

POSICIONAMIENTO SOBRE IDENTIFICACIÓN, INTERCAMBIABILIDAD Y SUSTITUCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

- La SEFC valora muy positivamente la introducción de biosimilares en el Sistema Nacional de Salud (SNS) por su contribución al uso eficiente de los recursos. Para garantizar su correcta introducción, deben respetarse escrupulosamente los criterios técnicos sobre autorización europea, intercambiabilidad, no-sustitución y farmacovigilancia.
- Un medicamento biosimilar autorizado en la UE es “prescribible” con garantías de eficacia y seguridad en todas las indicaciones autorizadas en su ficha técnica. El médico podrá iniciar el tratamiento en un nuevo paciente bien con el medicamento original o con un biosimilar.
- Los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares, deben prescribirse por marca comercial (no por principio activo), para garantizar una correcta farmacovigilancia. Antes de la incorporación de un biosimilar a un hospital o a atención primaria, debe garantizarse que el circuito de prescripción, dispensación, administración y registro se realiza exclusivamente utilizando la marca comercial y que no existirán discrepancias entre la marca prescrita, registrada, dispensada y administrada.
- En la elección de la marca para la prescripción inicial de un determinado principio activo biológico, el médico debe tener en cuenta las recomendaciones que se le hayan hecho llegar referidas a disponibilidad en el centro o al uso preferente de alguna marca por cuestiones económicas o de gestión. Una vez iniciado el tratamiento con una marca en un paciente, si la respuesta es adecuada, lo razonable es no hacer cambios en ese paciente simplemente por motivos de gestión.
- La sustitución de una marca por otra en el momento de la dispensación a un paciente está prohibida. Ni el ámbito hospitalario ni el amparo de comisiones colegiadas en las que haya médicos (por ejemplo la Comisión de Farmacia) pueden suplantar la responsabilidad del médico prescriptor ante un paciente.
- La no sustitución y la recomendación de no cambiar de marca a un paciente, en ausencia de motivos médicos para ello, se justifica por varias razones. Entre ellas, la ausencia de demostración de intercambiabilidad, la necesidad de atribuir las reacciones adversas que ocurran a cada marca concreta, o la repercusión que el cambio puede tener en la adherencia del paciente o en el entrenamiento en el uso de un dispositivo concreto. También debe señalarse el riesgo de generar dudas en médicos y pacientes tras un cambio de marca y cuando

aparezca un empeoramiento de la situación clínica, coincidencia previsible en este contexto de enfermedades graves de curso en brotes o con riesgo de recaídas.

- Los concursos y acuerdos para la adquisición de biosimilares deben respetar los principios mencionados, de modo que se eviten cambios innecesarios en los pacientes individuales y que se mantenga la prohibición a la sustitución de la marca prescrita por el médico. Ello supone evitar el suministro exclusivo y obligado de una marca de modo que imponga modificar el tratamiento que vienen recibiendo los pacientes.

¿Qué es un medicamento biosimilar?

Un medicamento biosimilar es aquel que contiene una versión de la sustancia activa biológica contenida en un medicamento original autorizado (medicamento de referencia). El biosimilar demuestra su similitud con el medicamento de referencia a través de un análisis exhaustivo de su comparabilidad. Siguiendo la regulación europea, para dicha demostración de comparabilidad tienen un papel básico los aspectos de estructura, actividad biológica y farmacocinética. También es necesaria la comparabilidad en términos de inmunogenicidad y, en muchos casos, serán necesarias comparaciones de aspectos de seguridad y eficacia en ensayos clínicos.

Como cualquier medicamento biológico, el biosimilar queda sometido tras su autorización a especial vigilancia durante 5 años (triángulo negro) período en el que deberá completar la caracterización de su seguridad e inmunogenicidad mediante un programa de farmacovigilancia propio. Esta es una diferencia fundamental con los medicamentos genéricos, considerados la misma sustancia activa que el original. Por ello, para los medicamentos biosimilares se establecen requerimientos de trazabilidad y no sustitución, necesarios para una correcta introducción en el mercado.

Indicaciones del biosimilar

Las distintas indicaciones y condiciones de uso que se aprobaron para el original en base a ensayos clínicos, podrán aprobarse o no para el biosimilar dependiendo del grado de certeza que se tenga acerca de los mecanismos implicados en la actividad terapéutica y del resultado del ejercicio de comparabilidad global entre el original y el biosimilar. Para este ejercicio de comparabilidad, los ensayos clínicos no son la parte más relevante. Los ensayos clínicos que se realizan con un biosimilar no pretenden demostrar su eficacia (ésta ya está demostrada para el original de referencia) sino que buscan completar el ejercicio de comparabilidad, utilizando para ello los diseños y variables con la mayor sensibilidad posible para demostrar potenciales diferencias entre ambos productos. **Por regla general, no se considera necesario realizar ensayos clínicos en cada una de las indicaciones.**

Cuando existan dudas razonables sobre la comparabilidad en alguna condición de uso, las agencias reguladoras podrán restringir las condiciones de uso de un determinado biosimilar y exigir, si fuese pertinente, nuevos estudios. Por ello, en el caso de los biosimilares, es necesario comprobar las condiciones (indicaciones, vías de administración,..) aprobadas en la ficha técnica del biosimilar y conocer y respetar las limitaciones que se hubieran establecido para el reconocimiento de los datos de eficacia y seguridad del original.

Sobre la identificación y trazabilidad

Debe garantizarse la correcta identificación por marca comercial y trazabilidad de los medicamentos biosimilares a lo largo de todo el proceso de prescripción médica, dispensación, administración, registros clínicos y notificaciones de sospechas de reacciones adversas. Sólo de este modo, las reacciones adversas que ocurran a los pacientes tratados con un medicamento biológico podrán atribuirse de forma inequívoca al medicamento causante.

Este requisito técnico se ha trasladado ya a la legislación europea. Así, por ejemplo, la directiva 2010/84/UE sobre farmacovigilancia establece que en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos biológicos se debe identificar el nombre comercial y número de lote del medicamento prescrito. Desde entonces han sido varias las normas europeas y nacionales que han recogido este precepto y han establecido **que los medicamentos biológicos deben prescribirse por marca comercial, no por principio activo.**

En España, el Real Decreto 1718/2010 sobre receta médica y órdenes de dispensación en su última modificación realizada en febrero de 2014, se hizo eco también de este precepto europeo y recoge que en la receta se debe consignar la denominación del medicamento (nombre comercial) si se trata de un medicamento biológico.

Es fundamental que los sistemas electrónicos de prescripción y dispensación, tanto en hospitales como en atención primaria, respeten este criterio técnico y legal que obliga a la identificación de los biosimilares y originales por marca comercial (no por principio activo). **Antes de la incorporación de un biosimilar a un hospital o sistema, debe garantizarse que el circuito de prescripción, dispensación, administración y registro se realiza exclusivamente utilizando la marca comercial y que no existirán discrepancias entre la marca prescrita, registrada, dispensada y administrada.** Para ello deben modificarse los sistemas cuando sea necesario e informar adecuadamente de la importancia de este hecho a todos los profesionales que intervienen en el circuito.

Sobre la intercambiabilidad

Es necesario aclarar si el término “intercambiabilidad” se utiliza como un concepto técnico-científico o como una herramienta de tipo administrativo. Esta confusión tiene su origen en el caso de los medicamentos genéricos, donde se han unido a menudo los conceptos de intercambiabilidad y sustitución. Existe consenso de tipo técnico científico en que un genérico y su medicamento de referencia son intercambiables en cuanto al principio activo. Es decir, para cualquier genérico aprobado se reconoce que los efectos que produce (eficacia y seguridad) son los mismos que los del medicamento original de referencia, en todo aquello que dependa del principio activo. Y esta asunción técnica de intercambiabilidad es la que ha llevado a implantar, en el campo de los genéricos, herramientas y políticas de sustitución, con el objetivo de reducir los costes de adquisición. Sin embargo, en el caso de los biosimilares es necesaria una mayor precisión técnica en el uso de los términos.

En la UE, la intercambiabilidad es un concepto que se deja fuera de la evaluación para la autorización de comercialización de los biosimilares¹ y no existe de momento una definición

¹ EMA. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf y

técnica o regulatoria por parte de la EMA o la red de Agencias. Esto es acorde con el hecho de que este concepto se utilice precisamente de cara a políticas de adquisición e introducción, que son una competencia exclusivamente nacional. A un nivel menos técnico, la intercambiabilidad se había definido en un documento de la Comisión Europea ² como “la práctica médica de cambiar un medicamento por otro del que se espera el mismo efecto clínico, en un paciente en una condición clínica concreta, por iniciativa o, con acuerdo, del prescriptor”, en contraposición al concepto de sustitución definido como “la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable a nivel de la farmacia y sin consultar al prescriptor”.

Algunos biosimilares están desarrollando estudios para valorar el impacto de la intercambiabilidad con el medicamento biológico de referencia, para satisfacer los requerimientos de la FDA para declarar como intercambiable a un medicamento biosimilar³. El tipo de estudios y evidencia necesaria para esta demostración de intercambiabilidad está todavía en discusión y el único biosimilar autorizado hasta la fecha por la FDA no ha obtenido la categoría adicional de intercambiable. En cualquier caso, la aceptación de la intercambiabilidad entre el biosimilar y el de referencia así definida no sería extrapolable a los distintos biosimilares entre sí y tampoco daría cobertura a los cambios, a veces sustanciales, que puedan sufrir tanto el producto original como los biosimilares a lo largo del tiempo.

A criterio de la SEFC, la falta de demostración de intercambiabilidad no debería ser objeto de preocupación siempre que nos mantengamos en un escenario razonable en el que **los cambios que se esperan en un paciente crónico sean ocasionales y médicamente justificados**. Para esta valoración de riesgo nos basamos en los fundamentos teóricos sobre un potencial incremento de la inmunogenicidad u otros riesgos, a la experiencia acumulada hasta el momento sobre cambios entre biosimilares y referencias, cambios entre originales distintos con el mismo principio activo (somatotropina, factor VIII,..) o incluso cambios entre formas subcutáneas e intravenosas de un medicamento. En una práctica clínica razonable, con cambios ocasionales y médicamente justificados, será suficiente con el seguimiento de pacientes que se ha planteado en los planes de gestión de riesgos, que tienen además valor añadido en cuanto a la información adicional en práctica real que aportan sobre el biosimilar.

Sobre la no sustitución

La sustitución es el cambio de un medicamento prescrito por el médico por otro medicamento comercial, en el momento de la dispensación.

La [Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios](#) indica que se debe dispensar siempre el medicamento prescrito por el médico, pero identifica a su vez unos supuestos que son la excepción a esta norma general y en los cuales el farmacéutico podrá proceder a la sustitución. Algunos medicamentos quedan, sin embargo, fuera de esta posible sustitución por el farmacéutico y entre ellos están los medicamentos biológicos.

² European Commission (Enterprise and Industry). Consensus Information Paper 2013. What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products.

http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf. Access 21/06/2015

³ FDA. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. April 2015.

La Orden Ministerial 2874/2007 y posteriormente la Nota Informativa de la AEMPS de 24/4/2009 sobre “Medicamentos que no deben ser objeto de sustitución por otro medicamento con el mismo principio activo sin permiso expreso del médico prescriptor”, incluye en la categoría de no sustituibles a los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares. Esto significa que **no puede existir sustitución del medicamento prescrito ni por el farmacéutico ni por comisiones de farmacia ni otras instancias similares, en ningún ámbito asistencial, sin permiso expreso del médico prescriptor**. Más recientemente, en la última modificación de la Ley 29/2007, se ha hecho referencia, en el art 86.5 que “En el caso de los medicamentos biosimilares, se respetarán las normas vigentes según regulación específica en materia de sustitución e intercambiabilidad”.

Existen diversas razones para desaconsejar la sustitución de medicamentos biológicos, sea cual sea el sentido del cambio (de innovador a biosimilar, de biosimilar a innovador, o de biosimilar a biosimilar):

- No existe evidencia científica que avale la sustitución de medicamentos biológicos en el momento de la dispensación. Aun cuando puedan existir en el futuro datos que avalen una seguridad razonable respecto a la intercambiabilidad entre un biosimilar y el medicamento innovador a nivel poblacional, nunca se dispondrá de datos que evalúen la intercambiabilidad entre diferentes medicamentos biosimilares frente a un mismo medicamento de referencia, lo que constituye un escenario predecible a corto plazo. Por otra parte, los datos poblacionales no garantizan la ausencia de variabilidad a nivel individual. Parece imprudente que cualquier proceso de toma de decisiones deje de lado a quienes habrán de asumir las consecuencias; en el caso de las decisiones terapéuticas, el paciente y su médico. Por tanto, no deberían adoptarse decisiones sobre sustitución sistemática de medicamentos biológicos escudándose en “órganos de decisión colegiada” no legitimados para realizar cambios en la prescripción médica de un paciente.
- La sustitución de medicamentos biológicos dificultaría el cumplimiento de los requerimientos de farmacovigilancia, no sólo en términos de trazabilidad, sino en la asignación de la relación causal en caso de reacción adversa. Es necesario por tanto garantizar la correcta identificación y trazabilidad del biosimilar en el circuito de prescripción, dispensación, administración y en los registros pertinentes, pero también evitar cambios innecesarios que dificultarían, en la notificación del caso, la atribución del efecto adverso a un medicamento concreto.
- Además, existen otros factores adicionales que recomiendan no cambiar el medicamento a un paciente, exclusivamente por motivos de gestión. Entre ellos se encuentra el entrenamiento del paciente para usar un dispositivo concreto, la repercusión que el cambio puede tener en la adherencia del paciente o las dudas que pueden aparecer ante un cambio de situación clínica tras el cambio de marca (téngase en cuenta que a menudo el medicamento está manteniendo una remisión de una enfermedad grave con riesgo de recaída o que cursa en brotes).