

Posicionamiento SEOM sobre los Anticuerpos Biosimilares

Mayo 2018

El primer posicionamiento de Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) al respecto de fármacos biosimilares de anticuerpos monoclonales terapéuticos en Oncología Médica fue publicado en 2015, en un momento en que la autorización de tales biosimilares podía parecer aún lejana. Sin embargo, muchos anticuerpos monoclonales oncológicos habrán perdido sus derechos de exclusividad para el 2020 y la inminente llegada de biosimilares es ya una realidad en Oncología. Por este motivo, se emite el segundo posicionamiento de SEOM.

El compromiso de SEOM con los pacientes oncológicos y con el Sistema Nacional de Salud incluye nuestra implicación para ayudar al acceso sostenible de los fármacos innovadores más seguros y eficaces. En consecuencia, precisamos de múltiples estrategias para combinar accesibilidad con sostenibilidad. Por ello, la inminente incorporación de los fármacos biosimilares de anticuerpos monoclonales terapéuticos en tumores sólidos es bienvenida por la SEOM como una de las estrategias disponibles. Asimismo, el interés general debe ir de la mano de la responsabilidad clínica y legal de la prescripción farmacológica, que recae en el médico individual.

La visión de nuestra Sociedad Científica no se ha modificado en lo esencial en relación al primer posicionamiento, si bien la información disponible sobre los biosimilares, las aprobaciones por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la experiencia adquirida desde entonces hace oportuna una actualización de los conceptos clave en los que debe ser importante la valoración del oncólogo médico previo a la incorporación de los biosimilares en la práctica clínica. Estos conceptos son la extrapolación, la sustitución, la intercambiabilidad y la farmacovigilancia.

APROBACIONES DE BIOSIMILARES DE ANTICUERPOS MONOCLONALES POR LA EMA

La EMA ha desarrollado guías específicas para el desarrollo de los biosimilares, con altos estándares de calidad, seguridad y eficacia. Se valora de forma positiva el desarrollo de protocolos y estándares internacionales tanto en la fase comparativa analítica (la base sobre la que asienta el desarrollo de biosimilares), como las fases preclínicas, toxicológicas y clínicas (que es menor en el desarrollo de biosimilares y su objetivo es comparabilidad respecto al biológico original). La aprobación por la EMA se basa en la totalidad de la evidencia, desde la fase analítica a la fase clínica. La elaboración de estos protocolos para la fase de comparabilidad clínica debería incluir siempre la opinión de los clínicos especialistas en la patología, en especial para establecer las diferencias con el fármaco de referencia que podrían considerarse no relevantes desde el punto de vista clínico.

Los primeros biosimilares se autorizaron en Europa en 2006, pero no es hasta 2013, con la autorización de un biosimilar de infliximab, cuando se autorizaron los primeros biosimilares de anticuerpos monoclonales. En febrero de 2017, la EMA emitió la primera recomendación de autorización de comercialización de un biosimilar de un anticuerpo monoclonal indicado en el tratamiento de tumores sólidos hematológicos (biosimilar de rituximab) y en noviembre de 2017, la recibió el primer biosimilar de trastuzumab para el tratamiento de determinados tumores sólidos no hematológicos (si bien aún no está disponible comercialmente en nuestro país). Con fecha de marzo de 2018, 39 fármacos biosimilares - incluyendo biosimilares de anticuerpos monoclonales como adalimumab, etanercept o infliximab, además de los ya mencionados rituximab, trastuzumab o bevacizumab- han recibido recomendación de autorización por parte de la EMA. En este periodo se denegó la autorización de dos nuevos fármacos y tres solicitaron voluntariamente la retirada de la autorización de comercialización. No se han identificado durante este periodo problemas mayores de seguridad.

ACTUALIZACIÓN DEL POSICIONAMIENTO SOBRE EXTRAPOLACIÓN

Cuando un medicamento ha demostrado ser biosimilar al medicamento de referencia, y por lo tanto presenta una eficacia y una seguridad comparable en una indicación concreta, podría admitirse la extrapolación a otras indicaciones, si bien esta extrapolación debería tomar en consideración toda la evidencia generada incluyendo datos de calidad, clínicos y pre-clínicos, y conocimiento de los mecanismos de acción en indicaciones distintas.

Asimismo, se aprecia la inclusión de diseños y variables sensibles para detectar diferencias en la fase clínica, si bien en Oncología con frecuencia, la correlación entre variables farmacodinámicas o variables clínicas de relevancia clínica más dudosa, aunque más sensibles para detectar diferencias, como tasa de respuesta, y las variables clínicamente relevantes, no siempre es clara. Por lo tanto, es deseable que los estudios aporten seguimiento sobre variables clásicas de beneficio inequívoco, como supervivencia o supervivencia libre de progresión, para ayudar al ejercicio de comparabilidad. En cualquier caso deberá prestarse especial atención a que el mecanismo de acción sea mediado a través de los mismos receptores y mecanismos, ya que el modo de acción de algunas sustancias es complejo y con frecuencia involucra a múltiples receptores y sitios de acción, y esto podría tener importancia en la extrapolación de indicaciones.

ACTUALIZACIÓN DEL POSICIONAMIENTO SOBRE SUSTITUCION E INTERCAMBIABILIDAD

La sustitución, se refiere a la práctica que consiste en dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable, sin consultar al responsable de su prescripción. La sustitución automática de los medicamentos biológicos está prohibida por ley en España y por lo tanto los biosimilares, en tanto que son biológicos, no pueden sustituirse una vez prescritos por el médico. Por ello, ningún órgano colegiado en ningún ámbito de aplicación,

pueden suplir el acto médico ni la libertad de prescripción, ni asumir la responsabilidad legal del médico en el acto de prescripción.

La intercambiabilidad se refiere a la posibilidad de cambiar un fármaco por otro que se espera tenga el mismo efecto en un determinado cuadro clínico, en cualquier paciente, por iniciativa o con el consentimiento, del médico prescriptor. Sobre las recomendaciones de intercambiabilidad, estas quedan fuera de la competencia de la EMA, y por lo tanto quedan a disposición de los distintos Estados Miembros. Los datos sobre intercambiabilidad de fármacos biosimilares son escasos en la literatura científica en indicaciones no oncológicas, y puesto que aún los biosimilares de anticuerpos monoclonales con indicaciones en tumores sólidos no están disponibles comercialmente, no disponemos de datos sobre intercambiabilidad en esta situación. En cualquier caso, la ausencia de evidencia de diferencias en intercambiabilidad, no equivale, como siempre en medicina, a la evidencia de ausencia de diferencias. SEOM desaconseja en general la intercambiabilidad de biológicos para una misma indicación en pacientes oncológicos una vez iniciado el tratamiento por esta falta de evidencia y porque si ocurren efectos adversos o progresiones en el contexto de intercambios, la percepción del paciente puede en algunos casos atribuir los eventos al intercambio. En enfermedades oncológicas, en las que con frecuencia se producen cambios en la evolución de la enfermedad, es fundamental que no exista confusión ni se genere desconfianza en el paciente con respecto a las causas que puedan influir en el curso de la enfermedad atribuyéndose erróneamente al cambio de un medicamento por otro, especialmente si, llegado el caso, esta no hubiese contado con el consentimiento expreso del prescriptor y el paciente.

ACTUALIZACIÓN DEL POSICIONAMIENTO SOBRE FARMACOVIGILANCIA

Debe proporcionarse a los clínicos la información sobre los mecanismos de farmacovigilancia que permitan la identificación de señales no identificables en estudios de duración y población determinada, como el Plan de Gestión de Riesgos o los estudios postcomercialización solicitados, que deben estar disponibles tanto para el médico prescriptor como para el paciente, con el fin de que ambos puedan disponer de los datos completos que permitan tomar una decisión informada en cada situación concreta. De manera ideal está información debería constar en la ficha técnica y prospecto, si bien por el momento, la ficha técnica del biosimilar se alinea con la del producto de referencia, quedando el resto de información disponible en la página web de la EMA, fundamentalmente a través del EPAR.

La Unión Europea dispone de un sistema bien establecido para la monitorización, notificación evaluación y prevención de efectos adversos, y la evaluación del balance riesgo-beneficio de los nuevos fármacos se realiza de forma constante. Los profesionales sanitarios que están en contacto continuo con el paciente desempeñan un papel esencial en la comprensión del perfil de seguridad de un nuevo medicamento una vez comercializado, y

para ello la identificación del producto administrado debe estar clara. Por lo tanto, estas tareas sólo pueden llevarse a cabo de forma adecuada si el paciente y el médico prescriptor conocen qué medicamento está recibiendo el paciente concreto, y ello sólo es posible por la prescripción por marca cuando además se garantice la no sustitución automática. Además, la legislación europea establece, con el fin de garantizar la trazabilidad, que la identificación de los medicamentos biológicos se realice por marca y número de lote, con el fin de asegurar que, de acuerdo con los requerimientos para la notificación de seguridad, el medicamento pueda ser correctamente identificado en caso de alertas de seguridad. La prescripción por marca, estimularía además, la sana competitividad entre los nuevos desarrolladores de fármacos biosimilares que pueden presentar un desarrollo biofarmacéutico, clínico y preclínico diferente.

El potencial de inmunogenicidad de los productos biológicos, aunque generalmente leve, puede ser grave e incluso comprometer la vida. Además, la formación de anticuerpos con capacidad de neutralizar la actividad de los medicamentos y reducir su eficacia puede producirse y debe monitorizarse. Con el fin de contribuir a la monitorización de las actividades de farmacovigilancia es imprescindible, como señalábamos antes, que tanto el paciente como el médico sepan en todo momento qué fármaco está recibiendo el paciente.

Así, SEOM reconoce y valora que la introducción de biosimilares podría favorecer la sostenibilidad y mejorar el acceso de los pacientes a la innovación, al tiempo que recuerda que la sustitución automática de biosimilares no está contemplada en la legislación española y cualquier decisión sobre intercambiabilidad debe recaer exclusivamente en el prescriptor, que deber consensuar con el paciente el cambio de un fármaco por otro. En este sentido, la educación de profesionales y la población general, es esencial. La no sustitución, tal y como han señalado otras Sociedades Científicas nacionales e internacionales, se justifica por el hecho de que los biosimilares no son copias idénticas de los fármacos de referencia, la ausencia de demostración de intercambiabilidad por el organismo científico que regula la autorización de comercialización y el reconocimiento de la necesidad de monitorización de la seguridad de los biosimilares de modo idéntico a la de los fármacos de referencia.

Puntos claves

1. Los biosimilares son una oportunidad ya que pueden contribuir a la sostenibilidad del Sistema y garantizar el acceso a la innovación.
2. Los biosimilares no son copias idénticas del medicamento biológico, existiendo diferencias menores con respecto a los innovadores.
3. Los biosimilares de anticuerpos monoclonales terapéuticos están aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de acuerdo a estándares de calidad, seguridad y eficacia específicamente definidos.
4. La extrapolación a otras indicaciones debe ser bien diseñada, y debe tener en cuenta todos los datos clínicos y preclínicos generados, y mecanismos de acción.
5. La sustitución automática de medicamentos biológicos está prohibida por ley, incluyendo la de los biosimilares.
6. Cualquier decisión sobre intercambiabilidad debe recaer en el prescriptor, que debe consensuar con el paciente el cambio de un fármaco por otro.
7. La prescripción por marca garantiza la trazabilidad establecida por la legislación y estimula la competitividad del desarrollo de nuevos fármacos biosimilares.
8. Para monitorizar correctamente la farmacovigilancia de un medicamento es necesario que en todo momento paciente y prescriptor sepan qué fármaco está recibiendo cada paciente y no se sustituya el fármaco por problemas de abastecimiento ni por ningún otro motivo sin consentimiento expreso del médico prescriptor y el paciente.
9. Un tercero no puede suplir el acto médico, ni la libertad de prescripción, ni asumir la responsabilidad legal del acto de prescripción.