

POSICIONAMIENTO DE LA SED EN RELACIÓN A LA ENTRADA DE BIOSIMILARES DE INSULINA

Los fármacos biosimilares son fármacos biológicos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y tienen un perfil de calidad, seguridad y eficacia, similar al fármaco biológico original (fármaco de referencia), previamente comercializado y cuya patente ya ha expirado.

La Sociedad Española de Diabetes (SED) valora positivamente la entrada de los fármacos biosimilares de insulina en el Sistema Nacional de Salud, puesto que su aparición contribuye directamente a la sostenibilidad del sistema público, incrementando la competencia y teniendo como consecuencia la creación de conjuntos de precios de referencia que hacen que el precio del fármaco original disminuya y se iguale al del biosimilar. Asimismo, considera que el vencimiento de patentes y la aparición de fármacos biosimilares da lugar a un impulso a la innovación y al desarrollo de nuevos fármacos que permiten mejorar el tratamiento de la diabetes.

Las insulinas, como cualquier otro fármaco biológico biotecnológico, son producidas por seres vivos a partir de técnicas del DNA recombinante. Debido a la complejidad de los procesos de fabricación de los fármacos biológicos, los fármacos biosimilares no pueden ser tratados como fármacos genéricos, y en ningún caso podremos hablar de copias idénticas sino similares. Estos fármacos biosimilares incluyen una versión del principio activo del fármaco original de referencia y son aprobados por la EMA tras un ejercicio de comparabilidad en el que el fármaco biosimilar demuestra que es comparable al fármaco original de referencia. (CHMP/473/04 Rev.1).

Por su naturaleza heterogénea, para obtener la aprobación de las Agencias Reguladoras, estos fármacos deben realizar estudios comparativos *in vitro* e *in vivo* y ensayos clínicos en fases I y III. Las diferencias observadas entre el biosimilar y el fármaco original de referencia no deben tener significación clínica. (Directiva Europea 2001/83/EC)

El objetivo del desarrollo de los fármacos biosimilares es demostrar comparabilidad con el fármaco de referencia. La eficacia y seguridad han sido ya demostradas por el fármaco original y esta es la causa fundamental por la que en el desarrollo clínico de los fármacos biosimilares, el número de pacientes que son incluidos en los ensayos clínicos es mucho menor que el de pacientes incluidos en el desarrollo del fármaco original de referencia. A diferencia del fármaco biosimilar, el fármaco original de referencia tiene que demostrar eficacia y seguridad en cada una de las indicaciones y en todas las poblaciones para las que es finalmente aprobado. (EMA/CHMP/42832/2005. Rev.1).

A diferencia de los genéricos y de igual forma que cualquier nuevo principio activo que sale al mercado, cuando los fármacos biosimilares son aprobados, no disponen de datos de seguridad a largo plazo ni en poblaciones amplias de pacientes. Es por ello que, tras recibir la autorización de comercialización, son sometidos durante 5 años a un seguimiento especial de farmacovigilancia post-comercialización (triángulo negro) (Real Decreto 577/2013), (Medicamentos sujetos a seguimiento adicional. AEMPS 17 de mayo 2013) (DIRECTIVA 2010/84/UE). En este seguimiento se pone especial atención a aquellas reacciones adversas observadas en el fármaco original de

referencia y también a las que puedan ser originadas por las posibles variaciones o diferencias en los procesos de fabricación.

Los procesos de fabricación son confidenciales y exclusivos de cada fabricante estando protegidos por patentes independientes de la del principio activo. Modificaciones en los procesos de fabricación originan pequeñas diferencias en el producto final, no resultando los productos biológicos obtenidos por distintos fabricantes en ningún caso idénticos.

Los fármacos biosimilares son aprobados, mediante un proceso de extrapolación de indicaciones, generalmente con las mismas indicaciones del fármaco original de referencia y para tratar a las mismas poblaciones. Demuestran comparabilidad fisicoquímica y biológica y en algunos casos eficacia y seguridad en una sola indicación sin necesidad de realizar ensayos clínicos en cada una de las indicaciones en las que el fármaco original ha sido testado. La extrapolación de indicaciones se valora caso a caso y es posible siempre que esté científicamente justificada, el mecanismo de acción sea conocido y el mismo en todas las indicaciones. (EMA/CHMP/42832/2005. Rev.1).

Desde la SED confiamos en el criterio de la EMA en la aprobación de este tipo de fármacos que consideramos pueden ser prescritos en las condiciones aprobadas como lo es cualquier fármaco original que sale al mercado.

Asimismo, consideramos que desde las Instituciones Públicas y Agencias Regulatoras se tiene que asegurar la correcta farmacovigilancia y trazabilidad de todos los tratamientos con fármacos biológicos, bien sean originales o biosimilares y para ello hacemos hincapié en los siguientes puntos que consideramos deben ser respetados:

- Un fármaco biosimilar, al igual que el original de referencia, tiene el soporte de la EMA y como tal es un tratamiento adecuado para aquellos pacientes para los que está indicado.
- Los medicamentos biológicos, originales o biosimilares, deben prescribirse por marca comercial (*Real Decreto 577/2013, DIRECTIVA 2010/84/UE, Real Decreto 81/2014, Real Decreto 1718/2010*) no por principio activo, y tanto en los Hospitales como en los Centros de Atención Primaria o de Especialidades se debe garantizar la prescripción de fármacos biológicos por marca comercial y así asegurar la trazabilidad en los tratamientos.
- Cuando se va a realizar por primera vez la prescripción de un fármaco biológico, el médico deberá tener en cuenta, además de las características especiales del paciente y del fármaco a prescribir, aquellas recomendaciones que se hayan realizado con la finalidad de incrementar la eficiencia del Sistema Público de Salud.
- Los pacientes que están en tratamiento con fármacos biológicos no deberían ser cambiados de tratamiento por razones puramente economicistas o de gestión. Se debe tener siempre en cuenta el criterio médico y debe ser el médico prescriptor, en

función de las características especiales de cada paciente, el que decida qué tratamiento resulta más conveniente.

- La sustitución automática (sustitución realizada sin el consentimiento expreso del médico prescriptor y sin motivos médicos para ello) está prohibida por la ley (*Real Decreto 1/2015, ORDEN SCO/2874/2007 Medicamentos no sustituibles, Nota informativa de la AEMPS sobre la no sustitución*). En aquellos medicamentos que además presenten un dispositivo de autoadministración, se deberá informar también a los pacientes, ya que el empleo de diferentes dispositivos de administración puede dar lugar a errores en la administración de la dosis y puede afectar directamente a la falta de adherencia y al fracaso terapéutico, así como a la posible aparición de reacciones adversas.
- Los acuerdos públicos para la adquisición de medicamentos biológicos deben respetar la legislación en términos de no sustitución. La no sustitución de fármacos biológicos afecta por igual a las oficinas de farmacia y a las farmacias hospitalarias (*Real Decreto 1/2015, ORDEN SCO/2874/2007 Medicamentos no sustituibles, Nota informativa de la AEMPS sobre la no sustitución*).
- Con la finalidad de cumplir con los requisitos especiales de farmacovigilancia, la naturaleza biosimilar del fármaco debe ser claramente indicada en toda la información relativa al fármaco, incluyendo además de la ficha técnica, el material de acondicionamiento, así como cualquier otro material promocional o educativo que se entregue o se muestre al potencial prescriptor o a los pacientes.
- Por esta misma causa, y con el fin de mejorar la monitorización de los posibles efectos adversos y cumplir con el seguimiento especial de farmacovigilancia, los pacientes deben ser informados cuando van a ser tratados con un fármaco biosimilar y deben consentir de forma previa a la instauración del tratamiento.

CHMP/473/04 Rev.1. "Guideline on similar biological medicinal products". Acceso 19 de enero de 2016.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf

EMA/CHMP/42832/2005. Rev.1. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Acceso 19 de enero de 2016.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf

Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Acceso 19 de enero de 2016. <https://www.boe.es/boe/dias/2013/07/27/pdfs/BOE-A-2013-8191.pdf>

Información sobre medicamentos sujetos a seguimiento adicional. AEMPS 17 de mayo 2013. Acceso 19 de enero de 2016. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/industria/2013/docs/NI-MUH_08-2013-med-seguimiento.pdf

Directiva 2010/84/UE de 15 de diciembre de 2010 que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Acceso 19 de enero de 2016. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_es.pdf

Real Decreto 81/2014 por el que se establecen normas para garantizar la asistencia sanitaria transfronteriza, y por el que se modifica el Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación. Acceso 19 de enero de 2016 <https://www.boe.es/boe/dias/2014/02/08/pdfs/BOE-A-2014-1331.pdf>

Real Decreto 1718/2010 sobre receta médica y órdenes de dispensación. Acceso 19 enero de 2016.

<https://www.boe.es/boe/dias/2011/01/20/pdfs/BOE-A-2011-1013.pdf>

Real Decreto Legislativo 1/2015 por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Acceso 19 de enero de 2016. <https://www.boe.es/boe/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343.pdf>

Orden SCO/2874/2007 por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Acceso 19 de enero de 2016. <https://www.boe.es/boe/dias/2007/10/05/pdfs/A40495-40496.pdf>

Nota informativa de la AEMPS sobre la no sustitución. Acceso el 19 de enero de 2016.

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2009/docs/NI-medNoSustituibles.pdf>