Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 14, núm. 4 • juliol - setembre 2016

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Medicaments biològics, biotecnològics i biosimilars: farmacovigilància i traçabilitat
- Inhibidors de l'aromatasa i la síndrome del canal carpià
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Medicaments biològics, biotecnològics i biosimilars: farmacovigilància i traçabilitat

Els **medicaments biològics** són aquells que contenen principis actius que s'obtenen a partir de material biològic, com fluids o teixits humans o animals, o microorganismes. Alguns exemples són les insulines, les heparines, les eritropoetines, els anticossos monoclonals i les vacunes. Quan aquests medicaments s'obtenen emprant tècniques d'enginyeria genètica, els anomenem **medicaments biotecnològics**.[1]

La utilització d'aquests tipus de medicaments, amb una relació benefici-risc favorable, ha suposat un canvi rellevant en el tractament i ha millorat el pronòstic de malalties greus, com l'artritis reumatoide i la malaltia inflamatòria intestinal. Així, l'ús ha anat creixent amb els anys, i amb aquest, les despeses generades al sistema sanitari per l'elevat preu que tenen. Com ja va passar amb els medicaments genèrics, una vegada finalitza el període de protecció de la patent d'un medicament biològic o biotecnològic, és possible el desenvolupament d'un medicament biosimilar a aquest. Això permet introduir competitivitat en el mercat, i reduir el cost dels tractaments basats en medicaments biològics o biotecnològics.[2]

Un **medicament biosimilar** és un medicament biològic que conté una versió de la substància activa essencialment similar al medicament biològic original autoritzat prèviament (anomenat *medicament de referència* o *innovador*), que es considera d'una qualitat, eficàcia i seguretat similars.[3] A la taula es recullen els tretze medicaments biosimilars actualment disponibles al nostre entorn.

El principi actiu de tots dos medicaments, el biosimilar i el de referència, ha de ser el mateix en termes moleculars i biològics, és a dir, si la substància activa biosimilar que se sintetitza és una proteïna, s'espera que la seqüència d'aminoàcids sigui la mateixa. No obstant això, els productes biològics són complexos i en la síntesi del biosimilar hi pot haver diferències en la glicosilació, desaminació o l'oxidació, així com en l'estructura terciària, respecte al producte de "referència".[4] Aquesta és una diferència fonamental amb els medicaments genèrics, considerats la mateixa substància activa que l'original. El medicament biosimilar no és una versió genèrica del producte biològic original; no hi té una estructura idèntica i, per tant, s'ha de demostrar la similitud amb el medicament biològic o biotecnològic de referència duent a terme estudis preclínics i clínics per assegurar-ne la comparabilitat en termes de qualitat, seguretat i eficàcia abans d'aprovar-lo. L'Agència Europea de Medicaments (EMA) ha elaborat una guia general sobre el contingut d'aquests estudis, que inclouen annexos específics per a medicaments biosimilars determinats (insulina, hormona de creixement, eritropoetina, factor estimulador de colònies de granulòcits, interferó alfa, heparines de baix pes molecular).[5] Per tant, i a diferència dels medicaments genèrics, l'aprovació dels biosimilars requereix establir-ne el perfil d'eficàcia i de seguretat en comparació del medicament de referència mitjançant assaigs clínics.

La farmacovigilància és un aspecte important en el desenvolupament tant dels medicaments biològics com dels biosimilars. Desenvolupar un de biosimilar amb un perfil de seguretat similar al medicament de referència pot ser difícil a causa de la complexitat estructural i al complicat mètode de producció. Per tant, poden produir-se diferències que n'alterin el perfil de seguretat, que només es podran detectar després de l'autorització del biosimilar i quan se'n tingui més experiència d'ús.

Un dels principals problemes de toxicitat que afecta tant medicaments biològics o biotecnològics originals com els biosimilars és la immunogenicitat, és a dir, la capacitat d'induir una resposta immunitària no desitjada, que depèn de diversos factors, segons les característiques del pacient, la malaltia i el medicament. Les conseqüències clíniques importants inclouen una manca d'eficàcia pel desenvolupament d'anticossos neutralitzants i les reaccions anafilàctiques greus. Aquests efectes no són fàcilment previsibles, de manera que sempre cal abordar la immunogenicitat en el pla de gestió de riscos.[6]

Com qualsevol medicament biològic, el biosimilar queda sotmès després de l'autorització a especial vigilància durant cinc anys (identificat amb el triangle negre invertit▼), període en què haurà de completar la caracterització de la seguretat i la immunogenicitat mitjançant un programa de farmacovigilància propi i un pla de gestió de riscos.

Per a la farmacovigilància dels medicaments biològics o biotecnològics en general, i també dels medicaments biosimilars autoritzats, la **traçabilitat** és un aspecte especialment important, ja que canvis en el procés de producció poden donar lloc a riscos per a lots o productes específics.[7] Atès que es poden esperar diferències entre medicaments biosimilars de diferents fabricants o en comparació del medicament biològic de referència, s'ha de garantir la identificació correcta per nom comercial i la traçabilitat d'aquests medicaments al llarg de tot el procés de prescripció mèdica, dispensació, administració, registres clínics i notificacions de sospites de reaccions adverses. Només així, les reaccions adverses que presentin els pacients tractats amb un medicament biològic es podran atribuir de manera inequívoca al medicament causant. En aquest sentit, la notificació de qualsevol sospita de reacció adversa associada a aquest tipus de medicaments requereix, a més de la identificació del principi actiu, la del nom comercial, la presentació i el número de lot específic, per assegurar-ne una traçabilitat adequada, tant de medicaments innovadors com de biosimilars.[8] Per exemple, si la sospita de reacció adversa és amb Eprex® 4000 UI/0,4 ml, solució injectable en xeringues precarregades, s'ha de notificar amb aquest nom comercial i presentació, no només com epoetina alfa.

Recordeu:

Quan en una sospita de reacció adversa estan implicats **medicaments biològics, biotecnològics o biosimilars**, entre les dades necessàries del medicament que s'han de fer constar a la targeta groga hi ha el **nom comercial**, la **presentació** i **el número de lot**.

Bibliografia

1 Ruiz S. Normativa legal europea sobre medicamentos biosimilares. A: Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: la garantía de acceso universal a medicamentos clave. Madrid: Fundación Gaspar Casal; 2014. p. 61-80 [citat 8 agost 2016]. Disponible a: http://www.fgcasal.org/publicaciones/Libro_Blanco_de_los_Medicamentos_Biosimilares.pdf

2 Agustí A, Rodríguez D. Biosimilares: una realidad presente, ¿un futuro prometedor? Med Clin (Barc). 2015;145(1):18-20.

3 De Mora F. Medicamento biosimilar: ¿qué es y qué no es? A: Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: la garantía de acceso universal a medicamentos clave. Madrid: Fundación Gaspar Casal; 2014, p. 61-80 [citat 8 agost 2016]. Disponible a: http://www.fgcasal.org/publicaciones/Libro_Blanco_de_los_Medicamentos_Biosimilares.pdf

4 Aronson JK, Ferner RE. How similar are biosimilars? BMJ. 2016;353:i2721. [citat 8 agost 2016]. Disponible a: http://www.bmj.com/content/bmj/353/bmj.i2721.full.pdf

5 European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues [citat 8 agost 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf

6 European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. London: EMA; 2015 [citat 8 agost 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/10/WC500194507.pdf

7 Vermeer NS, Spierings I, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Giezen TJ, Leufkens HG, et al. Traceability of biologicals: present challenges in pharmacovigilance. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(1):63-72.

8 Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo 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. DOUE. 2010 [citat 8 agost 2016]; L 348/74. Disponible a: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_es.pdf

Taula. Medicaments biosimilars **autoritzats i comercialitzats** a Espanya.[1]

Principi actiu	Nom comercial	Autorització
Epoetina theta	Retacrit	21/07/2007
Epoetina alfa	Binocrit	18/02/2008
Filgrastim	▼Accofil	03/03/2015
	Nivestim	19/10/2010
	Ratiograstim	21/12/2009
	Zarzio	31/03/2009
Fol·litropina alfa	▼Bemfola	23/06/2014
	▼Ovaleap	16/02/2015
Infliximab	▼Inflectra	25/03/2014
	▼Remsima	23/06/2014
Somatropina recombinant	Omnitrope	18/02/2014
Insulina glargina	▼Abasaglar	05/05/2015
Etanercept	▼Benepali*	25/02/2016

*pendent de comercialització.

1 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [citat 8 agost 2016]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm

Inhibidors de l'aromatasa i la síndrome del canal carpià

Els inhibidors de l'aromatasa (anastrozole, letrozole, exemestà) poden produir trastorns musculars, articulars i ossis.[1] En els assaigs clínics amb aquests fàrmacs s'ha observat un augment de la incidència de la síndrome del canal carpià.

La síndrome del canal carpià, també anomenada *síndrome del túnel carpià*, és la neuropatia causada per la compressió del nervi medià en el seu pas pel canal carpià. Es manifesta per formigueig i pèrdua de sensibilitat dels dits polze, índex, mitjà i la part interna de l'anular. Alguns pacients poden presentar disminució de la sensibilitat o de la força d'alguns músculs del polze. Des de fa temps, es creu que hi ha una implicació hormonal en la síndrome del canal carpià, ja que el risc és tres vegades més elevat en les dones que en els homes; i la gestació i la perimenopausa són períodes de risc. L'obesitat, la diabetis, l'hipotiroïdisme, l'artritis reumatoide i les fractures del canell també n'augmenten el risc. Algunes professions que requereixen fer moviments repetitius del canell o utilitzar eines que generen vibracions del canell també n'afavoreixen l'aparició. Moltes vegades, no obstant això, no se'n coneix la causa.[2]

En un assaig clínic comparatiu entre anastrozole i placebo en 3.864 dones amb càncer de mama, després d'un seguiment mitjà de 6,4 anys, es va registrar la síndrome del canal carpià en el 3,4% de les dones tractades amb anastrozole en comparació d'un 1,6% de les del grup placebo, cosa que suposa un RR de 2,2 (IC95%, 1,4-3,3). El període mitjà d'aparició dels símptomes va ser de dos anys. En el grup d'anastrozole, els símptomes eren més marcats i la necessitat d'una intervenció quirúrgica va ser més freqüent (28%) que amb placebo (19%) (RR = 3,1; IC95%, 1,2-7,7).[3]

En altres assaigs clínics ja s'havia observat un augment del risc de la síndrome del canal carpià en les pacients tractades amb inhibidors de l'aromatasa: un amb anastrozole (2,6%, comparat amb 0,7% amb tamoxifèn)[4] i un altre amb exemestà (2,8% comparat amb 0,6% amb tamoxifèn).[5]

Per tant, cal també pensar en aquests fàrmacs com a possibles causants del quadre.[6]

Bibliografia

1. Inhibidors de l'aromatasa en el càncer de mama inicial. Butll Groc. 2006;19:5-7. [citat 8 agost 2016]. Disponible a: http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg192.06c.pdf
2. Les syndromes du canal carpien, en bref. Rev Prescrire. 2011;31:282.
3. Spagnolo F, Sestak I, Howell A, Forbes JF, Cuzick J. Anastrozole-induced carpal tunnel syndrome: results from the International Breast Cancer Intervention Study II Prevention Trial. J Clin Oncol. 2016;34:139-43.
4. Sestak I, Sapunar F, Cuzick J. Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome: results from the ATAC trial. J Clin Oncol. 2009;27:4961-65.
5. Mieog JS, Morden JP, Bliss JM, Coombes RC, van de Velde CJ; IES Steering Committee. Carpal tunnel syndrome and musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with early breast cancer treated with exemestane or tamoxifen after 2-3 years of tamoxifen: a retrospective analysis of the Intergroup Exemestane Study. Lancet Oncol. 2012;13:420-32.
6. Anastrozol: syndromes du canal carpien. Rev Prescrire. 2016;36:426.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:
http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/alertes/seguretat/

Trimetazidina: indicada únicament en el tractament de l'angina de pit

El mes de juliol passat l'AEMPS recordava que la trimetazidina està indicada exclusivament per al tractament de l'angina de pit estable en adults que no es controlin o que no tolerin els tractaments de primera línia.

L'any 2012 el Comitè de Medicaments d'Ús Humà de l'EMA va dur a terme una avaluació de la relació benefici-risc de la trimetazidina, motivada per l'aparició de reaccions adverses neurològiques, com són el parkinsonisme, la síndrome de les cames inquietes, el tremolor o la inestabilitat de la marxa. El Comitè va considerar que la relació benefici-risc de la trimetazidina en el tractament del vertigen i dels acúfens era desfavorable i es va contraindicar en aquestes situacions. També es va contraindicar en pacients amb trastorns del moviment o en pacients amb insuficiència renal greu (Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2012;10:11). Malgrat aquestes restriccions, alguns estudis d'utilització de medicaments han demostrat que la trimetazidina es continua prescrivint en indicacions no autoritzades, com el vertigen, el tinnitus i les alteracions de la visió.

Més informació
Alerta seguretat referència 2016062

Nitrofurantoïna (Furantoína®): noves restriccions d'ús

També el mes de juliol l'AEMPS va informar sobre les noves restriccions d'ús de la nitrofurantoïna a causa del risc de reaccions adverses greus, especial-

ment pulmonars (fibrosi, pneumonitis intersticial) o hepàtiques (hepatitis citolítica, hepatitis colestàtica, hepatitis crònica o cirrosi), en tractaments profilàctics prolongats o intermitents de mesos de durada amb aquest medicament.

La nitrofurantoïna és un agent antiinfecciós que inhibeix els sistemes enzimàtics dels bacteris gramnegatius i grampositius. A Espanya es troba disponible com a Furantoína® en comprimits de 50 mg i en suspensió oral de 10 mg/ml.

D'acord amb aquesta actualització, l'AEMPS recomana l'ús de la nitrofurantoïna únicament en el tractament curatiu de la cistitis aguda, amb una durada màxima de set dies. Se'n contraindica l'ús en la profilaxi amb una durada il·limitada, en el tractament de les infeccions urinàries en homes, en les infeccions urinàries de vies altes i en la insuficiència renal amb una depuració de creatinina inferior a 45 ml/min.

S'actualitzaran la fitxa tècnica i el prospecte de la Furantoína® amb aquesta informació i les noves recomanacions per als professionals sanitaris.

Més informació
Alerta seguretat referència 2016064

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

Comitè editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Anna Jambrina, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol•licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

http://medicaments.gencat.cat