

A O T A

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Suplemento especial
ISSN: 2469-1119

SUPLEMENTO ESPECIAL

Biosimilares en gastroenterología

Medicamentos biosimilares en gastroenterología Posicionamiento conjunto de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE), la Federación Argentina de Gastroenterología (FAGE) y el Grupo Argentino de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GADECCU)

**Pablo Matar,¹ Federico Ignacio Cassella,² Germán Luis Rainero,³ Edgardo Gustavo Smecuol,⁴
Martín Ariel Toro,⁵ Natalia Zamora,⁶ Ignacio Zubiaurre⁷**

¹ Doctor en Bioquímica, Investigador Adjunto CONICET. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.

² Médico de planta, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Sanatorio Güemes y Centro Integral de Gastroenterología. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³ Médico de planta, Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Austral. Pilar, Buenos Aires, Argentina. Centro de Gastroenterología Ambulatoria (CEGA). Campana, Buenos Aires, Argentina.

⁴ Médico de planta, Hospital de Gastroenterología "Dr. C. Bonorino Udaondo". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁵ Médico de planta, Grupo de Enfermedades Inflammatorias Intestinales, Clínica HIGEA. Mendoza, Argentina.

⁶ Médica Reumatóloga en HIGA San José y Centro Médico Kolff S.A. Pergamino, Buenos Aires, Argentina.

⁷ Jefe del Servicio de Gastroenterología, Hospital Británico de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;Sup Esp:10-18

Recibido: 12/01/2021 / Aceptado: 29/01/2021 / Publicado online: 26/07/2021

Índice

Resumen	11
Introducción	11
Los biosimilares no son genéricos	12
Biosimilaridad	12
Biológicos no-comparables o "intentos de copia"	13
Extrapolación de indicaciones	14
Intercambiabilidad, cambio y sustitución	14
Farmacovigilancia	16
Posicionamiento	16
Referencias	17

Correspondencia: Pablo Matar

Correo electrónico: matarpablo@hotmail.com

Resumen

Los medicamentos biológicos representan uno de los avances más importantes que se han producido en la terapéutica de las patologías inmunomediadas, incluidas las enfermedades inflamatorias intestinales. Los principios activos de los medicamentos biológicos son proteínas o glicoproteínas recombinantes, que, como tales, presentan una estructura tridimensional compleja y solamente pueden ser producidas a partir de sistemas vivos (células modificadas genéticamente), mediante procesos biotecnológicos. Actualmente, varios medicamentos biológicos que contienen, como principios activos, anticuerpos monoclonales completos o fragmentados han sido aprobados y están disponibles en la Argentina para el tratamiento de la enfermedad de Crohn o de la colitis ulcerosa. Los primeros medicamentos biológicos aprobados para la indicación terapéutica de enfermedades inflamatorias intestinales fueron aquellos denominados “innovadores”. Estos medicamentos se desarrollaron como productos originales y fueron sometidos a procesos exhaustivos de investigación clínica y preclínica, tendientes a demostrar su seguridad y eficacia terapéutica. Al tratarse de una innovación en tecnología médica, los fabricantes de estos medicamentos protegen la propiedad intelectual mediante patentes, ya sea como producto farmacéutico terminado o bien como proceso de producción. Al caducar el período de protección que conceden estas patentes, otros fabricantes pueden desarrollar medicamentos sobre la base de estos “innovadores” como medicamentos de referencia: son los denominados “biosimilares”. Un biosimilar es un producto biológico que debe ser similar, en calidad, eficacia y seguridad, a un medicamento biológico de referencia (innovador). La tecnología disponible actualmente no permite una copia exacta y precisa de las macromoléculas biológicas complejas; por lo tanto, no puede describirse a un biosimilar como un equivalente absoluto del medicamento biológico original. En el presente documento, las comisiones directivas de SAGE, FAGE y GADECCU establecemos un posicionamiento respecto de las condiciones prácticas del uso clínico de biosimilares, con indicación en enfermedades inflamatorias intestinales, mediante la discusión de los aspectos más relevantes, relacionados con la definición de medicamento biosimilar, los requisitos de aprobación, la extrapolación de indicaciones, la intercambiabilidad, la sustitución automática, el cambio no-médico, la nomenclatura, los estándares clínicos sobre seguridad y eficacia, la implementación de un sistema de farmacovigilancia eficiente y apropiado y el potencial impacto económico en el sistema de salud.

Abreviaturas

SAGE: Sociedad Argentina de Gastroenterología.

FAGE: Federación Argentina de Gastroenterología.

GADECCU: Grupo Argentino de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa.

EII: Enfermedades inflamatorias intestinales.

EC: Enfermedad de Crohn.

CU: Colitis ulcerosa.

EMA: European Medicines Agency.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

INN: International Nonproprietary Name.

FDA: Food and Drug Administration.

Introducción

Los productos farmacéuticos biológicos son medicamentos cuyos principios activos son producidos mediante biotecnología. La biotecnología utiliza sistemas vivos (células animales o vegetales, bacterias, virus o levaduras) y modernas tecnologías de ingeniería genética y biología molecular. El punto de partida de estos procesos biotecnológicos son células modificadas genéticamente con el objetivo de producir una proteína o glicoproteína de interés médico. Cada fabricante obtiene sus propias líneas celulares y desarrolla a partir de ellas los procesos de producción que mejor se adaptan al producto biológico que se proponen producir.¹

Los procesos de manufactura de medicamentos biológicos son extremadamente sensibles, variables y complejos, por lo que es fundamental que se controlen de un modo preciso para obtener un producto biológico de calidad. La complejidad del proceso convierte la molécula final en un producto totalmente dependiente de él y de cada una de las etapas que lo componen. En este sentido, la introducción de cambios durante el desarrollo de un producto podría conducir a alteraciones estructurales y funcionales de las proteínas, con posibles consecuencias clínicamente significativas en términos de seguridad, eficacia e inmunogenicidad.²

Los principios activos biológicos son, en su mayoría, proteínas o glicoproteínas, tales como hormonas (hormonas de crecimiento, insulinas, eritropoyetinas), enzimas producidas naturalmente por el cuerpo humano, anticuerpos monoclonales y macromoléculas más complejas, utilizadas para terapia génica y celular. Como todos los medicamentos, los biológicos funcionan mediante la interacción con receptores u otras moléculas específicas del organismo, para producir un resultado

terapéutico; no obstante, los mecanismos que utilizan varían en función del producto y de las enfermedades para las cuales están indicados.

Actualmente, muchos pacientes con diversas enfermedades de base inmunológica, en el área de la gastroenterología, están beneficiándose con los medicamentos biológicos aprobados, y muchos más se beneficiarán en el futuro con los que se encuentran en diferentes etapas de investigación y desarrollo, lo que promete mejorar aún más los actuales resultados clínicos terapéuticos.³

Los biosimilares no son genéricos

El término “medicamento genérico” se utiliza para describir productos farmacéuticos cuyos principios activos son pequeñas moléculas producidas mediante síntesis química, con una estructura fisicoquímica idéntica a la de un medicamento innovador tomado como referencia. Además, un medicamento genérico debe ser terapéuticamente equivalente al medicamento innovador cuya patente y/o período de protección de datos haya expirado. Generalmente, la demostración de equivalencia biológica (bioequivalencia) entre un medicamento genérico y uno de referencia es adecuada y suficiente para inferir la equivalencia terapéutica entre estos. Es decir, sin ningún requisito regulatorio adicional, los medicamentos genéricos que hayan cumplido rigurosamente con los estudios de equivalencia farmacéutica y bioequivalencia pueden ser utilizados de manera indistinta respecto de los originales y son intercambiables con ellos durante un tratamiento crónico, sin necesidad de la intervención del profesional médico prescriptor.^{4,5}

De manera análoga a la posibilidad de producir medicamentos genéricos luego de haberse vencido la protección por patentes de los productos farmacéuticos químicos originales, pueden producirse medicamentos subsiguientes a los medicamentos biológicos innovadores. Sin embargo, debido a las importantes diferencias de complejidad estructural y funcional entre un producto químico y otro biológico y, sobre todo, a la variabilidad intrínseca de los procesos de manufactura de estos últimos, es improbable lograr la identidad macromolecular entre un biológico original y una copia, ya que han sido producidos por procesos diferentes. Por tal motivo, los productos biológicos que pueden desarrollarse tomando como referencia a un innovador, luego de haberse vencido sus patentes, solo pueden ser similares a aquellos, pero no idénticos. Son denominados medicamentos biológicos similares o biosimilares.⁶

En consecuencia, el abordaje establecido para desa-

rollar medicamentos genéricos no es adecuado para el desarrollo, la evaluación y el licenciamiento de productos biosimilares, una vez que los biológicos consisten en proteínas complejas y relativamente grandes, que son difíciles de caracterizar desde el punto de vista estructural y funcional. La eficacia y la seguridad de los medicamentos biológicos están muy influenciadas por el proceso de fabricación y, por lo tanto, determinados estudios clínicos serán necesarios para demostrar la seguridad y eficacia de un biosimilar.⁷

La Unión Europea, a través de su agencia EMA (European Medicines Agency), fue la primera región del mundo en definir un marco jurídico y una vía normativa para la aprobación de medicamentos biosimilares, en el año 2005. En sus disposiciones, la EMA define un biosimilar como un medicamento biológico que contiene una versión del principio activo de un medicamento biológico original ya autorizado (medicamento de referencia). Un biosimilar debe mostrar similitud con el medicamento de referencia, en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia, sobre la base de un ejercicio de comparabilidad integral.⁸ El marco normativo de la EMA ha sido tomado como referencia en numerosos países del mundo, por ejemplo, Australia, Canadá, y Japón. Unos años más tarde, en 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró un documento acerca de los lineamientos a tener en cuenta para la aprobación de biosimilares. La definición de biosimilar sugerida por la OMS es prácticamente la misma que la de la EMA: “Un biosimilar es un producto bioterapéutico similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia ya autorizado”. Este documento de la OMS ha sido tomado como marco de referencia para la mayoría de las normativas elaboradas para la aprobación de productos biosimilares en Latinoamérica.⁹

En la Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) emitió dos disposiciones que establecen los requisitos regulatorios para la aprobación de medicamentos biológicos innovadores (Disp. 7075/2011 y 3397/2012) y biosimilares (Disp. 7729/2011), a los cuales denominó “especialidades medicinales de origen biológico cuya composición cualicuantitativa, indicación terapéutica y vía de administración propuestas tienen antecedentes en otras especialidades medicinales de origen biológico”.¹⁰⁻¹²

Biosimilaridad

Biosimilaridad es un término normativo, regulatorio, utilizado en la mayoría de las legislaciones de los países del mundo que han adoptado el uso de biosimilares, y se

refiere al ejercicio de comparar un producto biosimilar y su correspondiente medicamento de referencia siguiendo normas específicas para tal fin. La autorización de comercialización de un medicamento biosimilar se basa en la evaluación regulatoria, en la cual el solicitante consigue demostrar la similitud de su producto con el medicamento de referencia, por medio de los métodos y procedimientos establecidos en las disposiciones vigentes.

Los medicamentos biosimilares se desarrollan de manera sistemática, con la finalidad de que sean altamente similares al producto de referencia en cuanto a calidad, seguridad y eficacia. El desarrollo de un medicamento biosimilar se inicia con la determinación de las características estructurales y funcionales y del perfil de los atributos de calidad del producto proteico y su comparación fisicoquímica y biológica con el producto de referencia; este primer paso suele denominarse “biosimilaridad analítica”. Luego de este ejercicio analítico, el nuevo producto biológico debe ser sometido a un ejercicio de biosimilaridad preclínica y clínica.¹³

Mediante la biosimilaridad analítica, debe establecerse la similitud entre el biosimilar y el producto de referencia respecto de la estructura molecular, las funciones biológicas, la unión a receptores, la estabilidad y las impurezas, utilizando la mejor y más avanzada tecnología disponible. Los estudios preclínicos comparativos suelen estar exceptuados o solo se solicitan caso por caso, dependiendo del tipo y la complejidad de la molécula biológica y de los antecedentes del producto innovador. A pesar del estado de gran avance tecnológico aplicado a ensayos de caracterización y función de proteínas, hasta el momento no es posible determinar, sobre todo para glicoproteínas complejas como los anticuerpos monoclonales, la identidad absoluta entre dos productos proteicos que provienen de procesos de fabricación diferentes. Por tal motivo, es necesario continuar con el ejercicio de biosimilaridad, hacia el paso final de biosimilaridad clínica. El objetivo principal de esta etapa de comparación clínica es demostrar que el biosimilar produce un resultado terapéutico similar, en eficacia y seguridad, al producto de referencia, no obstante las diferencias que se hayan podido detectar o no durante el ejercicio de biosimilaridad analítica. Esta etapa clínica de biosimilaridad deberá incluir estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos comparativos entre el biosimilar y la referencia, así como también estudios de fase III cabeza a cabeza para comparar eficacia y seguridad en alguna de las indicaciones aprobadas para el medicamento innovador. Una vez finalizadas todas las etapas del ejercicio de biosimilaridad, el fabricante del biosimilar ofrece a las agencias regulatorias toda la información que

ha conseguido respecto de los estudios comparativos y, sobre la base de la totalidad de la evidencia aportada, las agencias aprobarán o no el medicamento y le otorgarán la denominación de producto biológico biosimilar. En consecuencia, el ejercicio de biosimilaridad se basa en una sólida comparación integral entre el producto biosimilar y el medicamento de referencia, en términos de calidad, seguridad y eficacia. Cada solicitud de un medicamento biosimilar debe evaluarse de manera individualizada, es decir, caso por caso.¹⁴

Biológicos no-comparables o “intentos de copia”

Tal como fue explicado en el apartado anterior, los biosimilares son productos biológicos muy similares a los medicamentos biológicos innovadores o de referencia, aprobados mediante procesos regulatorios definidos y estrictos, después de haber sido sometidos a rigurosas evaluaciones analíticas, de inmunogenicidad, no-clínicas y clínicas comparativas. Por el contrario, los medicamentos biológicos no-comparables o “intentos de copia” son copias de los productos biológicos innovadores, que no han sido sometidos a evaluaciones comparativas rigurosas de acuerdo con las recomendaciones de la OMS, pero que se comercializan en algunos países. Existe una falta de información sobre la eficacia y la seguridad de este tipo de productos en comparación con el innovador. Además, pueden tener diferencias clínicamente significativas en la formulación, la dosis, la eficacia o la seguridad. Muchos de estos productos han sido producidos o introducidos y comercializados en algunos países previamente a la aprobación de las disposiciones específicas para biosimilares (en el caso de la Argentina, las disposiciones de ANMAT que establecen los requisitos regulatorios para la aprobación de medicamentos biológicos innovadores y biosimilares fueron emitidas entre los años 2011 y 2012). Idealmente, los medicamentos biológicos intentos de copia aprobados antes de la entrada en vigencia de las normativas para biosimilares deberían ser reevaluados de acuerdo con las regulaciones actuales, dentro de un período de tiempo determinado por la agencia regulatoria. En otros casos, estos biológicos no-comparables o intentos de copia son productos para los que el fabricante tenía la intención de desarrollar un biosimilar, pero que no siguieron una vía de desarrollo comparativo con el medicamento de referencia. Sus ejercicios de similaridad pueden ser incompletos, la evidencia analítica ser en general insuficiente o carecer de ensayos clínicos, o bien se realizaron solo ensayos clínicos limitados o metodológicamente inadecuados. Debido a que estas copias suelen tener la misma denominación común internacional (INN, del inglés

International Nonproprietary Name) que los productos de referencia, la trazabilidad y la farmacovigilancia pueden verse afectadas.¹⁵

Extrapolación de indicaciones

Durante el ejercicio de biosimilaridad, deben demostrarse los efectos terapéuticos comparables de un candidato a biosimilar y un biológico de referencia, mediante estudios clínicos con un diseño apropiado, en pacientes con una enfermedad para la cual está indicado el medicamento de referencia. Pero no es exigible que estos estudios clínicos se lleven a cabo respecto de todas las indicaciones aprobadas para el innovador. Los lineamientos de la OMS recomiendan que, si la similaridad entre el biosimilar y el innovador es demostrada de manera convincente para una indicación en particular, una agencia regulatoria puede otorgar al biosimilar la aprobación para todas las indicaciones del innovador, a partir de la extrapolación de la información obtenida en una de ellas hacia las otras indicaciones no incluidas en los estudios clínicos comparativos. La extrapolación de indicaciones debe otorgarse si se verifican las siguientes condiciones: 1) deben presentarse resultados clínicos de similaridad en aquella indicación en la cual puedan detectarse de manera significativa las probables diferencias entre biosimilar e innovador, es decir, utilizando pacientes con mayor probabilidad de responder a la terapéutica (población sensible); 2) el mecanismo de acción clínicamente más relevante y los receptores involucrados en la indicación estudiada y la extrapolada deben ser los mismos; 3) la seguridad y la inmunogenicidad del biosimilar deben haber sido suficientemente caracterizadas y no se espera que haya aspectos de seguridad únicos y particulares, adicionales a los esperados, en las indicaciones extrapoladas, para las cuales no se ha suministrado información clínica y 4) en el caso de que el estudio clínico de eficacia se haya realizado con un diseño de no-inferioridad y haya demostrado que la seguridad y la eficacia del biosimilar son aceptables en comparación con el innovador, el solicitante deberá proporcionar argumentos convincentes de que esta información puede aplicarse a las indicaciones extrapoladas. En el caso de que estos prerrequisitos para la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad del biosimilar hacia otras indicaciones del innovador no fueran cumplimentados, el fabricante debería generar y presentar datos clínicos adicionales para cada una de las indicaciones para las cuales solicita la aprobación.^{16, 17}

Intercambiabilidad, cambio y sustitución

Los biosimilares deberían ofrecer una alternativa de

calidad, eficacia y seguridad similares al innovador, pero a un menor costo. La inversión y el tiempo necesarios para el desarrollo de un biosimilar son sustancialmente inferiores a aquellos del innovador; por lo tanto, se espera que el precio de venta de los biosimilares sea significativamente inferior al de los innovadores. Con esta premisa asegurada, desde el punto de vista de la práctica clínica, los médicos prescriptores tendrían la posibilidad de iniciar los tratamientos con uno u otro medicamento, innovador o biosimilar, ya que estaría demostrado que son terapéuticamente similares. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estos medicamentos no son idénticos entre sí (como sí lo son los genéricos respecto de los innovadores de síntesis química y que, por lo tanto, son intercambiables durante un tratamiento crónico). Al no poder verificarse esta identidad entre principios activos durante el ejercicio de biosimilaridad, no estarían dadas las condiciones indispensables para otorgar al biosimilar el estatus de medicamento intercambiable respecto del innovador.¹⁸

En este contexto, es importante diferenciar terminologías: “cambio médico” (o cambio por causas clínicas) es el reemplazo, prescrito por un médico, de un medicamento por otro que tiene la misma indicación terapéutica, cuando se evidencia una falta de eficacia y/o la aparición de eventos adversos. Por otro lado, el “cambio no-médico” (o cambio por causas no-clínicas) es aquel cambio de un medicamento por otro en un paciente estable, que está respondiendo adecuadamente a una terapia, y suele obedecer a razones económicas, al requerimiento del paciente o a políticas de salud. De manera diferente, la “intercambiabilidad” es un concepto regulatorio, una propiedad del producto medicinal, una condición que puede o no ser otorgada a un medicamento por la autoridad regulatoria. Finalmente, un concepto estrechamente relacionado con la intercambiabilidad es la “sustitución automática”, definida como el acto a nivel de la dispensación en farmacias mediante el cual el farmacéutico ofrece al paciente un medicamento que no es exactamente el indicado por el médico, pero que es intercambiable con aquel. Esta acción es habitual en los casos de reemplazo entre medicamentos sintéticos y genéricos, pero no estaría aconsejada para medicamentos biológicos y biosimilares, hasta tanto quede demostrado que, además de ser biosimilar, el medicamento es intercambiable con el biológico innovador.^{19, 20}

La FDA (Food and Drug Administration), de los Estados Unidos, es la única agencia regulatoria en el mundo que de manera explícita declara que la aprobación de un producto como biosimilar no implica automáticamente la intercambiabilidad con el innovador (como sí lo es para

el caso de medicamentos genéricos de productos de síntesis química) y distingue entre biosimilares intercambiables y no-intercambiables. Para la FDA, la designación de intercambiabilidad constituye un estándar adicional para los medicamentos biológicos y, para ello, exige evidencia clínica probatoria. Los estudios que contemplen cambios deberán demostrar que los riesgos en términos de seguridad y eficacia por el hecho de alternar o cambiar entre un producto biosimilar propuesto como intercambiable y el producto de referencia no es mayor que el riesgo de usar el producto de referencia sin tales alternancias o cambios. Solamente los biosimilares intercambiables podrían ser automáticamente sustituidos por el farmacéutico por el producto de referencia sin la intervención del médico prescriptor, lo que, además, está sujeto también a las leyes de cada uno de los estados. Es importante mencionar que hasta el momento ningún biosimilar ha sido aprobado por la FDA como intercambiable.²¹

En Europa, en cambio, no hay una clasificación adicional para los biosimilares. La regulación europea de biosimilaridad no incluye ninguna recomendación sobre intercambiabilidad con el producto de referencia y, por lo tanto, no se expide sobre eventos de cambio o sustituciones, los que quedan a criterio de las agencias de cada uno de los países miembros de la Unión Europea.²²

En Latinoamérica, ninguna agencia regulatoria se ha expedido ni ha legislado, hasta el momento, acerca de la intercambiabilidad de productos biológicos.

Las diferentes posiciones regulatorias e incertidumbres residuales asociadas con eventos de cambios o alternancias de productos biológicos originó discusiones acerca de la calidad y la cantidad de evidencia requerida para poder tomar decisiones clínicas al respecto. Esto es así debido a que los estudios clínicos requeridos para demostrar biosimilaridad no contemplan diseños apropiados para generar resultados respecto de situaciones de cambios. Para una apropiada evaluación del impacto clínico de los cambios entre productos de referencia y sus biosimilares, se requiere una robusta evidencia clínica, específica de cada producto, con evidencia clínicamente relevante e, idealmente, la inclusión de datos que surjan de un diseño apropiado para evaluar dichos cambios.

La decisión de cambiar un medicamento por otro en un paciente estable y que responde satisfactoriamente al tratamiento debe ser tomada por el médico especialista, quien tiene un conocimiento profundo del producto (a través de la información científica y clínica disponible) y debe, posteriormente, informar al paciente (sobre la base de toda la información existente), con un seguimiento estricto en todo momento, en colaboración con el equipo de salud. Esto es crucial para permitir la identificación

y el monitoreo de cualquier evento adverso relacionado con el producto administrado. Dada la complejidad y la singularidad de los productos biológicos, el cambio, en cualquiera de los escenarios mencionados, puede resultar en consecuencias clínicas no deseadas.²³

La inmunogenicidad de los medicamentos biológicos es el principal factor de preocupación en la intercambiabilidad entre biosimilares e innovadores, principalmente por el riesgo de formación de anticuerpos antifármaco como resultado de múltiples cambios. Aunque la consecuencia de esa formación de anticuerpos puede ser leve o moderada, existe el riesgo potencial de pérdida de eficacia y reacciones de hipersensibilidad.²⁴

En resumen, los medicamentos genéricos son, por definición, intercambiables con el medicamento de referencia, ya que ellos son idénticos entre sí desde el punto de vista químico-farmacéutico y han establecido su equivalencia biológica mediante estudios comparativos apropiados. En cambio, los biosimilares no son *a priori* intercambiables con sus medicamentos de referencia, ya que los principios activos no son idénticos entre sí y, por lo tanto, requieren información clínica adicional a la presentada durante el proceso de aprobación como biosimilar, para poder ser considerado biosimilar intercambiable. Estos estudios clínicos adicionales deberán estar diseñados de manera apropiada para analizar el efecto del intercambio sobre la eficacia y la seguridad de los tratamientos.

En gastroenterología, los esquemas terapéuticos con medicamentos biológicos (hasta el momento, solo anticuerpos monoclonales) suelen incluir etapas de inducción y, luego, de mantenimiento, por extensos períodos de tiempo (mediano o largo plazo). Tras la aprobación de anticuerpos monoclonales biosimilares, los médicos especialistas podrían estar potencialmente expuestos a la problemática de cambiar un medicamento innovador por un biosimilar, o viceversa. La motivación para tal cambio puede ser no-médica (no-clínica), por ejemplo, relacionada con las políticas de compras impulsadas desde las instituciones de salud en las que ejercen su actividad profesional. Teniendo en cuenta que los biosimilares no son idénticos a su producto de referencia, una incertidumbre residual puede estar asociada con el cambio entre productos biológicos, incluyendo posibles consecuencias relacionadas con la inmunogenicidad. La inmunogenicidad no es solo una cuestión relacionada con la inducción de tolerancia, sino que también conlleva una preocupación respecto de la pérdida de eficacia, ya que los anticuerpos neutralizantes pueden bloquear la eficacia de un agente terapéutico. En ello radica la importancia de que cualquier modificación al tratamiento

biológico de un paciente estable con enfermedades inflamatorias intestinales (EII) sea avalada por el médico tratante y consentida por el paciente.²⁵⁻²⁷

Farmacovigilancia

Como fue explicado en el apartado anterior, un aspecto muy relacionado con la intercambiabilidad es la sustitución de un medicamento biológico por su biosimilar (y viceversa), sin que el médico esté involucrado en esta decisión (sustitución automática). Además de interferir con la decisión del médico prescriptor, que conoce fehacientemente las características de sus pacientes y la historia de tratamientos y respuestas a estos que han tenido durante el transcurso de su enfermedad, este tipo de actividad tendría un impacto negativo en el seguimiento y el control de los medicamentos luego de su aprobación. Si los médicos no están debidamente informados de los cambios que han tenido sus pacientes durante los tratamientos, puede subvertirse la habilidad de atribuirle eventos adversos o falta de eficacia al agente apropiado. En este sentido, algunas reacciones adversas, incluyendo reacciones inmunológicas, podrían desarrollarse después de meses de tratamiento y se estaría obstruyendo la capacidad médica de actuar en consecuencia.²⁸

Para los profesionales de la salud, es imprescindible conocer con exactitud qué medicamento biológico fue administrado a un paciente, en pos de favorecer una farmacovigilancia efectiva que permita dar seguimiento a la respuesta terapéutica, trazabilidad e información en caso de sospecha de reacción adversa. Es por esta razón que se recomienda el registro de la marca, el lote y el vencimiento de cualquier producto biológico administrado.

Un sistema de farmacovigilancia activa y confiable de los productos biológicos es crítica para identificar diferencias potenciales en seguridad a largo plazo entre diferentes productos (inmunogenicidad), considerando que estos se caracterizan por una variabilidad inherente, que surge tanto de su tamaño molecular, su complejidad y su proceso de fabricación en sistemas vivos.

En el caso de los biosimilares, es muy probable que exista una limitada disponibilidad de datos de seguridad específicos, ya que se trata de medicamentos que son aprobados mediante una vía regulatoria abreviada, en relación con la información que deben presentar los medicamentos innovadores. Si bien los aspectos de eficacia y seguridad más relevantes estarían cubiertos por los datos aportados a las agencias regulatorias, muchos otros podrían surgir luego de su uso masivo en la población general. Es por ello que la mayoría de las disposiciones regulatorias vigentes exigen un compromiso por parte de

los fabricantes de ejercer una acción activa de farmacovigilancia de sus productos. Al mismo tiempo, cada país debe asegurar la vigilancia permanente de todos los medicamentos, lo que hace necesario contar con un sistema robusto de farmacovigilancia, así como promover que todos los actores del sistema de salud informen y reporten al sistema toda vez que detecten la aparición de efectos adversos o una falta de eficacia.^{29, 30}

Posicionamiento

En representación de SAGE, FAGE y GADECCU, manifestamos estar a favor de la introducción de biosimilares, ya que deberían ofrecer una opción viable y segura como alternativa a los productos biológicos innovadores utilizados actualmente en gastroenterología. Esperamos que este documento proporcione información valiosa para respaldar decisiones terapéuticas que maximicen el beneficio clínico para los miles de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en la Argentina y que pueda contribuir a acelerar la introducción de esta nueva clase de medicamentos en la práctica clínica.

Las siguientes recomendaciones resumen nuestro posicionamiento respecto del manejo de los medicamentos biosimilares en la práctica clínica:

- Estamos a favor del uso de biosimilares, al reconocer la importancia de su introducción en el mercado farmacéutico argentino para aumentar el acceso de más pacientes con EII a terapias biológicas efectivas y disminuir el gasto en medicamentos del sistema de salud. Por este motivo, consideramos que su precio al público debería ser significativamente más bajo que los productos de referencia.

- Reconocemos como medicamentos biosimilares a aquellos productos farmacéuticos que han sido aprobados en concordancia con los requisitos regulatorios vigentes, sobre todo respecto de los datos clínicos de biosimilaridad, los cuales deben ser obtenidos mediante rigurosos ensayos clínicos con diseños de equivalencia. Excluimos de esta consideración a los biológicos no-comparables o intentos de copia, por no haber sido desarrollados mediante un ejercicio de biosimilaridad completo y adecuado. La elección de este tipo de medicamento en lugar de un biosimilar debe considerarse un enfoque de alto riesgo.

- Consideramos que la extrapolación de indicaciones no debe otorgarse de forma automática y que, tal como está especificado en la disposición de ANMAT respecto de los requisitos de aprobación, “para cada indicación deberá disponerse de los datos científicos que sustenten cada una de ellas”.

- Acordamos que la intercambiabilidad es un atributo regulatorio particular de un biosimilar, que debe ser otorgado explícitamente por la autoridad regulatoria sobre la base de datos clínicos adicionales a los presentados para demostrar biosimilaridad. Hasta tanto la condición de “biosimilar intercambiable” sea otorgada por la autoridad regulatoria, desaconsejamos los cambios múltiples entre un producto de referencia y el biosimilar y los cambios entre biosimilares de un mismo producto de referencia, en pacientes con EII.

- Siempre que exista evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados y/o de estudios observacionales de vida real que lo justifique, consideramos aceptable el cambio de un biológico de referencia a un biosimilar, o viceversa, cuando este cuenta con el aval del médico prescriptor y el consentimiento del paciente, ambos debidamente documentados. Dicha evidencia será válida para ese biosimilar en particular, pero no para otro biosimilar del mismo producto de referencia. En esta decisión, deben tenerse en cuenta las preferencias del paciente, y la información ofrecida sobre este cambio debe ser transparente y dejar en claro el motivo.

- Atentos a los riesgos que pudieran generarse a partir de una sustitución inconsulta del medicamento prescrito, consideramos que cualquier modificación a la indicación formulada debe efectivizarse luego de la consulta y el consenso entre el paciente y el médico tratante.

- La sustitución automática no debe ser viable para productos biológicos, ya que se trata de una acción tomada sin el consentimiento del médico prescriptor.

- Manifestamos que la decisión compartida entre el médico y el paciente respecto de la elección de los tratamientos es siempre importante para una correcta comprensión del objetivo a alcanzar y para conseguir una mejor adherencia a las pautas establecidas.

- Consideramos la necesidad e importancia de fortalecer el actual Sistema Nacional de Farmacovigilancia, promoviendo la participación activa de todos los actores involucrados en este sistema: agencia regulatoria, laboratorios farmacéuticos y centros de salud con profesionales especialistas en esta disciplina.

- La identificación única y distinguible para medicamentos biológicos innovadores y biosimilares debe mantenerse durante los procesos de prescripción, dispensación y administración, con el fin de poder realizar la notificación de eventos adversos con la correcta identificación del producto.

- Sugerimos la incorporación del médico especialista al equipo multidisciplinario que participa en los procesos

de compra de medicamentos biológicos, con el objetivo de establecer especificaciones técnicas fundamentales para brindar seguridad al paciente, considerando que la decisión de intercambiabilidad, hasta tanto sea establecida por la autoridad regulatoria, solo puede ser indicada y controlada por el médico prescriptor.

Aviso de derechos de autor



© 2021 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Matar P, Cassella FI, Rainero GL y col. Medicamentos biosimilares en Gastroenterología. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;Sup Esp:10-18.

Referencias

1. Dumont J, Euwart D, Mei B, *et al*. Human cell lines for biopharmaceutical manufacturing: history, status, and future perspectives. *Critical Reviews in Biotechnology*. 2016;36:1110-22.
2. Robertson JS. Changes in biological source material. *Biologicals*. 2006;34:61-3.
3. D'Amico F, Peyrin-Biroulet L, Danese S, *et al*. New drugs in the pipeline for the treatment of inflammatory bowel diseases: what is coming? *Curr Opin Pharmacol*. 2020;55:141-50.
4. González CPV, Fitzgerald JF, Bermúdez JAZ. Definición de medicamento genérico: ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la Región de las Américas. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2006;20:314-23.
5. Gwaza L, Gordon J, Potthast H, *et al*. Assessment of the interchangeability between generics. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*. 2016;5:55-9.
6. Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, *et al*. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 2012;120:5111-7.
7. Mielke J, Jones B. Biosimilar Drug Development. *Principles and Practice of Clinical Trials*. 2020;1-24.
8. Wiecek A, Mikhail A. European regulatory guidelines for biosimilars. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21:v17-v20.
9. WHO: Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). 2009 (acceso el 21 de diciembre de 2020). Disponible en: https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
10. ANMAT. Disp. 7075/11. 2011 (acceso el 21 de diciembre de 2020). Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2011/Dispo_7075-11.pdf
11. ANMAT. Disp. 3397/12. 2012 (acceso el 21 de diciembre de 2020). Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2012/Dispo_3397-12.pdf

12. ANMAT. Disp. 7729/11. 2011 (acceso el 21 de diciembre de 2020). Disponible en: http://www.anmat.gov.at/boletin_anmat/noviembre_2011/Dispo_7729-11.pdf
13. Yang, Yang, Chow S-C, *et al.* Scientific factors for assessing biosimilarity and drug interchangeability of follow-on biologics. *Biosimilars*. 2011;1:13-26.
14. Markus R, Liu J, Ramchandani M, *et al.* Developing the Totality of Evidence for Biosimilars: Regulatory Considerations and Building Confidence for the Healthcare Community. *BioDrugs*. 2017;31:175-87.
15. Mysler E, Pineda C, Horiuchi T, *et al.* Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. *Rheumatol Int*. 2016;36:613-25.
16. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, *et al.* Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*. 2014;124:3191-6.
17. Lee H. Is extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars? *AAPS J*. 2014;16:22-6.
18. McKinnon RA, Cook M, Liauw W, *et al.* Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2018;32:27-52.
19. Endrenyi L, Chang C, Chow S-C, *et al.* On the interchangeability of biologic drug products. *Statistics in Medicine*. 2013;32:434-41.
20. Edwards CJ, Hercogová J, Albrand H, *et al.* Switching to biosimilars: current perspectives in immune-mediated inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19:1001-14.
21. FDA. Considerations in Demonstrating Interchangeability with a Reference Product. Guidance for industry. 2019 (acceso el 21 de diciembre de 2020). Disponible en: <https://www.fda.gov/media/124907/download>
22. EMA. Guideline on similar biological medicinal products. 2014 (acceso el 21 de diciembre de 2020). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
23. O'Callaghan J, Barry SP, Bermingham M, *et al.* Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;75:1-11.
24. Barbier L, Ebbers HC, Declerck P, *et al.* The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108:734-55.
25. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Biosimilars in IBD: from theory to practice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:22-31.
26. Fleischmann R, Jairath V, Mysler E, *et al.* Nonmedical Switching From Originators to Biosimilars: Does the Nocebo Effect Explain Treatment Failures and Adverse Events in Rheumatology and Gastroenterology? *Rheumatol Ther*. 2020;7:35-64.
27. Reuber K, Kostev K. Prevalence of switching from two anti-TNF biosimilars back to biologic reference products in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2019;57:323-8.
28. Sagi S, Cohen HP, Woollett GR. Pharmacovigilance of Biologics in a Multisource Environment. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2017;23:1249-54.
29. Casadevall N, Edwards IR, Felix T, *et al.* Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13:1039-47.
30. Locatelli F, Roger S. Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21 (Suppl 5):v13-6.