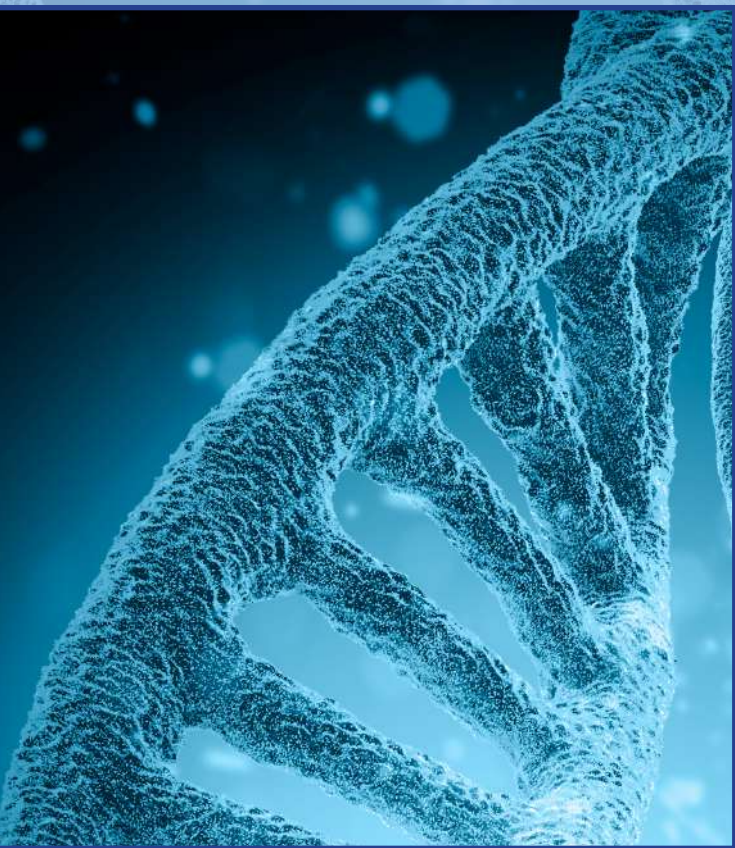


INTERCAMBIABILIDAD: *SWITCH* Y SUSTITUCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Dr. José Manuel Martínez Sesmero





Dr. José Manuel Martínez Sesmero

Servicio de Farmacia, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

INTRODUCCIÓN

Según la *European Medicines Agency* (EMA), un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a un medicamento biológico ya comercializado (el “medicamento de referencia”), cuya patente ha caducado¹.

La compañía farmacéutica que desarrolla un biosimilar no tiene acceso a las especificaciones de fabricación del biológico original (por ser información confidencial) y por tanto debe diseñar y ejecutar su propio procedimiento de fabricación. Aunque un biosimilar nunca podrá ser una copia exacta del biológico original, siempre se establecen unos márgenes de variabilidad para los atributos críticos (los que pueden afectar a la farmacocinética, eficacia y seguridad) para asegurar la calidad del producto. El proceso de fabricación se va mejorando y adaptando de forma continua hasta que los atributos críticos del biosimilar se ajustan a estos márgenes².

En la evaluación que realiza la EMA previa a la autorización de los biosimilares no se incluyen recomendaciones sobre su intercambio o sustitución con su medicamento de referencia, ya que este aspecto es competencia nacional de los estados miembros de la Unión Europea (UE). En la prescripción vía receta, la Orden SCO/2874/2007 de 28 de septiembre establece

que los medicamentos biológicos son medicamentos no sustituibles por el farmacéutico de oficina de farmacia³.

En nuestro país, la intercambiabilidad es posible, pero siempre bajo el conocimiento y la autorización del médico responsable del tratamiento del paciente o siguiendo la política establecida en el centro asistencial y procurando siempre mantener la trazabilidad de las sustituciones realizadas⁴. A pesar de la preocupación existente, hasta la fecha no hay datos científicos que demuestren que el intercambio terapéutico entre medicamentos biológicos, incluyendo los biosimilares, origine problemas de seguridad para el paciente⁵.

INTERCAMBIABILIDAD, SUSTITUCIÓN Y SWITCH

La intercambiabilidad terapéutica es la posibilidad de cambiar un fármaco por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico. Esto incluye intercambiar un biológico original por su biosimilar o viceversa, o un biosimilar por otro, y puede realizarse mediante *switch* o sustitución. La diferencia entre ambos es que el *switch* lo realiza el propio prescriptor, mientras que la sustitución la realiza directamente el farmacéutico⁶ (**Tabla 1**).

TABLA 1. Terminología y características generales de medicamentos biosimilares

<p>Medicamento biológico</p>	<p>Medicamento que contiene principios activos producidos por organismos o células vivas, los cuales son variables por naturaleza. Por ello, el principio activo del medicamento biológico final puede presentar de forma inherente un cierto grado de variabilidad que debe estar dentro del rango aceptable para garantizar una eficacia y seguridad homogéneas. Esta pequeña variabilidad puede presentarse en el mismo medicamento biológico o entre varios lotes de este, especialmente cuando se modifican los procesos de fabricación durante la vida comercial del medicamento.</p>
<p>Medicamento biosimilar</p>	<p>Medicamento biológico equivalente en calidad, eficacia y seguridad a un medicamento biológico original, llamado producto de referencia.</p>
<p>Intercambiabilidad</p>	<p>Posibilidad de intercambiar un medicamento por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico. Esto puede significar cambiar un producto de referencia por un biosimilar (o viceversa) o reemplazar un biosimilar por otro.</p> <p>Se puede realizar por decisión del prescriptor (<i>cambio o switching</i>) o de manera automática (sustitución), dispensando un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable a nivel farmacéutico sin consultar con el prescriptor.</p>
<p>Comparabilidad</p>	<p>Comparación directa de un biosimilar con su medicamento de referencia con el fin de descartar cualquier diferencia significativa entre ellos en términos de estructura y función. Este principio científico se emplea cuando se introduce un cambio en el proceso de fabricación de medicamentos obtenidos mediante biotecnología, para garantizar que el cambio no altera la seguridad ni la eficacia.</p> <p>Proceso de comparabilidad:</p> <p>Paso 1. Estudios comparativos de calidad. Analíticos: propiedades químicas + físicas. Funcionales: actividad biológica/farmacológica.</p> <p>Paso 2. Estudios preclínicos comparativos. Farmacodinámica. Toxicología.</p> <p>Paso 3. Estudios clínicos comparativos. Farmacocinética/Farmacodinámica. Eficacia + seguridad + inmunogenicidad.</p>
<p>Extrapolación</p>	<p>Extensión de los datos relativos a la eficacia y a la seguridad de una indicación terapéutica para la cual el biosimilar ha sido clínicamente probado a otra indicación terapéutica autorizada para el medicamento de referencia. Esto significa que para determinadas indicaciones hay que realizar menos ensayos clínicos, o incluso ninguno, con el biosimilar.</p> <p>La extrapolación de datos a otras indicaciones siempre está basada en los datos científicos obtenidos en sólidos estudios de comparabilidad.</p>

La evaluación de los biosimilares que lleva a cabo la EMA no incluye recomendaciones sobre la intercambiabilidad con el biológico original. Aunque aconsejan involucrar a los prescriptores en la decisión final, la postura conjunta de la EMA y la Comisión Europea (CE) es que son los estados miembros los que deben decidir si los biológicos y sus respectivos biosimilares pueden ser intercambiables. En España, la orden SCO/2874/2007 permite el *switch* pero impide la sustitución automática cuando no hay un consenso previo con el prescriptor³, en consonancia con el posicionamiento de las principales sociedades de reumatología, dermatología y oncología del país⁷⁻⁹.

En consecuencia, en el ámbito hospitalario español, los servicios de farmacia solo pueden sustituir biológicos originales por sus biosimilares si lo han consensuado previamente con los prescriptores en la Comisión de Farmacia y Terapéutica, y siempre deben informar al prescriptor del fármaco utilizado en cada caso.

Sin embargo, la descripción del estado de la situación en nuestro país, no es exactamente la misma respecto a lo que sucede en otros países (**Tabla 2**). En 2015, la agencia de evaluación de medicamentos holandesa emitió la siguiente declaración sobre la intercambiabilidad de productos biosimilares: “se ha demostrado que los biosimilares no tienen diferencias relevantes en comparación con un medicamento biológico innovador en cuanto a calidad, seguridad y eficacia”. Además, la agencia afirmó que “el intercambio entre medicamentos biológicos está permitido, pero solo si se realiza un seguimiento clínico adecuado y el paciente está debidamente informado”¹⁰.

En el mismo año, la agencia de medicamentos de Finlandia publicó la siguiente declaración y posicionamiento: “los biosimilares son intercambiables con sus productos de referencia bajo la supervisión de un profesional sanitario”¹¹. Por lo tanto, las autoridades reguladoras nacionales en otros entornos apoyan explícitamente el cambio entre productos biológicos (pero no la sustitución automática) siempre que el paciente sea monitorizado y participe en la toma de decisiones terapéuticas compartidas. La toma de decisiones compartida también se enfatiza en las recomendaciones de 2017 desarrolladas por el Grupo de trabajo sobre el uso de biosimilares para tratar enfermedades reumatológicas, incluidos 25 expertos de 8 países¹².

ESTUDIOS DE SWITCH

Existe una experiencia creciente relativa al uso de biosimilares, incluyendo la implementación de estrategias de *switch* de medicamento de referencia a biosimilar. Los primeros datos sobre la seguridad del *switch* se refieren principalmente a proteínas no complejas como las eritropoyetinas. Sin embargo, ha habido un número creciente de informes y estudios sobre *switch* entre proteínas complejas, como los anticuerpos monoclonales (AcM) o las proteínas de fusión.

El borrador de orientación para la industria sobre los criterios para la plena intercambiabilidad (incluida la sustitución automática) de un medicamento biológico, desarrollada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos¹³, aparte de los requerimientos sobre farmacovigilancia (que se requieren también en países de la UE), insta a los fabricantes a realizar al menos un ensayo clínico aleatorizado comparando pacientes que se han sometido a múltiples *switch* (al menos tres). Sin embargo, la legislación europea no obliga a realizar estudios de *switch* del biológico original al biosimilar para evaluar cambios en la eficacia, seguridad o inmunogenicidad. No obstante, todos los AcM biosimilares dirigidos a enfermedades inflamatorias y uno de los disponibles en el área de oncología han incluido uno o, de forma menos frecuente, múltiples *switch* en sus estudios clínicos de fase III.

El estudio NOR-SWITCH fue el primer ensayo clínico de asignación aleatoria que reveló que el *switch* desde el producto original del inhibidor TNF infliximab al biosimilar CT-P13 no produce peores resultados que la terapia continuada con el original (margen de no inferioridad del 15%)¹⁴.

Una revisión sistemática hasta junio de 2017, que consideró también estudios postautorización, identificó 50 estudios con *switch* de AcM originales a biosimilares en el área de inflamación. Los autores concluyeron que, en la gran mayoría de estos estudios, no se notificaron diferencias en cuanto a la eficacia, seguridad e inmunogenicidad después del *switch*. Se ha de destacar que casi todos los estudios identificados en esta revisión implicaron un único *switch* del biológico original a un biosimilar. Además, los autores no pudieron identificar ningún estudio que notificara un *switch* entre biosimilares de un mismo biológico original, confirmando la

Tabla 2. Posicionamiento nacional sobre la intercambiabilidad de biosimilares en la UE

País	Cambio o <i>switching</i>	Sustitución
España	Sí	No. Prohibido por ley (RD 1/2015, Orden SCO/2874/2007)
Portugal	Sí. En pacientes naïve y en los que ya hayan iniciado con el biológico de referencia consideran que el cambio debe cumplir con un periodo mínimo de tiempo (≥ 6 meses) para garantizar la trazabilidad.	No. Aunque no existe ninguna regulación legal específica al respecto.
Alemania	Normalmente no recomendado, excepto para algunos grupos específicos de biosimilares.	No
Reino Unido	Sí	No sin autorización expresa del prescriptor.
Francia	Sí. Solo para pacientes naïve.	Sí, en pacientes naïve. No está permitido en pacientes que ya hayan iniciado el tratamiento.
Italia	Sí. En pacientes naïve y en tratamiento a criterio del prescriptor.	No
Dinamarca	Sí	No, salvo para los biológicos duplicados.
Suecia	No recomendado, pero el cambio es posible bajo la responsabilidad del prescriptor.	No
EEUU	Sí, si la FDA lo declara intercambiable.	Distintas normas regionales. Normalmente sí, a no ser que el prescriptor especifique lo contrario.
Australia	Sí	No sin la autorización expresa del prescriptor.
Japón	No. Se recomienda no cambiar el tratamiento una vez que ha comenzado.	No

falta de datos que apoyen la sustitución de un biosimilar por otro¹⁵.

Una segunda revisión sistemática de estudios pre- y postautorización hasta noviembre de 2017 únicamente identificó dos estudios de *switch* en indicaciones oncológicas, lo que según los autores podría explicarse por dificultades técnicas y éticas¹⁶. Cabe destacar que, al contrario de lo que ocurre con las enfermedades inflamatorias, la naturaleza aguda de muchas indicaciones en oncología implica un uso a corto plazo de AcM terapéuticos, que dificulta la evaluación del *switch*. A medida que vaya au-

mentando el número de AcM biosimilares disponibles es previsible que crezca el número de estudios de *switch* en estos escenarios menos explorados (oncología, *switch* múltiple, etc.). No obstante, este aumento en las opciones de tratamiento también hará difícil abarcar todas las situaciones con las que los prescriptores van a enfrentarse en la práctica clínica. En este sentido, la monitorización postcomercialización, los registros y bases de datos de pacientes, y los estudios de *Real World Evidence* pueden proporcionar una información adicional valiosa sobre los diferentes patrones de *switch* y sus resultados. Esto, junto con los estrictos requerimien-

tos establecidos por la EMA para la aprobación de los AcM biosimilares, ayudará a reforzar la evidencia obtenida en estudios clínicos sobre la seguridad de intercambiar fármacos con un mismo principio activo biológico¹⁷.

DATOS DE EXTRAPOLACIÓN E INTERCAMBIABILIDAD. VISIÓN DESDE LA FARMACIA HOSPITALARIA

Una vez el biosimilar ha demostrado similitud con el biológico original en cuanto a calidad y datos preclínicos, equivalencia de características farmacocinéticas (FC) y farmacodinámicas (FD), y eficacia y seguridad en al menos una de las indicaciones aprobadas, la EMA permite apoyarse en la experiencia ganada con el biológico original para extender la totalidad de la evidencia del biosimilar al resto de indicaciones aprobadas del biológico original. Esto evita repetir ensayos clínicos de fase III de forma innecesaria, con las consiguientes implicaciones éticas y económicas. El único aspecto que no se puede extrapolar directamente es la inmunogenicidad, puesto que está influenciada por características ajenas al producto¹.

De acuerdo con los requerimientos de la EMA, para permitir la extrapolación se deben cumplir las siguientes condiciones: 1) el mecanismo de acción del fármaco debe estar mediado por la misma molécula diana en ambas indicaciones; 2) el fármaco debe haber demostrado equivalencia con el biológico original en estudios comparativos realizados en una población suficientemente sensible para detectar diferencias entre ambos, si las hubiera; 3) si ambas indicaciones pertenecen a diferentes áreas terapéuticas, y el mecanismo de acción, posología y/o FC del biosimilar difieren de los del biológico original, pueden ser necesarios estudios adicionales; 4) el biosimilar debe haber demostrado un perfil de seguridad comparable con el del biológico original en la indicación evaluada; y 5) el biosimilar debe realizar estudios adicionales de inmunogenicidad^{1,2}.

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), como atestigua el consenso publicado en 2018, es favorable a la extrapolación y a la intercambiabilidad y/o sustitución¹⁸. En cuanto a las sociedades médicas, la postura sobre la sustitución es clara en el sentido negativo, pero la relacionada con la extrapolación ha variado a largo del tiempo. En el área de las enfermedades inflamatorias, la indicación elegida para los

ensayos de fase III que sirven como base para la extrapolación ha generado controversia, por lo que sociedades del ámbito europeo y nacional como la *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), y la Sociedad Española de Reumatología (SER) expresaron inicialmente reservas respecto a la extrapolación¹⁹⁻²¹. Posteriormente, estas y otras sociedades (como la Academia Española de Dermatología y Venereología -AEDV-) han acabado por aceptar la extrapolación siempre que se cumplan los requerimientos de la EMA^{22,23}. Asimismo, el primer posicionamiento sobre AcM biosimilares publicado por la SEOM en 2015, aunque admitía la extrapolación, la consideraba un tema especialmente complejo en el ámbito de la oncología por la heterogeneidad de los pacientes, de los tipos/estadios tumorales y de los mecanismos de acción de los biológicos (no siempre bien dilucidados), así como por las posibles interacciones con otros fármacos. Se debe tener en cuenta que, en el momento de publicarse, solo se habían comercializado en la UE biosimilares de tratamientos de soporte. Por tanto, no se tenía experiencia con biosimilares de AcM terapéuticos²⁴. La actualización del posicionamiento publicada en 2018 admite la validez de la extrapolación de forma más directa cuando se ha demostrado eficacia y seguridad comparable en una indicación concreta mediante un ensayo de fase III bien diseñado, siempre que el mecanismo de acción del fármaco se conozca bien en ambas indicaciones y se tenga en cuenta la totalidad de la evidencia⁹.

Al margen del posicionamiento de las sociedades, los datos de seguridad y eficacia obtenidos desde que se aprobó el primer biosimilar en la UE en 2006 apoyan la metodología de extrapolación seguida por la EMA¹. Asimismo se ha de tener en cuenta que, en el contexto de los biosimilares, la extrapolación no es un concepto nuevo, ya que se asemeja al concepto bien establecido de la comparabilidad que se aplica de forma rutinaria a los biológicos originales cuando se realizan cambios mayores en su proceso de fabricación (este mismo razonamiento debiera aplicarse a la solvencia conceptual que sustenta, entre otras, la intercambiabilidad). En estos casos, la EMA también se apoya en estudios preclínicos de calidad e *in vitro* para aplicar la evidencia obtenida con el biológico previo al cambio al biológico obtenido por el nuevo proceso, y no obliga a repetir los ensayos clínicos en cada indicación aprobada¹.

CONCLUSIONES

- El uso de biosimilares en pacientes naïve a biológicos no plantea dudas entre la comunidad científica.
- Los datos de los ensayos clínicos y una experiencia cada vez mayor de la práctica clínica diaria confirman que los biosimilares son equivalentes al producto de referencia en términos de calidad, eficacia-efectividad y perfil de seguridad, incluidas también las indicaciones extrapoladas.
- El *switch* del producto biológico de referencia a su alternativa biosimilar en pacientes clínicamente estables aún plantea preocupaciones entre algunos profesionales sanitarios, aunque según los ensayos clínicos disponibles y las revisiones de literatura un único *switch* no está asociado con un aumento del riesgo o pérdida de eficacia-efectividad.
- Hasta el momento no disponemos de datos para afirmar que el *switch* entre biosimilares del mismo producto de referencia produzca un efecto clínico diferente, por lo que se recomienda la monitorización individual y la realización de estudios observacionales que ratifiquen, más si cabe, el principio de comparabilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comisión Europea. Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares. Documento Informativo de consenso 2013 [consultado el 31 julio de 2019]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/8242/attachments/1/translations/es/renditions/native>
2. Markus R, Liu J, Ramchandani M, Landa D, Born T, Kaur P. Developing the totality of evidence for biosimilars: regulatory considerations and building confidence for the healthcare community. *BioDrugs*. 2017;31(3):175-87.
3. Orden SCO 2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 239 de 5 octubre de 2007 [consultado el 31 julio de 2019]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2007/10/05/pdfs/A40495-40496.pdf>
4. Monteagudo N, Romero JR, Tejada F. Medicamentos biosimilares. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2015;XVI(4):1-8.
5. Larráyo B. Medicamentos biosimilares. Concepto, regulación y controversias en su utilización. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. 2015;23(3):1-10.
6. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals [Internet]: European Medicines Agency, European Commission; 2017 [consultado el 18 de octubre de 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf
7. Taberner J, Vyas M, Giuliani R, Arnold D, Cardoso F, Casali PG, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open*. 2016;1(6):e000142.
8. Carretero Hernández G, Puig L, en representación del Grupo de Psoriasis de la AEDV. The use of biosimilar drugs in psoriasis: a position paper. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(4):249-51.
9. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares. Actualización 2018 [Internet]: Sociedad Española de Reumatología; 2018 [consultado el 29 octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/01/POSICIONAMIENTO-SER-2018.pdf>
10. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen-Medicines Evaluation Board [consultado el 30 de julio de 2019]. Disponible en: <https://english.cbq-meb.nl/>
11. Finnish Medicines Agency (Fimea) [consultado el 30 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.fimea.fi/web/en/-/are-biosimilars-interchangeable->
12. Kay J, Schoels MM, Dörner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:165-74.
13. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product. Guidance for industry. Draft guidance. 2017 [consultado el 30 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf>
14. Jørgensen K, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389:2304-16.
15. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463-78.
16. Declerck P, Bakalos G, Zintzaras E, Barton B, Schreitmüller T. Monoclonal Antibody Biosimilars in Oncology: Critical Appraisal of Available Data on Switching. *Clin Ther*. 2018;40(5):798-809.e2.
17. Trifirò G, Marciànò I, Ingrassiotta Y. Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(3):309-15.
18. Martínez-López de Castro N, Matilla-Fernández MB, Fraga-Fuentes MD, Manges-Bafalluy I, Asensi-Díez R, Cajaraville-Ordoñana G. Spanish Society of Hospital Pharmacy position paper on biosimilar medicines. *Farm Hosp*. 2018;42(4):180-3.
19. Danese S, Gomollon F, Governing Board and Operational Board of ECCO. ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis*. 2013;7(7):586-9.
20. Argüelles-Arias F, Barreiro-de-Acosta M, Carballo F, Hinojosa J, Tejerina T. Joint position statement by "Sociedad Española de Patología Digestiva" (Spanish Society of Gastroenterology) and "Sociedad Española de Farmacología" (Spanish Society of Pharmacology) on biosimilar therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(1):37-43.
21. Abad Hernández MÁ, Andreu JL, Caracuel Ruiz MÁ, Belmonte Serrano MÁ, Díaz-González F, Moreno Muelas JV. Position paper from the Spanish Society of Rheumatology on biosimilar drugs. *Reumatol Clin*. 2015;11(5):269-78.
22. Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J, et al. ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease-an update. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):26-34.
23. Argüelles Arias F, Hinojosa Del Val J, Vera Mendoza I. Update of the SEPD position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(6):407.
24. Posicionamiento SEOM sobre los Anticuerpos Biosimilares [internet]: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2015 [consultado el 5 de marzo de 2019]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Posicionamiento_SEOM_Biosimilares.pdf

