

## BIOSIMILARES EN ATENCIÓN PRIMARIA

### Xavier Mundet Tudurí

Médico de Familia.

Ámbito de Atención Primaria Barcelona Ciudad.

Institut Català de la Salut

### Resumen

Se entiende por medicamento biológico aquel elaborado a partir de material de origen biológico como microorganismos, órganos o tejidos, células, sangre o plasma. Su introducción en terapéutica ha tenido un gran impacto en la prevención y tratamiento de algunas de las enfermedades crónicas y/o potencialmente mortales como la esclerosis múltiple, artritis reumatoide o el cáncer.

A diferencia de los medicamentos de síntesis química, los medicamentos biológicos se caracterizan por tener una estructura tridimensional compleja y un elevado peso molecular. Dada la variabilidad inherente a la síntesis, los productos biológicos pueden presentar problemas de inmunogenicidad y, por tanto, las agencias reguladoras además de pedir a la compañía comercializadora estudios de eficacia y seguridad clínica, exigen estudios que demuestren que el biosimilar no tiene problemas de inmunogenicidad. Un medicamento biosimilar es un medicamento esencialmente similar a un medicamento biológico ya existente (original o innovador) que se comercializa cuando expira su patente.

En 2006 se autorizó el primer medicamento biosimilar y, hasta el momento, hay 19 de uso hospitalario autorizados en Europa. Recientemente, se ha comercializado Abasaglar®, el primer biosimilar (de insulina glargina) que ya se puede prescribir en atención primaria. Al ser una insulina biosimilar presenta las mis-

mas garantías de eficacia y seguridad que el original, pero con un coste sensiblemente inferior (alrededor del 25%). Se puede recomendar su uso en pacientes que inician insulinización y administrar junto con otras insulinas de acción rápida o con hipoglucemiantes orales. No es posible su sustitución directa por el farmacéutico de farmacia comunitaria.

**Palabras clave:** biológico, biosimilar e insulina glargina.

### Introducción

Un biosimilar es un medicamento esencialmente similar a un medicamento biológico (original o innovador) aprobado previamente con eficacia y seguridad comparables.

El primer medicamento biosimilar se comercializó en 2006. En este momento, disponemos de 19 medicamentos, que con mínimas excepciones (hormona estimulante del folículo [FSH], hormona luteinizante [LH]), su uso ha sido restringido al ámbito hospitalario<sup>1</sup>.

A raíz de la comercialización de la primera insulina biosimilar que se puede prescribir en atención primaria, existe un interés creciente entre los médicos de familia para conocer qué son los biosimilares y qué lugar ocupan en el arsenal terapéutico. Para tener una visión general se recomienda la lectura de un boletín de información terapéutica previo que abordó de forma monográfica las características de los medicamentos biosimilares<sup>2</sup>.

Este número describe que es un biosimilar y busca aclarar algunos conceptos que pueden generar confusión como en qué se diferencian de los medicamentos genéricos, qué garantías de eficacia y seguridad ofrecen o si son intercambiables. Finalmente,

se revisan los principales resultados de los estudios clínicos realizados con la insulina glargina biosimilar (Abasaglar®).

## ¿Qué es un medicamento biosimilar?

El concepto de medicamento biosimilar fue definido por la EMA en 2005<sup>3</sup> y más tarde por la FDA como sinónimo de «producto similar a un medicamento biológico».

Según la EMA se considera un medicamento biológico aquel que contiene un principio activo elaborado por técnicas de biotecnología (rDNA, expresión génica controlada) a partir de un organismo vivo (célula) o un derivado del mismo (proteínas, péptidos, hormonas o anticuerpos)<sup>4</sup>.

Las moléculas de los medicamentos biológicos son de mayor tamaño y presentan una estructura más compleja (entre 40.000 y 200.000 daltons) que las de los medicamentos de origen químico (entre 160 y 800 daltons).

El proceso de fabricación de un medicamento biológico, biosimilar o no, es complejo (consecuencia de su estructura y las múltiples fases que intervienen en su producción)<sup>5,6</sup> y muy sensible, lo que implica que pequeñas variaciones pueden dar lugar a cambios en su estructura. Por eso cuando se habla de biosimilares se dice «el proceso es el producto»<sup>2</sup>. Estas pequeñas alteraciones estructurales pueden comportar cambios en la eficacia y seguridad del medicamento, por lo que las agencias reguladoras solicitan estudios de comparabilidad que permitan establecer que la calidad, la eficacia y la seguridad de estos productos no varían significativamente a la de los originales.

## Un medicamento biosimilar no es un genérico

Un medicamento no biológico se puede elaborar por diferentes vías y obtener una molécula final idéntica en estructura a la original y con propiedades farmacológicas iguales. El proceso de producción no afecta a las propiedades farmacológicas del producto final y, por tanto, su eficacia, seguridad y calidad son idénticas cualquiera que sea la forma de fabricarlo. Por este motivo, para la comercialización de un fármaco genérico únicamente son necesarios estudios de bioequivalencia.

El biosimilar, por el contrario, es un producto de origen biológico y, por tanto, los agentes que intervienen en el proceso de síntesis<sup>7</sup> (tipo de célula inicial, modificación de ésta para la producción, purificación etc.) también tienen un papel en la configuración del producto final<sup>8</sup>. Se prefiere hablar de medicamento esencialmente similar más que de igual<sup>9</sup>.

Para demostrar la biosimilitud con el medicamento de referencia, el biosimilar es sometido a un ejercicio de comparabilidad con el fin de demostrar que el grado de variabilidad respecto al original en términos de eficacia y seguridad no es significativa, el cual incluye estudios preclínicos y ensayos clínicos con el de referencia<sup>10</sup>. Por este motivo, las agencias reguladoras exigen estudios de bioequivalencia, como en el caso de los genéricos, para demostrar que el biosimilar es igual al producto biológico original en términos de seguridad y eficacia<sup>11</sup>.

## ¿Qué hay de la inmunogenicidad?

Una de las cuestiones que más preocupa a las agencias reguladoras en referencia a los medicamentos biológicos, biosimilares o no, son los aspectos relacionados con la seguridad, especialmente con la inmunogenicidad. La variabilidad inherente a todo proceso de producción de un producto biológico (estructura grande y compleja) puede provocar pequeñas modificaciones estructurales del producto que pueden afectar tanto la eficacia como la seguridad. Antes de recibir la autorización para su comercialización, las agencias reguladoras exigen a la industria farmacéutica resultados concluyentes que demuestren la ausencia de respuesta inmunógena del biosimilar cuando se administra a pacientes, y estos productos se someten a un estricto proceso de vigilancia postautorización<sup>12,13</sup>.

## ¿Son intercambiables?

La EMA no se posiciona al respecto y deja su regulación a criterio de los Estados miembros. En nuestro entorno los biosimilares se encuentran dentro de la lista de medicamentos no sustituibles por el farmacéutico en la farmacia comunitaria<sup>14</sup>. Sin embargo, en un entorno como el hospitalario, en el que la trazabilidad del medicamento es más sencilla, sí es posible el intercambio siempre que, de forma consensuada con el médico, se haya aprobado por la comisión farmacoterapéutica<sup>12,13</sup>.

## ¿Se pueden extrapolar indicaciones?

Una cuestión que frecuentemente preocupa a los clínicos es la extrapolación de las indicaciones del medicamento de referencia en el biosimilar sin haber llevado a cabo ensayos clínicos. Hay que tener en cuenta que la posibilidad de extrapolación se evalúa para cada medicamento individualmente y sólo es posible en los casos que haya una adecuada justificación científica.

## ¿Cuál es el valor de los medicamentos biosimilares?

En el año 2014, 8 de los 10 medicamentos que generaron mayor gasto en Europa fueron biológicos<sup>12,13</sup>. Como sucede con los genéricos, la expiración de las patentes de algunos medicamentos biológicos comercializados posibilita el acceso a estos medicamentos con las mismas garantías de calidad y eficacia a un precio más asequible (alrededor de un 25% inferior). Los primeros biosimilares aparecieron en el mercado europeo en 2006. Actualmente, disponemos de 19 moléculas y se estima que hasta el año 2020, 8 medicamentos perderán la exclusividad de mercado. Aunque hasta ahora la adopción de los medicamentos biosimilares en toda Europa ha sido más lenta y costosa de lo que sería deseable, la incorporación y utilización de los nuevos biosimilares supondría una gran aportación a la sostenibilidad del sistema sanitario.

## Insulina glargina biosimilar

Recientemente, se ha autorizado en Europa (no en Estados Unidos) la comercialización de la primera insulina (LY IGLar) elaborada bajo la normativa que regula los medicamentos biosimilares. En España, se autorizó su comercialización en octubre de 2015. Se trata de una insulina de características similares a la insulina de acción basal glargina (IGlar). De modo que podemos decir que es el primer biosimilar con un potencial de prescripción y de uso en la atención primaria.

Los estudios preclínicos han confirmado la similitud estructural de las dos moléculas. Posteriormente, los estudios de fase I demostraron la similitud farmacodinámica (glucemia a lo largo del día tras la administración de las dos insulinas) y farmacocinética (insulinemia corregida en función del péptido C) de las dos moléculas comparadas.

Finalmente, los estudios de fase III<sup>15,16</sup> han determinado la eficacia y la seguridad de la insulina LY IGLar comparada con la insulina IGLar. El objetivo principal de los dos ensayos Element fue demostrar la no inferioridad de LY IGLar frente a la insulina IGLar en relación a la variabilidad media de la HbA1c (diferencia <0,4%) entre el inicio de la administración y la semana 24, ampliable hasta la semana 28, en pacientes diabéticos tipo 1 (Element 1)<sup>15</sup> y hasta la semana 24 en pacientes diabéticos tipo 2 (Element 2)<sup>16</sup>.

En el estudio Element 1 participaron 535 pacientes diabéticos tipo 1, divididos en dos ramas de tratamiento. La edad media fue de 41 años y el 74,5% eran de raza caucásica. El 95% completó las 24 semanas y el 92% las 28 restantes. No se observaron diferencias en el valor de la HbA1c media durante

todo el estudio excepto en la semana 12. Tampoco se observaron diferencias en las variaciones de peso de los pacientes, en las dosis diarias de insulina basal ni prandial, ni en la incidencia global de hipoglucemias (total, nocturna e intensa). Las reacciones alérgicas y reacciones en la zona de inyección (relacionadas con la inmunogenicidad) fueron comparables en ambas insulinas.

Resultados similares se observaron en los pacientes diabéticos tipo 2 (estudio Element 2)<sup>17</sup>. Se estudiaron 756 diabéticos tipo 2 de 13 países diferentes. Los participantes no tenían un buen control de la HbA1c (entre > 7% y < 11%) a pesar de estar en tratamiento con 2 hipoglucemiantes orales y/o insulina IGLar. La edad media de los pacientes fue de 58,82 años y el 78,4% eran caucásicos. No se observaron diferencias en la glucemia basal, postprandial ni de la HbA1c media durante las 24 semanas del estudio. Al finalizar las 24 semanas, la reducción de la HbA1c fue igual en ambas ramas de tratamiento. Tampoco se observaron diferencias en las dosis diarias de insulina basal ni prandial, ni en la incidencia global de hipoglucemias (total, nocturna e intensa). Las reacciones alérgicas y reacciones en la zona de inyección fueron comparables en ambas insulinas.

En ambos estudios (Element 1 y 2) se estudió específicamente la inmunogenicidad de LY IGLar frente a IGLar, y se pudo observar que no existen diferencias entre las dos insulinas respecto a la proporción de pacientes con niveles detectables de anticuerpos anti-insulina.

## Criterios de uso de la insulina biosimilar

Abasaglar® (100 U/mL) se presenta en cartuchos de 3 mL (equivalentes a 300 unidades/cartucho) con el sistema de administración de pluma precargada Kwik-Pen™.

Está indicada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, a partir de los 2 años de edad (no hay estudios en niños menores de esa edad). Su administración debe ser una vez al día, a cualquier hora, pero se recomienda que sea a la misma hora. En los pacientes diabéticos tipo 2 se puede utilizar de forma combinada con antidiabéticos orales, y asociada a otras insulinas rápidas en el tipo 1 y 2.

Las recomendaciones en caso de insuficiencia renal y hepática son las mismas que la insulina glargina: disminuir la dosis debido a la disminución de su metabolismo.

La recomendación actual de su uso es reservar esta nueva insulina para el paciente que inicia insulinización por primera vez. En caso de querer intercambiar por la insulina glargina, las dosis serán las mis-

mas, aunque es aconsejable un seguimiento estricto durante los primeros días para ajustar las dosis en caso necesario. No es recomendable el intercambio de otras insulinas intermedias como la NPH por la no equivalencia de las dosis. En el caso de querer cambiar de NPH a Abasaglar® se recomienda una reducción de la dosis de insulina basal del orden del 20-30% para minimizar el riesgo de hipoglucemias.

Se presenta en cartuchos de 3 viales y su coste es de 57,71 euros por envase (23% de ahorro respecto a la insulina glargina).

Es indudable que la comercialización de los biosimilares y, concretamente, la posibilidad de prescribir insulina Abasaglar®, contribuirá a la sostenibilidad del sistema sanitario asegurando la misma eficacia y seguridad que el fármaco biológico original.

## Conclusiones

A diferencia de los medicamentos genéricos, los biosimilares no son copias idénticas respecto al producto biológico, sino que son medicamentos esencialmente similares al original. Para su autorización, las agencias reguladoras, además de exigir estudios de eficacia y seguridad clínica, exigen estudios que demuestren mínima o nula capacidad inmunógena.

Actualmente, el único medicamento biosimilar disponible para ser utilizado en la atención primaria es la insulina Abasaglar®, una insulina biosimilar de la insulina glargina, con la misma eficacia y seguridad que la insulina original y con un coste 25% inferior. A medida que las patentes de otras insulinas (y otros medicamentos biológicos) expiren, es probable que otros biosimilares sean comercializados para ser utilizados en la atención primaria.

## Bibliografía

1. Agustí A, Rodríguez D. Biosimilares: una realidad presente ¿un futuro prometedor? *Med Clin (Barc)* 2015;145:18-20.
2. Jodar R, Perayre M. *Butlletí d'Informació Terapèutica* 2008; 20: 43-48.
3. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04. 30 October 2005.
4. Committee for Medicinal products for human use. Guideline on similar biologics medicinal products. CHMP/437/04 2005.
5. Kuhlmann M, Covic A. The protein science of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:4-8.
6. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol* 2008; 19: 411-9.
7. Martina W. Biosimilar: the science of extrapolation. *Blood* 2014; 124: 3191-6. Doi:10.1182/blood-2014-06-583617.
8. De Mora F. Biosimilar: What is not. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 949-956.
9. De Mora F. Medicamento biosimilar: ¿qué es y que no es? En: Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible 1a ed. Madrid: Fundación Gaspar Casal; 2014: 37-60.
10. DeVries JH, Gough CL, Kiljanski J, Heinemann L. Biosimilar insulins. A European perspective. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015; 17: 445-451.
11. Concept paper on the development of a committee for proprietary medicinal products (CPMP) guideline on comparability of biotechnology-derived products, CPMP/BWP/1113/1998.
12. INFAC. Medicamentos biosimilares: aclarando conceptos. *INFAC* 2016; 24 : (3) 17-20.
13. Calabozo B. Medicamentos similares, despejando dudas. *El ojo de Markov*. 2015; 36: 1-4.
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos no sustituibles por el farmacéutico [actualizat: 24 de juliol de 2014]. [Consultat: 9 de març de 2015. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/med-no-sustituibles-farmacaceutico.html>].
15. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS, et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. *Diabetes Obesity Metab* 2015; 17: 726-33.
16. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, Ilag LL, Pollom RK, Zielonka JS, et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obesity Metab*. 2015; 17: 734-41.
17. Ilaga LL, Deeg MA, Costigan T, Hollander P, Blevins TC, Edelman SV, et al. Evaluation of immunogenicity of LY2963016 insulin glargine compared with Lantus® insulin glargine in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2016; 18: 159-168.

## En un clic...

### Armonización farmacoterapéutica

Nuevos informes y dictámenes

- a) **Insulina degludec.** Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de un año.
- b) **Vortioxetina.** Tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

### Recomendaciones, evaluaciones y guías

- a) **Guía de antidotos para los centros hospitalarios de Cataluña.** Departamento de Salud y el Grupo de Antídotos de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica.
- b) **Herpes simple. 3Clics.** Atención primaria basada en la evidencia. Institut Català de la Salut.

### Seguridad en el uso de medicamentos

- a) **Errores de medicación asociados a vacunas: una anécdota o la punta del iceberg?** Boletín de Prevención de Errores de Medicación de Cataluña.
- b) **Roturas tendinosas y otras alteraciones graves del colágeno causadas por quinolonas.** Boletín de Farmacovigilancia de Cataluña.

### Formación

- a) **XVI Jornada de Actualización Terapéutica.** Se organiza con la colaboración de la CAMFiC y va dirigida principalmente a profesionales de la atención primaria (médicos, farmacéuticos, farmacólogos y enfermería). 6 de octubre en Tarragona y 19 de octubre en Lleida.

### Información para pacientes

- a) **La vitamina D en personas mayores. Las personas mayores no es necesario que tomen de forma rutinaria vitamina D para reducir el riesgo de caídas.** Recomendaciones Esencial. Información a pacientes.

Data de redacció: **Junio 2016**

En el proper número: **¿Qué aportan los nuevos antibióticos activos para Gram positivos?**

**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Direcció:** Josep Maria Argimon

**Subdirecció:** Antoni Gilabert i Perramon

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Roser Martínez

**Support tècnic:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>



<http://medicaments.gencat.cat/ca>