

Position Paper: Biosimilares, nuevas formas de innovar



Informes Biosim



BioSim

Asociación Española de Biosimilares



POSITION PAPER

Este documento refleja la posición de la Asociación Española de Biosimilares (BioSim) en cuanto a la innovación que los medicamentos biosimilares vienen a aportar al entorno farmacéutico y al Sistema Nacional de Salud.

Este documento ha sido coordinado por el Dr. **Gonzalo Calvo** (Farmacólogo clínico del Hospital Clinic de Barcelona). BioSim ha contado con el asesoramiento de los siguientes expertos: **Luisa Amoedo** (directora de planta, mAbxience), **Pedro Gómez Pajuelo** (secretario general de la Organización Nacional de Transplantes del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad), **Álvaro Hidalgo** (profesor titular en Economía y Salud de la Universidad de Castilla-La Mancha), **Sol Ruiz** (jefe de la División de Productos Biológicos, Terapias Avanzadas y Biotecnología, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad), **Concha Serrano** (directora de *Corporate Affairs, Health and Value*, Pfizer), **Félix Lobo** (profesor emérito de la Universidad Carlos III de Madrid. Departamento de Economía).



Biosimilares: nuevas formas de innovar

RESUMEN

La innovación en medicamentos suele asociarse a la aparición de nuevas moléculas o nuevas formulaciones de las mismas para el tratamiento, diagnóstico o prevención de enfermedades. Sin embargo, como muestra la *rueda de la innovación* (Figura 1), la innovación también está presente en otros aspectos tan esenciales como los anteriores, tales como la liberación de recursos sanitarios, la mejora de la productividad, o los resultados en salud, entre otros, todos ellos de una importancia capital como factores contribuyentes a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. Desde la aprobación del primer medicamento biosimilar en Europa, hace ya más de diez años, el concepto de biosimilar se ha asociado a un término opuesto al del medicamento innovador. Sin embargo, los biosimilares incorporan aspectos innovadores en distintas fases: procesos de I+D, producción, etapas regulatorias y gestión asistencial. El objetivo de este documento es resaltar la innovación que los medicamentos biosimilares acumulan en su propio proceso de desarrollo, así como los aspectos innovadores que aportan al Sistema Nacional de Salud (SNS).



Figura 1. Rueda de la Innovación



INTRODUCCIÓN

Un medicamento biosimilar es una versión de un medicamento biológico original o de referencia frente al que ha demostrado biosimilitud a través de un exhaustivo **ejercicio de comparabilidad**¹, el cual demuestra que pequeñas diferencias físico-químicas o de actividad biológica no afectan a la calidad, seguridad y eficacia. El concepto científico de comparabilidad está claramente establecido por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)^{2,3} y consiste en probar que no existen diferencias significativas entre el medicamento biosimilar y su biológico de referencia mediante pruebas fisicoquímicas y de actividad biológica altamente sensibles. Asimismo, corresponderá al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA la decisión sobre la **extrapolación de indicaciones**⁴, para lo cual revisan una por una cada una de las indicaciones, y las aceptan a la vista de los resultados del ejercicio de comparabilidad y del conocimiento de los mecanismos implicados en el efecto terapéutico en cada una de ellas⁵. Actualmente en Europa existen más de 28 medicamentos biosimilares aprobados correspondientes a 12 principios activos, para indicaciones terapéuticas tales como las enfermedades autoinmunes, oncológicas o endocrinas, entre otras⁶.

Para su desarrollo, los biosimilares se han servido de la experiencia de fabricación acumulada, lo que se ha traducido en procesos de producción muy bien controlados, robustos y reproducibles. En paralelo, la EMA, encargada de la evaluación de los biosimilares, ha adaptado sus procesos regulatorios a estos nuevos fármacos, que se benefician de la experiencia previa de los medicamentos de referencia, pero no por ello ofrecen menores garantías. De hecho, la EMA avala la equivalencia de estos fármacos con el medicamento original en calidad, seguridad y eficacia.

Por otro lado, la utilización de los medicamentos biosimilares ha supuesto igualmente una innovación en la gestión de la prestación farmacéutica por cinco vías: i) permiten tratar al mismo número de pacientes con un menor presupuesto; ii) permitirían tratar a un mayor número de pacientes con el mismo presupuesto; iii) liberan recursos que contribuyen a que pueda abordarse también la incorporación de nuevos tratamientos a la práctica clínica; adicionalmente, iv) aumentan la competencia de precios entre compañías; e v) incentivan y aceleran la investigación de las compañías de originales para el desarrollo de nuevas moléculas.

INNOVACIÓN EN I+D Y PRODUCCIÓN

Durante **la fase de investigación y desarrollo**, hay numerosos puntos en los que los biosimilares contribuyen a la innovación.

- Uno es la selección del clon o línea celular de partida. En esta, el reto está en lograr que el clon produzca la mayor cantidad posible del principio activo, aumentando así la productividad y reduciendo linealmente el coste de producción, sin que, por supuesto, la calidad se vea afectada.
- Otro punto importante susceptible de innovación lo constituye el desarrollo y la selección del medio de cultivo: el desarrollo de un medio propio permite tener el control sobre uno de los materiales más críticos del proceso en cuanto a calidad y productividad, y además mantener el coste estable y asegurar el suministro del medicamento. Además, la experiencia acumulada sobre los productos



biotecnológicos y su comportamiento ante distintas circunstancias y materiales, permite innovar en los procesos de desarrollo, optimizando recursos de alto valor como, por ejemplo, las resinas de purificación o los filtros esterilizantes.

En cuanto a **la fase de producción**, existen otros puntos importantes de innovación.

- El uso de materiales y equipamientos de nueva entrada en el mercado. Un ejemplo concreto es la tecnología “single-use”. Esta tecnología, ampliamente implementada en otros ámbitos industriales, es de incorporación reciente en la industria farmacéutica (y más en la de biotecnología farmacéutica) debido principalmente al nivel de requerimientos necesarios para demostrar que el producto no sufre alteraciones por el hecho de usar materiales plásticos o de un solo uso. La innovación en este punto supondría una inversión inicial mucho menor, una amortización más rápida y unas instalaciones más flexibles, y con un riesgo prácticamente nulo de contaminación cruzada.
- Otro ejemplo es la modificación de los excipientes entre el biosimilar y su biológico. La epoetina zeta biosimilar modificó el excipiente polisorbato 80 por polisorbato 20 para evitar la aparición de aplasia pura de células rojas que causaba dicho excipiente en pacientes tratados con el medicamento original.

En cuanto a la **fase de caracterización y verificación de la calidad del producto**, el estricto ejercicio de comparabilidad al que es sometido el medicamento biosimilar para demostrar la biosimilitud con el original ha impulsado, en paralelo, el desarrollo de nuevas técnicas de análisis más precisas y sensibles en los últimos años. Aplicar estas nuevas técnicas a los productos biotecnológicos nos permite obtener un mejor conocimiento de los medicamentos de referencia y en la misma medida de los biosimilares. Si bien es cierto que este hecho no excluye la realización final de **ensayos clínicos**, sí permite llegar a los mismos con mucha más seguridad de obtener un resultado positivo, lo que supone ahorro de tiempo y coste en el proceso de llevar un medicamento biosimilar al mercado.

INNOVACIÓN EN REGULACIÓN

La combinación de un mejor control del proceso de producción y de métodos de análisis más exhaustivos y sensibles se traduce en el establecimiento de especificaciones (o criterios de aceptación del producto terminado) para el biosimilar mucho más estrechas que para el medicamento de referencia, reduciéndose, por tanto, la variabilidad entre lotes.

Desde el punto de vista regulatorio, las nuevas tecnologías citadas anteriormente se han incorporado en el ejercicio de comparabilidad del biosimilar frente al medicamento de referencia.

- **En relación a los estudios no clínicos**, el desarrollo de medicamentos biosimilares hace un mayor énfasis en los estudios *in vitro*, que son los más sensibles para detectar diferencias y permiten explorar los diferentes mecanismos de acción de la molécula, lo cual reduce notablemente el uso de animales de experimentación en este contexto.
- **En relación a la actividad biológica del biosimilar**, la innovación más destacada se puede concretar en la extensa caracterización de la actividad biológica de la molécula, que va más allá de la caracterización inicial que realizó el medicamento innovador. Este ejercicio de comparabilidad biológica permite, en la inmensa mayoría de los casos, la extrapolación de indicaciones, lo cual se traduce en una reducción en los tiempos de autorización para los biosimilares que han supuesto un acortamiento de los 17 a 20



meses de evaluación para los originales a los 7 a 16 meses en los biosimilares. Esto supone una ventaja significativa en lo que a costes y tiempo se refiere, y que aún podría ser mayor en el futuro en base a los programas de asesoría científica puestos en marcha por la EMA.

En definitiva, **el desarrollo de los medicamentos biosimilares pone especial énfasis en la caracterización físico-química de la molécula y de su actividad biológica, en tanto que su desarrollo clínico suele ser abreviado**, ya que no se requiere la demostración del beneficio-riesgo en todas las indicaciones del medicamento de referencia para su aprobación.

INNOVACIÓN EN GESTIÓN

Desde el punto de vista económico y de la gestión, la llegada de los medicamentos biosimilares al mercado farmacéutico español y su inclusión en la prestación farmacéutica ha generado una notable **disminución del coste de los tratamientos biológicos** para los que existe la versión original y el biosimilar, contribuyendo así a la innovación en la gestión de los servicios sanitarios.

A nivel macroeconómico si el principal dilema actual de la política sanitaria es compatibilizar el acceso a nuevos fármacos con la sostenibilidad del SNS, los biosimilares forman parte de la solución. Es decir, en el contexto de los medicamentos biológicos, la mera presencia de los biosimilares permite homogeneizar el vademécum mediante la equiparación de los precios de compra, establecer economías de escala, y sobre todo conseguir importantes ventajas de sostenibilidad para las administraciones sanitarias.

Además, una gestión eficiente y orientada al paciente, solo se conseguirá con la necesaria presencia de los medicamentos biosimilares que, sin menoscabar el resultado clínico en los pacientes, son capaces de compensar las limitaciones presupuestarias.

En definitiva, los medicamentos biosimilares contribuyen a la eficiencia del SNS de varias formas que se detallan a continuación.

De forma directa permiten maximizar las ganancias marginales de salud de la sociedad. Estas fuentes de eficiencia se basan en tres efectos:

- i) La reducción de los precios hace que la ganancia marginal neta por euro gastado se incremente, lo que supone que **gastando una menor cantidad de presupuesto se consigan unos resultados en salud iguales o potencialmente superiores**.
- ii) La reducción de costes en terapias que cada vez son utilizadas por más pacientes hace que se liberen del presupuesto recursos que podrían dedicarse a **financiar más terapias y hacer que el número de pacientes que se beneficien de los tratamientos biotecnológicos sea mayor**. Por ejemplo, la entrada de filgrastim biosimilar en Reino Unido mejoró el acceso a este fármaco en un 17 % entre 2009 y 2010⁷.
- iii) Los menores costes de los biosimilares liberan recursos que podrían emplearse para **atender otras necesidades sanitarias**. Otros pacientes afectados por otras enfermedades pueden ser así tratados.

Pero además hay que destacar que la entrada de los biosimilares en el mercado ha sido innovadora por dos procedimientos que también afectan positivamente al SNS de forma indirecta:



- iv) La **competición en precios entre compañías aumenta**. La pluralidad de suministradores permite a los gestores disponer de un abanico de opciones más abierto, que les posibilita elegir entre varios proveedores, con una capacidad de negociación acrecentada.
- v) La competencia comercial que suponen los biosimilares para las compañías de originales, **incentiva y acelera la investigación** de las empresas ante la expiración de sus patentes, de forma que las compañías centran sus esfuerzos en la investigación de nuevas moléculas que supongan avances terapéuticos.

CONCLUSIONES

Los medicamentos biosimilares suponen una contribución importante a la innovación en el campo de los medicamentos biotecnológicos. El desarrollo de medicamentos biosimilares ha contribuido decisivamente al progreso en la caracterización estructural de moléculas biológicas complejas y al más profundo conocimiento de los mecanismos de interacción entre el fármaco y su diana biológica. Los medicamentos biosimilares representan además un impulso valioso en la optimización de la gestión de recursos sanitarios, disminuyendo costes, aumentando la competitividad e incentivando el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Documento informativo de consenso 2013. Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares. Proceso sobre Responsabilidad Corporativa en el ámbito de las farmacéuticas. Acceso a los medicamentos en Europa. Comisión Europea.
2. European Medicines Agency: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. EMEA/CHMP/BWP/247713/2012.
3. European Medicines Agency: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev.
4. Libro Blanco de los Medicamentos Biosimilares en España. Calidad Sostenible. La Garantía del Acceso Universal a Medicamentos Clave.
5. Guía de Biosimilares para médicos. Asociación Española de Biosimilares.
6. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericssKeywordSearch=Submit
7. Gascón P., et al. (2013) Clinical experience with Zarzio® in Europe: what have we learned?, *Support Care Cancer*, 21: 2925-2932.