

BIOSIMILARS EN ATENCIÓ PRIMÀRIA

Xavier Mundet Tudurí

Metge de Família. Àmbit d'AP Barcelona Ciutat.
Institut Català de la Salut

Resum

S'entén per medicament biològic aquell que se sintetitza a partir de material d'origen biològic com són els microorganismes, òrgans o teixits, cèl·lules, sang o plasma. La seva introducció en terapèutica ha tingut un gran impacte en la prevenció i tractament d'algunes de les malalties cròniques i/o potencialment mortals com l'esclerosi múltiple, l'artritis reumatoide o el càncer.

A diferència dels medicaments de síntesi química, els medicaments biològics es caracteritzen per tenir una estructura tridimensional complexa i un elevat pes molecular. Atesa la variabilitat inherent a la síntesi, els productes biològics poden presentar problemes d'immunogenicitat i, per tant, les agències reguladores, a més de requerir a la companyia comercialitzadora estudis d'eficàcia i seguretat clínica, exigeixen estudis que demostrin que el biosimilar tampoc té problemes d'immunogenicitat. Un medicament biosimilar és un medicament essencialment similar a un medicament biològic ja existent (original o innovador) que es comercialitza quan expira la seva patent.

L'any 2006 es va autoritzar el primer medicament biosimilar i, fins al moment, n'hi ha 19 d'ús hospitalari autoritzats a Europa. Recentment, s'ha comercialitzat Abasaglar®, el primer biosimilar (d'insulina glargina) que ja es pot prescriure a l'atenció primària. En ser una insulina biosimilar presenta les mateixes garanties d'eficàcia i seguretat que l'original, però amb un

cost sensiblement inferior (al voltant del 25%). Es pot recomanar el seu ús en els pacients en què s'inicia la insulinització i administrar juntament amb altres insulines d'acció ràpida o amb els hipoglucemiants orals. No és possible la seva substitució directa pel farmacèutic de farmàcia comunitària.

Paraules clau: biològic, biosimilar i insulina glargina.

Introducció

Un biosimilar és un medicament essencialment similar a un medicament biològic (original o innovador) aprovat prèviament amb eficàcia i seguretat comparables.

El primer medicament biosimilar es va comercialitzar l'any 2006. En aquest moment, disposem de 19 medicaments, que amb mínimes excepcions (hormona estimulant del fol·licle [FSH], hormona luteïnitzant [LH]), el seu ús ha estat restringit a l'àmbit hospitalari¹.

Arran de la comercialització de la primera insulina biosimilar que es pot prescriure a l'atenció primària, existeix un interès creixent entre els metges de família per conèixer què són els biosimilars i quin és l'espai que ocupen en l'arsenal terapèutic. Per tenir una visió general es recomana la lectura d'un butlletí d'informació terapèutica previ que va abordar de forma monogràfica les característiques dels medicaments biosimilars².

Aquest número descriu que és un biosimilar i busca aclarir alguns conceptes que poden generar confusió com en què es diferencien dels medicaments genèrics, quines garanties d'eficàcia i seguretat ofereixen o si són intercanviables. Finalment, es revisen els principals resultats dels estudis clínics realitzats amb la insulina biosimilar a la glargina (Abasaglar®).

Què és un medicament biosimilar?

El concepte de medicament biosimilar va ser definit per l'EMA l'any 2005³ i més tard per l'FDA com a sinònim de "producte similar a un medicament biològic".

Segons l'EMA es considera un medicament biològic aquell que conté un principi actiu que és sintetitzat per tècniques de biotecnologia (rDNA, expressió gènica controlada) a partir d'un organisme viu (cèl·lula) o un derivat d'aquest (proteïnes, pèptids, hormones o anticossos)⁴. Els medicaments biològics són més grans i presenten una estructura més complexa (entre 40.000 i 200.000 daltons) que els dels medicaments d'origen químic (entre 160 i 800 daltons).

El procés de fabricació d'un medicament biològic, biosimilar o no, és complex (conseqüència de la seva estructura i les múltiples fases que intervenen en la seva síntesi)^{5,6} i molt sensible, el que implica que petites variacions poden donar lloc a canvis en la seva estructura. És per això que quan es parla de biosimilars es diu "el procés és el producte"². Aquestes petites alteracions estructurals poden comportar canvis en l'eficàcia i seguretat del medicament, motiu pel qual les agències reguladores demanen estudis de comparabilitat que permetin establir que la qualitat, l'eficàcia i la seguretat d'aquests productes no varien significativament respecte de la dels originals.

Un medicament biosimilar no és un genèric

Un medicament no biològic es pot sintetitzar per diferents vies i obtenir una molècula final idèntica en estructura a l'original i amb propietats farmacològiques iguals. El procés de síntesi no afecta les propietats farmacològiques del producte final i, per tant, la seva eficàcia, seguretat i qualitat del producte són idèntiques sigui quina sigui la forma de sintetitzar-lo. Per aquest motiu, per a la comercialització d'un fàrmac genèric únicament són necessaris estudis de bioequivalència.

El biosimilar, per contra, és un producte d'origen biològic i, per tant, els agents que intervenen en el procés de síntesi⁷ (tipus de cèl·lula inicial, modificació d'aquesta per la producció, purificació etc.) també tenen un paper en la configuració del producte final⁸. Es prefereix parlar de medicament essencialment similar més que d'igual⁹.

Per demostrar la biosimilitud amb el medicament de referència, el biosimilar és sotmès a un exercici de comparabilitat amb el propòsit de demostrar que el grau de variabilitat respecte a l'original en termes d'eficàcia i seguretat no és significativa, el qual inclou estudis preclínic i assajos clínics amb el de refe-

rència¹⁰. Per aquest motiu, les agències reguladores exigeixen estudis de bioequivalència, com en el cas dels genèrics per demostrar que el biosimilar és igual al producte biològic original en termes de seguretat i eficàcia¹¹.

Que hi ha de la immunogenicitat?

Una de les qüestions que més preocupa a les agències reguladores respecte als medicaments biològics, biosimilars o no, són els aspectes relacionats amb la seguretat, especialment amb la immunogenicitat. La variabilitat inherent a tot procés de producció d'un producte biològic (estructura gran i complexa) pot provocar petites modificacions estructurals del producte que poden afectar tant l'eficàcia com la seguretat del producte. Abans de rebre l'autorització per a la seva comercialització, les agències reguladores exigeixen a la indústria farmacèutica resultats conclouents que demostrin l'absència de resposta immunògena del biosimilar quan és administrat als pacients, i aquests productes se sotmeten a un estricte procés de vigilància postautorització^{12, 13}.

Són intercanviables?

L'EMA no es posiciona respecte d'això i deixa la seva regulació a criteri dels estats membres. Al nostre entorn els biosimilars es troben dins de la llista de medicaments no substituïbles pel farmacèutic a la farmàcia comunitària¹⁴. No obstant això, en un entorn com l'hospitalari, en què la traçabilitat del medicament és més senzilla, sí és possible l'intercanvi sempre que, de forma consensuada amb el metge, s'hagi aprovat per la comissió farmacoterapèutica^{12, 13}.

Es poden extrapolar indicacions?

Una qüestió que freqüentment preocupa als clínics és l'extrapolació de les indicacions del medicament de referència al biosimilar sense haver portat a terme assajos clínics. Cal tenir en compte que la possibilitat d'extrapolació s'avalua per a cada medicament individualment i només és possible en els casos que hi hagi una adequada justificació científica.

Quin és el valor dels medicaments biosimilars?

L'any 2014, 8 dels 10 medicaments que van generar major despesa a Europa van ser biològics^{12, 13}. De la mateixa manera, com succeeix en el cas dels genèrics, l'expiració de les patents d'alguns medicaments biològics comercialitzats possibilita l'accés a aquests

medicaments amb les mateixes garanties de qualitat i eficàcia a un preu més assequible (al voltant d'un 25% inferior). Els primers biosimilars van aparèixer al mercat europeu l'any 2006. Actualment, disposem de 19 molècules i s'estima que fins a l'any 2020, 8 medicaments perdran l'exclusivitat de mercat. Tot i que fins ara l'adopció dels medicaments biosimilars a tot Europa ha estat més lenta i costosa del que seria desitjable, la incorporació i utilització dels nous biosimilars suposaria una gran aportació a la sostenibilitat del sistema sanitari.

Insulina glargina biosimilar

Recentment, s'ha autoritzat a Europa (no als Estats Units) la comercialització de la primera insulina (LY IGLar) sintetitzada sota la normativa que regula els medicaments biosimilars. A Espanya, es va autoritzar la seva comercialització l'octubre de 2015. Es tracta d'una insulina de característiques similars a la insulina d'acció basal glargina (IGlar). Per tant, podem dir que és el primer biosimilar amb un potencial de prescripció i d'ús a l'atenció primària.

Els estudis preclínic han confirmat la similitud estructural de les dues molècules. Posteriorment, els estudis de fase I van demostrar la similitud farmacocinètica (nivells de glucèmia al llarg del dia després de l'administració de les dues insulines) i farmacodinàmica (concentració d'insulinèmia corregida en funció del pèptid C) de les dues molècules comparades.

Finalment, els estudis de fase III^{15,16} han determinat l'eficàcia i la seguretat de la insulina LY IGLar comparada amb la insulina IGLar. L'objectiu principal dels dos assaigs Element va ser demostrar la no-inferioritat de l'LY IGLar enfront de la insulina IGLar en relació amb el canvi mitjà de l'HbA1c (diferència < 0,4%) entre l'inici de l'administració i la setmana 24, ampliable fins a la setmana 28, en pacients diabètics tipus 1 (Element 1)¹⁵ i fins a la setmana 24 en pacients diabètics tipus 2 (Element 2)¹⁶.

En l'estudi Element 1 van participar 535 pacients diabètics tipus 1, dividits en dues branques de tractament. L'edat mitjana va ser de 41 anys i el 74,5% eren de raça caucasiana. El 95% va completar les 24 setmanes i el 92% les 28 restants. No es van observar diferències en el valor de l'HbA1c mitjana durant tot l'estudi excepte en la setmana 12. Tampoc es van observar diferències en les variacions de pes dels pacients, en les dosis diàries d'insulina basal ni prandial, ni en la incidència global d'hipoglucèmies (total, nocturna i intensa). Les reaccions al·lèrgiques i reaccions en la zona d'injecció (lligades a immunogenicitat) van ser equiparables en ambdues insulines.

Resultats similars es van observar en els pacients diabètics tipus 2 (estudi Element 2)¹⁷. Es van estudiar 756 diabètics tipus 2 de 13 països diferents. Els par-

ticipants no tenien un bon control de l'HbA1c (entre > 7% y < 11%) tot i estar en tractament amb 2 fàrmacs orals i/o insulina IGLar. L'edat mitjana dels pacients va ser de 58,82 anys i el 78,4% eren caucasians.

No es van observar diferències en la glucèmia basal, postprandial ni de l'HbA1c mitjana durant les 24 setmanes de l'estudi. En acabar les 24 setmanes, la reducció de l'HbA1c va ser igual en ambdues branques de tractament. Tampoc es van observar diferències en les dosis diàries d'insulina basal ni prandial, ni en la incidència global d'hipoglucèmies (total, nocturna i intensa). Les reaccions al·lèrgiques i reaccions en la zona d'injecció van ser equiparables en ambdues insulines.

En ambdós estudis (Element 1 i 2) es va estudiar específicament la immunogenicitat de l'LY IGLar enfront de l'IGlar, i es va poder observar que no existeixen diferències entre les dues insulines respecte a la proporció de pacients amb nivells detectables d'anticossos antiinsulina.

Críteris d'ús de la insulina biosimilar

Abasaglar® (100 U/mL) es presenta en cartutxos de 3 mL (equivalents a 300 unitats/cartutx) amb el sistema d'administració de ploma precarregada Kwik-Pen™.

Està indicada per al tractament de la diabetis mellitus tipus 1 i tipus 2, a partir dels 2 anys d'edat (no hi ha estudis amb nens menors d'aquesta edat). La seva administració ha de ser un cop al dia, a qualsevol hora, però es recomana que sigui a la mateixa hora. En els pacients diabètics tipus 2 es pot utilitzar de forma combinada amb antidiabètics orals, i associada a altres insulines ràpides en el tipus 1 i 2.

Les recomanacions en cas d'insuficiència renal i hepàtica són les mateixes que la insulina glargina: disminuir la dosi a causa de la disminució del seu metabolisme.

La recomanació actual del seu ús és reservar aquesta nova insulina per al pacient que inicia la insulinització per primera vegada. En el cas que es vulgui intercanviar per la insulina glargina, les dosis seran les mateixes, tot i que és aconsellable un seguiment estricte durant els primers dies per tal d'ajustar les dosis en cas que sigui necessari. No és recomanable l'intercanvi d'altres insulines intermèdies com l'NPH per la no-equivalència de les dosis. En el cas que es vulgui canviar d'NPH a Abasaglar® es recomana una reducció de la dosi d'insulina basal de l'ordre del 20-30% per tal de minimitzar el risc d'hipoglucèmies.

Es presenta en cartutxos de 3 vials i el seu cost és de 57,71 euros per envàs (23% d'estalvi respecte a la insulina glargina).

És indubtable que la comercialització dels biosimilars i, concretament, la possibilitat de prescriure insulina Abasaglar®, contribuirà a la sostenibilitat del sistema sanitari assegurant la mateixa eficàcia i seguretat que el fàrmac biològic original.

Conclusions

A diferència dels medicaments genèrics, els biosimilars no són còpies idèntiques respecte al producte biològic, sinó que són medicaments essencialment similars a l'original. Per autoritzar-los, les agències reguladores, a més de requerir estudis d'eficàcia i seguretat clíniques, exigeixen estudis que demostrin la mínima o nul·la capacitat immunògena.

Actualment, l'únic medicament biosimilar disponible per ser utilitzat a l'atenció primària és la insulina Abasaglar®, una insulina biosimilar de la insulina glargina, amb la mateixa eficàcia i seguretat que la insulina original i amb un cost 25% inferior. A mesura que les patents d'altres insulines (i altres medicaments biològics) expirin, és probable que altres biosimilars siguin sintetitzats i comercialitzats per ser utilitzats en l'atenció primària.

Bibliografia

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 biological 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, Kijanski 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 [actualizad: 24 de julio 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 Obes 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 Obes Metab*. 2015; 17: 734-41.
17. Ilag 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.

A un clic...

Harmonització farmacoterapèutica

Nous informes i dictàmens

- a) **Insulina degludec.** Tractament de la diabetis mellitus en adults, adolescents i nens a partir d'un any.
- b) **Vortioxetina.** Tractament d'episodis de depressió major en adults.

Recomanacions, avaluacions i guies

- a) **Guia d'antídots per als centres hospitalaris de Catalunya.** Departament de Salut i el Grup d'Antídots de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica.
- b) **Herpes simple.** 3Clics. Atenció primària basada en l'evidència. Institut Català de la Salut.

Seguretat en l'ús de medicaments

- a) **Error de medicació associats a vacunes: una anècdota o la punta de l'iceberg?** Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya.
- b) **Ruptures tendinoses i altres alteracions greus del col·lagen causades per quinolones.** Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya.

Formació

- a) **XVI Jornada d'Actualització Terapèutica.** S'organitza amb la col·laboració de la CAMFiC i va dirigida principalment a professionals de l'atenció primària (metges, farmacèutics, farmacòlegs i infermeria). 6 d'octubre a Tarragona i 19 d'octubre a Lleida.

Informació per a pacients

- a) **La vitamina D en persones grans. Les persones grans no cal que prenguin de forma rutinària vitamina D per reduir el risc de caigudes.** Recomanacions Essencial. Informació a pacients.

Data de redacció: **Juny 2016**

En el proper número: **Què aporten els nous antibiòtics actius per grampositius?**

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>