosis múltiple**.[32]

Asimismo, se prevé que los **anticuerpos monoclonales (mAB)** comprenderán gran parte del mercado de los biosimilares. Los anticuerpos monoclonales son proteínas de anticuerpos altamente específicos y se pueden desarrollar para unirse a una molécula específica de manera muy precisa. El desarrollo de los anticuerpos monoclonales ha permitido el desarrollo de tratamientos para una cantidad de carcinomas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunitarias y de pruebas de diagnóstico más sólidas. Por la gran complejidad de las moléculas de los anticuerpos, la EMA decidió que era necesario contar con pautas específicas para los mAB biosimilares, y en 2012 la EMA adoptó las pautas finales para anticuerpos monoclonales biosimilares. En junio de 2013, la EMA aprobó dos anticuerpos monoclonales biosimilares de infliximab (para el tratamiento de la artritis reumatoidea).[35,36] Ahora que existen directrices para los mAB, se espera que varios anticuerpos monoclonales biosimilares se salgan al mercado europeo y mundial en los próximos años.

También se espera que las insulinas biosimilares ingresen en el horizonte de la insulina en los próximos años, a medida que comiencen a vencerse las patentes de los principales productos insulínicos.[37]

A medida que cada vez más medicamentos biosimilares se ponen a disposición, los fabricantes tendrán oportunidades para mejorar los métodos de acondicionamiento y administración de estos medicamentos. Por ejemplo, un filgrastim biosimilar que se produce en la actualidad viene con un 'Kit de apoyo para el paciente' que les permite a los pacientes autoadministrarse el medicamento en el hogar.[38] Esto podría permitir que los medicamentos biosimilares se utilicen en los entornos de atención primaria o en el hogar, en lugar de entornos de hospitales, y podría mejorar el cumplimiento de la toma del medicamento.



Segunda parte: Lo importante para los pacientes

En diciembre de 2012, IAPO realizó una consulta en línea entre sus miembros para comprender el nivel de conocimiento que estos tenían sobre los medicamentos biológicos y biosimilares, su regulación y uso, y cuáles eran las cuestiones y preocupaciones más importantes de las organizaciones de pacientes. Se recibió un total de 35 respuestas. A la consulta en línea le siguieron varias entrevistas exhaustivas y de seguimiento con las organizaciones de pacientes de todo el mundo.

Además, se consultaron diversas partes interesadas sobre los temas que creían ser importantes en lo relativo a los medicamentos biosimilares. Estas partes interesadas incluían los fabricantes de medicamentos biológicos y biosimilares, las agencias reguladoras, las asociaciones sectoriales de la industria, asociaciones médicas y sectores académicos.

Podrá encontrar la lista completa de todos los entrevistados en la página 29. Las siguientes secciones señalan los principales temas identificadas por las organizaciones de pacientes en la consulta en línea y también durante las entrevistas, donde se tienen en cuenta las opiniones de las partes interesadas y otros temas identificados.

Hallazgos de la consulta en línea

- Hubo un nivel de conocimiento variado sobre los medicamentos biosimilares entre las partes que respondieron a la consulta (vea la Figura 5). Gran parte de los que respondieron con un nivel bajo o nulo de conocimiento sobre los medicamentos biosimilares pueden dar cuenta de la tasa de respuesta inferior a la usual a la consulta de IAPO.

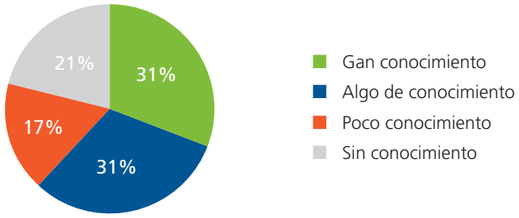


Figura 5. Conocimiento sobre medicamentos biosimilares entre los que respondieron a la consulta

- 54% de las organizaciones de pacientes que respondieron representaban a los pacientes que usaban medicamentos biológicos en la actualidad para el tratamiento de su enfermedad.
- 20% de los que respondieron representaban a los pacientes que usaban medicamentos biosimilares.
- 60% de las organizaciones que respondieron no sabían si sus pacientes usaban medicamentos biosimilares.
- La mayoría de los que respondieron tenían algún nivel de conocimiento (32%) o no tenían conocimiento (36%) de cómo se regulaban los medicamentos biosimilares en su país o región (vea la Figura 6).

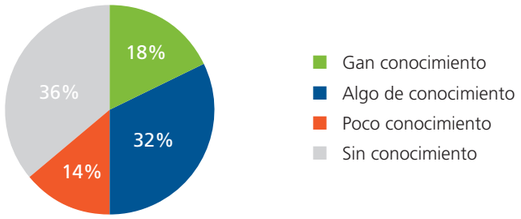


Figura 6. Conocimiento sobre cómo se regulan los medicamentos biosimilares entre los que respondieron a la consulta

- Las organizaciones identificaron los temas más importantes para los pacientes en lo relativo a los medicamentos biosimilares como:

  - seguridad (efectos secundarios, confiabilidad, regulación)
  - información y educación para el paciente en lo relativo a los medicamentos biosimilares
  - cambio entre el medicamento biosimilar y el producto de referencia (transparencia en la receta)
  - cómo se monitorean y se les da seguimiento a los biosimilares (farmacovigilancia)
  - disponibilidad y acceso a los medicamentos biosimilares.

- La mayoría de las organizaciones de pacientes que respondieron a la consulta eran de Europa, América del Norte o Australia. Los niveles de concientización eran variables. Aquellos que respondieron en América Latina tendían a tener un nivel medio de concientización sobre el tema, mientras que aquellos en África no tenían ningún nivel de concientización. Sólo hubo una parte que respondió en la región de Asia-Pacífico. No tenía ningún tipo de concientización sobre los medicamentos biosimilares.

¿Qué deben saber los pacientes sobre la seguridad de los medicamentos biosimilares?

Garantizar la seguridad de los medicamentos biosimilares es una cuestión importante para las organizaciones de pacientes. La seguridad incluye una gran variedad de cuestiones en lo relativo a cómo se definen y nombran los biosimilares, a su capacidad de provocar reacciones inmunitarias, a la regulación y la farmacovigilancia. Estos temas se tratarán en detalle a continuación.

¿Podrían presentarse efectos adversos?

Los medicamentos biológicos, incluidos los medicamentos biosimilares, tienen el potencial de provocar una reacción inmunitaria en el cuerpo. Esta es una preocupación continua de pacientes y médicos.[9]

Las consecuencias de los efectos adversos de los medicamentos biológicos pueden variar de no tener ningún efecto clínico en el cuerpo a efectos adversos mucho más graves debido a la pérdida de eficacia o a la neutralización del medicamento, lo que reduce o anula su efectividad.[4,39] El efecto más común es la pérdida de eficacia, es decir el medicamento no funciona tan bien como lo hacía con anterioridad, lo que puede llevar a reacciones inmunitarias generales como reacciones alérgicas o anafilaxis.[39] En algunos casos los anticuerpos producidos en el cuerpo neutralizan el medicamento de manera que dejan de funcionar completamente, lo que puede ser peligroso.[39] En otros casos, la autoinmunidad puede presentarse cuando los anticuerpos que se producen para neutralizar la proteína en el medicamento se confunden y neutralizan también las proteínas propias del cuerpo.[13,40]

El hecho de que un medicamento biológico, incluido un medicamento biosimilar, produzca una reacción inmunitaria depende de varios factores:[5,39]

- la etapa de la enfermedad
- factores relacionados con el fármaco, como los agregados, impurezas o contaminantes
- factores relacionados con el paciente, como la edad o el sexo
- factores relacionados con el tratamiento, como otros fármacos que se están tomando o cómo se administran.

"El potencial de un medicamento biosimilar de producir una reacción inmunitaria se debe evaluar en detalle durante su desarrollo..."

El caso de EPREX

Los pacientes en tratamiento con eritropoyetina (EPO), medicamento biológico, pueden presentar aplasia eritrocitaria pura adquirida (PRCA), un tipo de anemia que se produce por la neutralización de la eritropoyetina propia del cuerpo. Entre 2000 y 2002 hubo un fuerte crecimiento del número de casos de PRCA en los pacientes. Estos casos se asociaron con el desarrollo de un anticuerpo neutralizante a la eritropoyetina que se estaba dando a los pacientes, que también neutralizaba la eritropoyetina propia del cuerpo. Finalmente, se descubrió que esta reacción inmunitaria y el incremento de los casos de PRCA estaba asociado a un pequeño cambio de fabricación en la fórmula de un medicamento biológico reconocido y utilizado ampliamente llamado Eprex.[13]

Si bien Eprex no era un medicamento biosimilar sino un medicamento biológico original, al hacer una modificación en el proceso de fabricación, el caso Eprex demuestra cómo un pequeño cambio puede afectar la capacidad de un medicamento biológico de producir una reacción inmunitaria. Estas reacciones son difíciles de predecir, pueden surgir después de que el paciente haya estado tomando un medicamento durante un tiempo prolongado, y pueden continuar después de que el paciente haya dejado de tomar el medicamento.[19,41]

Los factores descritos anteriormente significan que el potencial de un medicamento biosimilar de producir una reacción inmunitaria debe evaluarse en detalle durante el desarrollo del medicamento biosimilar, antes de ponerlo a disposición de los pacientes. Si bien hay métodos que pueden ayudar a predecir esto antes que los ensayo clínicos,[42] son generalmente insuficientes; por este motivo, los estudios clínicos son esenciales. A veces, si se conoce que una respuesta inmunitaria determinada es poco frecuente en el producto de referencia, y por lo tanto es improbable que se capture de manera suficiente en un estudio clínico antes de ponerse a disposición de los pacientes, es posible que más estudios clínicos sean necesarios después de que el medicamento se utilice para tratar pacientes.[9]

Un reciente documento informativo de consenso publicado por la Comisión Europea establece que, al momento de la publicación, no se habían identificado problemas de seguridad específicos para los medicamentos biosimilares aprobados y comercializados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) y el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia del CHMP (PhVWP, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos.[18] Más aún, un estudio reciente, que utilizó toda la evidencia sobre seguridad disponible para dos eritropoyetinas biosimilares aprobadas (en Europa), halló que ambas tenían perfiles de seguridad similares, sin que ninguna resultara más segura que la otra. También descubrieron que, desde el punto de vista estadístico, la incidencia de los efectos adversos conocidos para los dos biosimilares no era mayor que lo que se conoce sobre las eritropoyetinas en general.[43]

¿Qué sistemas se han establecido para monitorear la seguridad del medicamento?

"La ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con otro fármaco" se define como '**farmacovigilancia**' según la define la OMS.[44] La farmacovigilancia es esencial a la hora de garantizar la seguridad de todos los medicamentos, especialmente de los fármacos biológicos. Dado que todos los medicamentos biológicos pueden provocar potencialmente una respuesta inmunitaria después de su aprobación, la vigilancia y el monitoreo son absolutamente esenciales para dar un seguimiento a cualquier efecto adverso provocado por el medicamento.[6,13]

Los ensayos clínicos incluyen una cantidad limitada de pacientes y se llevan a cabo a lo largo de un período de tiempo limitado.[45] Sin embargo, es posible que algunos efectos adversos no se evidencien hasta tanto una cantidad mayor de pacientes hayan recibido el medicamento y esto puede suceder finalizado el ensayo. Más aún, es posible que los ensayos clínicos no reflejen cómo se usa el medicamento en un entorno del mundo real.

A todas las empresas farmaceúticas se les exige contar con sistemas de farmacovigilancia para cada fármaco que fabrican. En Europa y Estados Unidos, los planes de farmacovigilancia y los planes para gestionar riesgos son obligatorios antes de poner todos los fármacos, incluidos los biosimilares, a disposición de los pacientes.[40] Un plan para gestionar riesgos incluye la información de farmacovigilancia de lo que se conoce sobre la seguridad del medicamento biosimilar antes de su disponibilidad, cómo se recolectará la información sobre la seguridad una vez que se ofrezca a los pacientes, y cómo se gestionarán los riesgos si se presenta una reacción adversa al fármaco.[46] Para reunir información sobre el perfil de seguridad del medicamento biosimilar, se necesitan largos estudios para detectar los efectos adversos que pueden presentarse con el tiempo.[19]

Tanto los productos de referencia como los medicamentos biosimilares pueden cambiar con el tiempo debido a los cambios en la fabricación o ambientales. Estos cambios pueden afectar el funcionamiento del medicamento. Esto resalta la importancia de un buen monitoreo y farmacovigilancia. Resulta esencial que los fabricantes monitoreen cuidadosamente sus productos biológicos para controlar los cambios a lo largo del tiempo de manera eficaz.

Una consulta en línea a los miembros de IAPO sobre los medicamentos biosimilares reveló que:

- 50% de los que respondieron tenían un nivel medio a alto de conocimiento sobre el sistema de farmacovigilancia en su país
- 33% tenía un nivel bajo de conocimiento
- 19% no tenía ningún nivel de conocimiento.

Sin embargo, varias organizaciones de pacientes de países desarrollados y en desarrollo subrayaron la importancia de contar con un sistema sólido de farmacovigilancia y la falta de este en sus países:

> *"Tenemos que implementar sistemas para capturar la información y estudiarla. El problema es el etiquetado y el seguimiento. Necesitamos saber qué está provocando un efecto adverso".*
> **Marc Boutin, Consejo Nacional de Salud, EE. UU.**

Las partes interesadas indicaron que los sistemas débiles de farmacovigilancia eran un problema:

> *"Existe un problema real con la farmacovigilancia aquí [América Latina]; el informe sobre los efectos adversos es muy escaso, especialmente en países donde no existe ningún tipo de regulación de los biosimilares".*
> **Dr. Ricardo García, CLAPBio, Brasil**

Stephen Murby del Foro de Salud de los Consumidores de Australia explicó que en Australia, los pacientes que tienen efectos adversos generalmente no los informan, especialmente si remiten en una o dos semanas, y que los médicos de cabecera pueden tratar el efecto adverso que se presenta pero no necesariamente lo reportan. También explicó que la forma en que se definen los biosimilares también podría crear problemas:

> *"Una cuestión fundamental y real es que tendemos a utilizar el término genérico para incluir los biosimilares, lo que es problemático dado que no estamos desmenuzando todos los problemas relacionados con el consumidor que puedan presentarse."*
> **Stephen Murby, Foro de Salud de los Consumidores de Australia**

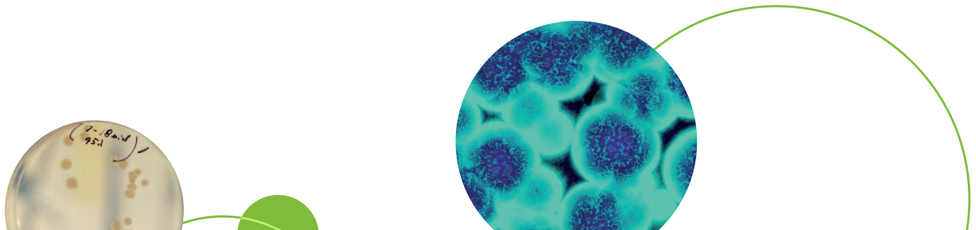
Enfatizó que a medida que una mayor cantidad de medicamentos biosimilares se pone a disposición a nivel mundial, las organizaciones de pacientes deben aprovechar la oportunidad para abogar por los sistemas de farmacovigilancia mejorados en todo el mundo, y por el desarrollo de un sistema de notificación de efectos adversos más unificado mundialmente.

Lo importante: ¿qué deberían reportar los pacientes en caso de sufrir un efecto adverso?

La farmacovigilancia depende de ser capaz de hacer un seguimiento y rastrear los medicamentos biológicos y biosimilares. Esto depende de si los médicos, farmacéuticos y pacientes pueden diferenciar entre dos medicamentos.[3] Los fabricantes de los medicamentos pueden solicitar a la OMS la Denominación común internacional (DCI). Las DCI facilitan la identificación de las sustancias farmacéuticas o los principios activos en los medicamentos.[47] Cada DCI es un nombre único que es diferente del nombre de marca para prevenir la confusión y garantizar la seguridad del paciente.

Se puede utilizar la misma DCI para más de un medicamento. Por ejemplo, en Europa hay tres eritropoyetinas biosimilares cuyos nombres de marca son Binocrit, Epoetin alfa Hexal y Abseamed. La DCI para estas tres eritropoyetinas biosimilares es 'Epoetina alfa'. El medicamento originador para estos medicamentos biosimilares era Eprex, cuya DCI también es 'Epoetina alfa'. La DCI para un biosimilar nuevo puede ser la misma que la del producto de referencia y de las diversas marcas del biosimilar en sí mismo.

El hecho de que diversos medicamentos tengan la misma DCI podría ocasionar problemas de seguimiento. Si los médicos o farmacéuticos utilizan únicamente la DCI cuando recetan un medicamento biológico o biosimilar, y diversos productos tienen la misma DCI, no se sabrá qué medicamento recibe el paciente con exactitud. Por lo tanto, si se presenta un efecto adverso, no es claro qué medicamento lo provocó.[3] Esto puede resultar problemático a la hora de garantizar las seguridad del paciente.



La seguridad del paciente también puede verse afectada por las prácticas comunes de prescripción en un país, por ejemplo, algunos médicos tienden a recetar medicamentos usando el nombre de marca y otros sólo con la DCI. La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para el Cuidado de la Salud de Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés) recomienda que una buena práctica consiste en utilizar el nombre de marca cuando se recetan todos los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares, e indica que, si bien algunos medicamentos de referencia y biosimilares tendrán la misma DCI, esto no significa que sean idénticos.[48]

Todas las partes interesadas del campo reconocen este problema, y se han realizado diversas sugerencias para garantizar la seguridad del paciente y un seguimiento y trazabilidad precisos.

Los medicamentos biosimilares deberían recetarse con su nombre de marca y no sólo la DCI, de manera de dejar en claro cuál es el medicamento que el paciente está tomando. En Europa, se ha trabajado bastante en este problema para garantizar una farmacovigilancia e identificación estrictas. La EMA recomienda que, para evitar la confusión, se deberían usar el **nombre de marca**, **el nombre del fabricante** y el **número de lote** a la hora de informar sobre cualquier efecto adverso provocado por cualquier medicamento biológico.[40]

Los esfuerzos más recientes para fortalecer la farmacovigilancia en la Unión Europea (UE) han llevado a la implementación de una nueva Directiva sobre Farmacovigilancia (2010/84/EC) en 2012. Esta se convirtió en ley y se ha implementado en todos los Estados Miembros de la UE. Es congruente con las recomendaciones de la EMA, y requiere que se notifique el nombre de marca y el número de lote, y permite a los pacientes reportar cualquier efecto adverso directamente a las autoridades locales.[49] En Europa, un estudio reciente que explora la trazabilidad de los medicamentos biológicos aprobados reveló el reconocimiento correcto de 96.2% de los medicamentos biosimilares disponibles en Europa, durante el informe de los efectos adversos.[50]

En Europa, donde los pacientes pueden informar sobre los efectos adversos directamente, el estudio halló que el 40% de los informes directos de los pacientes no incluía el número de lote del medicamento, lo que subraya la importancia del papel de los pacientes en garantizar que los medicamentos biológicos sean trazables.[50]

¿Cómo se recetan los medicamentos en su país? Cuando se les receta un medicamento biológico o biosimilar, los pacientes deben asegurarse de conocer el nombre de la marca y dónde encontrar el número de lote de su medicamento.

¿Qué se les receta a los pacientes?

Conocer lo que se les receta y cambiar entre medicamentos se definieron como los motivos de preocupación para varias organizaciones de pacientes. Esto también lo trajeron a colación algunos reguladores y representantes de la industria.

La mayoría de los medicamentos genéricos son intercambiables con el producto de marca original, es decir un paciente podría cambiar de uno a otro sin que haya ninguna diferencia en el efecto.[6] Esto se debe a que los medicamentos genéricos son bioequivalentes a su medicamento original y, por lo tanto, no importa qué fármaco un paciente está recibiendo. Dado que los medicamentos genéricos son intercambiables, pueden ser sustituidos por el medicamento de marca original a nivel de farmacia por un farmacéutico sin tener que informarle al médico o al paciente.[3]

Definiciones clave

Intercambiabilidad: Práctica de cambiar un medicamento por otro que se espera que alcance el mismo efecto clínico en un entorno clínico dado y en cualquier paciente, o con el consentimiento de la persona que receta el medicamento.

Sustitución: Práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable a nivel de farmacia sin informar a la persona que recetó el medicamento.

Sustitución automática: Práctica mediante la cual un farmacéutico se ve obligado a dispensar un medicamento en lugar de otro medicamento equivalente e intercambiable a causa de los requisitos nacionales o locales sin consultar al responsable de la prescripción.

Intercambio: Decisión del médico tratante de intercambiar un medicamento por otro con la misma intención terapéutica en pacientes que están realizando un tratamiento.

La sustitución y la sustitución automática pueden hacerse para ahorrar costos. También se puede relacionar con el reembolso, dado que algunas compañías de seguros médicos sólo cubrirán los costos del fármaco genérico más económico en contraposición con el fármaco de marca.[3,40]

Los medicamentos biosimilares son *similares* a su producto originador en términos de calidad, seguridad y eficacia. Por lo tanto, si los biosimilares deben considerarse como *intercambiables* constituye un área de debate constante.

Los temores de la sustitución automática y el cambio que hacen los pacientes entre el producto de referencia por el biosimilar, o entre biosimilares diferentes, se basan en las cuestiones de trazabilidad y presentación de informes.

Si se ha sustituido un medicamento biosimilar por el producto de referencia y el médico no lo sabe, esto puede ocasionar problemas con la presentación de los informes en caso de ocurrir un efecto adverso. Para el monitoreo de seguridad, los médicos deberían ser plenamente conscientes del medicamento exacto que sus pacientes están tomando. Además, las reacciones inmunitarias a un medicamento biológico pueden presentarse después de que el paciente lo haya estado tomando durante un tiempo prolongado. Si ha ocurrido una sustitución automática o un intercambio repetido entre medicamentos durante el tratamiento, es posible que resulte difícil saber qué producto es el responsable del efecto adverso.[3,40,51]

> *"No apoyo la sustitución automática porque creemos firmemente que el médico debería ser el responsable de la toma de decisiones dado que es el que mejor conoce al paciente y, en segundo lugar, sería difícil rastrear qué medicamento el paciente realmente tomó y ¿cómo se podría llevar a cabo una farmacovigilancia adecuada?"*
> Thomas Schreitmuller, Roche

El presidente del Grupo Bioterapéutico de la Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones Farmacéuticas (IFPMA, por sus siglas en inglés) subrayó la importancia de que no es sólo una cuestión de farmacovigilancia. Garantizar la transparencia en la prescripción y dispensación del medicamento es importante, y los pacientes deben saber qué medicamento están tomando.

Las organizaciones de pacientes estaban preocupadas por la posibilidad de que les cambien los medicamentos una vez que la versión de un biosimilar de un medicamento esté disponible para los pacientes. Muchas interesados pensaron que era apropiado que un nuevo paciente comience el tratamiento por primera vez con la versión de un biosimilar del medicamento (si estuviera disponible) que se les haya recetado. Sin embargo, la mayoría de las organizaciones de pacientes acordaron que un paciente que recibe un medicamento biológico no debería cambiar a una versión biosimilar sin el conocimiento del paciente o del médico del paciente.

> *"Con suerte, la disponibilidad de un medicamento biosimilar no obliga a la gente que toma biológicos a cambiar, pero para aquellos nuevos pacientes que comienzan a tomar biológicos, una alternativa más económica del medicamento original es un gran beneficio".*
> Marc Boutin, Consejo Nacional de Salud, EE. UU.

En Europa, la EMA no evalúa la intercambiabilidad o sustitución automática; esto lo decide individualmente cada Estado Miembro.[15] Varios Estados Miembros Europeos han proporcionado orientación y varios han creado legislación para prohibir la sustitución automática sin el conocimiento del responsable de la receta.[52]

En la actualidad, la OMS no ofrece orientación sobre la intercambiabilidad o la sustitución automática en sus pautas de aprobación de medicamentos biosimilares, y una vez más, esta decisión la debe tomar cada país de manera individual.

> *"Los medicamentos biosimilares son **similares** a su producto originador en términos de calidad, seguridad y eficacia. Por lo tanto, si los biosimilares deben considerarse como **intercambiables** es un área de debate constante."*

¿Cuándo un biosimilar no es tal?

Es necesario contar con una buena regulación de todos los medicamentos para garantizar la seguridad del paciente, y los medicamentos biosimilares poseen una vía reguladora diferente a un nuevo medicamento biológico o a un medicamento genérico. Un medicamento biológico sólo puede ser considerado como biosimilar si ha sido sujeto a un proceso regulador estricto, tal como lo describen las pautas de la EMA u OMS. Es generalmente aceptado que todo medicamento que se dice biosimilar y no ha sido aprobado mediante una vía reguladora estricta podría verse afectado en términos de calidad, seguridad y eficacia.

Algunas organizaciones de pacientes explicaron que había poca regulación de los medicamentos biosimilares en sus países, lo que representaba una preocupación para la seguridad del paciente.

> *"La regulación es un problema. No existe ninguna política mundial. Aquí no existe ninguna regulación ni estudios de farmacovigilancia".*
> Eva María Ruiz de Castilla, Esperantra, Perú

> *"Muchos organismos regulaladores en diferentes países siguen los lineamientos de sus gobiernos, y el gobierno quiere reducir los costos, entonces es posible que no haya ninguna regulación vigente. La política no puede anteponerse a los problemas técnicos y poner en riesgo a los pacientes".*
> Dr. Dirceu Raposo, Abrale, Brasil

En el mundo, la regulación de los medicamentos biosimilares ha mejorado considerablemente desde la publicación del primer boletín informativo de IAPO en 2006. Muchos países han sancionado o están en el proceso de elaborar leyes y directrices. Es importante considerar si estas leyes y directrices se han elaborado de acuerdo con las normas internacionales, es decir aquellas de la OMS. Dr. Ricardo García de CLAPBio, el Centro Latinoamericano de Expertos en Investigación de Biológicos, explicó en una presentación reciente que, si bien muchos países en América Latina publicaron sus lineamientos, es posible que estos no cubran todos los requisitos para la aprobación de los biosimilares, como todos los pasos de un ejercicio de comparabilidad.[53] Los países pueden haber implementado su regulación, pero puede haber diferencias en cómo se interpretan los pasos del proceso regulador.[27]

> *"Para el mundo en desarrollo, el problema es que el procedimiento de aprobación de los medicamentos biosimilares no es tan estricto ni está tan bien establecido como en la Unión Europea y Estados Unidos; se debe contar con el control de calidad después de la aprobación también. No existe ningún procedimiento real de aprobación de alta calidad, y por este motivo, es posible que las personas no sepan qué están comprando".*
> Dra. Ursula Gundert-Remy, Colegio Federal de Médicos de Alemania

Algunos países, como Brasil, han utilizado las directrices de la OMS como base de sus propias regulaciones, pero con algunas diferencias. Los lineamientos brasileros incluyen dos vías de aprobación con diferentes niveles de datos requeridos para la aprobación.[54] El propósito de esto es alentar la producción local de los medicamentos biológicos y reducir el costo de estos medicamentos.[55]

Generalmente se acepta que un medicamento sólo puede ser llamado biosimilar si está autorizado en base a un ejercicio de comparabilidad completo que se describe en las directrices de la OMS.[27] No obstante, en el mundo, existe una cantidad de medicamentos que son copias de un medicamento biológico original que no ha sido autorizado en base a un ejercicio de comparabilidad completo, y por ello no puede llamarse biosimilar. Se los conoce generalmente como '**biológicos subsiguientes no comparables**'.[26] Por ejemplo, un medicamento llamado Reditux, que es una copia del rituximab, un anticuerpo monoclonal, utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoidea y algunos carcinomas, está disponible en la India desde 2007.[56] Cuesta aproximadamente la mitad del precio del medicamento original.[57] Sin embargo, su aprobación se basó en menos evidencia de lo requerido para la aprobación en Europa o Estados Unidos, y se desconoce si ha sido sometido a ensayos de comparabilidad clínica.[32,58]

Existen preocupaciones respecto de la calidad y la seguridad de los medicamentos cuya aprobación no ha seguido una vía reguladora estricta según lo describe la EMA y OMS.[59] Aunque algunos pueden llegar a ser copias de alta calidad del medicamento biológico original, otros pueden ser subóptimos y de poca calidad.

> *"Los [medicamentos biológicos subsiguientes no comparables] pueden ser productos subóptimos y están disponibles en el mundo, especialmente en América Latina, Asia y Medio Oriente. A menudo, si el producto de referencia real también está disponible en un país, es posible que los pacientes no sepan cuál están recibiendo porque en la receta figura la DCI; y si usted no puede identificar el biosimilar real del biológico subsiguiente no comparable, no podrá identificar la fuente del producto en caso de ocurrir un efecto secundario".*
> Fermin Ruiz de Erenchun, Grupo Bioterapéutico, Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones Farmacéuticas

A medida que cada vez más países comienzan a desarrollar vías reguladoras para los medicamentos biosimilares, surge la pregunta sobre qué hacer con los productos biológicos subsiguientes no comparables que se aprobaron antes que se desarrollaran estas vías. Por ejemplo, Reditux, mencionado más arriba, se aprobó en la India en 2007. Sin embargo, la India publicó sus lineamientos sobre biológicos similares recién en 2012.[60]

"Algunos países como Perú, Chile y Colombia aprobaron los productos biológicos subsiguientes no comparables antes de que haya alguna regulación. Debemos analizar qué sucede con el producto ahora que sí existe dicha regulación. Creo que deberían solicitarles a los fabricantes que presenten todos los datos necesarios [de calidad, preclínicos y clínicos] y darles un plazo limitado para presentar dicha información."
Dr. Ricardo García, CLAPBio, Brasil

Si bien ha habido avances en términos de regulación, es necesario trabajar aún más para armonizar las normas reguladoras mundiales de los medicamentos biosimilares con aquellas de las agencias reguladoras más estrictas como la EMA, OMS o FDA. Así se podrá asegurar que todos los pacientes reciban productos de alta calidad, seguridad y eficacia.

- Un medicamento biológico sólo se puede llamar biológico si ha pasado por una regulación estricta y **se ha sometido a una prueba completa de comparabilidad del biosimilar** incluidos los estudios de calidad, preclínicos y clínicos.
- Se esperan efectos adversos de todos los medicamentos, químicos o biológicos; sin embargo **es esencial contar con sistemas sólidos de farmacovigilancia** y planes para gestionar riesgos **para** garantizar la seguridad del paciente.

¿Quién puede acceder a los medicamentos biológicos y biosimilares?

En la consulta en línea y en las entrevistas, las organizaciones de pacientes en países desarrollados y en desarrollo destacaron el problema del acceso insuficiente a los medicamentos biológicos y biosimilares.

"En países de bajos ingresos como Perú, tenemos médicos que tratan a los pacientes con biosimilares y están muy contentos, pero las personas a cargo del presupuesto no están interesados en continuar utilizando estos medicamentos por su elevado costo. A veces los biosimilares no se encuentran en la lista de medicamentos aprobados. Es muy difícil acceder a ellos. Por eso, aunque el paciente se diagnostique correctamente, no podrán obtener el medicamento. Pienso que tenemos que abogar por un mayor acceso, demostrar que los tratamientos con los biosimilares funcionan bien".
Eva María Ruiz de Castilla, Esperantra, Perú

Las barreras de acceso a los medicamentos biológicos y biosimilares que cumplen con las normas de la EMA, OMS y FDA incluyen:

- precio alto de los medicamentos
- pocos conocimientos y comprensión de lo que son los medicamentos biológicos y su valor terapéutico por parte de los gobiernos, médicos y pacientes
- poca o ninguna regulación de los medicamentos biológicos y biosimilares
- poca o ninguna voluntad política para garantizar el acceso
- métodos de administración más complejos
- diagnósticos, selección y pruebas insuficientes.

Marc Boutin del Consejo Nacional de Salud de Estados Unidos indicó que en Estados Unidos, si bien los biosimilares pueden reducir los costos, en la mayoría de los casos, esta reducción no necesariamente beneficia al paciente sino más bien a la compañía aseguradora o al que paga. Los gastos de bolsillo por los medicamentos biosimilares siguen siendo bastante altos. Durhane Wong-Rieger de Consumer Advocare Network de Canadá indicó que la disponibilidad de la hormona de crecimiento biosimilar en Canadá no necesariamente aumentó el acceso al medicamento para los pacientes:

"Esto es realmente triste dado que un montón de personas no reúnen los requisitos para obtener la hormona de crecimiento biosimilar porque su hormona de crecimiento endógena no es lo suficientemente baja. La barrera no tiene nada que ver con el biosimilar en sí mismo".
Durhane-Wong Rieger, Consumer Advocare Network, Canadá

La reducción en el costo de un medicamento biosimilar puede depender de cómo se decide el precio y reembolso de un medicamento en un país en particular y la competencia de precios entre productos que estas condiciones de acceso apoyan.[40]

En Europa, cada país decide de manera independiente el valor terapéutico de un medicamento, su precio y cómo se reembolsará.[41]

En el documento Preguntas más frecuentes, la Asociación Europea de Medicamentos Genéricos (EGA, por sus siglas en inglés) explica que, así como es importante acordar los precios y reembolsos, también es importante "garantizar que los médicos clínicos y los pacientes aprecien de manera completa los beneficios de utilizar los medicamentos biosimilares como parte de sus prácticas y tratamientos. El acceso a los medicamentos biosimilares para los pacientes no es automático; requiere que todas las partes interesadas pertinentes adopten todas las medidas proactivas necesarias".[61]

Los factores culturales y geográficos también afectan la disponibilidad de los medicamentos biosimilares. Por ejemplo, en algunos países o regiones en desarrollo, las prácticas de prescripción y dispensación no son ampliamente aceptadas. Esto significa que generalmente se recetan y dispensan marcas más costosas en lugar de versiones más económicas que podrían permitir que más pacientes tengan acceso a estos medicamentos.[41]

Las entrevistas con las organizaciones de pacientes también revelaron que, en muchos países en desarrollo, la disponibilidad y regulación de los medicamentos biológicos y biosimilares es una cuestión política más que una cuestión técnica. Los gobiernos generalmente proporcionarán la alternativa más económica de un medicamento, independientemente de si es un medicamento biosimilar o un medicamento biológico subsiguiente no comparable. Si bien muchas organizaciones de pacientes explicaron que el acceso a los medicamentos no debería determinarse únicamente por las reducciones de los costos, también se señaló que los pacientes tienen la voluntad de tomar cualquier medicamento que esté disponible para ellos. En ámbitos donde el acceso a los medicamentos es limitado y un paciente tiene una enfermedad que pone en riesgo su vida, es muy probable que tome el medicamento que se le ofrece, incluso si es de baja calidad. Esto genera la pregunta: ¿es mejor un acceso a medicamentos biológicos potencialmente de baja calidad que no tener ningún acceso?

Más aún, Eva María Ruiz de Castilla de Perú explicó que la falta de educación y entendimiento de los medicamentos biológicos y biosimilares entre las partes interesadas era una barrera del acceso en Perú. Explicó que las autoridades consideran muy costosos a los medicamentos biológicos, incluidos los medicamentos biosimilares, y no diferencian entre los dos. También explicó que las organizaciones de pacientes deben abogar por el acceso a los medicamentos biológicos y biosimilares a través de una educación objetiva de aquellos que están a cargo de la atención de la salud.

Aunque sean más económicos que el producto originador, los medicamentos biosimilares siguen siendo inaccesibles para muchos países en desarrollo. Es importante que las empresas farmacéuticas consideren que diferentes enfoques de fijación de precios son esenciales para los mercados en países en desarrollo y desarrollados para garantizar el acceso a los medicamentos biológicos y biosimilares.

Dr. Ricardo García de CLAPBio en Brasil indicó que debe haber más inversiones locales en tecnología. Esto permitirá a los países desarrollar sus propios medicamentos biológicos y biosimilares de alta calidad, seguridad y eficacia.

¿Qué información y apoyo se ofrece a los pacientes?

Como con cualquier medicamento, poder tomar una decisión completamente fundada para tomar o recetar un medicamento biológico o biosimilar es esencial para pacientes, doctores, enfermeras y farmacéuticos. Los pacientes deben participar en la decisión sobre qué tratamiento debe realizar junto con su equipo de atención de la salud. Deben ser conscientes y entender el medicamento que están tomando, las reacciones que pueden tener y cómo se administra. Asimismo deben monitorear su respuesta a este.

En las consultas con las organizaciones de pacientes se evidenció una falta significativa de conocimiento sobre los medicamentos biosimilares. Muchos pacientes no han oído nada sobre ellos, incluso aquellos a los que posiblemente se les haya recetado.

"Aquí, los biosimilares no son realmente el problema. ¡Aún nos queda debatir sobre los genéricos! Es un tema muy reciente en la región".
Edith Grynszpancholc, Fundación Natalí Dafne Flexer, Argentina

También se describió la falta de conocimientos que tienen los médicos sobre los biosimilares. En un estudio, un tercio de los reumatólogos brasileros que fueron encuestados no sabían qué era un medicamento biosimilar.[62]

Las organizaciones de pacientes identificaron la necesidad de contar con información precisa y objetiva. Explicaron que había una falta total de información o que la información disponible era poco clara. La falta de información precisa sobre lo que son los biosimilares y qué enfermedades se pueden tratar con estos produjo confusión entre los pacientes, explicó Eva María Ruiz de Castilla de Esperantra, Perú. Indicó que los pacientes deben ser informados sobre el hecho de que los medicamentos biológicos y

biosimilares no estaban disponibles para todas las enfermedades. Esto señala la necesidad de mejorar los esfuerzos para desarrollar una alfabetización en salud en todo el mundo.

Una cantidad de partes interesadas citaron la desinformación y las percepciones incorrectas sobre los medicamentos biosimilares como un problema. Joerg Windisch, director Científico, y Mark McCamish, director Mundial de Desarrollo en Productos Biofarmacéuticos en Sandoz opinan que hay información parcial disponible, publicada por las empresas originadoras, que ha inducido impresiones erróneas sobre los medicamentos biosimilares. Creen que es posible que esto haya provocado temores infundados sobre la seguridad y la calidad entre la comunidad de médicos y pacientes a la hora de recetar y utilizar, respectivamente, los biosimilares, y podría representar posiblemente una barrera para el acceso y la toma.

De las entrevistas con los representantes de las organizaciones de pacientes se desprende que hay una necesidad de contar con información transparente y precisa de una variedad de fuentes.

> *"¿Hay algún lugar donde uno pueda ver qué es el medicamento? ¿Hay algún lugar en el que uno pueda ver dónde y cómo se aprobó el medicamento? Debemos contar con información precisa. No es lo ideal, pero la única información que obtenemos es generalmente de las empresas farmacéuticas".*
> Edith Grynszpancholc, Fundación Natalí Dafne Flexer, Argentina

Varios interesados entrevistados también explicaron que la información y educación del paciente era un factor crítico a la hora de asegurar que los pacientes se sientan cómodos con los medicamentos biosimilares y su aceptación.

> *"En primer lugar, la ciencia emergente es compleja; en segundo lugar, desde el punto de vista económico, la patente y los derechos de exclusividad son complejos; en tercer lugar, y lo que es más importante, los pacientes y los médicos deben aprender sobre un paradigma completamente nuevo [medicamentos biosimilares] y confiar en él".*
> Dra. Rachel Sherman, Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.

Deben implementarse sistemas para que los pacientes puedan realizar preguntas sobre sus medicamentos y discutir cualquier preocupación. Muchos médicos dudan en considerar a los medicamentos biosimilares como una opción de tratamiento para sus pacientes por los temores en cuanto a su seguridad, calidad, eficacia y capacidad de ser intercambiables.[9]

Los médicos y las enfermeras también necesitan información objetiva y actual sobre la ciencia compleja y los procesos reguladores de los medicamentos biosimilares no sólo para garantizar el acceso (de estar disponible) sino también la seguridad. Se destacó que la falta de conocimientos y educación entre las enfermeras podría llevar a errores de medicamentos y retrasos en los beneficios terapéuticos para el paciente.[63]

Todas las partes interesadas cumplen un rol en proporcionar la información y existe un gran potencial para ejercer esfuerzos en conjunto. Las empresas y asociaciones de atención de la salud, los entes reguladores, los profesionales médicos e investigadores científicos pueden reunir los datos técnicos, científicos y médicos. Las organizaciones de pacientes y los pacientes mismos pueden aportar sus conocimientos a la mejor forma de presentar la información, comunicar los riesgos y cómo aumentar la participación de los pacientes en las decisiones que afectan a su salud.

Un ejemplo de esto es un documento informativo de consenso titulado 'Lo que debe saber sobre los productos medicinales biosimilares', publicado en el sitio web de la Comisión Europea en 2013.[18] Este documento fue desarrollado con el aporte de diversas partes interesadas, entre las cuales se encontraban los representantes de las organizaciones de pacientes, las asociaciones de profesionales de la salud, las asociaciones de medicamentos genéricos y las asociaciones comerciales farmacéuticas, además de los Estados Miembros de la Unión Europea.[18]

Las organizaciones de pacientes y otras partes interesadas señalaron que los cuerpos reguladores también necesitan educación y capacitación.

Dr. Ricardo García de CLAPBio (el Centro Latinoamericano de Expertos en Investigación de Biológicos) en Brasil explicó que su misión consiste en promover la discusión y el aprendizaje sobre la regulación de los medicamentos biológicos y biosimilares. Explicó que, recientemente, habían aportado unos comentarios sobre el primer borrador de las regulaciones de Colombia para los medicamentos biosimilares y que, seguido a esto, fueron invitados por el gobierno colombiano a ofrecer una sesión de educación y capacitación sobre el tema a su personal. Este es un ejemplo excelente de colaboración entre organismos reguladores y centros de investigación con el fin de promover buena educación y regulación sobre los medicamentos biosimilares.

¿Los pacientes deben participar?

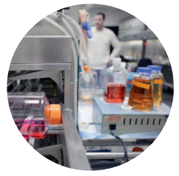
Los pacientes deben participar y comprometerse en las cuestiones relativas a los medicamentos biosimilares. Para desempeñar un papel activo, los pacientes tienen el derecho de recibir información neutral y basada en evidencias.

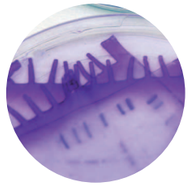
> *"Los pacientes deben estar activos y organizados, y buscar información técnica y segura sin una agenda política".*
> Dr. Dirceu Raposo, Abrale, Brasil

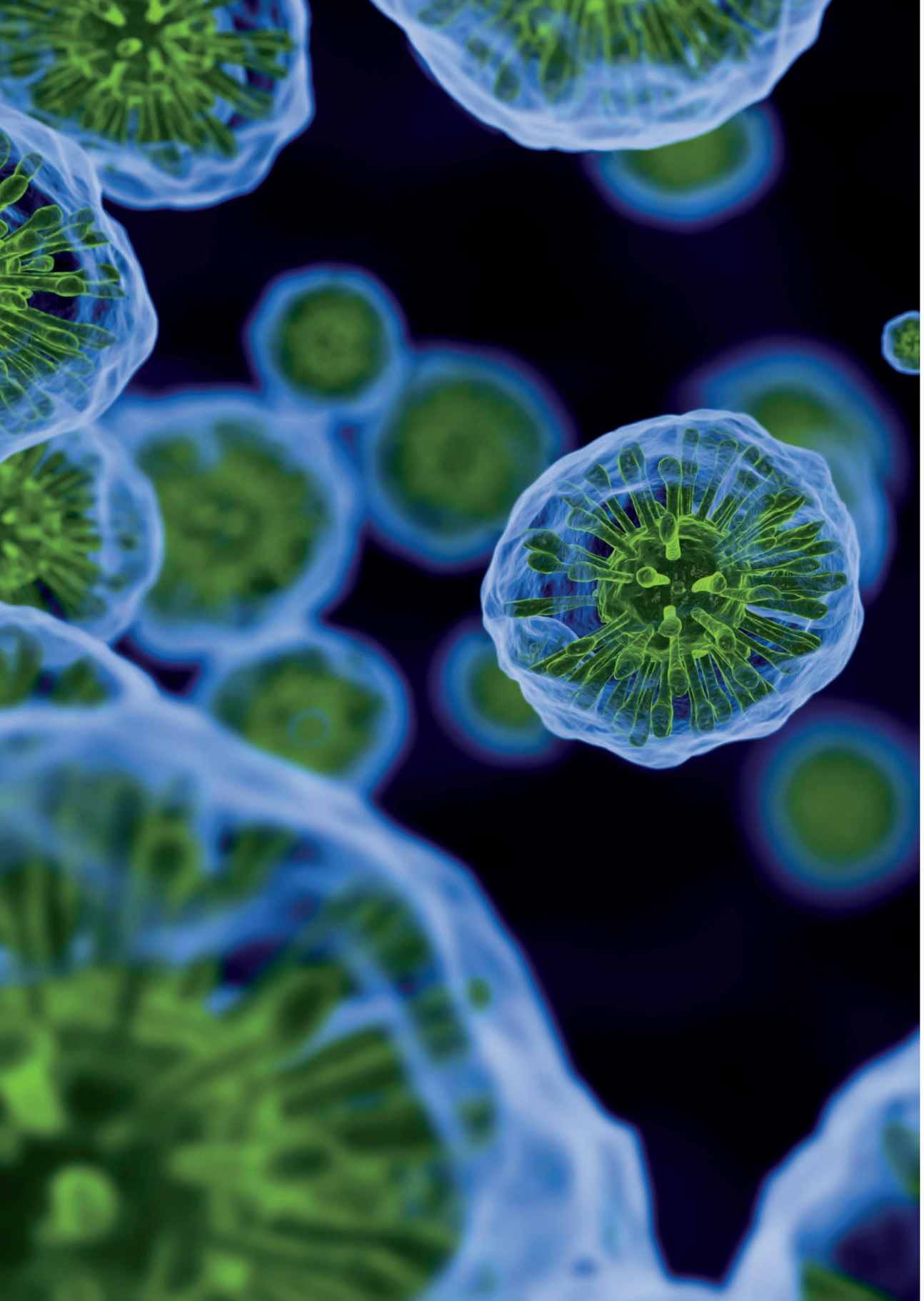
Los pacientes también pueden desempeñar un papel en abogar por información clara, objetiva y equilibrada siempre que falte.

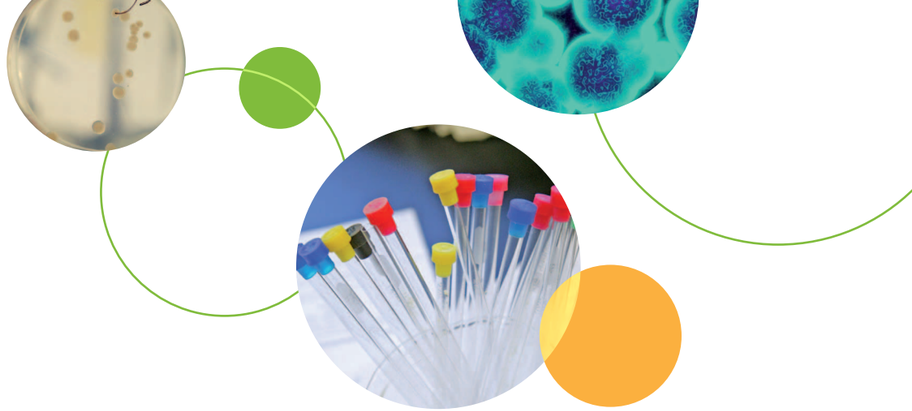
> *"Hay una brecha informativa en el mundo y una necesidad de capacitación y apoyo por parte del gobierno. Todos debemos hacer un esfuerzo conjunto y los pacientes pueden abogar por esto".*
> Fermin Ruiz de Erenchun, Grupo Bioterapéutico, Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones Farmacéuticas

Para mayor información sobre cómo las organizaciones de pacientes pueden participar, consulte el cuadernillo 'Lo que las organizaciones de pacientes pueden hacer' que se encuentra en el Conjunto de herramientas.









Conclusiones y recomendaciones

Este Boletín informativo proporciona una descripción detallada de qué son los medicamentos biológicos y biosimilares, cómo se desarrollan y regulan y cómo los usan los pacientes. Presenta aspectos importantes identificadas por las organizaciones de pacientes y otros interesados que fueron entrevistados. Estas incluyen la seguridad de los medicamentos biológicos, cómo se regulan y monitorean, cómo se recetan y dispensan, así como quién puede acceder a ellos y con qué información y apoyo cuentan los pacientes.

Los medicamentos biológicos han revolucionado el tratamiento de muchas enfermedades y han beneficiado millones de pacientes a nivel mundial. En la próxima década, esperamos que un gran número de medicamentos biosimilares estén disponibles alrededor del mundo. Estos proporcionarán medicamentos alternativos para los pacientes, generalmente a un costo inferior, e incrementarán las opciones para los médicos, pacientes y sistemas de atención de la salud en general. Garantizar el acceso a medicamentos biológicos y biosimilares de alta calidad, seguridad y eficacia dependen de varias cosas:

- Educar a los pacientes, médicos, gobiernos y ministerios de salud sobre lo que son estos medicamentos y cuál es su impacto potencial terapéutico y social sería esencial para incrementar el compromiso de poner a disposición los medicamentos biológico y biosimilares donde todavía no lo están, y si lo están, garantizar su prescripción activa a los pacientes.
- Los pacientes deben garantizar que conocen el nombre de marca y el número de lote del medicamento biológico que se les ha recetado, y cómo y dónde reportar los efectos adversos potenciales.
- Donde los medicamentos biológicos y biosimilares están disponibles para los pacientes o se están poniendo a disposición, es esencial contar con regulaciones estrictas basadas en las de la EMA, OMS o FDA, y sólidos sistemas de farmacovigilancia y monitoreo de efectos adversos para garantizar la seguridad del paciente.
- En países donde se ofrecen copias de medicamentos biológicos antes de que las vías reguladoras estrictas entren en vigencia, los gobiernos deben considerar qué hacer con estos medicamentos que posiblemente tengan una calidad inferior y sean inseguros.
- A medida que aumenta la disponibilidad mundial de medicamentos biológicos y biosimilares, se nos presenta la oportunidad de centrarnos en el desarrollo, fortalecimiento y unificación de los sistemas de farmacovigilancia en todo el mundo.

Podrá encontrar más información sobre cómo las organizaciones de pacientes pueden abogar por el acceso a los medicamentos biológicos y biosimilares, una mejor regulación o farmacovigilancia y consejos sobre educación en el cuadernillo 'Lo que las organizaciones de pacientes pueden hacer' que se encuentra en el Conjunto de herramientas de información y orientación sobre medicamentos biológicos y biosimilares de IAPO.

Proceso de revisión y reconocimientos

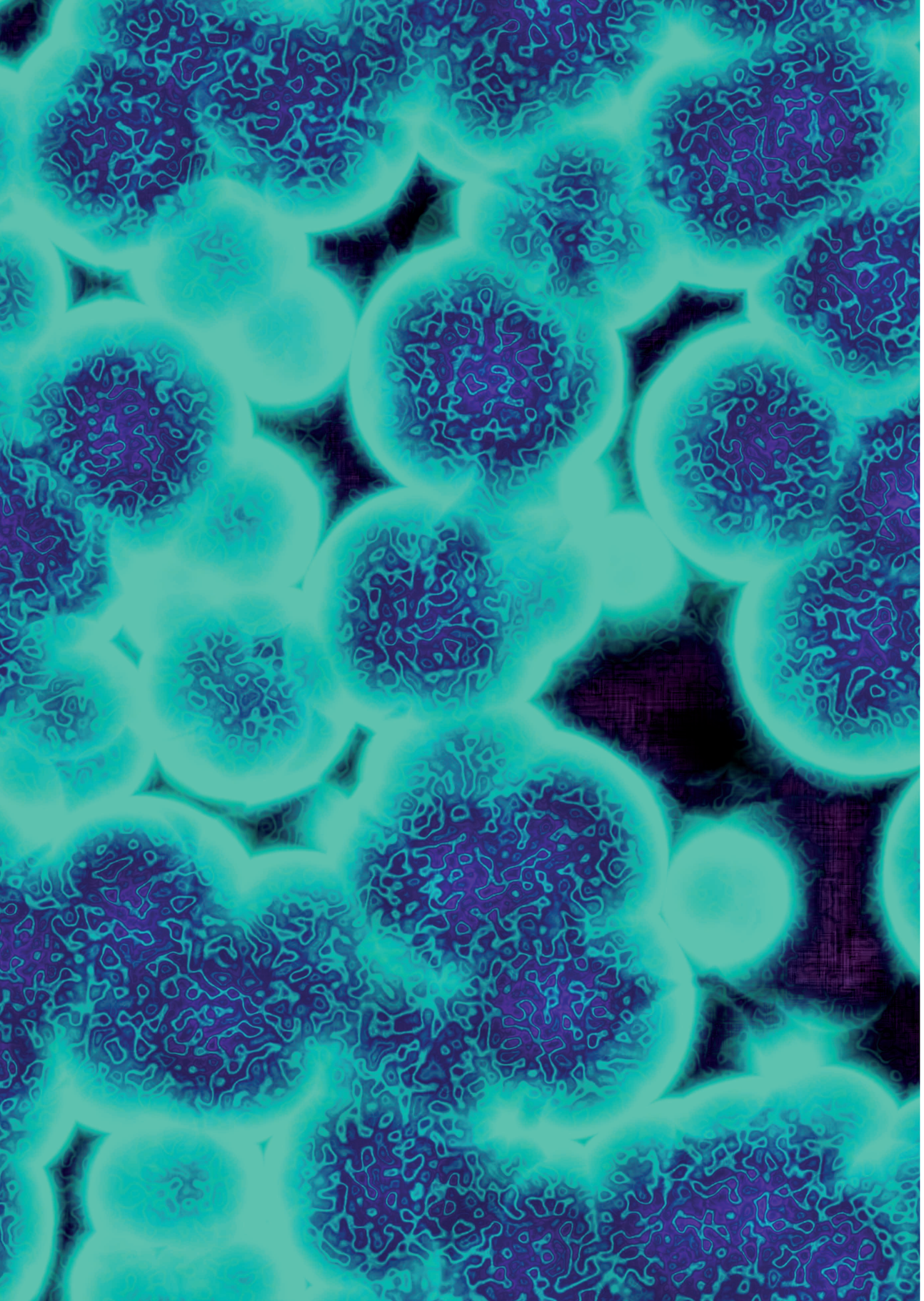
Este Boletín informativo se desarrolló mediante un proceso de revisión riguroso. IAPO recibió orientación, aportes y opiniones de las organizaciones de pacientes, sectores académicos, reguladores y otros expertos durante el desarrollo de este Conjunto de herramientas. También se recibió opiniones de 19 participantes del Taller sobre medicamentos biosimilares de IAPO, que se llevó a cabo en Ginebra en 2013.[ii]

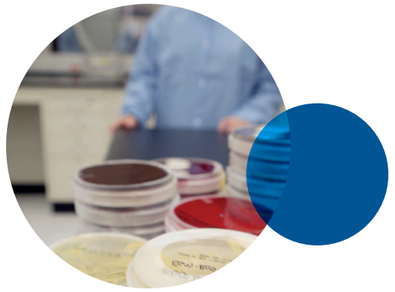
IAPO les agradece a todas las personas que participaron en la producción de este Boletín informativo y el Conjunto de herramientas de información y orientación sobre medicamentos biológicos y biosimilares, quienes son parte de los miembros, incluidos los participantes del taller, que respondieron a una consulta sobre medicamentos biológicos y biosimilares en diciembre de 2012, y a las organizaciones de pacientes y partes interesadas que fueron entrevistadas durante el desarrollo de este Boletín. Les agradecemos por compartir sus opiniones y prestarnos su tiempo.

El Conjunto de herramientas de información y orientación sobre medicamentos biológicos y biosimilares de IAPO fue producido bajo la dirección general de Joanna Groves, directora ejecutiva de IAPO, y Jeremiah Mwangi, director de Políticas y Asuntos Exteriores, con la gestión de proyectos, investigación y redacción de Yasemin Dil, director de Investigación y Proyectos. IAPO también le agradece a Matt Cann y Éloïse Varin de Postscript Communications Ltd por el diseño y producción de este Conjunto de herramientas Queremos agradecer la contribución de las siguientes personas y organizaciones que proporcionaron la información y orientación técnicas durante el desarrollo de este Conjunto de herramientas:

Marc Boutin, vicepresidente ejecutivo y director de Operaciones, Consejo Nacional de Salud de Estados Unidos
Profesor Dr. Daan Crommelin, Departamento de Productos Farmacéuticos, Instituto Utrecht de Ciencias Farmacéuticas
Michael Kinyanjui, Organización de Psoriasis de África, Kenia
Suzette Kox, directora sénior de Asuntos Exteriores, coordinadora del Grupo Europeo de Biosimilares, grupo sectorial de la Asociación Europea de Medicamentos Genéricos
Dr. Dirceu Raposo, ABRALE y con anterioridad en ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria), Brasil
Profesor Huub Schellekens, Departamentos de Ciencias Farmacéuticas y Estudios de Innovación, Universidad de Utrecht
Dr. Christian Schneider, presidente del Grupo de Trabajo de Medicamentos Biosimilares, Agencia Europea de Medicamentos (EMA)
La Asociación Internacional de Fabricantes y Asociaciones Farmacéuticas (IFPMA, por sus siglas en inglés)

Representantes de las organizaciones de pacientes u otros interesados entrevistados:
Representantes de AbbVie
Dr. Kenichi Akamatsu, profesional sénior, Departamento de Desarrollo de Procesos de API, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd, en representación de la Asociación Japonesa de Fabricantes de Productos Farmacéuticos (JPMA, por sus siglas en inglés)
Marc Boutin, vicepresidente ejecutivo y director de Operaciones, Consejo Nacional de Salud de Estados Unidos
María Delfina Tay, presidenta, Asociación Procrece, Guatemala
Dr. Ricardo García, CLAPBio (Centro Latinoamericano de Expertos en Investigación de Biológicos)
Paul Greenland, presidente del Grupo de Acceso de Biosimilares, y **Suzette Kox**, director sénior de Asuntos Científicos, Asociación Europea de Medicamentos Genéricos (EGA, por sus siglas en inglés)
Edith Grynszpancholc, presidenta, Fundación Natalí Dafne Flexer, Argentina
Profesora Dra. Ursula Gundert-Remy, vicepresidenta de la Comisión de Medicamentos, Colegio Federal de Médicos de Alemania
Virginia Ladd, presidenta y directora ejecutiva, Asociación Americana de Enfermedades Autoinmunitarias Relacionadas
Representantes de Merck Serono
Stephen Murby, miembro del Consejo Directivo, Foro de Salud de los Consumidores de Australia
Representantes de Pfizer
Dr. Dirceu Raposo, ABRALE y con anterioridad en ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria), Brasil
Representantes de Roche
Eva María Ruiz de Castilla, directora, Esperantra, Perú
Dr. Fermin Ruiz De Erenchun, Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones Farmacéuticas (IFPMA, por sus siglas en inglés)
Representantes de Sandoz
Dr. Christian Schneider, presidente del Grupo de Trabajo de Medicamentos Biosimilares, Agencia Europea de Medicamentos (EMA)
Dra. Rachel Sherman, directora asociada de Políticas médicas, Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos, Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA)
Profesor Arnold Vulto, fundador del Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI)
Durhane Wong-Rieger, Consumer Advocare Network, Canadá





Glosario

En la medida de lo posible, este glosario contiene definiciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o la Comisión Europea.

Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA): La FDA es responsable de aprobar todos los medicamentos antes de que se los ponga a disposición a los médicos y pacientes en Estados Unidos.

ADN (ácido desoxirribonucleico): Ácido nucleico que contiene la información genética utilizada en el desarrollo y funcionamiento de todos los organismos celulares. El ADN contiene el código genético que controla la producción de las proteínas en todos los organismos vivos.

Agencia Europea de Medicamentos (EMA): La EMA es responsable de aprobar todos los medicamentos antes de ponerse a disposición a los médicos y pacientes en los 28 estados miembros de la Unión Europea.

Anticuerpo monoclonal: Un tipo de anticuerpo producido en el laboratorio por un único clon de células (célula madre o línea celular) que consiste de moléculas idénticas de anticuerpos.

Anticuerpo: Los anticuerpos (también conocidos como inmunoglobulinas, o su abreviatura Ig) son proteínas grandes que se encuentran en la sangre u otros líquidos corporales. El sistema inmunitario utiliza los anticuerpos para identificar y neutralizar los objetos extraños, como las bacterias y los virus.

Banco de células madres (BCM): Suspensión de células homogéneas derivadas de la línea celular original. Se almacena congelada en fase de vapor sobre nitrógeno liquido en partes iguales de composición uniforme, una o más de las cuales se utiliza para producir el banco de células de trabajo del fabricante.

Bioequivalencia: Se considera que dos productos medicinales son bioequivalentes si son equivalentes o alternativas farmacéuticas y si, después de administrar las mismas dosis molares, sus biodisponibilidades (en velocidad y en cantidad de medicamento absorbido) se encuentran dentro de los límites aceptables predefinidos. Estos límites se establecen para garantizar el desempeño comparable in vivo, es decir la similitud en términos de seguridad y eficacia.

Biotecnología: La Convención sobre la Diversidad Biológica de las Naciones Unidas define a la biotecnología como "toda aplicación tecnológica que utiliza sistemas biológicos, organismos vivos o sus derivados, para hacer o modificar productos o procesos para el uso específico".

Definición de la OMS (también denominado un producto bioterapéutico similar): Producto bioterapéutico que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia autorizado previamente.

Definición de la EMA: Un medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a un medicamento biológico existente. Cuando se aprueba, se ha demostrado que su variabilidad y las diferencias entre este y su medicamento de referencia no afectan la seguridad o efectividad.

Definición de la FDA: Producto biológico que es muy similar a un producto biológico de referencia con autorización de EE. UU., independientemente de las diferencias menores entre el producto biológico y el producto de referencia en términos de seguridad, pureza y concentración del producto.

Denominación común internacional (DCI): Este nombre facilita la identificación de las sustancias farmacéuticas o los principios farmacéuticos activos. Cada DCI tiene un nombre único que es reconocido mundialmente y es de propiedad pública, asignado por la Organización Mundial de la Salud.

Efecto adverso: Efecto no intencionado o desfavorable que aparece después de la administración de un medicamento dado. Es una lesión relacionada con la gestión médica, en contraposición con las complicaciones de la enfermedad. La gestión médica incluye todos los aspectos de la atención, incluidos el diagnóstico y el tratamiento, la falla en el diagnóstico o tratamiento, y los sistemas y equipos utilizados para brindar la atención. Los efectos adversos se pueden prevenir o no.

Eficacia: Capacidad de un fármaco o medicamento de producir el efecto terapéutico deseado cuando se administra a un ser humano.

Ejercicio de comparabilidad: Comparación directa de un producto bioterapéutico con un producto originador autorizado con el fin de establecer la seguridad, eficacia y calidad. Los productos se deben comparar en el mismo estudio mediante los mismos procedimientos.

Eritropoyetina: hormona liberada desde los riñones y el hígado en respuesta a concentraciones bajas de oxígeno en sangre. Controla la producción de eritrocitos.

Farmacovigilancia: La ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con el fármaco.

Impureza: Todo componente presente en la sustancia del fármaco o el producto del fármaco que no es el producto deseado, una sustancia relacionada con el producto, o una sustancia inerte incluidos los componentes de la tapa.

Inmunogenicidad: Capacidad de una sustancia de provocar una respuesta o reacción inmunitaria, por ejemplo, el desarrollo de anticuerpos específicos, la respuesta celular o la reacción alérgica o anafiláctica.

Insulina: Una hormona producida en el cuerpo que regula la cantidad de glucosa en sangre.

Intercambiabilidad: La práctica de cambiar un medicamento por otro que se espera que alcance el mismo efecto clínico en un entorno clínico dado y en cualquier paciente, o con el consentimiento de la persona que receta el medicamento.

Intercambio: Decisión del médico tratante de intercambiar un medicamento por otro con la misma intención terapéutica en pacientes que están realizando un tratamiento.

Medicamento biológico (también denominado medicamento biofarmacéutico, medicamento biotecnológico o producto medicinal bioterapéutico): La sustancia activa de un producto medicinal biológico es una sustancia biológica. Una sustancia biológica es una sustancia que es producida por una fuente biológica o que se extrae de ella. Se necesita de una combinación de pruebas físico-químicas y biológicas, el proceso y control de su producción para caracterizarlo y determinar su calidad.

Medicamento biosimilar: Un medicamento biosimilar es una versión muy similar de un medicamento biológico ya aprobado, en términos de calidad, seguridad, y eficacia comparables.

Medicamento genérico: Un medicamento genérico contiene el mismo principio farmacéutico activo que un medicamento de marca original y también es bioequivalente a este. Dado que los medicamentos genéricos son idénticos en lo relativo a la sustancia farmacéutica activa, dosis, potencia, vía de administración, seguridad, eficacia y uso previsto, pueden sustituir al medicamento de marca original.

Medicamento/fármaco químico (también denominado medicamento de molécula pequeña): Un medicamento que se fabrica sin utilizar organismos vivos. Contiene compuestos químicos con estructuras y características definidas.

Medicamentos biofarmacéuticos/derivados de la biotecnología: Producto medicinal o vacuna que se compone de organismos vivos o se ha producido mediante el uso de los mismos. A menudo, el ADN recombinante (una forma de ADN que no existe naturalmente y que combina secuencias de ADN que no ocurrirían normalmente juntas para establecer nuevas funciones) forma la base de los productos fabricados biotecnológicamente. Algunos ejemplos incluyen las proteínas terapéuticas como los anticuerpos, insulinas o interleucinas; pero también incluyen vacunas, ácido nucleico o tejidos y células.
Molécula: La partícula más pequeña de una sustancia que contiene todas las propiedades físicas y químicas de esa sustancia. Las moléculas están compuestas de uno o más átomos que se mantienen juntos por enlaces químicos fuertes. Si contienen más de un átomo, los átomos pueden ser los mismos (por ejemplo, la molécula de oxígeno tiene dos átomos de oxígeno) o diferentes (por ejemplo, una molécula de agua tiene dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno). Las moléculas biológicas, como las proteínas, pueden estar compuestas de varios miles de átomos.

Patente: Una patente es un conjunto de derechos exclusivos otorgados por un estado (gobierno nacional) a un inventor o su representante durante un período limitado de tiempo en cambio de la divulgación pública de su invento. Sin embargo, la solicitud de una patente debe incluir una o más reivindicaciones que definan el invento que debe ser nuevo, no obvio, y útil o aplicable a nivel industrial.

Plan de gestión de riesgos (PGR): Actividades que garantizarán la seguridad de los pacientes mientras sigan beneficiándose de un ingrediente medicinal. Estos planes incluyen los planes de farmacovigilancia, entre muchos otros elementos.

Producto de referencia: Un producto bioterapéutico de referencia se utiliza como el comparador para los estudios de comparabilidad directa con el producto bioterapéutico similar (biosimilar) para demostrar la similaridad en términos de calidad, seguridad y eficacia. Sólo un producto originador que tiene una autorización sobre la base de un expediente de registro completo (datos completos sobre la calidad y datos pre-clínicos y clínicos) puede servir como un producto de referencia.

Producto originador (también llamado producto innovador): Un medicamento que tiene una autorización otorgada por las autoridades reguladoras nacionales en base a un expediente de registro completo, es decir que las indicaciones aprobadas para el uso se otorgaron en base a datos completos sobre la calidad, seguridad y eficacia.

Proteína: Compuestos orgánicos grandes conformados por aminoácidos organizados en una cadena. Las proteínas son partes esenciales de los organismos y participan en virtualmente todos los procesos dentro de las células.

Sistema inmunitario: Conjunto de mecanismos (o conjunto de sustancias y procesos biológicos) dentro del cuerpo que lo protege contra las enfermedades al identificar y eliminar patógenos (por ejemplo, virus y bacterias).

Sustancia activa: Principio o molécula activa que se agrega en un medicamento específico y que le proporciona a este las propiedades para tratar o prevenir una o varias enfermedades específicas.

Sustitución automática: Práctica mediante la cual un farmacéutico se ve obligado a dispensar un medicamento en lugar de otro medicamento equivalente e intercambiable a causa de los requisitos nacionales o locales sin consultar al responsable de la prescripción.

Sustitución: Práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente intercambiable en el ámbito de la farmacia sin informar a la persona que recetó el medicamento.

Referencias bibliográficas

1. Bud, R. The Uses of Life: A History of Biotechnology. Cambridge University Press 1–5 (1993)
2. Reichert, J.M. Trends in US approvals: new biopharmaceuticals and vaccines. Trends in biotechnology 24, 293–8 (2006)
3. Mellstedt, H., Niederwieser, D. & Ludwig, H. The challenge of biosimilars. Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 19, 411–9 (2008)
4. Büttel, I.C. et al. Taking immunogenicity assessment of therapeutic proteins to the next level. Biologicals: journal of the International Association of Biological Standardization 39, 100–9 (2011)
5. Crommelin, D.J.A. et al. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. International Journal of Pharmaceutics 266, 3–16 (2003)
6. EuropaBio. Guide to Biosimilars: A Focus on Biosimilar Medicines (2011)
7. Covic, A. & Kuhlmann, M.K. Biosimilars: recent developments. International Urology and Nephrology 39, 261–6 (2007)
8. Simoens, S. A European perspective on the market accessibility of biosimilars. Biosimilars 2, 33–40 (2012)
9. Weise, M. et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 120, 5111–7 (2012)
10. Schellekens, H. How similar do "biosimilars" need to be? Nature biotechnology 22, 1357–9 (2004)
11. Giezen, T.J., Mantel-Teeuwisse, A.K. & Leufkens, H.G.M. Pharmacovigilance of biopharmaceuticals: challenges remain. Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience 32, 811–7 (2009)
12. Schellekens, H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association 20 Suppl 6, 3–9 (2005)
13. Schellekens, H. Biosimilar therapeutics – what do we need to consider? NDT plus 2, i27–i36 (2009)
14. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Expert Committee on Biological Standardization. Geneva (2009)
15. European Medicines Agency. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) (2012). Consultada en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf
16. Schneider, C.K. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. Annals of the Rheumatic Diseases 72, 315–8 (2013)
17. European Medicines Agency. Scientific guidance documents on biosimilar medicines. Consultada en: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp
18. European Commission. What you need to know about biosimilar medicinal products; a consensus information document (2013). Consultada en: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf
19. European Generic Medicines Association. Biosimilars Handbook (2011)
20. Schneider, C.K. et al. Setting the stage for biosimilar monoclonal antibodies. Nature biotechnology 30, 1179-85 (2012)
21. Minghetti, P., Rocco, P., Cilurzo, F., Vecchio, L. Del & Locatelli, F. The regulatory framework of biosimilars in the European Union. Drug Discovery Today 17, 63–70 (2012)
22. Kay, J. Biosimilars: a regulatory perspective from America. Arthritis Research & Therapy 13 (2011)
23. Health Canada. Release of guidance for sponsors: Information and submission requirements for subsequent entry biologics (2010). Consultada en: www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/notice-avis_seb-pbu_2010-eng.php
24. Generics and Biosimilars Initative. Canadian guidelines for biosimilars (2010). Consultada en: www.gabionline.net/Guidelines/Canadian-guidelines-for-biosimilars
25. European Medicines Agency. European public assessment reports (2013). Consultada en: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125
26. Weise, M. et al. Biosimilars – why terminology matters. Nature Biotechnology 29, 690–3 (2011)
27. Knezevic, I. & Griffiths, E. Biosimilars – global issues, national solutions. Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization 39, 252–5 (2011)
28. Thorpe, R. Terminology for biosimilars – a confusing minefield. Generics and Biosimilars Initiative Journal 1, 13–16 (2012)
29. Mellstedt, H. The future of biosimilars. Hospital Pharmacy Europe (2010). Consultada en: www.hospitalpharmacyeurope.com/default.asp?title=The_future_of_biosimilars_&page=article.display&article.id=20840
30. Generics and Biosimilars Initative. Development of biosimilars (2011). Consultada en: www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Development-of-biosimilars
31. Sandoz. Biosimilar Development. Consultada en: www.sandoz-biosimilars.com/biosimilars2/development_of_biosimilars.shtml (2013)
32. IMS Health. Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape (2011)
33. C. Dunn. Biosimilar accessible market: Size and biosimilar penetration. IMS Health (2012)
34. BioTrends Research Group. Biosimilars Advisory Service; Corporate Strategies (2013)
35. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues (2012). Consultada en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf
36. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends approval of first two monoclonal antibody biosimilars (2013). Consultada en: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001837.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
37. Rotenstein, L.S., Ran, N., Shivers, J.P., Yarchoan, M. & Close, K.L. Opportunities and Challenges for Biosimilars: What's on the Horizon in the Global Insulin Market? Clinical Diabetes 30, 138–150 (2012)
38. Generics and Biosimilars Initative. Biosimilar G-CSF prescribed more than originator (2013). Consultada en: www.gabionline.net/Biosimilars/News/Biosimilar-G-CSF-prescribed-more-than-originator
39. Kessler, M., Goldsmith, D. & Schellekens, H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association 21 Suppl 5, 9-12 (2006)
40. EuropaBio. EuropaBio & Biosimilar Medicines (2008)
41. International Alliance of Patients' Organizations. Briefing Paper on Biosimilar Medicines (2006)
42. Koren, E., Zuckerman, L. & Mire-Sluis, A. Immune Responses to Therapeutic Proteins in Humans – Clinical Significance, Assessment and Prediction. Current Pharmaceutical Biotechnology 3, 349–360 (2002)
43. Abraham, I. & MacDonald, K. Clinical safety of biosimilar recombinant human erythropoietins. Expert Opinion on Drug Safety 11, 819–40 (2012)
44. World Health Organization. Pharmacovigilance (2013). Consultada en: www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/index.html
45. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Medicines safety monitoring (2013). Consultada en: www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/Pharmacovigilance/index.htm
46. Zuñiga, L. & Calvo, B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 19, 661–9 (2010)
47. World Health Organization. International Nonproprietary Names (2013). Consultada en: www.who.int/medicines/services/inn/en/
48. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Biosimilar products (2008). Consultada en: www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON084739
49. European Commission. Pharmacovigilance Directive (2012). Consultada en: www.ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf
50. Vermeer, N.S. et al. Traceability of biopharmaceuticals in spontaneous reporting systems: a cross-sectional study in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and EudraVigilance databases. Drug safety: an international journal of medical toxology and drug experience. 36, 617–25 (2013)
51. Ebbers, H.C., Crow, S.A, Vulto, A.G. & Schellekens, H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. Nature Biotechnology 30, 1186–90 (2012)
52. Rovira, J., Espín, J., García, L. & Labry, A.O.De. The impact of biosimilars' entry in the EU market. Andalusian School of Public Health (2011)
53. Garcia, R. Biological Drug Regulation. Presentation at the Alianza Latina 7th Forum (2012)
54. Castanheira, L.G., Barbano, D.B.A. & Rech, N. Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil. Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization 39, 308–11 (2011)
55. Generics and Biosimilars Initative. Prospects for producing follow-on biological products in Brazil (2013). Consultada en: www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Prospects-for-producing-follow-on-biological-products-in-Brazil
56. Generics and Biosimilars Initative. Dr Reddy's plans EU launch for biosimilar rituximab (2012). Consultada en: www.gabionline.net/Biosimilars/News/Dr-Reddy-s-plans-EU-launch-for-biosimilar-rituximab
57. Dr. Reddy's. Dr. Reddy's launches RedituxTM – Monoclonal Antibody Treatment for Non-Hodgkin's Lymphoma (2007). Consultada en: www.drreddys.com/products/popups/reditux.htm
58. Generics and Biosimilars Initative. "Similar biologics" approved and marketed in India (2012). Consultada en: www.gabionline.net/Biosimilars/General/Similar-biologics-approved-and-marketed-in-India
59. Thorpe, R. Unwanted Immunogenicity of Biosimilars and Non-Innovator Biologicals. Presentation (2012)
60. Rathore, A. Guidelines on similar biologics: regulatory requirements for marketing authorization in India. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology / PDA 66, 393 (2012)
61. European Generic Medicines Association. Frequently asked questions about biosimilar medicines (2011). Consultada en: www.egagenerics.com/images/factsheet/EGA_factsheet_07.pdf
62. Feijo-Azevedo, V., Ricardo-Felippe, L. & Magalhaes-Machado, D. Opinion of some Brazilian rheumatologists about biosimilars. Brazilian Journal of Rheumatology 51, 662–671 (2011)
63. Salem, L. & Harvie, B. Biosimilar medicines and their use: the nurse's role and responsibility. Renal Society of Australasia Journal 6, 76–80 (2010)

Notas finales

i La información provista en esta sección se basa en las directrices para la aprobación de medicamentos biosimilares de la Organización Mundial de la Salud y la Agencia Europea de Medicamentos a menos que se indique lo contrario.[13,14,17]

ii Visite www.patientsorganizations.org/biosimilars para conocer más sobre el taller y la lista de asistentes.

Apéndice

Los medicamentos biosimilares se han aprobado en la Unión Europea desde 2006 (a octubre de 2013, tomado del sitio web de la Agencia Europea de Medicamento)[25]

Denominación común internacional (DCI) de la sustancia activa	Nombre de marca	Producto originador	Área terapéutica	Fecha de autorización	Titular de la autorización de comercialización
Somatropina	Omnitrope	Genotropin	Enanismo hipofisario Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Turner	12/04/2006	Sandoz GmbH
	Valtropin*	Humatrope	Enanismo hipofisario Síndrome de Turner	24/04/2006	BioPartners GmbH
Epoetina Alfa	Binocrit	Erypro/Eprex	Anemia crónica, insuficiencia renal	28/08/2007	Sandoz GmbH
	Epoetin alfa Hexal		Anemia crónica, insuficiencia renal, cáncer		Hexal GmbH
	Abseamed				Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Epoetina Zeta	Silapo	Erypro/Eprex	Anemia, transfusión de sangre, cáncer, insuficiencia renal	18/12/2007	Stada Arzneimittel GmbH
	Retacrit				Hospira UK Ltd
Filgrastim	Ratiograstim	Neupogen	Cáncer, trasplante de células madre hematopoyéticas, neutropenia	15/09/2008	Ratiopharm GmbH
	Tevagrastim				Teva Generics GmbH
	Biograstim				CT Arzneimittel GmbH
	Filgrastim Ratiopharm*				Ratiopharm GmbH
	Zarzio			06/02/2009	Sandoz GmbH
	Filgrastim Hexal				Hexal GmbH
	Nivestim			08/06/2010	Hospira UK Ltd
Infliximab	Inflectra	Remicade	Artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn moderada	10/09/2013	Hospira UK Ltd
	Remsima				Celltrion Healthcare Hungary Kft

*Valtropin y Filgrastim Ratiopharm se han retirado de la venta

49–51 East Road, London N1 6AH, United Kingdom
Tel: +44 20 7250 8280 Fax: +44 20 7250 8285 Email: info@patientsorganizations.org
www.patientsorganizations.org