

# Excelencia y calidad en el uso de biosimilares en oncología

Una iniciativa científica de



**eco**

Fundación para la  
Excelencia y la  
Calidad de la  
Oncología



# Excelencia y calidad en el uso de biosimilares en oncología

Una iniciativa científica de



**eco**

Fundación para la  
Excelencia y la  
Calidad de la  
Oncología



## **Edición y producción**

MEDICAL MEDIA, SCP  
Calle Salut, 20  
08960 Sant Just Desvern  
[info@farmacosalud.es](mailto:info@farmacosalud.es)

## **Diseño**

dtm+tagstudy

## **ISBN 978-84-121409-6-5**

Reservados todos los derechos.

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del titular del Copyright.

# Índice

<b>Introducción</b> Dr. Rafael López	<b>7</b>
<b>Biosimilares. Situación actual. Retos y oportunidades.</b> Dr. Vicente Valentí Moreno	<b>11</b>
<b>Una nueva oncología más centrada en los pacientes</b> Dra. Maria Vidal Losada y Dra. Núria Chic	<b>27</b>
<b>Cómo integrar los biosimilares en la práctica clínica oncológica (visión desde la Farmacia Hospitalaria)</b> Dr. José Luis Poveda Andrés y Dr. Octavio Ballesta López	<b>37</b>
<b>Cómo integrar los biosimilares en la práctica clínica oncológica (visión desde la oncología médica)</b> Dr. Jesús García Gómez, Dra. Lucía Roncero Sánchez y Dr. Jesús García Mata	<b>53</b>
<b>Biosimilares en <i>Real World Data</i></b> Dra. Cristina Montesdeoca Godoy, Dra. Esther Pérez Calabuig y Dr. Delvys Rodríguez-Abreu	<b>75</b>
<b>El rol específico de los biosimilares en Oncología</b> Dr. Emilio Esteban González	<b>93</b>
<b>Intercambiabilidad y extrapolación</b> Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández	<b>105</b>
<b>Consideraciones finales</b> Dr. Carlos Camps	<b>115</b>



# Introducción



Dr. Rafael López  
Presidente Fundación ECO



**L**os fármacos como el bevacizumab, el trastuzumab o el rituximab tienen varias cosas en común: todos pertenecen a la familia de los denominados biológicos (en este caso, anticuerpos monoclonales), son medicamentos complejos, ampliamente utilizados en el campo de la oncología y que, de unos años hasta la fecha, ya cuentan con sus respectivos biosimilares.

Es precisamente ese último concepto, el de biosimilar, el que pretende desarrollar este informe monográfico. Y es que, aunque *a priori* los sanitarios podamos intuir su significado y trascendencia, tiene muchos matices que conviene perfilar: económicos, éticos, científicos (en cuanto a desarrollo de ensayos), cualitativos y de seguridad.

Por ejemplo, y aunque se trate de un ámbito más general, en 2018 se publicó un estudio de la SEMERGEN (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria) sobre el conocimiento de los biosimilares en atención primaria: puso de manifiesto que el 58% de los encuestados desconocían la definición de biosimilar, el 73% no sabía que el manejo no era equiparable al de los genéricos, o el 84% pensaba que los requerimientos para su autorización eran distintos a los del biológico de referencia.

Y no solo el desconocimiento en el campo de los biosimilares es un aspecto importante; la sensación muchas veces infundada de falta de robustez en el desarrollo de los ensayos que permiten su autorización y la tendencia al desprestigio por parte de algunas compañías dificultan su implementación.

No debemos olvidar que la utilización de los medicamentos más coste-efectivos (eficacia y calidad al menor coste posible, tanto para el paciente como para el sistema nacional de salud) es tarea de todos los especialistas en sanidad. Como se anuncia en el plan de acción para fomentar la utilización de medicamentos biosimilares y genéricos del ministerio (9/2019) *“El uso de biosimilares mejora el acceso de la innovación a los pacientes, ya que favorecen la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. Asimismo, fomentan la innovación ya que la competencia de los medicamentos genéricos y de los biosimilares es clave para que los laboratorios de originales orienten sus inversiones a I+D de nuevas moléculas”*.

Desde la Fundación ECO, de la mano de reconocidos especialistas en oncología médica y farmacia hospitalaria, abordaremos y profundizaremos en todos estos aspectos: concepto, situación actual, el rol de estos medicamentos en la práctica clínica oncológica, datos de vida real, impacto económico derivado de su utilización, sostenibilidad... sin perder de vista en ningún momento la pieza fundamental de este rompecabezas: el paciente oncológico y la excelencia y calidad en el tratamiento del mismo.



# Biosimilares. Situación actual. Retos y oportunidades.



*“Todas las familias  
felices son similares,  
pero las familias  
desdichadas,  
lo son cada una  
a su manera.”*

Lev Tolstoi  
*Ana Karenina*

Dr. Vicente Valentí Moreno

Servicio de Oncología Médica.  
Hospital de Santa Tecla, Tarragona

# Introducción

**L**a compra de un bien de consumo a un precio inferior al habitual es una decisión que se toma de forma automática en un mercado de competencia perfecta, donde los consumidores compran bienes atendiendo a sus preferencias y a un precio que depende de la oferta y la demanda. Una ley fundamental en este ámbito indica que, si baja el precio del bien 1, los consumidores compran más unidades del bien 1 y, si sube el precio del bien 2, los consumidores compran menos unidades del bien 2. De esta forma se generan unas curvas consumo/precio que se mueven de forma armónica siguiendo la lógica de la geometría y de las matemáticas. Además, cuando los precios bajan, los consumidores lo celebran con evidentes manifestaciones de alegría.

Desde hace 15 años los sistemas sanitarios se pueden beneficiar de la disponibilidad de fármacos que se parecen a fármacos biológicos ya comercializados, con un perfil de efectos adversos y eficacia equiparable al de los originales, pero con un coste inferior. Por ello, la controversia generada alrededor de estos fármacos, denominados biosimilares, va en contra del funcionamiento habitual de un mercado convencional<sup>1</sup>. Y es que el mercado farmacéutico es especial y se rige por mecanismos de funcionamiento propios que escapan a la lógica de los mercados de competencia perfecta<sup>2</sup>. La irrupción en el mercado de estos nuevos fármacos más baratos genera nuevos escenarios repletos de retos y oportunidades<sup>2</sup> que vamos a analizar en este capítulo.

Con el término biosimilar nos referimos principalmente a fármacos de dos grandes grupos. Por un lado, anticuerpos monoclonales y por otro, enzimas para terapia de reemplazamiento, fármacos que son muy diferentes, mucho más grandes y complejos que, por ejemplo, las pequeñas moléculas como la aspirina, que se pueden obtener con procesos más simples de síntesis química, más reproducibles, dando lugar a los denominados fármacos genéricos. Los fármacos biosimilares necesitan de biotecnología en el proceso industrial porque requieren de la participación de células vivas para su síntesis.

En este capítulo vamos a describir la situación actual a fecha octubre de 2021 en España. Vamos a referirnos a fármacos biosimilares de mecanismo de acción antitumoral y a los retos, entendidos como desafíos, que hay que afrontar estableciendo mejoras, y a las oportunidades que emergen con la disponibilidad de estos fármacos.

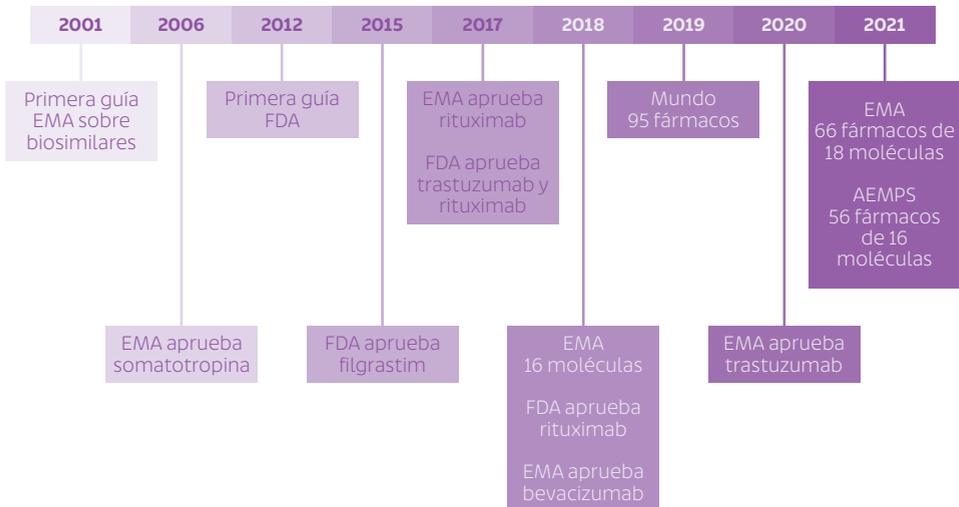
Antes de empezar, para finalizar esta introducción, nos plantearemos un ejemplo práctico que dejaremos apuntado aquí y retomaremos al final del capítulo. Supongamos que se nos ha invitado a una reunión de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para participar como expertos en la evaluación de un nuevo fármaco biosimilar de un anticuerpo monoclonal con efecto antitumoral. El mayor problema detectado fue que, según se comentó durante la reunión, el fármaco biosimilar proporcionaba una exposición farmacocinética un 22% superior al fármaco original. Tras unos pocos minutos de discusión y deliberación, se pasó a la votación. Resultado: unanimidad en contra de la aprobación. A todos los expertos les pareció que un 22% de diferencia en

exposición farmacocinética estaba por encima de lo aceptable para etiquetar el fármaco como biosimilar del anticuerpo original, y que este resultado podría estar asociado a diferencias significativas en efectos adversos y, posiblemente, en eficacia. El comité de expertos votó en contra de la continuación del desarrollo clínico de esta molécula.

## Situación actual

**H**an pasado 15 años desde la primera aprobación para la comercialización de un fármaco biosimilar en el mundo. El medicamento aprobado en 2006 fue la somatotropina, para su prescripción en la Unión Europea. En 2018, un total de 16 moléculas originales tenían fármaco biosimilar comercializado en Europa<sup>4</sup>. En 2019 había 95 fármacos biosimilares en todo el mundo disponibles para su prescripción, no todos en todos los países<sup>5</sup>.

En la actualidad, a fecha de 31 de octubre de 2021 hay 66 fármacos biosimilares de 18 principios activos aprobados en la Unión Europea y 56 fármacos biosimilares de 16 principios activos aprobados para su prescripción en España y financiados por el sistema público de salud<sup>4</sup>. De ellos, tres son fármacos que se prescriben como medicamentos antitumorales a pacientes con cáncer (bevacizumab, rituximab y trastuzumab). Otros, como el filgrastim o el pegfilgrastim se administran a pacientes con cáncer como tratamiento de soporte. La **figura 1** muestra esta cronología en forma de línea de tiempo.



**Figura 1.** Línea de tiempo de la introducción de biosimilares.  
 FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency;  
 AEMPS: Agencia Española del medicamento y Productos Sanitarios.

# Retos

**E**n 2020 se publicó en *International Journal of Environmental Research and Public Health* un artículo con el siguiente título: «Clinical and Regulatory Concerns of Biosimilars: A Review of Literature». Y en la primera frase del abstract se podía leer<sup>7</sup>: «[...] *healthcare professionals do not fully accept biosimilars*» ¿Por qué, representando bajada de precio, la implantación de biosimilares es recibida con reticencias? Parece claro que el reto más importante que tiene la política de gestión de los biosimilares es la eliminación de las preocupaciones y reticencias que generan entre los médicos prescriptores, debido a que los biosimilares son copias no idénticas, lo que diferencia la analogía con respecto a la de los fármacos genéricos de síntesis química, que tienen una fórmula molecular idéntica a los originales. Esta preocupación se focaliza, en Oncología, en su impacto en la calidad, la eficacia y la tolerabilidad.

Analizar con cierto detenimiento por qué los biosimilares no son plenamente aceptados por los profesionales de la salud si son iguales y más baratos que los originales quizá nos pueda dar ideas para intentar vencer esta resistencia. Una lista de los principales problemas es esta:

- ➔ Naturaleza de copia no idéntica.
- ➔ Diseño de ensayos clínicos con metodología poco robusta, de cuyos resultados se puede desconfiar.
- ➔ Campañas de desprestigio por parte de las compañías farmacéuticas.
- ➔ Proceso industrial de fabricación sin controles de calidad.
- ➔ Falta de confianza en las decisiones de las agencias regulatorias.
- ➔ Intereses de oncólogos prescriptores y *Key Opinion Leaders*.
- ➔ Sistema de patentes que está pensado para premiar e incentivar la investigación original, aunque sea ineficiente.

El reto que tenemos que abordar en conjunto todos los actores implicados en el proceso de prescripción de biosimilares es la superación de estos factores distorsionantes. Los analizaremos conjuntamente porque hay un componente importante de interrelación entre ellos. La naturaleza de copia no idéntica ha sido discutida de forma extensa previamente y será tratada en diversos capítulos de este informe. En resumen, los fármacos biosimilares son el resultado de un proceso biotecnológico que utiliza el método de ADN recombinante, con la participación de células. La mayor parte de los biosimilares procede de unas pocas líneas celulares o de bacterias. Entre las más utilizadas están las células de ovario de hámster chino entre las primeras y la bacteria *E. coli* entre las segundas<sup>8</sup>. Las moléculas resultantes son moléculas de gran tamaño, estructuralmente mucho más complejas que los fármacos de síntesis química. En definitiva, lo que hemos de resaltar aquí es la diferencia entre la síntesis química de los fármacos genéricos que genera moléculas idénticas y el resultado de la biotecnología aplicado a los fármacos biosimilares que resulta en copias no idénticas.

Las compañías comercializadoras de los fármacos originales son empresas muy importantes que, en ocasiones, aprovechan este hecho para lanzar campañas de desprestigio, durante las cuales pueden solicitar la colaboración de profesionales de la salud, generando conflictos de interés entre los oncólogos prescriptores, los *Key Opinion Leaders*, o los gerentes de los hospitales que pueden tener interés en prescribir los fármacos originales para agradar a las *big-pharma*. Por otra parte, sin relación con el punto anterior, hay que mencionar la incentivación individual directa a los oncólogos o a los hospitales con costes a cuenta del sistema sanitario de salud. Este es un aspecto delicado ya que, con el nombre de descuentos confidenciales, se promueve la prescripción del original, resultando en el oscurecimiento de una parte del beneficio, que se queda en el hospital y no repercute en el sistema público de salud que debe financiar los fármacos originales prescritos.<sup>5</sup>

Otro reto es la simplificación de la nomenclatura. Conceptos como intercambiabilidad o sustitución y sus diferencias deberían ser mejor explicados a los médicos prescriptores. La nomenclatura confusa provoca rechazo entre los profesionales como si los fármacos biosimilares fueran un reflejo de las palabras utilizadas en este ámbito. En este informe la explicación de estos conceptos forma parte del contenido central de otro capítulo.

Pero, sin duda, el mayor reto que se presenta en el ámbito de los biosimilares es la fabricación de moléculas realmente similares con unos controles de calidad validados para disipar las dudas y consolidar la confianza en el proceso de fabricación industrial. El hecho de que se haya podido demostrar, en ocasiones, una baja calidad en este proceso ha perjudicado las posibilidades de expansión de estos fármacos en el mercado, generando incertidumbre y reticencias por parte de los profesionales de la salud.

Un medicamento puede ser etiquetado como biosimilar si se parece al producto original desde el punto de vista químico y molecular y no presenta diferencias clínicamente significativas por lo que respecta a efectos adversos y eficacia. Esto significa que ha superado el denominado "ejercicio de comparabilidad". Si esto no se puede conseguir, las autoridades sanitarias deberían prohibir de inmediato, por el procedimiento de urgencia, la comercialización y utilización clínica de esos biosimilares. La clave es que este proceso no tenga la sombra de la duda encima. Pero lo que no es recomendable es que se prolongue durante más tiempo este limbo, en el que nos encontramos actualmente, con la comercialización de fármacos, disponibles en el mercado, a punto para ser prescritos y administrados a los pacientes, con la sombra de la duda amenazando sobre ellos.

El hecho de que haya fármacos biosimilares que tengan la categoría de intercambiables, mientras que otros no, tampoco ayuda a luchar contra la incertidumbre. Sería más lógico que hubiera solo una categoría y que fueran todos plenamente intercambiables. Si un biosimilar no es intercambiable por su original debe ser por un motivo de peso y esto genera dudas. La aprobación de normativa en este sentido ayudaría a proporcionar seguridad y confianza a los profesionales sanitarios<sup>9</sup>. Para rematar el tema de la calidad de la fabricación industrial, hay que mencionar el caso especial de la compañía Amgen que comercializa panitumumab original y bevacizumab biosimilar, ambos para el tratamiento del cáncer

colorrectal avanzado. ¿Es más fiable Amgen en la manufactura de panitumumab original que en la de bevacizumab biosimilar?

La metodología estadística utilizada tampoco ayuda. El prestigio del diseño de no inferioridad, el más utilizado en los ensayos clínicos de validación de biosimilares, no pasa en la actualidad por los mejores momentos<sup>10</sup>. Ello es debido, principalmente, a dificultades para determinar el tamaño muestral necesario, que frecuentemente es demasiado grande, por lo que, en ocasiones, es incapaz de demostrar con números ciertas equivalencias que desde el punto de vista gráfico son indudables<sup>11</sup>.

Es remarcable la posibilidad de que dos fármacos biológicos originales con la misma marca comercial original puedan tener cierto grado de variabilidad. Todo ello conduce a una situación de compleja interpretación cuando, por ejemplo, se comprueba que el trastuzumab original subcutáneo está aprobado en España para cáncer de mama, pero no para cáncer de estómago<sup>12</sup>. Así, se plantea el reto de superar la actitud dubitativa de las autoridades sanitarias que, al no aceptar esta aprobación, añaden gasolina al fuego de la discusión de la similitud entre dos fármacos biológicos, sean dos originales o uno original y el otro biosimilar.

Y finalmente, para acabar con los retos en la utilización de biosimilares, mencionaremos las que, seguramente, puedan ser las mejores medidas a tomar para aumentar su prescripción. Nos referimos a las campañas de educación, como la implementada por la FDA<sup>4</sup>, iniciadas de forma precoz, dirigidas a profesionales, elaborando mensajes clave para los pacientes y solicitando la colaboración de la enfermería oncológica<sup>13</sup>. La organización de las jornadas educativas sobre biosimilares han sido lideradas en España por las propias compañías farmacéuticas o por las sociedades científicas, en el caso de la Oncología por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), más que por las autoridades sanitarias. Dejar la formación sobre biosimilares en manos de las compañías comercializadoras de los originales no parece una buena idea.

## Oportunidades

**E**l coste del desarrollo de un fármaco biosimilar se sitúa en un rango que oscila entre 100 y 300 millones de dólares<sup>5</sup>. Estas cifras están claramente por debajo del coste del desarrollo de un fármaco original, lo que permite su comercialización a precios más asequibles. De esto es precisamente de lo que estamos hablando. Las compañías farmacéuticas que desarrollan fármacos originales son empresas que, de forma legítima, legal y lógica establecen sus estrategias para maximizar los beneficios y ofrecer un retorno a los inversores que han arriesgado su dinero. A cambio, gracias al esfuerzo de estas compañías y de sus inversores, el conocimiento en el ámbito de las ciencias médicas avanza. La Academia hace ya varias décadas que abandonó los ensayos clínicos para los que, por otra parte, la financiación pública es actualmente residual. La sociedad ha de agradecer el esfuerzo de estas empresas. Lo único que se

les puede pedir, además, a las compañías desarrolladoras de originales es que se comporten con lealtad hacia la sociedad en el momento de expirar las patentes y la exclusividad monopolista, colaborando así con la sostenibilidad del sistema. Las bondades de este planteamiento son las que intentaremos mostrar en esta sección.

Un total de 16 moléculas originales tenían fármaco biosimilar comercializado en Europa en 2018, lo que suponía que el 21% del gasto farmacéutico total (12.000 millones de euros) estaba en situación de competición en el mercado<sup>4</sup>. Estas cifras nos proponen una reflexión: 16 moléculas = 21% del gasto, lo que implica que el impacto de los biosimilares debería estimarse en unidades monetarias y no en número de fármacos en el mercado, ya que esta última cifra subestima la relevancia de la implantación de los biosimilares. Este dato refleja, asimismo, el gran peso relativo de los fármacos biológicos en el mercado farmacéutico actual. Por ello, la llegada de los biosimilares ha significado una disminución del gasto farmacéutico total debido a que las compañías comercializadoras de los fármacos originales ofrecen algún tipo de promoción de precio, estableciéndose, por fin, una situación de mercado competitivo, que deriva en un deseable ajuste del precio.

El mercado intervenido se ha convertido en un mercado de competencia perfecta. Las empresas que pierden la patente muchas veces intentan defender sus intereses, buscando una segunda vida de 10 años más al fármaco original con nuevas reformulaciones. Un ejemplo clásico es el paso de la vía endovenosa a la vía subcutánea, como ha sucedido con el trastuzumab para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama, planteándose entonces la disyuntiva entre administrar trastuzumab original subcutáneo, sin duda más cómodo para la paciente o trastuzumab endovenoso biosimilar, de coste inferior y más sostenible para el conjunto de todas las pacientes. Y aquí entramos, con este ejemplo, en el núcleo central de la justificación de la implantación de los fármacos biosimilares. La disminución del precio de comercialización de los diferentes fármacos, observado gracias a la competición inducida por los biosimilares es evidente. Algunos ejemplos se muestran en la **tabla 1**. Se considera que los llamados descuentos confidenciales, pactados entre las compañías farmacéuticas y los departamentos de compras de los hospitales, pueden suponer entre un 5% y un 10% adicional de ahorro.

De acuerdo. La política de implantación de los fármacos biosimilares en el mercado se asocia a un ahorro significativo. Pero aquí no se acaba la controversia porque surgen más preguntas: ¿Solo por este ahorro está justificada la implantación generalizada del uso de biosimilares? ¿Por qué hemos de hacer un esfuerzo los pacientes y los profesionales de la salud si, por ejemplo, son evidentes las bolsas de ineficiencia en la gestión de recursos en otros ámbitos de la gestión pública? ¿Ahorraremos todo este dinero en gasto farmacéutico para financiar esos agujeros? No. No debería ser así.

Este tipo de reflexiones desmotivan, con razón, a los profesionales sanitarios. En consecuencia, para justificar el uso de biosimilares hay que tener en cuenta lo que en terminología microeconómica se denomina “coste de oportunidad”. Este concepto se define como “aquello a lo que se debe renunciar por el

hecho de haber adquirido un bien de consumo”. El coste de oportunidad de una suscripción anual a una plataforma de televisión de pago es una bicicleta. Debo renunciar a la bicicleta para poder ver las series y las películas durante un año. El coste de oportunidad de utilizar un fármaco original al precio del original debería ser la introducción de los fármacos innovadores. Idealmente, el ahorro en gasto debería reutilizarse para facilitar la introducción de novedades terapéuticas, de tal forma que no hubiera una disminución neta del gasto farmacéutico total, sino que tendría que planificarse una reestructuración del gasto, dedicándolo a los fármacos innovadores y a la posibilidad de que el sistema sanitario pueda proporcionar más beneficio al conjunto de nuestros pacientes. Algunos pacientes tendrían que recibir biosimilares sin ningún perjuicio, si las entidades regulatorias actúan con buen criterio en el proceso de aprobación, para que otros puedan recibir innovaciones terapéuticas, más efectivas en el tratamiento del cáncer, pero muchísimo más costosas. Algunas pacientes deberían recibir trastuzumab endovenoso biosimilar en vez del original subcutáneo para facilitar la incorporación del pertuzumab.

Es fundamental el conocimiento amplio y bien explicado a los profesionales de este coste de oportunidad del uso de los biosimilares, asociándolo a un intercambio de fármacos originales con patente expirada por innovaciones terapéuticas efectivas. Si este pacto, alineado claramente con una ética utilitarista de obtención del máximo beneficio para la mayoría, se hiciera evidente para los profesionales sanitarios, tendría un efecto facilitador de la aceptación de la política de implantación de biosimilares. En caso contrario, los médicos podemos tener la sensación de que nosotros prescribimos biosimilares a nuestros pacientes para tapar agujeros fiscales. Para eso no vale la pena el esfuerzo, cuya exigencia es claramente injusta. Dicho de manera formal, los profesionales sanitarios estarían más dispuestos a aceptar la incorporación de los biosimilares si se les demuestra claramente que ello no supone una disminución del gasto sanitario total. Si el ahorro asociado a la prescripción de biosimilares, dentro del gasto sanitario total debe o no repercutir en el gasto farmacéutico total o dejar esta partida intacta,

FÁRMACO	% DISMINUCIÓN PRECIO 2014-2019
Hormona del crecimiento	14
Eritropoyetina	67
Filgrastim	56
Anti-TNF	17
Insulinas	7
Tratamiento de fertilidad	44
Heparina de bajo peso molecular	27
Oncología	12

**Tabla 1.** Disminución de precio 2014-2019 de los fármacos en competición con biosimilares<sup>5</sup>

es una discusión más controvertida. Sin embargo, dado el crecimiento desbocado del gasto farmacéutico total en Oncología, debido a la incorporación de las innovaciones, no sería mala opción que la reducción del gasto se utilizara para controlar el gasto farmacéutico total y poder dedicarlo a otras partidas del gasto sanitario total.

A veces nos discutimos más por un PET que cuesta 2.000 euros y al paciente se le practicará una única vez, que por la incorporación de un tratamiento innovador de 10.000 euros al mes cada mes durante muchos meses. Y otras veces, en este contexto de gasto farmacéutico total desbocado, llama la atención por contraste que, en ocasiones, se destaquen los resultados de aquellos estudios de seguimiento que recomiendan en contra de la práctica de un TAC (150 euros), de vez en cuando.

Otro aspecto destacable que debe inducir a la reflexión es la publicación de estudios de farmacoeconomía que demuestran que fármacos de precios muy elevados son coste-efectivos comparados con fármacos de igual eficacia, pero mucho más baratos. Este fenómeno se ha convertido en una práctica común en Oncología, que no suele desencadenar más que una simple sonrisa, en vez del severo reproche que se merecería tal costumbre. La complejidad de estas comparaciones y la libertad con que se contabilizan o no determinados costes, más allá del precio, permiten la demostración de que el medicamento caro sale, en realidad, más barato que el biosimilar<sup>14</sup>. Estos resultados son herméticos y la interpretación de su significado genera gran controversia. Así, en el caso de la comparación de la formulación subcutánea del trastuzumab con el biosimilar intravenoso, diversos estudios<sup>15-17</sup> muestran que los costes de la administración compensan el precio y que en último término resulta más costoso el biosimilar. Hay que tener en cuenta que estos estudios consideran el ahorro en salarios de profesionales de la salud, como personal de enfermería, que deberían ser despedidos para hacer efectivo el beneficio de la formulación subcutánea del trastuzumab.

Aumentar el padecimiento de un número elevado de profesionales por haber perdido el empleo no parece una medida que repercuta en beneficio de la sociedad. Se tendría que priorizar el diseño y publicación de análisis farmacoeconómicos que tengan en cuenta el gasto farmacéutico total en base a datos puros basados exclusivamente en precios de fármacos, lo que facilitaría la comparabilidad, que se convierte en misión imposible cuando se contabilizan costes indirectos que se pueden expandir *ad infinitum*, pero que siempre resultan muy controvertidos.

La espiral alcista descontrolada de los precios de los fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer, en gran parte facilitada por el sistema de patentes y exclusividad, ha sido criticada desde hace muchos años<sup>18</sup>. La ratio entre el coste farmacéutico total y el gasto sanitario total dedicado a los pacientes con cáncer en Europa ha ascendido en los últimos 25 años desde un porcentaje inferior al 1% en 1995 hasta un 31% en 2018 (32.000 millones de euros sobre un total de 103.000 millones de euros)<sup>19</sup>.

Para dimensionar correctamente el impacto de los biosimilares en la sostenibilidad de los sistemas sanitarios cabe recordar lo sucedido durante la crisis

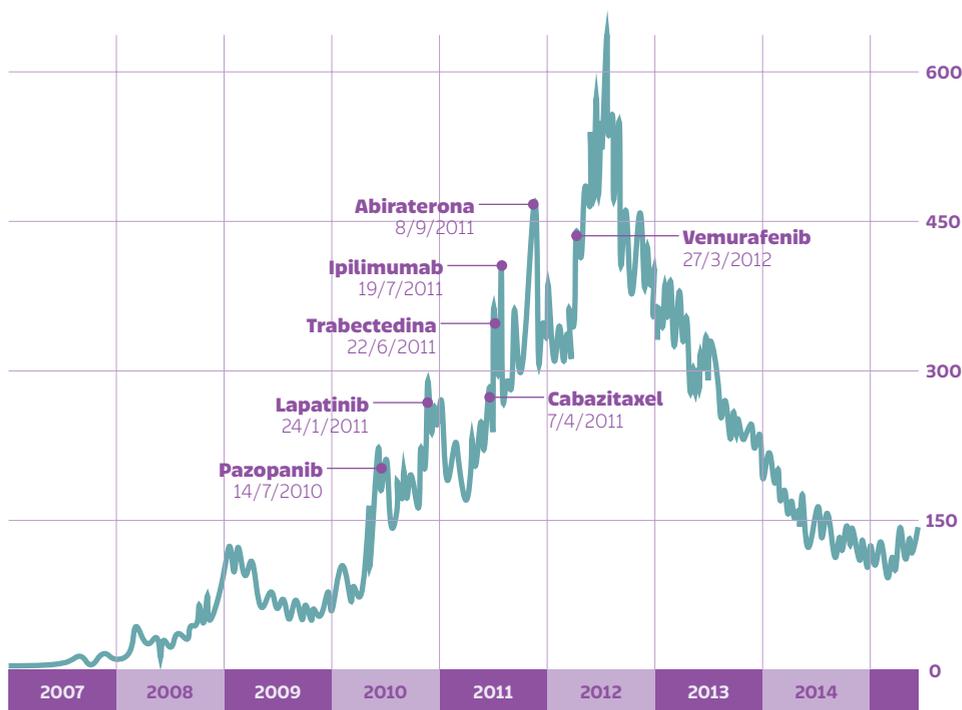
económica global cuyo inicio quedó asociado de forma indeleble a la caída del banco de inversión Lehman Brothers el 15 de septiembre de 2008. Porque, como ya hemos comentado previamente, el concepto de fármaco biosimilar está ligado al de patente, a mercados de competencia perfecta y a política de fijación de precio del medicamento.

Durante la burbuja inmobiliaria de la primera década del siglo XXI, en los Estados Unidos se comenzaron a conceder créditos para la compra de grandes viviendas a personas con escasos recursos económicos, usuarios de Medicaid más que de Medicare<sup>20</sup>, sin posibilidades reales de pagarlas, con la connivencia de las agencias de calificación crediticia que daban el visto bueno para que siguiera la fiesta. La deuda hipotecaria de un cliente se fraccionaba en repetidas ocasiones generando derivados, que los bancos vendieron en forma de productos opacos a incautos clientes en todo el mundo<sup>21</sup>. El sistema, con diseño de estafa piramidal, funcionó mientras los precios de las casas seguían subiendo, pero cuando comenzaron a bajar, la compañía que aseguraba todos estos créditos hipotecarios experimentó la quiebra más grande de la historia de la economía mundial con un agujero de 613.000.000.000 dólares y todo el planeta se sumergió en una profunda y larguísima crisis económica. Hubo rescate generalizado a los bancos con dinero público en Europa y en los Estados Unidos, al mismo tiempo que en el sur de Europa el gasto sanitario total y el gasto farmacéutico total se desplomaban como consecuencia de draconianas medidas de austeridad ordenadas por los gobiernos de Grecia, Italia, España y la Unión Europea, en los que renombrados exdirectivos de los bancos de inversión americanos que causaron la crisis, ocupaban entonces ministerios y presidencias.

La prima de riesgo España-Alemania comenzó a subir. Los oncólogos, como todos los ciudadanos, sufríamos cada mañana cuando oíamos por la radio que la prima de riesgo seguía subiendo sin freno, lo que evidenciaba que España no tenía dinero. Pero, a la vez, comprobábamos que, cuanto más subía la prima de riesgo, los precios de los medicamentos que aprobaba la AEMPS, eran más altos (**Figura 2**), en una correlación lineal positiva perfecta entre la prima de riesgo y los precios, que atentaba a la más elemental lógica de los mercados, que dice que cuando un consumidor no tiene dinero, no acepta pagar precios altos. Los pacientes nos pedían a los oncólogos los nuevos medicamentos porque conocían las aprobaciones y, lógicamente, nos solicitaban los fármacos innovadores de precios astronómicos, en un momento en que el tejido empresarial, económico y social de España estaba arrasado. Nosotros, en la soledad de la consulta, debíamos gestionar el “No”, porque nuestros gerentes nos habían dicho que el sistema público de salud ese año iba a pagar un 10% menos que el año anterior. Y nos las tuvimos que apañar como buenamente pudimos. Es por ello por lo que, en estas delicadas circunstancias que sufrimos durante los años 2011 y 2012, la irrupción de los fármacos biosimilares representó un alivio para nosotros y una oportunidad de hacer sitio para las innovaciones, tan eficaces como costosas, en la caja del gasto farmacéutico total. La respuesta de los expertos en fijación de precios de la AEMPS, a la pregunta de por qué se establecieron esos precios estratosféricos para los fármacos antitumorales en esos años de

ruina, siempre tuvo un marcado estilo político, con palabras grandilocuentes vacías de contenido.

Una última reflexión nos servirá para finalizar esta sección de oportunidades. Quizá no nos hayamos dado cuenta, pero es posible que los biosimilares no sean una oportunidad de futuro, sino de rigurosa actualidad. Quizá ya hayan salvado de la quiebra a nuestro sistema sanitario. Y es que el impacto beneficioso que tiene la incorporación de los biosimilares y su contribución a la sostenibilidad del sistema aumenta de forma exponencial con el transcurso del tiempo. Cuando solo teníamos disponible un biosimilar, su incorporación no tenía impacto alguno. Pero el número de fármacos ahora ya es considerable y suficiente para que supongan un ahorro de muchos miles de euros, en una cifra que se va incrementando progresivamente con el paso del tiempo. El impacto presupuestario de la introducción de biosimilares es ya muy significativo en 2021. También es posible que el pacto relevante que nos espere en el futuro a los profesionales de la salud sea la disposición a prescribir biosimilares a cambio de asegurarnos de que el sistema es capaz de incorporar las innovaciones terapéuticas. El pacto, además, debe tomar la perspectiva de que ese fármaco que hoy pagamos a precio de oro como innovación terapéutica, tendrá un biosimilar dentro de 10 años que le sustituirá en nuestras alacenas, lo que, a su vez, nos permitirá, entonces, asumir el coste de una nueva incorporación futura<sup>22</sup>. Y todo esto, en un proceso de repetición circular a lo largo del tiempo que probablemente se convierta en uno de los ejes fundamentales de la sostenibilidad del sistema.



**Figura 2.** Evolución de la prima de riesgo España-Alemania y fármacos aprobados por la AEMPS.

Todo ello, mientras nadie se atreva a proponer un sistema de fijación de precios transparente y lógico, que se parezca algo más a un mercado de competencia perfecta no monopolista, sin patentes, en el que coste y el valor sean proporcionales y la sostenibilidad esté asegurada por la propia autorregulación del mercado. Es solo una idea.

## Aspectos éticos

**A**ntes de finalizar, se puede proponer una reflexión ética. La toma de decisiones en el ámbito de la salud debe estar guiada por el beneficio de los pacientes. Esta máxima es universalmente aceptada por cualquier marco moral. Lo que sí estaría en discusión es cómo lo hacemos y cómo definimos el beneficio de los pacientes.

Hay dos posibles opciones de gestión del beneficio clínico, tal como quedó demostrado en la primera ola de la pandemia COVID-19 en marzo y abril de 2020. El *“first arrived-first served”* otorga el derecho a la utilización de la mayor cantidad de los mejores recursos a los actuales usuarios, dejando pendiente la gestión del problema futuro que tendremos en el momento en que se acaben los recursos. La otra opción (opuesta a la primera) es gestionarlos desde una ética utilitarista de “máximo beneficio para la mayoría”, que se escogió en la gestión del uso de los respiradores de la UCI en la primera ola COVID-19, y que también casa bien con la política de introducción progresiva de fármacos biosimilares.

Los aspectos éticos no están exentos de controversia, cuya discusión con detenimiento va más allá de los objetivos de este texto. Pero se puede apuntar que los responsables políticos de la gestión de la pandemia COVID-19 cambiaron de marco ético en el momento de decidir quién se vacunaba primero, y comenzaron por las personas institucionalizadas de edad más avanzada. Por otro lado, el bonito lema de “máximo beneficio para la mayoría”, que a primera vista puede parecer imbatible, puede implicar que su cumplimiento requiera que los sectores más desfavorecidos empeoren aún más su situación. Es por ello que las bondades de la ética utilitarista no son tan evidentes como pudiera parecer y, de hecho, cuando se estima su valor en los procesos de gestión de recursos, esta perspectiva moral tiene tantos defensores como detractores.

## Recapitulación

**E**n el diseño del ensayo BEACON de cetuximab-encorafenib-binimetinib en cáncer colorrectal avanzado BRAF mutado<sup>23</sup> se decidió estratificar por cetuximab europeo vs. cetuximab americano. Preguntado al respecto el investigador principal del estudio respondió que fue un

requerimiento de la FDA y la EMA. Preguntadas la FDA y la EMA respondieron que esto se requirió así porque el cetuximab que se usa en Estados Unidos proporciona un 22% más de exposición farmacocinética que el que se utiliza en Europa, como queda expuesto en el texto de la ficha técnica de cetuximab en Estados Unidos<sup>24</sup>. El intervalo de confianza al 95% de este 22% es [6-38%].

De forma intencionada hemos presentado este mismo ejemplo de una diferencia del 22% de exposición farmacocinética al inicio del capítulo, planteando que si se tratara de un biosimilar vs. su original podría argumentarse en contra de la aprobación. Así, no todos los cetuximabs originales son iguales. El cetuximab que se usa en Estado Unidos es similar pero no idéntico en sus propiedades farmacocinéticas al cetuximab que se usa en Europa. Seguramente, son diferentes porque es imposible que sean iguales. Por otra parte, el trastuzumab original subcutáneo está aprobado para tratar cáncer de mama, pero no para tratar cáncer de estómago, a pesar de tratarse del mismo trastuzumab original. Estos dos ejemplos representan una pequeña muestra de la complejidad del tema al que está dedicado este informe, en el que se mezclan medicina clínica, farmacología, y economía de la salud con su componente ético de equidad y justicia. Esta complejidad, sin embargo, no debe desbordarnos. Por el contrario, debe estimularnos a analizar los factores a favor y en contra, y escoger un criterio bien delineado en la controversia sobre la prescripción de fármacos biosimilares.

## Conclusiones

**E**l análisis de la situación actual de la incorporación de biosimilares muestra una creciente disponibilidad de estos fármacos para el tratamiento de pacientes con cáncer. El mayor de los retos en este ámbito supone disipar las dudas al respecto de su calidad, con métodos y argumentos de peso. La gestión de la política de implantación progresiva de biosimilares se debe afrontar con transparencia, implicación y lealtad de todas las partes, para que la sociedad pueda obtener el indudable beneficio que supone su contribución a la sostenibilidad del sistema.

# Bibliografía

1. Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:42.
2. Light DW, Lexchin JR. Pharmaceuticals as a market for “lemons”: Theory and practice. *Soc Sci Med.* 2021;268:113368.
3. Parker-Lue S, Santoro M, Koski G. The ethics and economics of pharmaceutical pricing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;55:191–206.
4. Biosimilars action plan: Balancing Innovation and Competition. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/114574/download> [acceso 30 de octubre, 2021].
5. Troein P, Newton M, Scott K. White Paper The Impact of Biosimilar Competition in Europe December 2020. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/human-use/docs/biosimilar\\_competition\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/human-use/docs/biosimilar_competition_en.pdf) [acceso 30 de octubre, 2021].
6. BioSim, Asociación Española de Biosimilares. Impulsando los biosimilares. Impulsando la salud. Disponible en: <https://www.biosim.es> [acceso 30 de octubre, 2021].
7. Halimi V, Daci A, Ancevska Netkowska K, et al. Clinical and Regulatory Concerns of Biosimilars: A Review of Literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):5800.
8. Kelley B. Industrialization of mAb production technology: the bioprocessing industry at a crossroads. *MAbs.* 2009;1(5):443–52.
9. Barbier L, Simoens S, Vulto AG, Huys I. European Stakeholder Learnings Regarding Biosimilars: Part I-Improving Biosimilar Understanding and Adoption. *BioDrugs.* 2020;34(6):783–96.
10. Riechelmann RP, Alex A, Cruz L, et al. Non-inferiority cancer clinical trials: scope and purposes underlying their design. *Ann Oncol.* 2013;24(7):1942–7.
11. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1177–88.
12. Herceptin 600 mg solución inyectable en vial. Ficha técnica AEMPS.
13. Oskouei ST, Kusmierczyk AR. Biosimilar Uptake: The Importance of Healthcare Provider Education. *Pharmaceut Med.* 2021;35(4):215–24.
14. Simoens S, Vulto AG, Dylst P. Simulating Costs of Intravenous Biosimilar Trastuzumab vs. Subcutaneous Reference Trastuzumab in Adjuvant HER2-Positive Breast Cancer: A Belgian Case Study. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(5):450.
15. Tjalma WAA, Van den Mooter T, Mertens T, et al. Subcutaneous trastuzumab (Herceptin) versus intravenous trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer: A time, motion and cost assessment study in a lean operating day care oncology unit. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018(221):46–51.
16. Lopez-Vivanco G, Salvador J, Diez R, et al. Cost minimization analysis of treatment with intravenous or subcutaneous trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer in Spain. *Clin Transl Oncol.* 2017;19:1454–61.
17. Olofsson S, Norrliid H, Karlsson E, et al. Societal cost of subcutaneous and intravenous trastuzumab for HER2-positive breast cancer—An observational

study prospectively recording resource utilization in a Swedish healthcare setting. *Breast*. 2016;29:140-6.

18. Saltz LB. Progress in cancer care: the hope, the hype, and the gap between reality and perception. *J Clin Oncol*. 2008;26(31):5020-1.
19. Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N, Jönsson B. The cost of cancer in Europe 2018. *Eur J Cancer*. 2020;129:41-9.
20. Downing, J, Bruckner T. Subprime Babies: The Foreclosure Crisis and Initial Health Endowments. *The Russell Sage Foundation journal of the social sciences: RSF*.2019;5(2):123-40.
21. McKay A. Director de la película. *La gran apuesta*. 2015.
22. Yang J, Liu R, Ektare V, et al. Does Biosimilar Bevacizumab Offer Affordable Treatment Options for Cancer Patients in the USA? A Budget Impact Analysis from US Commercial and Medicare Payer Perspectives. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):605-18.
23. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632-43.
24. FDA cetuximab package insert. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125084s273lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125084s273lbl.pdf) [acceso 30 de octubre, 2021].



# Una nueva oncología más centrada en los pacientes



Dra. Maria Vidal Losada  
y Dra. Núria Chic

Oncología Médica, Hospital Clínic, Barcelona.  
IDIBAPS. Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

# Introducción

**E**l cáncer es un problema sanitario de primera magnitud a escala mundial, debido a su incidencia, prevalencia y mortalidad, no solo de forma aguda, sino también por las repercusiones a largo plazo para los pacientes que superan la enfermedad. El mayor conocimiento de los mecanismos de carcinogénesis, con importantes avances en la investigación básica y aplicada ha ido asociado a la aparición de tratamientos con mayor especificidad y eficacia, lo que ha producido una mejoría en el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad y un aumento de su supervivencia<sup>1</sup>.

Esta mejoría en el pronóstico va asociada a una mayor complejidad en el proceso diagnóstico y terapéutico. En el momento actual es imprescindible la valoración de un equipo multidisciplinar que integre todos los procesos para una mejor toma de decisiones y un tratamiento más personalizado, mejorando así el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

En los últimos años estos equipos han crecido estando formados en el momento actual por múltiples especialistas del ámbito sanitario como son médicos, enfermería especializada, psicología, soporte nutricional... así como equipos de cuidados paliativos, tanto en el ámbito hospitalario como el domiciliario.

En el momento actual, como una parte necesaria en el avance de los diferentes tratamientos y en la valoración de las necesidades que presentan los pacientes, las asociaciones de pacientes están ganando peso y se están poniendo en marcha diferentes mecanismos para mejorar el empoderamiento de los pacientes y para que puedan formar parte en diferentes procesos a lo largo de la enfermedad.

Una asignatura pendiente en estos momentos de cambios continuos y mayor especialización de los equipos es lograr la equidad del sistema y que todos los pacientes con independencia de la zona sanitaria que les pertenezca puedan tener acceso a los mismos recursos durante todo el proceso de la enfermedad, tanto desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico, como de todo el soporte que precisan a lo largo de toda la enfermedad.

Una nueva cuestión emergente cuando nos focalizamos en una oncología más centrada en los pacientes es la recientemente aprobada en España, el año 2021, Ley de la Eutanasia. Sin duda es un reto más para los que nos dedicamos a tratar pacientes con enfermedades oncológicas.

## Situación actual del cáncer

**L**os datos publicados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en 2021 se basan en los datos del Global Cancer Observatory (GCO) elaborado por la International Agency for Research on Cancer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que recogen a su vez

los datos de GLOBOCAN sobre incidencia, prevalencia y mortalidad por cáncer de los 28 tipos más frecuentes en 185 países<sup>2</sup>.

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbilidad del mundo. La IARC estimó que en el año 2018 se diagnosticaron 18,1 millones de cánceres en el mundo. La misma agencia ha estimado que en el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 19,3 millones de casos nuevos en el mundo. Sin embargo, sabemos que la pandemia de la COVID-19 ha afectado el número de diagnósticos de cáncer en muchos países, por lo que probablemente el número real de cánceres diagnosticados en 2020 habrá sido menor.

Las estimaciones a nivel mundial indican también que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas a 30,2 millones de casos nuevos al año en 2040.

Los tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo en el año 2020 fueron los de mama (que ocupa la primera posición), pulmón, colon y recto, próstata y estómago, todos ellos con más de un millón de casos.

En España, el cáncer es también una de las principales causas de morbilidad. El número de cánceres diagnosticados en España en el año 2021 se estima que alcanzará los 276.239 casos, según los cálculos de REDECAN, un número muy similar al del año 2020. Sin embargo, igual que a nivel mundial, la realidad puede ser ligeramente diferente, ya que esta estimación no incluye el posible efecto de la pandemia de la COVID-19.

Según la estimación, los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España en 2021 son los de colon y recto (43.581 nuevos casos), próstata (35.764), mama (33.375), pulmón (29.549) y vejiga urinaria (20.613). A mucha distancia, los siguientes cánceres más frecuentes serán los linfomas no Hodgkin (9.055), y los cánceres de cavidad oral y faringe (8.188), páncreas (8.697), estómago (7.313), riñón (7.180), cuerpo uterino (6.923) e hígado (6.590).

En las últimas décadas, el número absoluto de cánceres diagnosticados en España ha aumentado a causa del aumento poblacional (en 1990 la población española era de unos 38.850.000 habitantes, en 2000 de 40.264.000, en 2010 de 46.486.000 y en 2020 de 47.330.000 habitantes), el envejecimiento de la población (la edad es un factor de riesgo fundamental en el desarrollo del cáncer), la exposición a factores de riesgo (como el tabaco, el alcohol, la contaminación, la obesidad y el sedentarismo, entre otros muchos) y, en algunos tipos de cáncer como el colorrectal, y los de mama, cervix o próstata, el aumento de la detección precoz.

A nivel mundial, el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de mortalidad del mundo, con aproximadamente 9,9 millones de muertes relacionadas con cáncer en el año 2020, de acuerdo con los datos proporcionados por la IARC. Igual que pasa con la incidencia, la estimación de la mortalidad por cáncer a nivel mundial de la IARC tendrá errores debido a la pandemia de la COVID-19. Al igual que con la incidencia, se espera un incremento de la mortalidad en los próximos años, estimándose la mortalidad en más de 16 millones en 2040. En España, se estima que la mortalidad por cáncer se incrementará de 113.000 casos en 2020 a más de 160.000 en 2040.

Los cánceres responsables del mayor número de fallecimientos a nivel mundial fueron el cáncer de pulmón (18,0% del total de muertes por cáncer), el cáncer colorrectal (9,4%), el cáncer hepático (8,3%), el cáncer de estómago (7,7%) y el cáncer de mama (6,9%).

En España, los tipos de cáncer responsables de una mayor mortalidad son el cáncer de pulmón (22.930; 20,3%), el colorrectal (16.470; 14,6%), y los cánceres de páncreas (7.568; 6,7%), mama (6.606; 5,8%) y próstata (5.798; 5,1%). Comparando la mortalidad estimada a nivel mundial y en España, en nuestro país se estima una mayor proporción de fallecimientos por cáncer de pulmón (22.930, 20,3%), de colon y recto (16.470, 14,6%) y de páncreas (6,7%), y, por el contrario, una menor mortalidad proporcional por cáncer hepático (4,9%) y cáncer gástrico (4,7%).

En las estimaciones de la mortalidad por cáncer en España para el año 2020 elaboradas por la IARC, el INE dispone ya de datos provisionales del período enero a mayo de 2020. En este periodo de tiempo, los tumores constituyeron la tercera causa de muerte en España (21% de los fallecimientos, 47.220), por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (24% de las muertes, 53.201) y las enfermedades infecciosas (22%, 48.936). Esto supone un cambio con respecto a años anteriores, debido al aumento de mortalidad por enfermedades infecciosas a causa de la pandemia de la COVID-19. En varones, a pesar de la pandemia, los tumores han seguido siendo la principal causa de mortalidad en España (26%, 28.291), por delante de las enfermedades infecciosas (22%, 24.712) y las cardiovascular (22%, 24.474). En mujeres, las enfermedades cardiovasculares fueron la principal causa de mortalidad (26%, 28.727), seguidas de las enfermedades infecciosas (21%, 23.681) y los tumores (17%, 18.931).

Entre los fallecimientos por tumor en varones en España en 2020, el cáncer de pulmón fue el responsable de un mayor número de muertes, seguido por los cánceres de colon, próstata, páncreas y vejiga. En las mujeres, el tumor más frecuentemente responsable de la mortalidad fue el de mama, seguido por los de pulmón, colon y páncreas.

De forma general, la mortalidad por cáncer en España ha experimentado un fuerte descenso en las últimas décadas. Estas tendencias reflejan las mejoras en la supervivencia de los pacientes con tumores debido a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz, los avances terapéuticos, y, en varones, a la disminución de la prevalencia del tabaquismo. Otros cambios, como el aumento de cáncer de pulmón atribuible a la contaminación, los tratamientos para el virus de la hepatitis, etc., tardarán en evidenciarse<sup>3</sup>.

# Innovación en los tratamientos antineoplásicos

La terapia contra el cáncer ha experimentado importantes avances, generando un crecimiento exponencial en el conocimiento y finalmente el abordaje del paciente oncológico. El arsenal terapéutico se ha intensificado en los últimos años, siendo uno de los mayores campos de innovación en medicina. En la última década, los tratamientos dirigidos han generado una revolución en el campo de la oncología, permitiendo incorporar en la práctica clínica diaria, no solo tratamientos muy eficaces, sino también muy bien tolerados<sup>†</sup>.

El avance de las diferentes tecnologías y técnicas utilizadas ha permitido poder realizar una mejor caracterización de los diferentes tumores, así como determinar nuevas dianas y, por tanto, la aplicabilidad de nuevos tratamientos, los llamados tratamientos dirigidos. Las terapias dirigidas son fármacos que bloquean el crecimiento, el avance y la diseminación de las células oncológicas actuando sobre blancos moleculares específicos. Existen diferentes tipos de terapias dirigidas que abarcan un amplio número de fármacos implicados en múltiples estrategias terapéuticas (**Tabla 1**). Hoy en día, la mayor parte de la creación y aprobación de fármacos contra el cáncer se centra en las terapias dirigidas y son el núcleo de la llamada medicina de precisión, que usa información de genes y proteínas para realizar un tratamiento específico. Algunos ejemplos de terapias dirigidas serían alpelisib (tumores con mutación de PIK3CA), gefitinib (cuando se determina la mutación de EGFR [*Epidermal Growth Factor Receptor*]), entre otros (**Tabla 2**).

El conocimiento relacionado con las alteraciones moleculares implicadas en el desarrollo de los diferentes tipos de cáncer, el estudio en profundidad del microambiente tumoral y la interacción de las células neoplásicas con el sistema inmune han aumentado de forma exponencial. Esto ha permitido obtener

<b>Terapias hormonales</b>	Actúan para impedir que el cuerpo produzca hormonas o para interferir en la acción de las hormonas.
<b>Inhibidores de transducción de señales</b>	Bloquean la actividad de moléculas que participan en la transducción de señales, el proceso por el cual una célula responde a señales de su entorno. En algunos cánceres, las células malignas son estimuladas para que se dividan continuamente sin ser impulsadas por factores externos de crecimiento. Este tipo de fármacos actuarían en esta señalización inapropiada.
<b>Moduladores de la expresión de genes</b>	Modifican la función de las proteínas que tiene una función en el control de la expresión de los genes.
<b>Inductores de la apoptosis</b>	Hacen que las células neoplásicas sufran un proceso de muerte celular controlada.
<b>Inhibidores de la angiogénesis</b>	Bloquean el crecimiento de vasos sanguíneos nuevos para tumores.
<b>Anticuerpos monoclonales</b>	Son fármacos que se unen a una proteína en concreto para bloquear su función.

**Tabla 1.** Diferentes terapias dirigidas y su mecanismo de acción

mejores resultados en los tratamientos dirigidos contra las células tumorales y el sistema inmune, pudiendo obviar la toxicidad de tratamientos clásicos como la quimioterapia.

Entre 2009 y 2020, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó 332 terapias con nuevas indicaciones en diferentes tipos de cáncer, identificando además 57 nuevas dianas. Durante los últimos años se ha observado un incremento importante de la aprobación de este tipo de terapias en cáncer existiendo múltiples agentes antineoplásicos en fase de desarrollo clínico y en ensayos clínicos avanzados y se prevé que este número aumente en el futuro<sup>5</sup>.

No solo el estudio del tumor es importante, sino que también el estudio de la inmunidad y del microambiente tumoral es clave para poder desarrollar nuevas terapias. Entre ellas encontramos los inhibidores del control inmunológico y, como ejemplo, los inhibidores PD-1 (*Programmed cell death protein 1*) y PD-L1 (*Programmed cell death protein 1 ligand*) como el nivolumab y el pembrolizumab<sup>6</sup>. Este tipo de terapias, en monoterapia o en combinación, han conseguido respuestas duraderas en pacientes con melanoma y cáncer de pulmón, entre otros<sup>7</sup>.

Este importante desarrollo ha sido posible gracias a dos pilares fundamentales: la genómica y la bioinformática. Toda la información genómica, así como la respuesta a los tratamientos dirigidos es integrada y compartida con los investigadores, generando un conocimiento oncológico global que ayuda al desarrollo científico, permitiendo la detección de diferentes dianas moleculares.

La medicina de precisión permite que un porcentaje de pacientes con diferentes tumores puedan recibir tratamientos dirigidos (personalizados, dirigidos a estas alteraciones moleculares o genómicas que provocan el desarrollo del tumor) los cuales tienen una mayor especificidad y, por tanto, una mayor eficacia y menor toxicidad comparados con los tratamientos convencionales. Actualmente existen test genómicos que se realizan en tumor o en sangre periférica que permiten evaluar e identificar pacientes que son candidatos a este tipo de terapias.

Sin embargo, no todos los tumores expresan alteraciones potencialmente tratables, ya sea porque no existen alteraciones o porque las que existen todavía no tienen un tratamiento desarrollado o se encuentran en vías de desarrollo (fase

DIANA MOLECULAR	TERAPIA DIRIGIDA
Sobreexpresión HER2	Trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab–deruxtecan, T-DM1, neratinib, tucatinib...
Mutación de PIK3CA	Apelisib (varios fármacos en desarrollo)
Mutación de BRCA 1 y BRCA 2	Olaparib, talazoparib, niraparib...
Mutación de EGFR	Gefitinib, erlotinib, osimertinib, afatinib, dacomitinib
Mutación de BRAF	Dabrafenib
Reordenamiento de ALK	Crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib o lorlatinib

**Tabla 2.** Ejemplos de dianas terapéuticas y sus fármacos dirigidos

preclínica o en ensayos clínicos), por lo que la cantidad de pacientes que pueden beneficiarse de este tipo de estrategia es todavía limitada.

Por ello, la investigación y la interacción entre la investigación básica, clínica y epidemiológica es clave para poder avanzar en el campo de la oncología médica. La mejoría en el conocimiento de nuevos factores pronósticos moleculares y genéticos son ejemplos de cómo esta interacción entre los diferentes sectores ha dado sus resultados, todo ello encaminado a una mejor prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer.

## La oncología médica como parte de un equipo multidisciplinar

**L**a visión del cáncer como una enfermedad sistémica, heterogénea y de una elevada complejidad ha llevado al desarrollo de equipos multidisciplinarios altamente cualificados, poniendo al paciente en el centro de la toma de decisiones. Esta atención integral debe cubrir todas las fases de la enfermedad, desde la prevención y el diagnóstico hasta las fases más avanzadas. El equipo multidisciplinar requiere de una gran coordinación de profesionales de diferentes especialidades y es una herramienta esencial en la asistencia oncológica. Estos equipos realizan un tratamiento efectivo basándose en la mejor evidencia disponible para ofrecer un plan de tratamiento individualizado que responda a las necesidades específicas del paciente.

Al final, un equipo multidisciplinar debe ofrecer una atención integrada mediante la coordinación de servicios y niveles asistenciales gracias a la creación de circuitos asistenciales. Además, se implica al paciente para que entienda el proceso de la enfermedad y participe de forma activa en la toma de decisiones. La mejor comunicación y la toma de decisiones consensuadas es esencial para ofrecer una mejor calidad asistencial percibida para y por los pacientes.

El paciente oncológico debe recibir asistencia por parte de un equipo que incluya oncólogos médicos, cirujanos, radioterapeutas y especialistas en cuidados paliativos, así como enfermeras, psicooncólogos, nutricionistas, trabajadores sociales y médicos de atención primaria, y han de tener acceso a una atención psicosocial, nutricional y de cualquier otra necesidad. Todo ello con el fin en común de mejorar la eficacia terapéutica relacionada con la mayor diversidad y riqueza del equipo.

# Implicación de los pacientes

**E**n el año 2012, la oficina regional europea de la World Health Organization (WHO) hizo público el programa Health 2020 en el que se establecían las orientaciones estratégicas y las áreas prioritarias de acción política para Europa en materia de salud y bienestar hasta el año 2020<sup>8</sup>. Uno de los objetivos específicos definidos en este programa es el empoderamiento tanto de los ciudadanos como de los pacientes. En el mismo informe se considera que el empoderamiento y la atención centrada en el paciente son elementos clave para mejorar los resultados en salud, aumentar la satisfacción de los usuarios, mejorar la comunicación entre profesionales y pacientes, y obtener un mayor cumplimiento de los planes terapéuticos, además de optimizar el uso de los recursos y los costes de la atención en salud.

El concepto de empoderamiento se utiliza en una amplia gama de contextos. En el ámbito de salud se adoptó la expresión empoderamiento en primer lugar como un eje que guiaba las actuaciones en la promoción de la salud, y en los últimos años como una estrategia para la gestión de las enfermedades crónicas.

Sin embargo, aunque existe un amplio consenso sobre su importancia y carácter multidimensional, no existe una definición unánimemente aceptada de empoderamiento, qué dimensiones lo conforman ni cómo medir su implementación.

En el año 2016, Garcimartín y colaboradores publicaron un artículo con el objetivo de analizar las definiciones y dimensiones de la palabra “empoderamiento”. Para ello realizaron una búsqueda sistemática de las diferentes bases de datos de la literatura médica<sup>9</sup>. Los autores concluyen que el empoderamiento en el caso del paciente crónico es un proceso individual y que se considera a la vez un proceso y un resultado. Implica un cambio en el paradigma de la asistencia; el reto está en cómo se incorpora a la misma y qué herramientas debemos definir para medir el empoderamiento de los pacientes.

En el momento actual, en diferentes especialidades médicas se están llevando a cabo estrategias para empoderar a los pacientes; en el campo de la insuficiencia cardíaca, por ejemplo, ya se han publicado los primeros resultados. Si realizamos una búsqueda en PubMed sobre empoderamiento de pacientes en el campo de la Oncología vemos cómo en los últimos años se ha producido un gran aumento de publicaciones: de 1-2 artículos al año en el 2008 a 20-22 artículos al año en el momento actual. Ello remarca la importancia que está tomando en nuestra sociedad este concepto.

En España, gracias a la creación de asociaciones de pacientes, se está empezando a fomentar el concepto de empoderamiento de los pacientes. Una muestra de ello es el estudio Hope del Grupo académico SOLTI<sup>10</sup>, donde pacientes con cáncer de mama metastásico, tras registrarse en una página web e introducir sus datos, tienen la oportunidad de obtener una secuenciación del tumor y realizarse una biopsia líquida en el momento en que la enfermedad progresa. Dichos datos son valorados en un comité de expertos, al cual también se invita al oncólogo tratante para poder valorar en función de las características individuales de cada paciente las opciones futuras de tratamiento. El estudio empodera a las pacientes

y por otra parte proporciona un estudio genómico de cada tumor con el objetivo de ofrecer un tratamiento dirigido, siempre que este sea posible, por lo que es un ejemplo perfecto de una oncología más centrada en las pacientes.

## Eutanasia

Desde la reciente aprobación de la Ley Orgánica de la Eutanasia en España, cuando nos referimos a una nueva oncología más centrada en los pacientes, debemos tener en cuenta que, en los próximos años asistiremos a la formación de los equipos, peticiones por parte de pacientes e implementación en el sistema de la eutanasia, siendo el paciente el eje central en la toma de decisiones con el respaldo del equipo médico designado por el mismo.

## Conclusiones

**D**ebido al problema sanitario y social que representa el cáncer en este momento, en los últimos años hemos asistido a mejoras diagnósticas y terapéuticas que han llevado a desarrollar equipos multidisciplinares, formados por diferentes especialistas en su campo, que trabajan unidos con el objetivo común de mejorar las opciones de los pacientes.

El mayor conocimiento de la biología del cáncer nos ha llevado al desarrollo de nuevos fármacos dirigidos, que han logrado una medicina más personalizada que implica un menor número de efectos secundarios mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

El mayor reto que nos queda en el momento actual para afianzar al paciente como centro del tratamiento es desarrollar programas que consigan el empoderamiento de los pacientes y tener herramientas que nos ayuden a medir los resultados.

# Bibliografía

1. Villaverde RM. El paciente oncológico del siglo XXI. Maridaje terapéutico Nutrición-Oncología. Nutrición Hospitalaria. 2016;33.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394-424.
3. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2021. Disponible en: [https://seom.org/images/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_España\\_2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf)
4. Lluch Hernández A. Nuevos retos en el tratamiento y la investigación del cáncer de mama. Med Segur Trab. 2016;113-5.
5. Olivier T, Haslam A, Prasad V. Anticancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration From 2009 to 2020 According to Their Mechanism of Action. JAMA Netw Open. 2021;4(12):e2138793.
6. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity. 2013;39(1):1-10.
7. Carlino MS, Larkin J, Long G v. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. Lancet. 2021;398(10304):1002-14.
8. World Health Organization. Health 2020. A European policy framework and strategy for the 21st century. Disponible en: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0011/199532/Health2020-Long.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/199532/Health2020-Long.pdf) [acceso 30 de enero, 2022].
9. Garcimartín Cerezo P, Juvé-Udina M-E, Delgado-Hito P. Del concepto de empoderamiento del paciente a los instrumentos de medida: una revisión integrativa. Rev Esc Enferm USP. 2016;50(4):667-74.
10. Estudio Hope. Disponible en: <https://www.soltihope.com/> [acceso 30 de enero, 2022].

# Cómo integrar los biosimilares en la práctica clínica oncológica (visión desde la Farmacia Hospitalaria)



Dr. José Luis Poveda Andrés  
y Dr. Octavio Ballesta López

Servicio de Farmacia, Área Clínica del Medicamento,  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

# Introducción

**L**a Agencia Europea del Medicamento (EMA) define como medicamentos biosimilares aquellos considerados similares en cuanto a calidad, seguridad y eficacia a un medicamento biológico innovador (llamado medicamento de referencia) aprobado previamente y cuyo periodo de exclusividad ha expirado<sup>1,2</sup>. En 2006, la EMA autorizó la comercialización del primer biosimilar de somatotropina y desde entonces han sido aprobados 67 biosimilares de hasta 18 principios activos de referencia<sup>3</sup> (**Figura 1**).

Con un marco regulatorio completamente establecido, bien podemos decir que la EMA ha sido pionera en la regulación de medicamentos biosimilares, y con este marco todos los medicamentos biotecnológicos (incluidos los biosimilares) siguen el proceso de evaluación centralizada por la EMA para la autorización en todos los países miembros.

La utilización de fármacos biológicos en el ámbito de la oncología en los hospitales de nuestro país supone un importante desembolso económico. El papel del farmacéutico es garantizar el acceso a los medicamentos que proporcionan los mejores resultados en salud de forma más eficiente. Con este contexto, el menor coste de los medicamentos biosimilares frente al de los originales puede ayudar a disminuir el impacto presupuestario que suponen estas terapias. En este ámbito, los farmacéuticos de hospital pueden jugar un papel clave en la evaluación crítica de los fármacos biosimilares y generar un soporte de creación de conocimiento que sustente las mejores recomendaciones en cuanto al uso, basadas en criterios de calidad, eficacia, seguridad y coste.

## Medicamentos biológicos y biosimilares

**L**os fármacos biológicos son compuestos derivados de organismos vivos (p. ej., virus, bacterias o células eucariotas), o proteínas recombinantes producidas por células transformadas con la información genética que codifica la correspondiente proteína. Su diversidad abarca desde proteínas recombinantes de pequeño tamaño, como la insulina, a grandes anticuerpos monoclonales. Aun cuando existe cierta variabilidad en la definición de biosimilar dependiendo de las autoridades reguladoras<sup>4,5</sup>, es cierto que todas ellas coinciden en que un fármaco biosimilar es un medicamento biológico que es altamente similar en estructura a su fármaco de referencia, sin diferencias clínicamente significativas en la función, pureza, potencia, farmacocinética, farmacodinamia, eficacia clínica, seguridad e inmunogenicidad, a pesar de pequeñas diferencias en compuestos clínicamente inactivos<sup>6,7</sup>. Al igual que su producto de referencia, se trata de estructuras proteicas más grandes y complejas producidas en sistemas

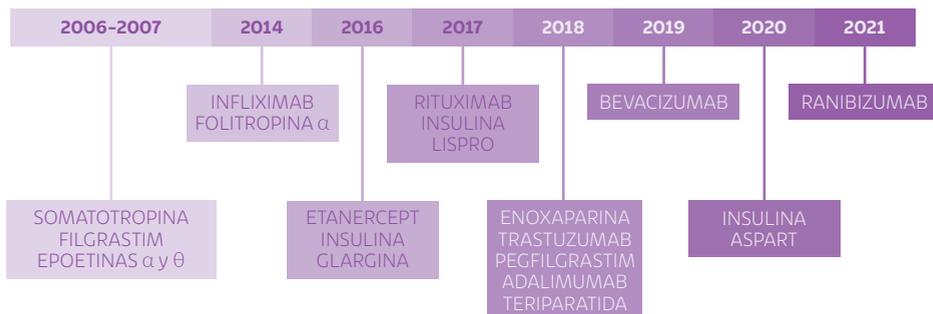
vivos que pueden estar influenciados por múltiples factores como son la línea celular, la temperatura, el proceso de purificación o las condiciones de almacenamiento<sup>8</sup>. Cualquier diferencia en uno de estos factores puede alterar el producto final de forma impredecible. Por consiguiente, los biosimilares se consideran moléculas únicas, aunque altamente similares con sus productos de referencia.

## Marco regulatorio de los biosimilares en la Unión Europea

### Desarrollo de los biosimilares

Los requisitos para establecer la biosimilitud entre un fármaco y su original son muy similares entre las diferentes agencias reguladoras<sup>9,10</sup>. En la Unión Europea (UE), todos los fármacos biológicos (incluyendo los biosimilares) deben pasar por un proceso de aprobación centralizado previo a su comercialización.

El proceso específico de un biosimilar tiene como objetivo confirmar la ausencia de diferencias clínicamente significativas respecto al biológico original. Comienza con la realización de estudios comparativos, que se realizan de forma escalonada, de manera que los resultados obtenidos en cada fase determinan los que se requieren en la siguiente<sup>5</sup>. La **figura 2<sup>5</sup>** muestra el peso relativo de cada tipo de evidencia en el proceso de aprobación de los fármacos biológicos y sus biosimilares. El estudio de comparabilidad con el fármaco de referencia se realiza en tres pasos: (1) estudios de calidad, donde se evalúan las propiedades físicas, químicas y biológicas, (2) estudios preclínicos y (3) estudios clínicos. En el paso 1 se llevan a cabo evaluaciones comparativas de la estructura molecular (p. ej., entre las estructuras primarias de las proteínas o sus perfiles de glicosilación), actividad biológica (p. ej., unión a receptor) y una caracterización analítica. Los pasos 2 y 3



**Figura 1.** Medicamentos biosimilares autorizados por la Comisión Europea. Extraído de <https://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-aprobados-por-la-comision-europea/><sup>3</sup>.

verifican si las diferencias entre el biosimilar y el fármaco de referencia afectan a la seguridad y la eficacia del nuevo fármaco, evaluando los beneficios, riesgos e inmunogenicidad. Todos estos procesos son obligatorios para la introducción de un nuevo biosimilar en el mercado y, además, las variaciones respecto al fármaco original deben justificarse previa aprobación<sup>1,5</sup>.

## Extrapolación de indicaciones

Se debe tener en cuenta que una vez obtenida la autorización esta puede extenderse a otras indicaciones aprobadas para el de referencia<sup>11</sup>. La extrapolación de indicaciones consiste en que tras constatar una comparabilidad exhaustiva a nivel de calidad, en ciertos casos, es posible extrapolar también la similitud terapéutica de una indicación a otra indicación del medicamento de referencia. Este punto ha suscitado ciertas reticencias entre algunos grupos de clínicos, pero se debe recordar que una vez demostrada la similitud clínica, entre biosimilar e innovador, en una indicación fundamental, la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad a otra indicación del producto de referencia se podrá hacer si, por ejemplo, el mecanismo de acción y/o el receptor que participan en las indicaciones extrapoladas son el mismo<sup>1,5</sup>.

## Plan de gestión de riesgos y farmacovigilancia

Una vez se han obtenido los datos explicados anteriormente, el último paso para optar a la aprobación del biosimilar es el mismo que para los biológicos originales: presentar un plan de gestión de riesgos (PGR) que debe incluir especificaciones de



**Figura 2.** Requisitos para el desarrollo de biosimilares. Diferencias entre los biológicos de referencia y los biosimilares. Adaptado de European Medicines Agency (EMA). *Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals*<sup>5</sup>.

seguridad y riesgos potenciales del producto<sup>5</sup>. Así mismo, debe indicar si no existe información relativa a poblaciones de pacientes y/o situaciones clínicas no estudiadas durante el desarrollo clínico del producto. Como parte del PGR, durante los cinco primeros años tras la aprobación el fármaco se encuentra sometido a un programa de seguimiento adicional de las reacciones adversas que pudieran ocurrir<sup>12</sup>.

Como ocurre con todos los medicamentos de origen biológico, la farmacovigilancia posautorización es crucial. Igualmente ocurre con los biosimilares donde monitorizar la seguridad es determinante para garantizar la seguridad, sobre todo por su complejidad y sus procesos de fabricación y desarrollo únicos. Se busca principalmente vigilar aquellos efectos adversos excepcionales pero graves o inmunogenicidad no detectada en los ensayos clínicos. Se deberá presentar un plan de farmacovigilancia que incluya desde la comunicación espontánea de reacciones adversas hasta estudios de seguridad posautorización si fuera necesario<sup>13,14</sup>.

## Trazabilidad

Actualmente, los biosimilares reciben la misma Denominación Común Internacional (DCI) que su biológico de referencia. La prescripción debe realizarse por principio activo más marca para evitar confusiones. Para garantizar la trazabilidad es fundamental que durante todo el proceso farmacoterapéutico se conozca no solo la marca comercial sino también el número de lote administrado<sup>12</sup>. Disponer de la tecnología adecuada (sistemas de prescripción electrónica, código de barras, etc.) además del identificador único impreso en los envases de medicamentos obligatorio desde febrero de 2019 facilita que se pueda asegurar la completa trazabilidad junto con el seguimiento de las reacciones adversas<sup>15</sup>.

# Biosimilares aprobados en oncología

**H**oy en día, los principios activos que cuentan con biosimilares en el campo de la oncología son tres anticuerpos monoclonales: bevacizumab, rituximab y trastuzumab. No se incluyen aquellos tratamientos de soporte hematológico como las epoetinas o el filgrastim. En la **tabla 1** se encuentran los 19 biosimilares de estos fármacos actualmente aprobados en la UE. A continuación, se resumen las indicaciones y contextos en los cuales han sido aprobados:

## Bevacizumab

Los estudios fase III que han demostrado tasas de eficacia, seguridad y de inmunogenicidad similares a las del grupo tratado con bevacizumab de referencia para los biosimilares ABP215, SB8, PF-0643953, MB02 y FBK238 se realizaron en

PRINCIPIO ACTIVO	MARCA COMERCIAL (MOLÉCULA)	FECHA DE APROBACIÓN	APROBADO EN ESPAÑA	TITULAR EN LA UE	INDICACIONES APROBADAS
Bevacizumab	Avastin®	12/01/2005	X	Roche	CCRm, CMm, CPNM, CRm, Ca ovario, Ca cérvix
	Aybintio® (SB8)	19/08/2020	X	Samsung Bioepis NL B.V.	
	Onbevzi® (SB8)	11/01/2021		Samsung Bioepis NL B.V.	
	Almysys® (MB02)	26/03/2021	X	Mabxience Research S.L.	
	Equidacent® (FKB238)	24/09/2020	X	Centus Biotherapeutics Europe Limited	
	Oyavas® (MB02)	26/03/2021	X	Stada Arzneimittel AG	
	Zirabev® (PF-06439535)	14/02/2019	X	Pfizer Europe MA EEIG	
	Mvasi® (ABP215)	15/01/2018	X	Amgen Technology (Ireland) UC	
Abevmy® (MYL 14020)	21/04/2021		Mylan S.A.S.		
Rituximab	MabThera®	02/06/1998		Roche	LNH, LLC, AR, GP y PM, PV
	Riximyo® (GP2013)	15/06/2017	X	Sandoz GmbH	LNH, AR, GP y PM
	Blitzima® (CT-P10)	13/07/2017		Celltrion Healthcare Hungary Kft	LNH, LLC, GP y PM, PV
	Ruxience® (CT-P10)	01/04/2020	X	Pfizer Europe MA EEIG	LNH, LLC, AR, GP y PM, PV
	Rixathon® (GP2013)	15/06/2017	X	Sandoz GmbH	LNH, LLC, AR, GP y PM, PV
	Truxima® (CT-P10)	17/02/2017	X	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	LNH, LLC, AR, GP y PM, PV
Trastuzumab	Herceptin®	28/08/2000		Roche	
	Kanjinti® (ABP980)	16/05/2018	X	Amgen Europe B.V.	
	Herzuma® (CT-P6)	08/02/2018	X	Celltrion Healthcare Hungary Kft	
	Ontruzant® (SB3)	15/11/2017	X	Samsung Bioepis NL B.V	CM, CGm
	Zercepac® (HLX02)	27/07/2020	X	Accord Healthcare S.L.U.	
	Trazimera® (PF-05280014)	26/07/2018	X	Pfizer Europe MA EEIG	
	Ogivri® (MYL-14010)	12/12/2018	X	Mylan S.A.S.	

**Tabla 1.** Principales características de los biosimilares de anticuerpos monoclonales aprobados en la UE en el área de oncología hasta octubre 2021.

AR: artritis reumatoide; CCR: carcinoma colorrectal metastásico; CM: cáncer de mama; CMm: cáncer de mama metastásico; CGm: carcinoma gástrico metastásico; CPNM: carcinoma de pulmón no microcítico; CRm: carcinoma de células renales metastásico; GP y PM: granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica; LLC: leucemia linfocítica crónica; LNH: linfoma no Hodgkin; PV: pénfigo vulgar.

pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso avanzado en combinación con quimioterapia<sup>16-20</sup> funcional, and pharmacokinetic properties to reference bevacizumab (Avastin®; EU-bevacizumab. Los resultados del estudio fase III (NCT04633564) entre el bevacizumab biosimilar MYL 14020 y el de referencia todavía no han sido publicados.

## Rituximab

CT-P10 y GP2013, biosimilares de rituximab, se han evaluado en pacientes con linfoma folicular avanzado, por ser la indicación aprobada de rituximab más común en oncología y suficientemente sensible para detectar potenciales diferencias entre el biosimilar y el biológico original<sup>21-23</sup>.

## Trastuzumab

Los estudios que permitieron la aprobación del trastuzumab biosimilar han sido realizados en pacientes con cáncer de mama HER2+, porque el mecanismo de acción descrito en cáncer de mama precoz y metastásico HER2+ y en cáncer gástrico metastásico HER2+ es similar. La equivalencia de SB3, ABP980 y con el fármaco de referencia ha sido probada en ensayos fase III para cáncer de mama precoz o localmente avanzado en neoadyuvancia<sup>24,25</sup> a trastuzumab (TRZ. Además, HLX02 y MYL-14010 han demostrado equivalencia junto con paclitaxel o docetaxel al tratamiento con el trastuzumab de referencia en contexto de cáncer de mama metastásico<sup>26,27</sup>. Tanto CT-P6 como PF-05280014 se evaluaron en ambos escenarios clínicos<sup>28-31</sup>.

En los próximos años expirarán las patentes de otros anticuerpos monoclonales utilizados en oncología (incluyendo a algún inhibidor de *checkpoint* inmunitario) por lo que se prevé un horizonte prometedor en cuanto a la diversidad de biosimilares disponibles en el mercado farmacéutico<sup>32</sup>.

# Estrategias para la integración de los biosimilares

**A**nivel hospitalario existen varios pilares estratégicos para la incorporación de los biosimilares a la práctica clínica. Entre ellos destacan: (1) las cuotas de prescripción definidas como la fijación e implantación de un porcentaje mínimo de prescripción de terapias biosimilares y/o de un porcentaje máximo de prescripción del biológico de referencia; (2) las recomendaciones por parte de las Administraciones Públicas que pueden promover medidas de prescripción basadas en la relación coste-efectividad entre los prescriptores de terapias biológicas; (3) los sistemas de *gain-sharing* que se

basan en destinar parte de los ahorros derivados del uso de los biosimilares al centro sanitario o al profesional sanitario responsable de la prescripción de estas terapias, y (4) los concursos públicos y acuerdos marco para la adquisición de las terapias biológicas<sup>33</sup>.

## Situación actual de los biosimilares en España

### Eficiencia e innovación en el sistema sanitario

Varias sociedades médicas y farmacéuticas (entre otras, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [SEFH], la Sociedad Española de Oncología Médica [SEOM] y la Sociedad Europea de Oncología Médica [ESMO]) reconocen y se posicionan a favor de la contribución de los biosimilares a la eficiencia y sostenibilidad del sistema sanitario<sup>34-36</sup>. Los ahorros provienen, por un lado, del menor precio de los biosimilares frente al fármaco original debido sobre todo a la aprobación abreviada que elimina partes obligatorias para los biológicos originales. De hecho, los biosimilares no requieren ensayos de fase II y solo requieren ensayos fase III en al menos una indicación representativa, pudiéndose extrapolar a otras indicaciones ya aprobadas para el producto de referencia con una justificación científica<sup>11</sup>.

Por otro lado, el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas en España permite estimular la competencia entre laboratorios con el objetivo de reducir el precio del fármaco de referencia hasta, como mínimo, igualar el de los biosimilares<sup>37</sup>, con lo que cabría pensar que se diluye en cierta manera el menor precio del biosimilar. Se estima que los precios de los biosimilares en Europa son de un 20-30% menores que los biológicos de referencia<sup>38</sup>. No obstante, hay que considerar que los laboratorios pueden ofrecer descuentos adicionales en negociaciones posteriores o concursos públicos y que a medida que pasa el tiempo pueden aparecer más biosimilares del mismo fármaco, con lo que el precio se puede abaratar todavía más.

En la **tabla 2** se resume, de forma retrospectiva y con una estimación prospectiva de 2020 a 2022, el ahorro que supone la introducción en el mercado de los biosimilares de los tres anticuerpos monoclonales oncológicos<sup>39</sup>.

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, la innovación también está presente en otros aspectos tales como la liberación de recursos sanitarios, la mejora de la productividad, o los resultados en salud, entre otros, que son también esenciales para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios<sup>40</sup>. Así mismo,

la introducción de los biosimilares ha supuesto un estímulo para los laboratorios en la creación tanto de nuevos fármacos como de nuevas vías y dispositivos de administración para los ya existentes.

## Intercambiabilidad, sustitución y *switch*

Se espera que los biosimilares aprobados para una indicación determinada tengan el objetivo de mantener el mismo efecto clínico que su biológico original. Por tanto, es posible intercambiar un biológico original por su biosimilar (o viceversa), o un biosimilar por otro, mediante *switch* (prescriptor) o sustitución (farmacéutico)<sup>5</sup>. la sustitución por el farmacéutico se puede realizar contando con el consentimiento del médico prescriptor e informando al paciente. Si consideramos el *switch* y la sustitución, en España la orden SCO/2874/2007 impide la sustitución automática de fármacos de origen biológico<sup>11</sup>. Por el contrario, para el ámbito hospitalario existen resoluciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y de determinadas Comunidades Autónomas que avalan la sustitución siempre que el paciente sea informado por el facultativo prescriptor, todo ello bajo la autorización de la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) correspondiente<sup>12</sup>.

A nivel hospitalario, las CFT y los comités autonómicos juegan en este sentido un papel clave en la evaluación e inclusión de los biosimilares. Al igual que con otros medicamentos, estos comités establecen las condiciones de uso del producto dentro del arsenal terapéutico disponible. Así mismo, en el seno de estas comisiones se puede consensuar con todas las partes implicadas (médicos, farmacéuticos de hospital, farmacéuticos de atención primaria, gestores sanitarios y pacientes) el desarrollo de políticas de utilización de biosimilares que promuevan tanto la prescripción del medicamento biosimilar en los inicios de tratamiento que requieran de terapia biológica, como el fomento del *switch* de los medicamentos bajo la aceptación de los pacientes<sup>13</sup>.

	AHORRO 2009-2019 (RETROSPECTIVO)	AHORRO 2020-2022 (PROSPECTIVO)	TOTAL ACUMULADO PERIODO 2009-2022
<b>Rituximab</b>	114,6	213,4	328
<b>Trastuzumab</b>	27,6	104,6	132,2
<b>Bevacizumab*</b>	-	72,2	72,2
<b>Ahorro total</b>	142,2	390,2	532,4

**Tabla 2.** Ahorro total (en millones de €) de 2009 a 2022 de biosimilares de anticuerpos monoclonales oncológicos.

\*Incorporado al análisis en enero 2021. Adaptado de *Análisis de impacto presupuestario de los medicamentos biosimilares en el Sistema Nacional de Salud de España (2009-2022)*<sup>39</sup>.

# Formar e informar sobre biosimilares

## A los profesionales sanitarios

La falta de formación e información de los profesionales sanitarios en el campo de los biosimilares es una de las causas más importantes de reticencia en su utilización. Un estudio de la ESMO en 2017 encuestó a 495 prescriptores y encontró que el 79,2% se consideraba a sí mismo con un conocimiento de medio a muy alto en biosimilares. Sin embargo, un 62,3% puso de manifiesto la falta de conocimiento en la extrapolación de indicaciones. Para los encuestados, la información más importante para tomar decisiones reside en los estudios clínicos que demuestran eficacia y seguridad similar<sup>14</sup> uptake is sometimes limited by safety concerns and a lack of understanding of the concept of extrapolation. The European Society for Medical Oncology (ESMO). Una encuesta reciente de la SEFH en profesionales sanitarios (médicos y farmacéuticos de hospital) reveló que el conocimiento de los encuestados sobre las características fundamentales de los biosimilares y del marco normativo que los regula es insuficiente. Además, se hacía hincapié en la necesidad de actividades formativas específicas<sup>15</sup>.

Los resultados de otra encuesta en farmacéuticos pertenecientes a la Sociedad Internacional de Farmacéuticos Especialistas en Oncología (ISOPP) evidenciaron resultados similares en cuanto a necesidades de formación. Según esta, al 74,4% de los 86 participantes les falta conocimiento en el campo de la evaluación comparativa de la eficacia<sup>16</sup>.

## A los pacientes

Al igual que los profesionales sanitarios, los pacientes pueden estar preocupados al conocer que van a recibir o cambiar a un tratamiento con biosimilar. El impacto del efecto “nocebo” a través del cual las expectativas negativas del tratamiento llevan a resultados potencialmente peores, también necesita ser considerado por los proveedores de asistencia sanitaria<sup>17,18</sup>. Es importante concienciar y educar a los pacientes en este ámbito para evitar que perciban al biosimilar como un fármaco inferior. Para facilitar esta tarea existen varios recursos disponibles en red que incluyen la evidencia más actual detrás de los biosimilares, los requisitos regulatorios, preguntas más frecuentes que pueden tener los pacientes, etc.<sup>19</sup>.

# Papel del farmacéutico de hospital

**E**l farmacéutico de hospital tiene las competencias para asumir el liderazgo de los equipos multidisciplinares dedicados a la evaluación de los biosimilares previa a la utilización en las instituciones sanitarias. La inclusión de un biosimilar como alternativa o sustituyendo al producto de referencia se debe analizar y acordar en el seno de la CFT de los hospitales, así como el establecimiento de equivalencias terapéuticas entre productos diferentes. El menor coste de los biosimilares es un factor relevante en esta evaluación, aunque no deber ser primordial ni exclusivo en la toma de decisiones.

Resulta prioritario que en los centros se establezcan políticas y protocolos que determinen las condiciones en las que un biológico puede ser intercambiado por su biosimilar y que cuenten con el consenso de todos los profesionales sanitarios implicados. Las políticas, procedimientos y algoritmos terapéuticos deben incluir las diferentes opciones terapéuticas, dosis y estrategias para evitar confusiones en las transiciones del paciente entre los diferentes niveles asistenciales.ç

## Conclusiones

- ➔ Los biosimilares son fármacos biológicos altamente similares a otro fármaco biológico ya aprobado, pero no idénticos puesto que son producidos por organismos vivos influidos por diversos factores y variables.
- ➔ La regulación europea es estricta y exige estudios comparativos que demuestren una eficacia similar a la del biológico de referencia, sin diferencias significativas en inmunogenicidad y seguridad. Además, la aprobación del biosimilar pasa por la publicación de un plan de gestión de los riesgos potenciales del producto.
- ➔ Actualmente están comercializados en el ámbito de la oncología biosimilares de tres anticuerpos monoclonales: bevacizumab, rituximab y trastuzumab. Su introducción en el mercado supone un ahorro económico al sistema sanitario que permite contribuir a la sostenibilidad y eficiencia del sistema sanitario.
- ➔ Las cuotas de prescripción, recomendaciones de coste-efectividad por parte de las Administraciones Públicas, concursos públicos y estrategias de *gain-sharing* son estrategias esenciales para conseguir una mayor integración de los biosimilares a la práctica clínica.
- ➔ Es fundamental formar e informar tanto a profesionales sanitarios como a pacientes de que son una alternativa igual de eficaz, segura y eficiente que los fármacos de referencia.
- ➔ La farmacia hospitalaria y la figura del farmacéutico de hospital son una pieza clave en la evaluación y selección de los biosimilares que van a incorporarse en las instituciones sanitarias. La CFT es el foro idóneo de diálogo entre profesionales sanitarios para la toma de decisiones y el establecimiento de pautas consensuadas en el uso de los biosimilares.

# Bibliografía

1. European Commission. What you need to know about biosimilar medicinal products [Internet]. 2013 [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/8242/attachments/1/translations/en/renditions/pdf>
2. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications [Internet]. 2019 [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-procedural-advice-users-centralised-procedure-similar-biological-medicinal\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-procedural-advice-users-centralised-procedure-similar-biological-medicinal_en.pdf)
3. Asociación Española de Biosimilares. Medicamentos biosimilares autorizados por la Comisión Europea [Internet]. 2021 [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-aprobados-por-la-comision-europea/>
4. World Health Organization (WHO). Guidelines on evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs) [Internet]. 2009 [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)
5. European Medicines Agency (EMA). Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals [Internet]. 2019 [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf)
6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) [Internet]. 2014 [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf)
7. Food and Drug Administration (FDA). Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Guidance for industry [Internet] [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/82647/download>
8. Nathan J, Ramchandani M, Kaur P. Manufacturing of biologics. En: Yamauchi P, ed. Biologic and Systemic Agents in Dermatology. Springer; 2018.
9. Food And Drug Administration (FDA). Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product: guidance for industry [Internet]. 2015 [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/82647/download>
10. European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues [Internet]. 2012 [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical_en.pdf)

11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products [Internet]. 2014 [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf)
12. European Medicines Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-ii\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-ii_en-0.pdf)
13. Tinsley SM, Grande C, Olson K, et al. Potential of Biosimilars to Increase Access to Biologics: Considerations for Advanced Practice Providers in Oncology. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9(7):699-716.
14. Zuñiga L, Calvo B. Biosimilars: Pharmacovigilance and risk management. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(7):661-9.
15. Comisión Europea. Reglamento delegado (UE) 2016/161 de la comisión de 2 de octubre de 2015 que completa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo estableciendo disposiciones detalladas relativas a los dispositivos de seguridad que figuran en el envase de [Internet]. 2015 [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2016\\_161/reg\\_2016\\_161\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/reg_2016_161/reg_2016_161_es.pdf)
16. Trukhin D, Poddubskaya E, Andric Z, et al. Efficacy, Safety and Immunogenicity of MB02 (Bevacizumab Biosimilar) versus Reference Bevacizumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind, Phase III Study (STELLA). *BioDrugs*. 2021;35(4):429-44.
17. Syrigos K, Abert I, Andric Z, et al. Efficacy and Safety of Bevacizumab Biosimilar FKB238 Versus Originator Bevacizumab: Results from AVANA, a Phase III Trial in Patients with Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (non-sq-NSCLC). *BioDrugs*. 2021;35(4):417-28.
18. Reck M, Luft A, Bondarenko I, et al. A phase III, randomized, double-blind, multicenter study to compare the efficacy, safety, pharmacokinetics, and immunogenicity between SB8 (proposed bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab in patients with metastatic or recurrent nonsquamous non. *Lung Cancer*. 2020;146:12-8.
19. Reinmuth N, Bryl M, Bondarenko I, et al. PF-06439535 (a Bevacizumab Biosimilar) Compared with Reference Bevacizumab (Avastin®), Both Plus Paclitaxel and Carboplatin, as First-Line Treatment for Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *BioDrugs*. 2019;33(5):555-70.
20. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 215 compared with bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (MAPLE): A randomized, double-blind, phase III study. *Clin Cancer Res*. 2019;25(7):2088-95.
21. Ogura M, Sancho JM, Cho SG, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 in comparison with rituximab in patients with previously untreated low-tumour-burden follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2018;5(11):e543-53.

22. Kim WS, Buske C, Ogura M, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(8):e362-73.
23. Jurczak W, Moreira I, Kanakasetty GB, et al. Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Haematol*. 2017;4(8):e350-61.
24. Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, et al. Phase III, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety, and immunogenicity of SB3 (trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab in patients treated with neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early. *J Clin Oncol*. 2018;36(10):968-74.
25. Von Minckwitz G, Colleoni M, Kolberg HC, et al. Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):987-98.
26. Rugo HS, Barve A, Waller CF, et al. Effect of a proposed trastuzumab biosimilar compared with trastuzumab on overall response rate in patients with ERBB2 (HER2)-positive metastatic breast cancer: A randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*. 2017;317(1):37-47.
27. Xu B, Zhang Q, Sun T, et al. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of HLX02 Compared with Reference Trastuzumab in Patients with Recurrent or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: A Randomized Phase III Equivalence Trial. *BioDrugs*. 2021;35(3):337-50.
28. Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, et al. CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):917-28.
29. Im Y-H, Odarchenko P, Grecea D, et al. Double-blind, randomized, parallel group, phase III study to demonstrate equivalent efficacy and comparable safety of CT-P6 and trastuzumab, both in combination with paclitaxel, in patients with metastatic breast cancer (MBC) as first-line treatment. *J Clin Oncol*. 2013;31(15\_suppl):629.
30. Lammers PE, Dank M, Masetti R, et al. Neoadjuvant PF-05280014 (a potential trastuzumab biosimilar) versus trastuzumab for operable HER2+ breast cancer. *Br J Cancer*. 2018;119(3):266-73.
31. Pegram MD, Bondarenko I, Zorzetto MMC, et al. PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) plus paclitaxel compared with reference trastuzumab plus paclitaxel for HER2-positive metastatic breast cancer: a randomised, double-blind study. *Br J Cancer*. 2019;120(2):172-82.
32. Busse A, Lüftner D. What does the pipeline promise about upcoming biosimilar antibodies in oncology? *Breast Care*. 2019;14(1):10-6.
33. Cohen J, Crespo C, Ribera J. Variabilidad en la adopción de biosimilares [Internet]. 2020 [citado 5 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://media.iese.edu/research/pdfs/ST-0537.pdf>

34. Tabernero J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: A position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open*. 2016;1(6):1-5.
35. Sociedad Española de Oncología Médica. Posicionamiento SEOM sobre los Anticuerpos Biosimilares [Internet]. 2018 [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Posicionamiento\\_sobre\\_biosimilares\\_mayo\\_2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Posicionamiento_sobre_biosimilares_mayo_2018.pdf)
36. De Castro NML, Matilla-Fernández MB, Fraga-Fuentes MD, et al. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre los medicamentos biosimilares. *Farm Hosp*. 2018;42(4):180-3.
37. Ministerio de Sanidad y Consumo. RD 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el SNS, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y PS [Internet]. 2014 [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2014/03/25/pdfs/BOE-A-2014-3189.pdf>
38. Engelberg AB, S KA, Avorn J. Balancing innovation, access, and profits--market exclusivity for biologics. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1917-9.
39. VV.AA. Análisis de impacto presupuestario de los medicamentos biosimilares en el Sistema Nacional de Salud de España (2009-2022).
40. Asociación Española de Biosimilares. Biosimilares: nuevas formas de innovar [Internet]. 2017 [citado 4 de noviembre de 2021]; p. 1-7. Disponible en: [https://www.biosim.es/documentos/Biosimilares\\_position\\_paper.pdf](https://www.biosim.es/documentos/Biosimilares_position_paper.pdf)
41. Ministerio de Sanidad y Consumo. 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 m [Internet]. 2007 [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-17420-consolidado.pdf>
42. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos no sustituibles [Internet]. 2018 [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-no-sustituibles/>
43. Ordovas J, Climente M, Poveda J. Selección de Medicamentos y Guía Farmacoterapéutica. En: *Farmacia Hospitalaria: Tomo I*. 2002; p. 63-79.
44. Giuliani R, Tabernero J, Cardoso F, McGregor KH, Vyas M, De Vries EGE. Knowledge and use of biosimilars in oncology: A survey by the European Society for Medical Oncology. *ESMO Open*. 2019;4(2):e000460.
45. Marín-Jiménez I, Carrascosa JM, Guigini MA, et al. Conocimientos, percepciones, actitud, barreras y facilitadores del uso de biosimilares entre médicos y farmacéuticos de hospital: Una encuesta española. *Farm Hosp*. 2021;45(5):240-6.
46. Chan A, Patel H, Siderov J, et al. Assessing biosimilar education needs among oncology pharmacy practitioners worldwide: An ISOPP membership survey. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(3\_suppl):11-21.
47. Rezk MF, Pieper B. Treatment Outcomes with Biosimilars: Be Aware of the Nocebo Effect. *Rheumatol Ther*. 2017;4(2):209-18.

48. Planès S, Villier C, Mallaret M. The nocebo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect*. 2016;4(2):208.
49. Asociación Española de Biosimilares. Guía de medicamentos biosimilares para pacientes [Internet]. 2019 [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.biosim.es/documentos/Guia de Medicamentos Biosimilares para Pacientes.pdf>

# Cómo integrar los biosimilares en la práctica clínica oncológica (visión desde la oncología médica)



Dr. Jesús García Gómez,  
Dra. Lucía Roncero Sánchez  
y Dr. Jesús García Mata

Servicio de Oncología Médica,  
Complejo Hospitalario Universitario de Orense, Ourense

# Introducción

Los fármacos biológicos se obtienen de una fuente biológica, como organismos o células vivas. Su uso está generalizado en la práctica clínica y son primordiales para el tratamiento de algunos procesos patológicos, tales como enfermedades autoinmunes, diabetes o cáncer.

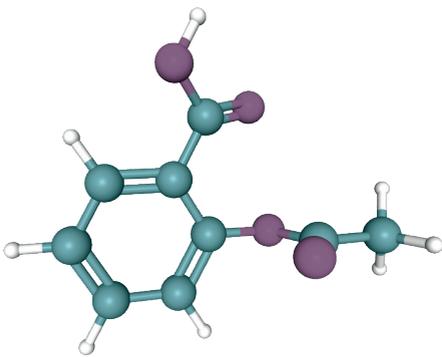
Los fármacos biológicos se han convertido en elementos principales en el tratamiento del cáncer, no solo por su efecto terapéutico y posibilidad de mejorar los resultados en eficacia, sino también como fármacos útiles en el tratamiento de soporte.

La producción de los fármacos biológicos es compleja y requiere un periodo temporal amplio para autorizar su comercialización<sup>1,2</sup>.

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, se espera un aumento de la incidencia del cáncer en las próximas décadas de aproximadamente un 60%, de 18 millones en 2018 a 29 millones en 2040. El incremento en gasto farmacéutico anual para el tratamiento oncológico se cifra entre un 9-12% de 150 billones de dólares en 2018 a 240 billones en 2023<sup>3</sup>.

Los biológicos tienen un gran potencial terapéutico debido a su capacidad para interactuar con diversas dianas moleculares con alta especificidad y su estabilidad. A diferencia de las pequeñas moléculas, que son unidimensionales, con una estructura química definida, los biológicos son macromoléculas con una gran complejidad estructural (estructura primaria, secundaria, terciaria y en algunos casos hasta cuaternaria) (Figuras 1 y 2)<sup>4-6</sup>.

Muchos de los fármacos más eficaces en el tratamiento del cáncer son biológicos y tienen un precio elevado, lo que podría constituir una barrera de acceso para los pacientes a estas terapias. En el año 2019, varios anticuerpos monoclonales (pembrolizumab, nivolumab, rituximab, bevacizumab y trastuzumab)



**Figura 1.** Ácido acetilsalicílico. Estructura simple. Extraído de referencia 5.



**Figura 2.** Anticuerpo monoclonal. Macromolécula de 4.915 átomos. Estructura compleja. Extraído de referencia 6.

ocupaban los puestos de fármacos más facturadores en el tratamiento del cáncer<sup>3</sup>.

El uso de biosimilares puede potencialmente reducir el coste de la terapia oncológica. Hübel *et al.* realizaron el cálculo del coste de uso de tres biosimilares de uso frecuente en el tratamiento del cáncer y el impacto económico que tendrían en un escenario de vida real en el sistema sanitario alemán.

Se realiza una evaluación comparativa de los gastos derivados del uso de tres fármacos biológicos, trastuzumab (cáncer de mama), rituximab (linfoma folicular) y G-CSF (terapia de soporte) frente a sus respectivos biosimilares. La aplicación de los biosimilares podría generar un ahorro potencial anual de 4,9 millones de euros en el caso de rituximab en el linfoma folicular, 40,5 millones de euros en el caso de filgrastim y 56,4 millones para pegfilgrastim en el caso del soporte de la neutropenia febril asociada a quimioterapia y entre 95 y 120,5 millones de euros para trastuzumab en cáncer de mama<sup>7</sup>.

## Desarrollo de los biosimilares

Como ya hemos señalado, los biológicos son macromoléculas complejas producidas por organismos vivos y pueden clasificarse en diferentes grupos que incluyen: citoquinas y glicoproteínas (factores estimulantes de colonias de granulocitos, interferones, interleucinas, eritropoyetina/darbepoetina alfa), anticuerpos monoclonales (rituximab, bevacizumab, trastuzumab, entre otros) y enzimas.

Durante la producción y mediante diferentes procesos (tales como pegilación, adición de otras proteínas, adición de fármacos citotóxicos, adición de radionúclidos) estos fármacos biológicos pueden ser modificados para mejorar su uso clínico. Además, pueden sufrir modificaciones postraslacionales como consecuencia del uso de sistemas celulares eucariotas para dicha producción. La variabilidad en las modificaciones postraslacionales puede producirse no solo entre el biológico y el biosimilar sino también entre diferentes lotes del fármaco biológico de referencia o del biosimilar. Uno de estos cambios postraslacionales, la glicosilación, supone la adición de residuos carbohidratos en aminoácidos específicos. El grado de glicosilación depende del sistema biológico y de las condiciones del cultivo utilizado. La cantidad y el tipo de glicosilación de las proteínas pueden tener efectos en la estructura del fragmento cristalizante (Fc) de los anticuerpos monoclonales y de la unión de estos a los receptores celulares.

Otras modificaciones durante la producción, tales como la oxidación o la desamidación, tienen el potencial de causar la precipitación de proteínas, la degradación y la desnaturalización de las mismas, lo que podría aumentar la inmunogenicidad y causar eventos adversos.

El análisis de todos estos cambios nos permitirá predecir si se afecta la eliminación, la distribución o se altera la inmunogenicidad del biológico. En la **tabla 1** se señalan los factores implicados en la inmunogenicidad<sup>8,9</sup>.

La complejidad del fármaco biológico viene definida por sus propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas. Estas propiedades se denominan atributos de calidad del biológico. Sin embargo, solo unos pocos de estos atributos de calidad tienen impacto directo en la eficacia y seguridad del fármaco y son estos últimos los que se definen como atributos de calidad críticos (CQA, por sus siglas en inglés)<sup>3,4,10</sup>.

Durante el proceso de producción de los fármacos biológicos, estos CQA deben ser monitorizados y controlados dentro de límites específicos para asegurar la calidad del producto obtenido. Esta complejidad biológica hace que estos fármacos sean más difíciles de caracterizar, producir y reproducir.

Un biosimilar es un biológico que ha demostrado similitud en CQA, función biológica, eficacia clínica y seguridad con un fármaco biológico de referencia ya aprobado para su comercialización. Los biosimilares no deben ser considerados versiones genéricas del fármaco de referencia puesto que no son idénticos. Las moléculas de esta complejidad no pueden ser reproducidas idénticamente. Los fármacos de síntesis o derivados naturales basados en pequeñas moléculas pueden ser identificados e idénticamente recreados mediante reacciones químicas convencionales y un proceso de producción farmacéutico establecido. Debido a la naturaleza proteica de los biológicos y su producción mediante sistemas biológicos vivos, la duplicación tal y como se define en un genérico de una molécula pequeña, no es posible. Las diferencias entre genéricos y biosimilares se recogen en la **tabla 2**<sup>1</sup>.

La biosimilitud se acredita mediante un proceso analítico, secuencial y comparativo entre el biosimilar y su referencia, de los atributos de calidad críticos físico-químicos, biológicos y farmacológicos antes de establecer la equivalencia en eficacia clínica y seguridad. La cantidad de variación en cada uno de los CQA debe ser sistemáticamente caracterizada para asegurar la biosimilitud<sup>4,8,11</sup>. El

1. ORIGEN DEL FÁRMACO BIOLÓGICO/BIOSIMILAR	2. DEPENDIENTES DEL PACIENTE	3. DEPENDIENTES DEL RÉGIMEN TERAPÉUTICO
Tamaño y complejidad estructural	Características del paciente	Vía de administración
Variación en la secuencia de aminoácidos respecto a las proteínas endógenas humanas	Comorbilidades asociadas	Dosis administrada
Formación de agregados	Tolerancia individual a las proteínas	Frecuencia del tratamiento
Modificaciones postraslacionales (glicosilación, pegilación)	Inmunodeficiencia previa	Duración del tratamiento
Neoepítomos secundarios a desnaturalización o fragmentación	Uso de fármacos inmunosupresores o quimioterápicos	
Impurezas		
Ingredientes inactivos con potencial inmunogénico		

**Tabla 1.** Factores que influyen en la inmunogenicidad de los fármacos biológicos

Extraído de Doevendans *et al*<sup>9</sup>.

proceso para el desarrollo de un biosimilar es muy diferente al de un medicamento biológico original (**Figura 3**).

El biológico original requiere un proceso de investigación básica extenso, el establecimiento de un procedimiento de producción y purificación (que incluye pruebas analíticas) y la demostración de actividad (prueba de concepto) que incluye eficacia y seguridad, seguido de un amplio programa de investigación clínica, particularmente ensayos comparativos para cada una de las indicaciones del fármaco.

El desarrollo de un biosimilar requiere más cantidad de información preclínica que clínica. Precisa sobre todo de una estructura de evidencia extensa sobre el procedimiento de producción y purificación. Precisa una evaluación comparativa frente al fármaco referencia de las características fisicoquímicas y del funcionalismo *in vitro*<sup>12</sup>.

Las agencias reguladoras, Agencia Europea del Medicamento (EMA), la *Food and Drug Administration* (FDA) americana y la Organización Mundial de la Salud (OMS) requieren un importante volumen de evidencia que demuestre la similitud entre un biosimilar y su medicamento original de referencia. El objetivo del procedimiento de aprobación de un biosimilar es demostrar que no existe diferencia clínicamente significativa entre el biosimilar y su fármaco de referencia en relación a su estructura, función, farmacocinética, farmacodinámica, inmunogenicidad, seguridad y eficacia.

Los elementos principales requeridos para la aprobación de un biosimilar son la caracterización analítica, los estudios no clínicos, la farmacología clínica y los estudios clínicos. Durante la evaluación analítica se confirma la estructura y función del producto. Los estudios no clínicos evalúan el mecanismo de acción del biosimilar y los efectos secundarios asociados. La evaluación farmacocinética

CARACTERÍSTICAS	BIOSIMILARES	GENÉRICOS
Origen	Producidos por sistemas vivos generalmente a través de tecnología de ADN recombinante	Producidos mediante síntesis química
Similitud con el producto de referencia	Diseñado y producido para ser similar no puede ser 100% idéntico	Idéntico al producto de referencia
Características estructurales	Complejidad estructural, presentan estructura primaria, secundaria, terciaria, cuaternaria. Modificaciones postraslacionales	Estructura molecular simple
Estabilidad	Precisan monitorización de las condiciones del proceso de producción para mantener estabilidad	Generalmente moléculas estables
Inmunogenicidad	Precisan pruebas inmunológicas y farmacovigilancia para evaluar la inmunogenicidad	Generalmente no inmunogénicos

**Tabla 2.** Comparación entre biosimilares y genéricos

Extraído de Tkaczuk *et al*<sup>1</sup>.

y farmacodinámica se realiza con los estudios farmacológicos. La eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad se analizan en los estudios clínicos<sup>13-15</sup> (Tabla 3).

La extrapolación es la aprobación, por parte de las agencias reguladoras, de un biosimilar en una o más indicaciones de las que tiene su fármaco de referencia sin la obligación de realizar ensayos clínicos en todas y cada una de ellas. Si la biosimilitud se demuestra entre los fármacos en una de las indicaciones, la extrapolación permite la aprobación del biosimilar en todas las indicaciones del medicamento de referencia<sup>16,17</sup>.

La FDA reconoce además la posibilidad de intercambio del biosimilar por su producto de referencia sin la participación del profesional prescriptor. En Europa, la EMA no ha emitido recomendaciones sobre el intercambio de fármacos, pero recomienda la participación del prescriptor en la decisión del mismo. Desde un punto de vista clínico, el riesgo asociado con el cambio de un biológico de referencia por un biosimilar es improbable. El potencial cambio en la inmunogenicidad como consecuencia del intercambio entre el biológico y el biosimilar no está avalado con la evidencia científica disponible<sup>2,18,19</sup>.

## Biosimilares en oncología

**E**n 2019, el 27% de los fármacos aprobados en Europa, EE.UU. y Japón para el tratamiento del cáncer fueron biológicos. Globalmente, los biosimilares de fármacos oncológicos suponen una parte sustancial del mercado de fármacos biosimilares. La Unión Europea es el mercado principal de los biosimilares en Oncología, con una cuota de mercado del 90% de las ventas. La primera aprobación de un biosimilar en esta área se realizó en 2007, 5 y 8 años antes que en Japón y Estados Unidos, respectivamente.

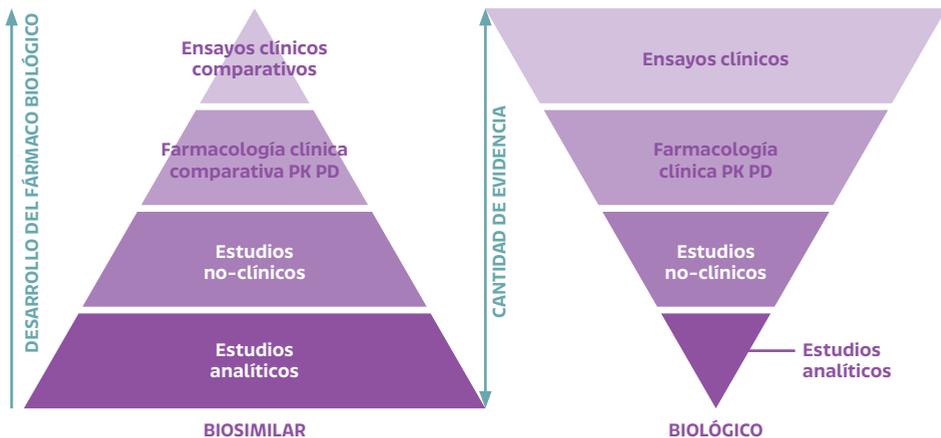


Figura 3. Cuerpo de evidencia en los biosimilares. Modificado de Verrill *et al.*<sup>12</sup>.

En 2008, en Europa, la EMA había aprobado 5 biosimilares de epoetina para el tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia. En estos años se ha ido incrementando el número de pacientes que han recibido tratamiento con biosimilares y no se han comunicado efectos inesperados ni en eficacia, ni en seguridad<sup>20</sup>.

En 2006 se aprobó en Europa el primer biosimilar de filgrastim. Tras 10 años de uso clínico de biosimilares del factor estimulante de colonias de granulocitos se han tratado miles de pacientes sin que se hayan comunicado incidencias en eficacia o en seguridad, lo que acredita la consistencia científica de los criterios de extrapolación de indicaciones para los biosimilares<sup>21-23</sup>.

Entre 2017 y 2019, la European Medicines Agency (EMA) aprobó 13 biosimilares para uso en el tratamiento del cáncer. Estos biosimilares incluyeron bevacizumab, trastuzumab y rituximab<sup>24</sup>.

## Bevacizumab

En Europa se han aprobado 8 biosimilares de bevacizumab en los últimos años<sup>25</sup>, a continuación se recogen los aspectos más relevantes de dichas aprobaciones.

TIPO DE ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS DEL BIOSIMILAR	PROPÓSITO
Caracterización	Propiedades físico-químicas	Determinar la estructura primaria, secundaria, terciaria del biosimilar frente al biológico de referencia
	Actividad biológica	Determinar la función del biológico, mecanismo de acción que explique su actividad clínica
		Verificar que no existen diferencias entre el biosimilar y su original de referencia
		Determinar la potencia del biosimilar
	Impurezas	Identificar las impurezas generadas en cualquier parte del proceso de producción del biosimilar
		Si se identifican diferencias con el original, evaluar el potencial impacto en la eficacia y seguridad derivado de su uso
No clínicos	Estabilidad	Evaluar las propiedades de degradación del biosimilar en condiciones de estrés (temperatura, luz, movimiento, etc.)
	Actividad <i>in vitro</i>	Identificar diferencias relevantes con el biológico de referencia
		Evaluar la comparabilidad farmacodinámica (PD) entre el biológico de referencia y el biosimilar
Clínico	Farmacocinética/farmacodinámica/eficacia	Comparar la actividad biológica y la PD relevante para la indicación clínica que se investiga
		Evaluar la toxicidad no clínica en modelos animales
		Evaluar la similitud en farmacocinética, farmacodinámica, eficacia, seguridad entre el biosimilar y el biológico de referencia a la dosis recomendada

**Tabla 3.** Recomendaciones de la OMS para demostrar la biosimilitud

Extraído de Bui *et al*<sup>15</sup>.

## Abevmy

Es un biosimilar de bevacizumab comercializado por Mylan. Los estudios para su aprobación incluyeron un estudio fase III confirmatorio de eficacia, seguridad e inmunogenicidad en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón metastásico en combinación con carboplatino y paclitaxel y comparado frente a bevacizumab original. El objetivo principal de este estudio fue comparar la tasa global de respuestas objetivas mediante criterios RECIST 1.1 a 18 semanas, evaluada por un revisor independiente y en la población por intención de tratar. El umbral de equivalencia se definía en una diferencia de 12,5% en la tasa de respuestas entre ambos tratamientos (IC95% -12,5 a 12,5).

Se incluyeron 671 pacientes. Los perfiles farmacocinéticos de Abevmy y Avastin no fueron diferentes; tampoco se observaron diferencias significativas en inmunogenicidad entre ambos fármacos. La tasa de respuestas objetivas fue de 41,5% para los pacientes que recibieron Abevmy y 43,1% para los pacientes que recibieron Avastin, diferencia -1,6 (IC95% -9 a 5,3) que cumplía el criterio especificado de equivalencia ( $\pm 12,5$ ).

Con los datos aportados se confirma su similitud con Avastin (bevacizumab de referencia) y se considera su aprobación para las mismas indicaciones que tiene Avastin<sup>26</sup>.

## Zirabev

Es un biosimilar de bevacizumab comercializado por Pfizer. Los estudios para su aprobación incluyeron un estudio fase III confirmatorio de eficacia, seguridad e inmunogenicidad en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón metastásico en combinación con carboplatino y paclitaxel y comparado frente a bevacizumab original. El objetivo principal de este estudio fue comparar la tasa global de respuestas objetivas mediante criterios RECIST 1.1 a 19 semanas en la población por intención de tratar. El umbral de equivalencia se definía en una diferencia de 13% en la tasa de respuestas entre ambos tratamientos (IC95% -13 a 13) o bien si la razón riesgo para respuesta global se incluía entre 0,729-1,371.

Se incluyeron 719 pacientes. Los perfiles farmacocinéticos de Zirabev y Avastin no fueron diferentes; tampoco se observaron diferencias significativas en inmunogenicidad entre ambos fármacos. La tasa de respuestas objetivas fue de 45,3% para los pacientes que recibieron Zirabev y 44,6% para los pacientes que recibieron Avastin, diferencia 0,65 (IC95% -6,6 a 7,9), razón de riesgo para respuesta 1,015 (IC95% 0,863-1,193). Ambas comparaciones cumplen el criterio de equivalencia definido.

Con los datos aportados se confirma su similitud con Avastin (bevacizumab de referencia) y se considera su aprobación para las mismas indicaciones que tiene Avastin<sup>27,28</sup>.

## Aybintio

Es un biosimilar de bevacizumab comercializado por Samsung Bioepis. Los estudios para su aprobación incluyeron un estudio fase III confirmatorio de eficacia, seguridad e inmunogenicidad en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón metastásico en combinación con carboplatino y paclitaxel y comparado frente a bevacizumab original. El objetivo principal de este estudio fue comparar la tasa global de respuestas mediante criterios RECIST 1.1 a 24 semanas tanto en la población por protocolo como en la población por intención de tratar. El umbral de equivalencia se definía en una diferencia de 12,5% en la tasa de respuestas entre ambos tratamientos (IC95% -12,5 a 12,5) en la población por intención de tratar o bien la razón de riesgo para la tasa de respuesta se incluye entre 0,737-1,357 (IC90%) en la población por protocolo. Se incluyeron 763 pacientes. Los perfiles farmacocinéticos de Aybintio y Avastin fueron ligeramente diferentes, con un aclaramiento más rápido de Aybintio que condiciona menor biodisponibilidad. Esta diferencia de aclaramiento se atribuye al alto contenido en manosa que presenta Aybintio comparado con Avastin.

La tasa de respuestas objetivas en la población por protocolo fue de 50,1% para los pacientes que recibieron Aybintio y 44,8% para los pacientes que recibieron Avastin, diferencia 5,3 (IC95% -2,2 a 12,9) que sobrepasaba el límite superior del criterio especificado de equivalencia ( $\pm 12,5$ ). Se completó el análisis con la tasa de respuestas objetivas en la población completa de pacientes incluidos, la diferencia en respuestas fue de 4,8 (IC95% -2,3 a 11,9) que se incluye dentro de los márgenes de equivalencia predefinidos.

En la población por intención de tratar, la tasa de respuestas fue de 47,6% en los pacientes tratados con SB8 y 42,8% en los pacientes tratados con bevacizumab. La razón de riesgo de la tasa de respuestas es de 1,11 (IC90% 0,975-1,269) que está incluido en los márgenes de equivalencia definidos.

No se demostraron diferencias significativas en otros objetivos secundarios de eficacia.

La formación de anticuerpos frente al fármaco al final del tratamiento fue superior en los pacientes que recibieron Aybintio 14% frente al 5,6% en los pacientes que recibieron Avastin. No obstante, no se observaron diferencias significativas en la farmacocinética, eficacia clínica y aparición de eventos adversos de Aybintio comparada con Avastin.

Con los datos aportados, se confirma su similitud con Avastin (bevacizumab de referencia) y se considera su aprobación para las mismas indicaciones que tiene Avastin, excepto las pacientes afectadas de cáncer epitelial de ovario recurrente platino-resistente, cáncer peritoneal primario y cáncer de trompa de Falopio en combinación con paclitaxel<sup>29,30</sup>.

## Mvasi

Es un biosimilar de bevacizumab comercializado por Amgen. Los estudios para su aprobación incluyeron un estudio fase III confirmatorio de eficacia, seguridad e inmunogenicidad en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón metastásico en combinación con carboplatino y paclitaxel y comparado frente a bevacizumab original. El objetivo principal de este estudio fue comparar la tasa global de respuestas objetivas mediante criterios RECIST 1.1 a 19 semanas en la población por intención de tratar. El umbral de equivalencia se definía si la razón de riesgo de la tasa de respuesta (RR ORR) se situaba entre 0,67-1,5 (IC90%) o una diferencia absoluta  $\leq 12,5\%$  (IC95% -12,5 a 12,5) en la tasa de respuesta objetiva. Se incluyeron 642 pacientes. Los perfiles farmacocinéticos de Mvasi y Avastin no fueron diferentes; tampoco se observaron diferencias significativas en inmunogenicidad entre ambos fármacos. La tasa de respuestas objetivas fue de 39% para los pacientes que recibieron Mvasi y 41,7% para los pacientes que recibieron Avastin, diferencia -2,9 (IC95% -10,48 a 4,67), RR ORR 0,93 (IC95% 0,77-1,12) que cumplían el criterio especificado de equivalencia. No se demostraron diferencias significativas en la seguridad e inmunogenicidad entre ambos fármacos.

Con los datos aportados, se confirma su similitud con Avastin (bevacizumab de referencia) y se considera su aprobación para las mismas indicaciones que tiene Avastin<sup>31,32</sup>.

## Alymsys

Es un biosimilar de bevacizumab comercializado por Mabxience Research. Los estudios para su aprobación incluyeron un estudio fase III confirmatorio de eficacia, seguridad e inmunogenicidad en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón metastásico en combinación con carboplatino y paclitaxel y comparado frente a bevacizumab original. El objetivo principal de este estudio fue comparar la tasa global de respuestas mediante criterios RECIST 1.1 a 18 semanas en la población por intención de tratar evaluada por un comité revisor independiente. El umbral de equivalencia se definía en una diferencia de 12% en la tasa de respuestas entre ambos tratamientos (IC95%) o bien la razón de riesgo para la tasa de respuesta incluida entre 0,73-1,36 (IC90%).

Se incluyeron 627 pacientes. Los perfiles farmacocinéticos de Alymsys y Avastin no fueron diferentes; tampoco se observaron diferencias significativas en inmunogenicidad entre ambos fármacos. La tasa de respuestas objetivas fue de 40,3% para los pacientes que recibieron Alymsys y 44,6% para los pacientes que recibieron Avastin. La razón de riesgo para tasa de respuesta fue de 0,91 (IC90% 0,78-1,06), la diferencia -4,02 (IC95% -11,76 a 3,71), que cumplían el criterio especificado de equivalencia ( $\pm 12$ ). Con los datos aportados, se confirma su similitud con Avastin (bevacizumab de referencia) y se considera su aprobación para las mismas indicaciones que tiene Avastin<sup>33,34</sup>.

## Equidacent

Es un biosimilar de bevacizumab comercializado por Centus Biotherapeutics Europe Limited. Los estudios para su aprobación incluyeron un estudio fase III confirmatorio de eficacia, seguridad e inmunogenicidad en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón metastásico en combinación con carboplatino y paclitaxel y comparado frente a bevacizumab original. El objetivo principal de este estudio fue comparar la tasa global de respuestas, definida como la proporción de pacientes con respuesta completa o parcial mediante criterios RECIST 1.1 evaluadas por un revisor central enmascarado e independiente. Los objetivos secundarios incluyeron la tasa global de respuestas a 19 semanas, duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia global, seguridad e inmunogenicidad. El umbral de equivalencia se definía en un intervalo de confianza del 90% para la razón de riesgo de la tasa de respuestas entre 0,73 y 1,38 en la población por intención de tratar (requerido por la FDA). Se evaluó también la diferencia entre las tasas de respuestas objetivas y se consideró el margen de equivalencia  $\pm 12,21\%$  (requerido por la EMA).

Se incluyeron 731 pacientes. Los perfiles farmacocinéticos de Equidacent y bevacizumab de referencia no fueron diferentes; tampoco se observaron diferencias significativas en inmunogenicidad entre ambos fármacos. La tasa de respuestas objetivas en la población por intención de tratar fue de 51,6% para los pacientes que recibieron Equidacent y 53,7% para los pacientes que recibieron Avastin. La razón de riesgo para la tasa de respuestas objetivas fue de 0,96, IC90% 0,86-1,08, que cumple el criterio de equivalencia definido previamente. Se analizaron las respuestas en la población por protocolo; los pacientes que recibieron Equidacent tuvieron una tasa de respuestas de 51,7% frente al 53,4% de los pacientes que recibieron bevacizumab original. La diferencia fue de  $-0,02$  (IC95%  $-0,09$  a  $0,06$ ), que cumplía el criterio especificado de equivalencia ( $\pm 12,21$ ).

Con los datos aportados, se confirma la similitud de Equidacent con Avastin (bevacizumab de referencia) y se considera su aprobación para las indicaciones de Avastin, excepto para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente resistente a platino, debido a restricciones por la patente<sup>35,36</sup>.

## Oyavas

Biosimilar de bevacizumab comercializado por Stada Arzneimittel AG. Los datos no clínicos aportados se consideraron adecuados para acreditar la similitud con bevacizumab original.

Los estudios para su aprobación incluyeron un estudio fase III confirmatorio de eficacia, seguridad e inmunogenicidad en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón metastásico en combinación con carboplatino y paclitaxel y comparado frente a bevacizumab original. El objetivo principal de este estudio fue comparar la tasa de respuestas objetivas, definida como la proporción de pacientes con respuesta completa o parcial mediante criterios RECIST 1.1 evaluadas por un

revisor central independiente en la semana 18. Los objetivos secundarios incluyeron la duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia global, seguridad e inmunogenicidad. El umbral de equivalencia se definía en un intervalo de confianza del 90% (contraste bilateral) para la razón de riesgo de la tasa de respuestas objetivas entre 0,73 y 1,36 en la población por intención de tratar (requerido por la FDA). Se evaluó también la diferencia entre las tasas de respuestas objetivas y se consideró el margen de equivalencia  $\pm 12\%$  que corresponde con un IC95% (requerido por la EMA).

Se incluyeron 627 pacientes. Los perfiles farmacocinéticos de Oyavas y bevacizumab de referencia no fueron diferentes; tampoco se observaron diferencias significativas en inmunogenicidad entre ambos fármacos. La tasa de respuestas objetivas en la población por intención de tratar fue de 40,3% para los pacientes que recibieron Oyavas y 44,6% para los pacientes que recibieron bevacizumab original. La razón de riesgo para la tasa de respuestas objetivas fue de 0,91, IC90% 0,780-1,092, que cumple el criterio de equivalencia definido previamente (0,73-1,36). La diferencia fue de -4,02 (IC95% -11,76 a 3,71), que cumplía el criterio especificado de equivalencia ( $\pm 12\%$ ). Con los datos aportados, se confirma la similitud de Oyavas con Avastin (bevacizumab de referencia) y se considera su aprobación para las indicaciones de Avastin, excepto para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente resistente a platino<sup>34,37</sup>.

## Trastuzumab

La EMA ha evaluado para su aprobación diferentes biosimilares de trastuzumab original (Herceptin).

## Trazimera

Biosimilar de trastuzumab desarrollado por Pfizer. Los análisis realizados de farmacocinética, farmacodinamia y toxicología indican que Trazimera no muestra diferencias significativas con el trastuzumab de referencia. Los estudios para su aprobación incluyeron un estudio fase III confirmatorio de eficacia, seguridad e inmunogenicidad en pacientes con cáncer de mama metastásico, Her-2 positivo. Se incluyeron 707 mujeres con cáncer de mama metastásico, Her-2 positivo. El objetivo principal fue comparar la tasa de respuestas objetivas de Trazimera frente a trastuzumab de referencia, ambos combinados con paclitaxel en la semana 25 evaluada por criterios RECIST 1.1 en la población por intención de tratar.

Objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la seguridad, evaluar otras medidas de control tumoral, evaluar la farmacocinética y evaluar la inmunogenicidad.

Umbral de equivalencia: la similitud se considera confirmada si el intervalo de confianza de la razón de riesgo de la tasa de respuestas objetivas se encuentra entre 0,8-1,25.

La tasa de respuestas fue del 62,5% en las pacientes que recibieron Trazimera, y del 66,5% en las pacientes que recibieron el trastuzumab original. La razón de riesgo para la tasa de respuestas objetivas fue de 0,94, IC95% 0,84-1,049.

La diferencia en tasa de respuestas fue de -4 (IC95% -11 a -3,1). No se demostraron diferencias significativas en los objetivos secundarios (supervivencia libre de progresión, supervivencia global, duración de la respuesta), en la seguridad, ni en la inmunogenicidad entre ambos fármacos.

Se evaluó un segundo estudio comparativo, que incluyó pacientes con cáncer de mama operable Her-2 positivo. Las pacientes se distribuyeron de forma aleatoria a recibir docetaxel y carboplatino en combinación con Trazimera o trastuzumab original como tratamiento neoadyuvante.

El objetivo principal de este trabajo fue realizar una comparación farmacocinética de Trazimera frente al trastuzumab original; el porcentaje de pacientes con una concentración mínima plasmática de trastuzumab en el ciclo 5 > 20 ng/ml era no inferior en el grupo de Trazimera.

El umbral de no inferioridad se consideró en una diferencia del 12,5% en las poblaciones por protocolo. Los objetivos secundarios incluyeron la comparación de respuestas patológicas completas, tasa de respuestas objetivas, análisis de eventos adversos e inmunogenicidad.

El 92,1% de las pacientes que recibieron Trazimera y el 93,3% de las tratadas con trastuzumab original tuvieron una concentración mínima plasmática en el ciclo 5 > 20 ng/ml. La diferencia fue de -0,76 con IC95% -8,02 a 6,49 que satisface la condición de no inferioridad.

No se confirmaron diferencias significativas en los objetivos secundarios.

Se confirma la similitud de Trazimera con Herceptin, se aprueba Trazimera para administración intravenosa en las mismas indicaciones que Herceptin en cáncer de mama metastásico y cáncer de mama precoz Her-2 positivo y cáncer gástrico metastásico Her-2 positivo<sup>38-40</sup>.

## Herzuma

Biosimilar de trastuzumab desarrollado por Celltrion Healthcare.

Los análisis realizados de farmacocinética, farmacodinamia y toxicidad indican que Herzuma no muestra diferencias significativas con el trastuzumab de referencia.

Estudio fase III, doble ciego y distribución aleatoria de pacientes. Incluye 549 mujeres con cáncer de mama operable, Her-2 positivo. El objetivo principal fue comparar la tasa de respuestas completas patológicas en las pacientes que recibieron Herzuma frente al trastuzumab de referencia, ambos combinados con docetaxel-FEC en la población por protocolo.

Objetivos secundarios incluyeron la tasa de respuestas objetivas evaluadas por criterios RECIST 1.1, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, tasa de cirugías conservadoras, evaluación de la seguridad, evaluar la farmacocinética y evaluar la inmunogenicidad.

Umbral de equivalencia: la similitud se considera confirmada si la diferencia en el porcentaje de respuestas completas patológicas en ambos grupos de tratamiento está entre  $\pm 15\%$ .

La tasa de respuestas completas patológicas fue del 46,8% (IC95% 40,4-53,2) en las pacientes que recibieron Herzuma y del 50,4% (IC95% 44,1-56,7) en las pacientes que recibieron el trastuzumab original. La diferencia fue de -0,04, IC95% -0,12 a 0,05 que se encuentra dentro de los márgenes de equivalencia definidos (-0,15 a 0,15).

Se publicaron datos de seguimiento a tres años y no se ha alcanzado la mediana en ninguno de los grupos de tratamiento para las variables de tiempo hasta el evento (supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global).

No se demostraron diferencias significativas en la seguridad; se comunicaron un 8,1% de eventos cardíacos y reducciones en la fracción de eyección de ventrículo izquierdo en las pacientes que recibieron CT-P6 frente al 8,6% de las pacientes que recibieron el trastuzumab original, ni en la inmunogenicidad entre ambos fármacos.

Se confirma la similitud de Herzuma con Herceptin y se aprueba Herzuma para administración intravenosa en las mismas indicaciones que Herceptin en cáncer de mama precoz Her-2 positivo, cáncer de mama metastásico Her-2 positivo y cáncer gástrico metastásico Her-2 positivo<sup>11-14</sup>.

## Kajinti

Biosimilar de trastuzumab desarrollado por Amgen.

Los análisis realizados de farmacocinética, farmacodinamia y toxicología indican que Kajinti no muestra diferencias significativas con el trastuzumab de referencia.

Estudio fase III, doble ciego y distribución aleatoria de pacientes. Incluye 827 mujeres con cáncer de mama operable, Her-2 positivo. El objetivo principal fue comparar la tasa de respuestas completas patológicas en las pacientes que recibieron Kajinti frente al trastuzumab de referencia, ambos combinados con EC-paclitaxel en la población que recibe tratamiento neoadyuvante, es sometida a cirugía y no presenta desviaciones del protocolo del ensayo.

Objetivos secundarios fueron la seguridad, inmunogenicidad, farmacocinética, supervivencia libre de eventos y supervivencia global.

Equivalencia: la similitud se considera confirmada si la diferencia en el porcentaje de respuestas completas patológicas en ambos grupos de tratamiento está entre  $\pm 13\%$ . En caso de confirmarse similitud mediante el análisis de la diferencia se prevé realizar un segundo análisis mediante la comparación de la tasa de riesgo para la respuesta completa patológica cuyo valor debe situarse entre 0,759 y 1,318 (IC90%).

La tasa de respuestas completas patológicas fue del 48% (IC95% 44-53) en las pacientes que recibieron Kajinti y del 41% (IC95% 35-46) en las pacientes que recibieron trastuzumab original.

La diferencia fue de 7,3%, (IC95% 1,2-13,4), que excede el límite superior del margen de equivalencia definido (13%). La razón de riesgo para la respuesta completa patológica fue de 1,18 (IC90% 1,033-1,36), que excede el límite superior del umbral de equivalencia definido.

Se realizó un análisis de sensibilidad basado en la revisión centralizada de las piezas quirúrgicas para evaluar la respuesta completa patológica. Se informaron un 48% de respuestas completas en las pacientes que recibieron Kajinti y 42% en las pacientes que recibieron el trastuzumab original. La diferencia fue de 5,8 (IC95% -0,5 a 12), la razón de riesgo para la respuesta completa patológica fue de 1,142 (IC90% 0,993-1,312); para ambos valores se cumplía que los intervalos de confianza considerados se incluían en el umbral de equivalencia previamente definido.

Se confirmó que no existían diferencias significativas en la seguridad; se comunicó un 2,8% de reducciones en la fracción de eyección de ventrículo izquierdo en las pacientes que recibieron Kajinti frente al 3,3% de las pacientes que recibieron el trastuzumab original y 3,5% de las pacientes que recibieron el trastuzumab original en neoadyuvancia y Kajinti en el período de adyuvancia.

Se confirma la similitud de Kajinti con Herceptin y se aprueba Kajinti para administración intravenosa en las mismas indicaciones que Herceptin en cáncer de mama precoz Her-2 positivo, cáncer de mama metastásico Her-2 positivo y cáncer gástrico metastásico Her-2 positivo<sup>15-17</sup>.

## Ontruzant

Es un biosimilar de trastuzumab desarrollado por Samsung Bioepis.

Los análisis realizados de farmacocinética, farmacodinamia y toxicología indican que Ontruzant no muestra diferencias significativas con el trastuzumab de referencia. Los estudios para su aprobación incluyeron un estudio fase III confirmatorio de eficacia, seguridad e inmunogenicidad en pacientes con cáncer de mama metastásico, Her-2 positivo. Se incluyeron 875 mujeres con cáncer de mama precoz, en un escenario de neoadyuvancia Her-2 positivo. El objetivo principal fue comparar la tasa de respuestas completas patológicas en la mama, en la población por protocolo de Ontruzant frente a trastuzumab de referencia, ambos combinados con docetaxel-FEC.

Objetivos secundarios incluyeron la tasa de respuestas completas patológicas totales, respuestas globales, supervivencia libre de eventos, supervivencia global, evaluar la farmacocinética y evaluar la inmunogenicidad.

Umbral de equivalencia: la similitud se considera confirmada si el intervalo de confianza al 95% de la razón de riesgo de la tasa de respuestas completas patológicas en la mama se encuentra entre 0,785-1,546, o bien que el IC95% de la diferencia sea de  $\pm$  13%.

La tasa de respuestas completas patológicas en la mama fue del 51,7% en las pacientes que recibieron Ontruzant y del 42% en las pacientes que recibieron el trastuzumab original. La razón de riesgo para la tasa de respuestas objetivas fue de 1,259, IC95% 1,085-1,460.

La diferencia en tasa de respuestas fue de 10,7% (IC95% 4,13-17,26). No se demostraron diferencias significativas en los objetivos secundarios (supervivencia libre de progresión, supervivencia global, duración de la respuesta), en la seguridad, ni en la inmunogenicidad entre ambos fármacos.

Se confirma la similitud de Ontruzant con Herceptin, se aprueba Ontruzant para administración intravenosa en las mismas indicaciones que Herceptin en cáncer de mama metastásico, cáncer de mama precoz Her-2 positivo y cáncer gástrico metastásico Her-2 positivo<sup>18-50</sup>.

## Ogivri

Biosimilar de trastuzumab desarrollado por Mylan.

Los análisis realizados de farmacocinética, farmacodinamia y toxicología indican que Ogivri no muestra diferencias significativas con el trastuzumab de referencia. Los estudios para su aprobación incluyeron un estudio fase III que comparaba la eficacia y seguridad en pacientes con cáncer de mama metastásico, Her-2 positivo, de Ogivri frente a trastuzumab de referencia ambos en combinación con taxano. Se incluyeron 500 mujeres con cáncer de mama metastásico Her-2 positivo. El objetivo principal fue comparar la tasa de respuestas objetivas a 24 semanas mediante criterios RECIST 1.1, en la población por intención de tratar.

Objetivos secundarios incluyeron tiempo a la progresión, supervivencia libre de progresión, supervivencia global, eventos adversos e inmunogenicidad en la semana 48.

Umbral de equivalencia: la similitud se considera confirmada si el intervalo de confianza al 90% de la razón de riesgo de la tasa de respuestas objetivas en la mama se encuentra entre 0,81-1,24, o bien que el IC95% de la diferencia sea de  $\pm$  15%.

La tasa de respuestas objetivas fue del 69,6% en las pacientes que recibieron Ogivri y del 64% en las pacientes que recibieron el trastuzumab original. La razón de riesgo para la tasa de respuestas objetivas fue de 1,09, IC90% 0,974-1,211. La diferencia en tasa de respuestas fue de 5,53% (IC95% -3,08 a 14,04).

No se demostraron diferencias significativas en los objetivos secundarios (supervivencia libre de progresión, supervivencia global, duración de la respuesta), en la seguridad, ni en la inmunogenicidad entre ambos fármacos.

Se confirma la similitud de Ogivri con Herceptin, se aprueba Ogivri para administración intravenosa en las mismas indicaciones que Herceptin en cáncer de mama metastásico, cáncer de mama precoz Her-2 positivo y cáncer gástrico metastásico Her-2 positivo<sup>51-53</sup>.

## Zercepac

Biosimilar de trastuzumab desarrollado por Accord Healthcare.

Los análisis realizados de farmacocinética, farmacodinamia y toxicología indican que Zercepac no muestra diferencias significativas con el trastuzumab

de referencia. Los estudios para su aprobación incluyeron un estudio fase III que comparaba la eficacia y seguridad en pacientes con cáncer de mama metastásico, Her-2 positivo, de Zercepac frente al trastuzumab de referencia ambos en combinación con docetaxel. Se incluyeron 649 mujeres con cáncer de mama metastásico Her-2 positivo. El objetivo principal fue comparar la tasa de respuestas a 24 semanas mediante criterios RECIST 1.1, tanto en la población por intención de tratar como en la población por protocolo.

Objetivos secundarios incluyeron tasa de respuestas a 6, 12, 18 y 24 semanas, tasa de control de enfermedad, tasa de beneficio clínico, duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión a 12 meses, supervivencia global a 12, 24 y 36 meses, eventos adversos, farmacocinética e inmunogenicidad.

Umbral de equivalencia: la similitud se considera confirmada si el intervalo de confianza al 95% de la diferencia sea de  $\pm 13,5\%$ .

La tasa de respuestas objetivas fue del 71,3% en las pacientes que recibieron Zercepac y del 71,4% en las pacientes que recibieron el trastuzumab original. La razón de riesgo para la tasa de respuestas objetivas fue de 1,09, IC90% 0,974-1,211. La diferencia en tasa de respuestas fue de -0,1% (IC95% -7 a 6,9).

No se demostraron diferencias significativas en los objetivos secundarios (supervivencia libre de progresión, supervivencia global, duración de la respuesta), en la seguridad, ni en la inmunogenicidad entre ambos fármacos.

Se confirma la similitud de Zercepac con Herceptin, se aprueba Zercepac para administración intravenosa en las mismas indicaciones que Herceptin en cáncer de mama metastásico, cáncer de mama precoz Her-2 positivo y cáncer gástrico metastásico Her-2 positivo<sup>51,55</sup>.

## CONCLUSIONES

- ➔ Los fármacos biológicos son un pilar fundamental del tratamiento del cáncer.
- ➔ Los biosimilares de fármacos biológicos de referencia tienen un extenso cuerpo de evidencia que avala su uso.
- ➔ El uso de biosimilares de epoetina y filgrastim ha puesto de manifiesto eficacia similar a los fármacos originales sin menoscabo de la seguridad.
- ➔ Los biosimilares tienen el potencial para asegurar la sostenibilidad del gasto farmacéutico y extender el uso de fármacos biológicos a un mayor número de pacientes.

# ¿Cómo integrar los biosimilares en la práctica clínica oncológica?

**L**a introducción de cualquier medicamento en la práctica oncológica diaria debe de estar basada en sus datos de eficacia frente al cáncer, garantizando un perfil adecuado de seguridad para los pacientes.

Como acabamos de ver en la revisión efectuada, los biosimilares parecen cumplir ambas premisas y además aportan eficiencia, por lo que parece razonable emplearlos en las mismas indicaciones que sus fármacos de referencia.

Si bien la incorporación de los biosimilares estuvo rodeada inicialmente de cierta reticencia por parte de los oncólogos, esta se ha superado tras varios años de uso en los que se ha demostrado que sus resultados son equiparables a los de las moléculas de origen.

Como guía-resumen, debemos aplicar los mismos principios que utilizamos con cualquier fármaco para integrarlo en nuestra práctica clínica:

- 1.** Disponer de datos de eficacia que demuestren una superioridad frente a otras opciones terapéuticas en ese escenario clínico.
- 2.** Analizar el balance riesgo-beneficio en el paciente concreto en el que lo queremos emplear.
- 3.** Ante una eficacia y toxicidad similar, debemos emplear la opción más eficiente.
- 4.** Con el objetivo de reducir la variabilidad dentro del Servicio, debemos establecer normas consensuadas que apliquen a las diferentes patologías oncológicas: definir parámetros de beneficio, magnitud del beneficio, etc. En este sentido, una opción puede ser la utilización de Guías nacionales o internacionales, como la de ESMO.
- 5.** Aunque estas normas se deben elaborar con un enfoque abierto y multidisciplinar, implicando al Servicio de Oncología y al de Farmacia, se debe empoderar y dar confianza al oncólogo, responsable último frente al paciente.
- 6.** En definitiva, debemos descartar, también con los biosimilares, aquellas situaciones en las que se aporte un dudoso valor:
  - ➔ Escenario eficaz en paciente no elegible.
  - ➔ Alternativa más coste-efectiva.
  - ➔ Intervención esencialmente inefectiva.
  - ➔ Intervención poco segura para el paciente.
  - ➔ Intervención de baja calidad.

# Bibliografía

1. Rak Tkaczuk KH, Allen Jacobs I. Biosimilars in Oncology: From development to clinical practice. *Semin Oncol*. 2014;41 Suppl 3:S3-S12.
2. EMA. Los biosimilares en la UE. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-euinformation-guide-healthcare-professionals\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-euinformation-guide-healthcare-professionals_es.pdf) [acceso 24.10.2021].
3. Peeters M, Planchard D, Pegram M, et al. Biosimilars in an era of rising oncology treatment options. *Future Oncol*. 2021;17:3881-92.
4. Bui LA, Hurst S, Finch GL, et al. Key considerations in the preclinical development of biosimilars. *Drug Discov Today*. 2015;20 Suppl 1:3-15.
5. Compound Summary Aspirin. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2244>
6. Structure Summary Trastuzumab Fab v3. Disponible en: <https://www.rcsb.org/structure/6b9z>
7. Hübel K, Kron F, Lux MP. Biosimilars in Oncology: Effects on economy and therapeutic innovations. *Eur J Cancer*. 2020;139:10-9 .
8. Harvey RD. Science of Biosimilars. *J Oncol Pract*. 2017;13(9\_suppl):17s-23s.
9. Doevendans E, Schellekens H. Immunogenicity of innovative ad biosimilar monoclonal antibodies. *Antibodies (Basel)*. 2019;8(1):21.
10. US Food and Drug administration. Guidance for Industry: Q8 (R2) pharmaceutical development (November 2009). Disponible en: <https://www.fda.gov/media/71535/download>
11. Sullivan PM, DiGrazia LM. Analytic characterization of biosimilars. *Am J Health-Syst Pharm*. 2017;74:568-79.
12. Verrill M, Declerck P, Loibl S, et al. The rise of oncology biosimilars: from process to promise. *Future Oncol*. 2019;15:3255-65.
13. Declerck P, Danesi R, Petersel D, et al. The language of biosimilars: clarification, definitions, and regulatory aspects. *Drugs*. 2017;77(6):671-7.
14. May MB, Taucher KD, Vogel WH. Practical considerations for integrating biosimilars into clinical practice. *J Adv Pract Oncol*. 2021;12:431-8.
15. Bui LA, Taylor C. Developing Clinical Trials for Biosimilars. *Semin Oncol*. 2014;41:S15-S25.
16. Giuliani R, Tabernero J, Cardoso F, et al. Knowledge and use of biosimilars in oncology: a survey by the European Society for Medical Oncology. *ESMO Open*. 2019;4:e000460.
17. Stebbing J, Mainwaring PN, Curigliano G, et al. Understanding the role of comparative clinical studies in the development of Oncology Biosimilars. *J Clin Oncol*. 2020;38:1070-80.
18. Alvarez DF, Wolbink G, Cronenberger, et al. Interchangeability of biosimilars: what level of clinical evidence is needed to support the interchangeability designation in the United States? *Biodrugs*. 2020;34:723-32.
19. Tabernero J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society of Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open*. 2016;1:e000142.

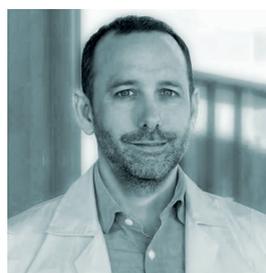
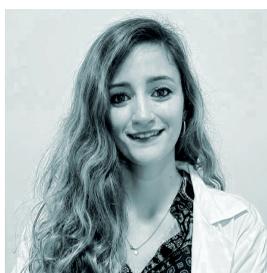
20. Bennett CL, Nagai S, Bennett AC, et al. The first 2 years of biosimilar epoetin for cancer and chemotherapy-induced anemia in the US.: A review from the Southern Network on Adverse Reactions. *Oncologist*. 2021;26:e1418-e1426.
21. Chen X, Agiro A, Barron J, et al. Early adoption of biosimilar growth factors in supportive cancer care. *JAMA Oncol*. 2018;4:1779-81.
22. Bennett CH, Chen B, Hermanson T, et al. Regulatory and clinical considerations for biosimilar oncology drugs. *Lancet Oncol*. 2014;15:e594-605.
23. Gascon P, Krendyukov A, Mathieson N, et al. Extrapolation in Practice: Lessons from 10 years with biosimilar filgrastim. *Biodrugs*. 2019;33:635-45.
24. Bennett CL, Schoen MW, Hoque S, et al. Improving Oncology biosimilar launches in the EU, the USA, and Japan: an updated policy review from the southern network on adverse reactions. *Lancet Oncol*. 2020;21:e575-88.
25. European Medicines Agency. Biosimilar-Bevacizumab. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/search\\_api\\_aggregation\\_ema\\_medicine\\_types/fiel-d\\_ema\\_med\\_biosimilar?search\\_api\\_views\\_fulltext=bevacizumab](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/search_api_aggregation_ema_medicine_types/fiel-d_ema_med_biosimilar?search_api_views_fulltext=bevacizumab) [acceso 29/10/2021].
26. European Medicines Agency. Assessment Report Abevmy. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abevmy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abevmy-epar-public-assessment-report_en.pdf) [acceso 29.10.2021].
27. European Medicines Agency. Assessment Report Zirabev. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zirabev-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zirabev-epar-public-assessment-report_en.pdf) [acceso 29.10.2021].
28. Reinmuth N, Bryl M, Bondarenko I, et al. PF-06439535 (a Bevacizumab biosimilar) compared with reference bevacizumab (Avastin), both plus paclitaxel and carboplatin, as first-line treatment for advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: a randomized, double-blind study. *Biodrugs*. 2019;33:555-70.
29. European Medicines Agency. Assessment Report Aybintio. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aybintio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aybintio-epar-public-assessment-report_en.pdf) [acceso 29.10.2021].
30. Reck M, Luft A, Bondarenko I, et al. A phase III, randomized, double-blind, multi center study to compare the efficacy, safety, pharmacokinetics, and immunogenicity between SB8 (proposed bevacizumab biosimilar) an reference bevacizumab in patients with metastatic or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020;146:12-8.
31. European Medicines Agency. Assessment Report Mvasi. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onbevzi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onbevzi-epar-public-assessment-report_en.pdf) [acceso 29.10.2021].
32. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 215 compared with bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (MAPLE): A randomized, double-blind, phase III Study. *Clin Cancer Res*. 2019;25:2088-95.
33. European Medicines Agency. Assessment Report Alymsys. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alymsys-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alymsys-epar-public-assessment-report_en.pdf) [acceso 29.10.2021].
34. Trukhin D, Poddubskaya E, Andric Z, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of MB02 (bevacizumab biosimilar) versus reference bevacizumab in advanced

non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase III study (STELLA). *BioDrugs*. 2021;35:429-44.

35. European Medicines Agency. Assessment Report Equidacent. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/equidacent-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/equidacent-epar-public-assessment-report_en.pdf) [acceso 29.10.2021].
36. Syrigos K, Abert I, Andric Z, et al. Efficacy and Safety of Bevacizumab Biosimilar FKB238 Versus Originator Bevacizumab: Results from AVANA, a Phase III trial in Patients with Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (non-sq-NSCLC). *BioDrugs*. 2021;35:417-28.
37. European Medicines Agency. Assessment Report Oyavas. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oyavas-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oyavas-epar-public-assessment-report_en.pdf) [acceso 29.10.2021].
38. European Medicines Agency. Assessment Report. Trazimera. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trazimera-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trazimera-epar-public-assessment-report_en.pdf) [acceso 29.10.2021].
39. Chen X, Li C, Ewesuedo R, Yin D. Population pharmacokinetics of PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab (Herceptin) in patients with Her-2 positive metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84:83-92.
40. Pegram MD, Bondarenko I, Costa Zorzetto MM, et al. PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) plus paclitaxel compared with reference trastuzumab plus paclitaxel for Her-2 positive metastatic breast cancer: a randomised, double-blind study. *Br J Cancer*. 2019;120:172-82.
41. European Medicines Agency. Assessment Report. Herzuma. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/herzuma-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/herzuma-epar-public-assessment-report_en.pdf) [acceso 29.10.2021].
42. Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, et al. CT-P6 compared with reference trastuzumab for Her-2 positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:917-28.
43. Esteva FJ, Baranau YV, Baryash V, et al. Efficacy and safety of CT-P6 versus reference trastuzumab in Her-2 positive early breast cancer: updated results of a randomised phase 3 trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84:839-47.
44. Stebbing J, Baranau YV, Baryash V, et al. Long-term efficacy and safety of CT-P6 versus trastuzumab in patients with Her-2 positive early breast cancer: final results from a randomized phase III trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;188:631-40.
45. European Medicines Agency. Assessment Report. Kajinti. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kajinti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kajinti-epar-public-assessment-report_en.pdf) [acceso 29.10.2021].
46. Von Minckwitz G, Colleoni M, Kolberg HC, et al. Efficacy and safety of ABP980 compared with reference trastuzumab in women with Her-2 positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:987-98.
47. Kolberg HC, Colleoni M, Demetriou GS, et al. Cardiac Safety of Trastuzumab Biosimilar ABP 980 in Women with Her-2 Positive Early Breast Cancer in the Randomized, double-blind, active-controlled LILAC Study. *Drug Safety*. 2020;43:233-42.

48. European Medicines Agency. Assessment Report. Ontruzant. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ontruzant-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ontruzant-epar-public-assessment-report_en.pdf) [acceso 29.10.2021].
49. Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, et al. Phase III, Randomized, Double-Blind Study comparing the efficacy, safety, and immunogenicity of SB3 (Trastuzumab biosimilar) and reference Trastuzumab in patients treated with neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:968-74.
50. Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, et al. A phase III study comparing SB3 (a proposed trastuzumab biosimilar) and trastuzumab reference product in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant treatment: final safety, immunogenicity and survival results. *Eur J Cancer*. 2018;93:19-27.
51. European Medicines Agency. Assessment Report. Ogivri. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ogivri-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ogivri-epar-public-assessment-report_en.pdf) [acceso 29.10.2021].
52. Rugo HS, Barve A, Waller CF, et al. Effect of a proposed trastuzumab biosimilar compared with trastuzumab on overall response rate in patients with ERBB2 (HER2)-positive metastatic breast cancer. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:37-47.
53. Rugo HS, Pennella EJ, Gopalakrishnan U, et al. Final overall survival analysis of the phase 3 HERITAGE study demonstrates equivalence of trastuzumab-dkst to trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;188:369-77.
54. European Medicines Agency. Assessment Report. Ogivri. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ogivri-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ogivri-epar-public-assessment-report_en.pdf) [acceso 29.10.2021].
55. Xu B, Zhang Q, Sun T, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of HLX02 compared with reference trastuzumab in patients with recurrent or metastatic her2-positive breast cancer: a randomized phase III equivalence trial. *BioDrugs*. 2021;35:337-50.

# Biosimilares *en Real World Data*



Dra. Cristina Montesdeoca Godoy,  
Dra. Esther Pérez Calabuig  
y Dr. Delvys Rodríguez-Abreu

Servicio de Oncología Médica,  
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

# Introducción

**L**os fármacos biológicos son aquellos medicamentos que contienen uno o más principios activos producidos o derivados de una fuente biológica, es decir, obtenidos a partir de organismos vivos. Las sustancias activas de los medicamentos biológicos son más grandes y complejas que los no biológicos, y solo organismos vivos son capaces de reproducir tal complejidad<sup>1</sup>.

Un fármaco biosimilar es aquel que contiene una versión de una sustancia activa ya autorizada como medicamento biológico original. Si bien la aprobación de un producto biológico se basa principalmente en estudios clínicos que demuestren eficacia y seguridad, la aprobación del biosimilar se centra principalmente en estudios analíticos que demuestren una alta similitud molecular y niveles igualmente bajos de impurezas con respecto al biológico original o producto de referencia (PR)<sup>2</sup>.

Un biosimilar puede ser aprobado para las mismas indicaciones que el PR sin haber sido probado directamente en todas las poblaciones indicadas (referidas como extrapolación), siempre que el biosimilar sea equivalente al original biológico en al menos una indicación<sup>2</sup>.

Debido al ahorro que suponen tanto en investigación como en ensayos clínicos y en producción, los biosimilares pueden ofrecerse a precios inferiores que los PR, permitiendo que un mayor número de pacientes tengan acceso a dichos tratamientos<sup>2</sup>.

Sin embargo, y dado que no son necesarios estudios que demuestren eficacia al cambiar del PR al biosimilar, existe cierta preocupación por parte de los médicos y de los pacientes acerca de la seguridad, la eficacia (especialmente en poblaciones extrapoladas), la inmunogenicidad y los efectos de intercambiar el PR por el nuevo biosimilar<sup>3</sup>.

Desde la aprobación del primer biosimilar en 2006, la experiencia en Europa acerca de los biosimilares no ha revelado ningún problema de seguridad más allá de los que ya habían sido anticipados a partir de los productos biológicos originales o productos de referencia (PR).

Para mayor seguridad, se han desarrollado también estudios postcomercialización, los llamados estudios “en vida real” para examinar los esquemas de tratamiento y los intercambios (cambio del PR al biosimilar), así como la efectividad clínica (especialmente en aquellas indicaciones en las que no se han realizado estudios clínicos como parte del proceso de aprobación del biosimilar)<sup>4</sup>.

El término “evidencia en vida real” es referido a aquella información que se deriva de múltiples fuentes de información más allá de los ensayos clínicos tradicionales, incluidos los registros electrónicos de salud, historias clínicas, registros de farmacovigilancia o aplicaciones electrónicas de salud<sup>5</sup>.

La clave de su importancia reside en el potencial para complementar el conocimiento obtenido en los ensayos clínicos, cuyas limitaciones dificultan la generalización de los hallazgos a poblaciones de pacientes más grandes e inclusivas que reflejen el uso real en la práctica clínica diaria<sup>6</sup>.

La evidencia en vida real puede obtenerse a través de un amplio espectro de investigaciones, desde estudios observacionales a estudios que incorporan intervenciones planificadas, con o sin aleatorización. Cuando utilizamos dicho término, la principal característica que distingue estos estudios de los ensayos clínicos consiste en el origen del que se obtienen los datos (en la atención clínica y en el entorno domiciliario o comunitario, en contraposición a entornos académicos o de investigación con pacientes muy seleccionados)<sup>5</sup>.

A lo largo de este capítulo trataremos de presentar los estudios en vida real acerca de los biosimilares aprobados actualmente en Oncología.

## Datos de vida real en el uso de biosimilares de trastuzumab

**E**l cáncer de mama se trata de una enfermedad heterogénea con múltiples subtipos. Aproximadamente un 25% poseen sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), lo que se traduce en un fenotipo más agresivo y de peor pronóstico<sup>7</sup>. El desarrollo de trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que se une al dominio extracelular de HER2, supuso una revolución en el tratamiento de esta enfermedad. Fue aprobado por la FDA en septiembre de 1998 para pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de HER2. Posteriormente tuvo aprobación como terapia adyuvante en cáncer de mama HER2 positivo en noviembre de 2006 y para carcinoma gástrico HER2 positivo en octubre de 2010<sup>8</sup>. Debido a este cambio en el paradigma terapéutico, múltiples compañías se embarcaron en el desarrollo de biosimilares incluso antes de que expirase su patente en 2014<sup>9</sup>.

Existen actualmente 5 fármacos biosimilares de trastuzumab aprobados por la FDA para cáncer de mama y cáncer gástrico HER2 positivo: trastuzumab-dkst (Ogivri) en diciembre de 2017, trastuzumab-pkrb (Herzuma) en diciembre de 2018, trastuzumab-dttb (Ontruzant) en enero de 2019, trastuzumab-qyyp (Trazimera) en marzo de 2019 y trastuzumab-anns (Kanjinti) en junio de 2019 (**Tabla 1**)<sup>10</sup>.

Más allá de los estudios que llevaron a la aprobación de los biosimilares mencionados anteriormente, encontramos estudios con evidencia de vida real en el uso de los mismos. Estos estudios son un importante complemento dado

BIOSIMILAR	FECHA DE APROBACIÓN	PRODUCTO DE REFERENCIA
Kanjinti (trastuzumab-anns)	Junio 2019	Herceptin (trastuzumab)
Trazimera (trastuzumab-qyyp)	Marzo 2019	Herceptin (trastuzumab)
Ontruzant (trastuzumab-dttb)	Enero 2019	Herceptin (trastuzumab)
Herzuma (trastuzumab-pkrb)	Diciembre 2018	Herceptin (trastuzumab)
Ogivri (trastuzumab-dkst)	Diciembre 2017	Herceptin (trastuzumab)

**Tabla 1.** Biosimilares de trastuzumab aprobados por la FDA

que ayudan a obtener datos de efectividad y seguridad a largo plazo en un perfil poblacional de pacientes más amplio.

Uno de los biosimilares que han demostrado beneficio en la práctica clínica real es Herzuma (CT-P6). En junio de 2021, Bae *et al.* presentaron un estudio retrospectivo que comparaba la eficacia y seguridad de CT-P6 o trastuzumab en combinación con quimioterapia y pertuzumab en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo estadios II-III en neoadyuvancia y en el tratamiento sistémico en pacientes EIV.

En este estudio se identificaron pacientes que habían recibido tratamiento neoadyuvante entre abril de 2015 y octubre de 2019, así como pacientes con estadio IV o recurrencias, que hubiesen recibido tratamiento paliativo entre mayo de 2014 y diciembre de 2019. Pacientes seleccionadas fueron aquellas mujeres mayores de 19 años con confirmación histológica de carcinoma de mama HER2 positivo.

Se identificó un total de 254 pacientes HER2 positivas con enfermedad localizada o localmente avanzada que habían recibido tratamiento neoadyuvante con CT-P6 o trastuzumab combinado con pertuzumab, carboplatino y docetaxel, además de 103 pacientes con enfermedad metastásica no tratadas previamente que recibieron en primera línea tratamiento con CT-P6 o trastuzumab asociado a pertuzumab y docetaxel<sup>11</sup> (Figura 1).

Los objetivos primarios del estudio incluían tanto respuesta patológica completa en carcinoma de mama localizado y localmente avanzado como supervivencia libre de progresión en aquellas pacientes con estadio avanzado. Como objetivos secundarios se establecieron la tasa objetiva de respuesta, mediana de supervivencia global y la tasa de control de la enfermedad.

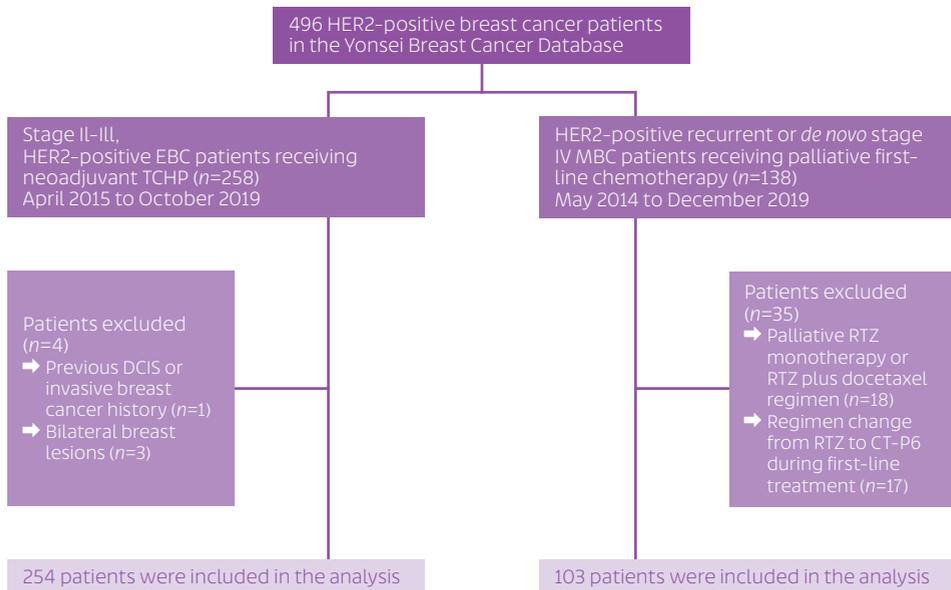


Figura 1. Criterios de selección de pacientes. Extraído de Bae *et al.*<sup>11</sup>

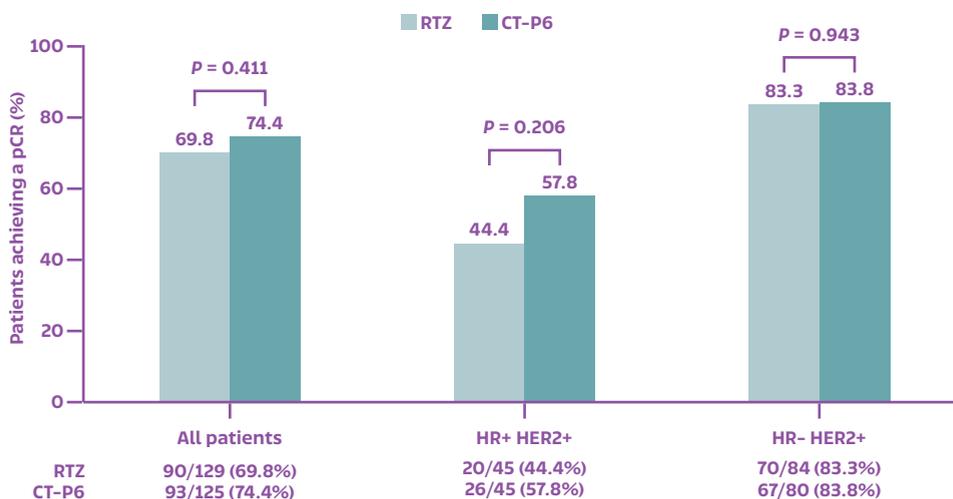
En cuanto a la población presente en ambos grupos, en este estudio presentaron características similares. Cabe destacar que en las pacientes con enfermedad localizada hubo un mayor porcentaje de pacientes con un  $ki67 > 14\%$  en el grupo que recibió tratamiento con CT-P6 (CT-P6: 87,5% [84/125]; RTZ: 70,5% [55/129];  $p = 0,005$ ).

En las pacientes con enfermedad localizada no se encontraron diferencias entre ambos grupos respecto al porcentaje de respuestas completas patológicas alcanzadas (CT-P6 *versus* 69,8% (90/129) con RTZ ( $p = 0,411$ ). Tampoco se encontraron diferencias tras estadificar en base a la expresión de receptores hormonales, como se muestra en la **figura 2**.

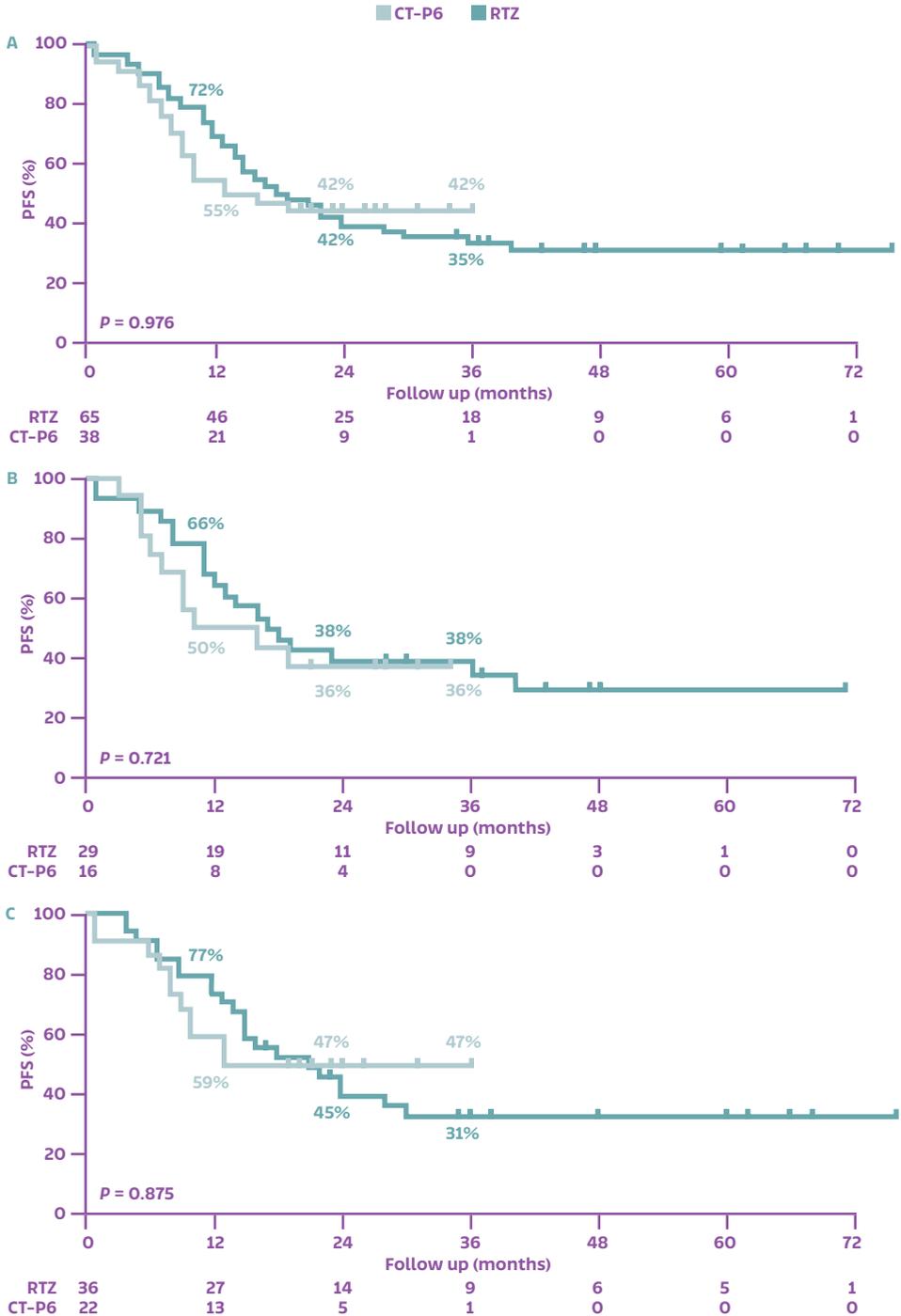
Con respecto a las pacientes con enfermedad metastásica tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de supervivencia libre de progresión CT-P6 vs. RTZ: 13,0 vs. 18,0 meses [IC95% 0,0-26,6 vs. 11,3-24,7];  $p = 0,976$ ), datos que se vieron reflejados también tras la estadificación en función del perfil hormonal de la enfermedad. (receptores hormonales positivos: CT-P6 vs. RTZ 10,0 vs. 17,0 meses [IC95% 0,0-23,7 vs. 10,0-24,0],  $p = 0,721$ ; receptores hormonales negativos: 13,0 vs. 21,0 meses [IC95% NA vs. 12,9-29,1],  $p = 0,875$ ).

Tampoco hubo diferencias en cuanto a supervivencia global, no siendo alcanzada la mediana de supervivencia en ambos grupos y sin diferencias tampoco en la tasa objetiva de respuesta ni tasa de control de la enfermedad (ORR: CT-P6 vs. RTZ 78,9% vs. 83,1%,  $p = 0,602$ ; DCR: 94,7% vs. 93,8%,  $p > 0,999$ ) (**Figura 3**).

Otro estudio realizado en pacientes con enfermedad localizada que recibieron tratamiento neoadyuvante fue desarrollado por Berg *et al.* y el Danish Breast Cancer Group (DBCG) en 2020, para evaluar los datos de vida real respecto al uso de SB3 (ontruzant). SB3 se trata de uno de los biosimilares, aprobados por la EMA en 2017 en base a ensayos clínicos aleatorizados en los que evaluaron datos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad en comparación con Herceptin<sup>12</sup>.



**Figura 2.** Porcentaje de respuestas patológicas completas en todas las pacientes (columna 1), y estratificada en función de receptores hormonales (columnas 2 y 3). Extraído de Bae *et al.*<sup>11</sup>



**Figura 3.** A: PFS en todas las pacientes. B: PFS en pacientes con RH positivos. C: PFS en pacientes con RH negativos. Extraído de Bae *et al.*<sup>11</sup>

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes mayores a 18 años que habían iniciado tratamiento con SB3 + pertuzumab + quimioterapia neoadyuvante para carcinoma de mama HER2 positivo unilateral entre septiembre de 2018 y octubre de 2019. Cabe destacar que en este estudio no hubo criterios de exclusión.

Como objetivo para describir la eficacia en vida real se definió la tasa de respuestas completas patológicas tras la cirugía y número de pacientes que pudieron recibir tratamiento quirúrgico conservador.

Durante el tiempo del estudio un total de 215 pacientes recibieron tratamiento con doble bloqueo antiHER2 incluyendo SB3, asociado a quimioterapia con doxorubicina + ciclofosfamida y paclitaxel.

De las 215 pacientes, 115 (56%) obtuvieron respuestas completas patológicas, un 20% de ellas obtuvo una respuesta superior al 90%, y tan solo un 6% de las pacientes tuvo una respuesta patológica inferior al 30%. Cabe destacar que la tasa de respuestas completas patológicas en este estudio de vida real fue superior a la obtenida en el estudio fase III de SB3 original. No obstante, estos datos han de ser tratados con cautela dado que el estudio original se combinó la terapia con SB3 con docetaxel, seguido de 5FU, epirrubicina y ciclofosfamida, por lo que no se hizo doble bloqueo con pertuzumab.

## Datos de vida real en el uso de biosimilares de rituximab

**E**l rituximab se trata del primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA (en noviembre de 1997) para el uso de enfermedades neoplásicas. Fue inicialmente indicado para el linfoma de células B, linfoma de bajo grado o linfoma folicular refractario. Desde entonces ha recibido aprobación para otras indicaciones tales como leucemia linfocítica crónica o linfoma B difuso de células grandes (LBDCG)<sup>13</sup>.

La patente del rituximab expiró en 2016 en Estados Unidos y en 2013 en Europa, lo que llevó al desarrollo y comercialización de varios biosimilares y su posterior aprobación por la FDA<sup>14,15</sup>, recogidos en la **tabla 2**.

Respecto a los datos de vida real respecto al uso de rituximab, en los últimos años se han desarrollado algunos estudios que evalúan su uso tanto en leucemia

BIOSIMILAR	FECHA DE APROBACIÓN	PRODUCTO DE REFERENCIA
Riabni (rituximab-arrx)	Diciembre 2020	Rituxan (rituximab)
Ruxience (rituximab-pvvr)	Julio 2019	Rituxan (rituximab)
Truxima (rituximab-abbs)	Noviembre 2018	Rituxan (rituximab)

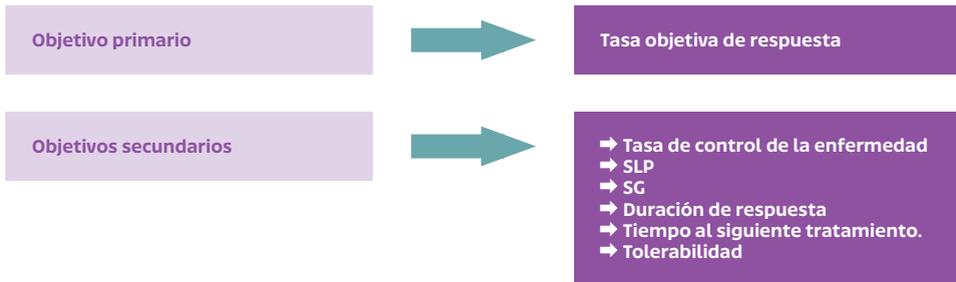
**Tabla 2.** Biosimilares de rituximab aprobados por la FDA

linfocítica crónica (LLC) como en linfomas no Hodgkin (LNH), incluyendo fundamentalmente el linfoma folicular y el linfoma B difuso.

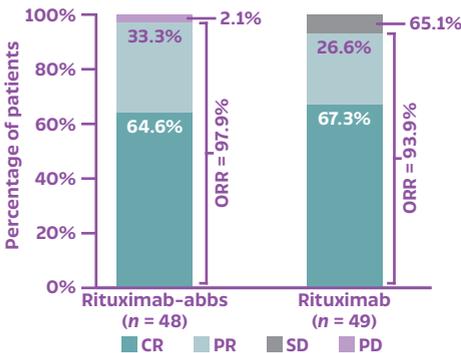
En 2021, McBride *et al.* desarrollaron un estudio retrospectivo no comparativo en el que se dividieron 4 cohortes basadas en el diagnóstico (LLC o LNH) y el tratamiento recibido (rituximab-abbs o rituximab)<sup>16</sup>. Los objetivos del estudio se detallan en la **figura 4**.

En total fueron elegidos en este estudio 201 pacientes con características clínicas similares en las cohortes. La duración de seguimiento fue en torno a 20 meses. En cuanto a los tratamientos recibidos, los pacientes recibieron inicialmente rituximab-abbs o rituximab como parte de una terapia combinada tanto con esquema CHOP en los pacientes con LNH, como con fludarabina y ciclofosfamida en los pacientes diagnosticados de LLC.

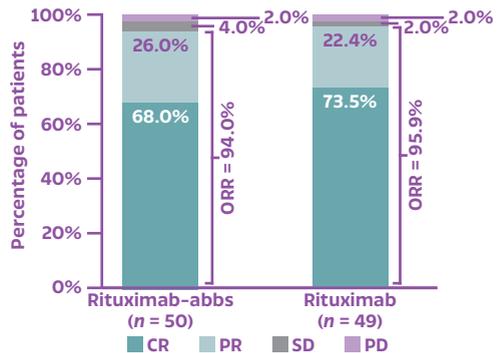
En la **figura 5** se muestran los resultados obtenidos en cuanto a las tasas de respuesta en aquellos pacientes con diagnóstico de LLC(A). La tasa objetiva de respuesta alcanzó valores similares en ambos grupos, discretamente superior en el grupo de rituximab-abbs, con un caso de progresión de la enfermedad durante el tratamiento.



**Figura 4.** Objetivos del estudio. Adaptado de McBride *et al.*<sup>16</sup>



**Figura 5.** Tasas de respuesta en pacientes con LLC. Extraído de McBride *et al.*<sup>16</sup>.



**Figura 6.** Tasa objetiva de respuesta en pacientes con LNH. Extraído de McBride *et al.*<sup>16</sup>.

En la **figura 6** se muestran los datos de tasa objetiva de respuesta en aquellos pacientes con LNH en tratamiento con ambos fármacos, y tampoco se encuentran diferencias entre las mismas. La tasa objetiva de respuesta fue muy alta en los dos fármacos en las dos indicaciones (94-98%).

En cuanto a datos de tolerabilidad, el porcentaje de efectos adversos grado 3 fue muy similar en las 4 cohortes. Por otra parte, en este estudio tampoco se encontraron diferencias entre la mediana de supervivencia global y ni en supervivencia libre de progresión.

Otro estudio publicado en abril de 2020 por Lee *et al.*<sup>17</sup> también analizó los datos de vida real en el uso de un biosimilar CT-P10 (Truxima) en el tratamiento en primera línea de linfoma difuso de células B combinado con esquema CHOP, en comparación con el rituximab original.

El rituximab cambió la historia natural del linfoma B difuso de células grandes<sup>18</sup>: en combinación con quimioterapia, aumenta la tasa de supervivencia global y con un intervalo libre de progresión de 3 años en el 59-79% de los pacientes<sup>19</sup>. No obstante, el coste del rituximab ha llegado a limitar su uso, suponiendo un problema especialmente en regiones con nivel económico intermedio-bajo<sup>20</sup>. El CT-P10 fue el primer biosimilar de rituximab aprobado en base a resultados de estudios fase 3 en linfoma folicular, siendo aprobado posteriormente por la FDA para el tratamiento del LBDCG en 2018.

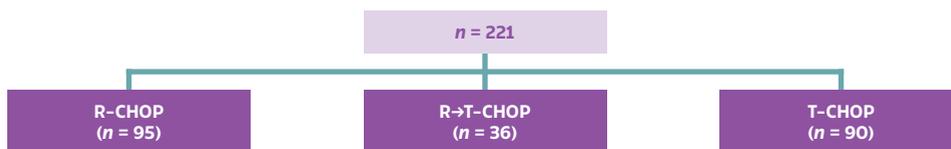
Dada la heterogeneidad que existe entre los pacientes con diagnóstico de LBDCG, la obtención de datos de vida real es necesaria, especialmente dado el curso más agresivo de la enfermedad respecto a otros tipos de linfomas y a sus diferencias moleculares.

En este estudio<sup>17</sup> se hizo una revisión retrospectiva de aquellos pacientes con confirmación histológica diagnóstica de LBDCG tratados entre diciembre de 2016 y agosto de 2018. Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento con esquema CHOP asociado a rituximab o Truxima. Para maximizar la homogeneidad de los grupos se acordaron criterios de exclusión (**Tabla 3**).

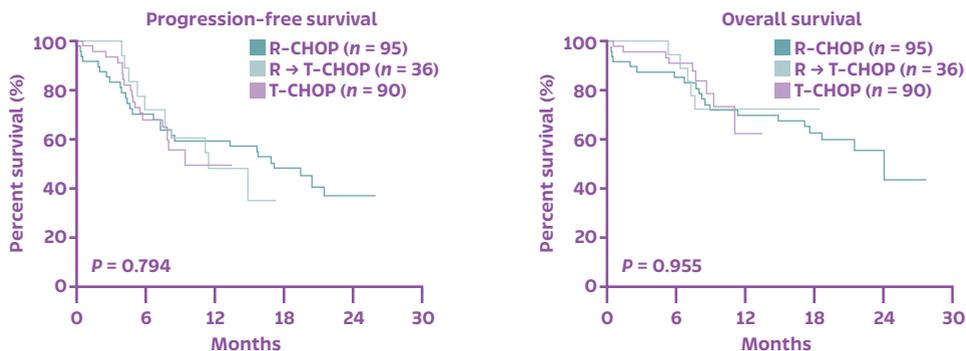
Un total de 221 pacientes fueron incluidos finalmente en el análisis, de los cuales 95 recibieron tratamiento con RCHOP, 36 pacientes recibieron tratamiento con RCHOP, realizando *switching* a TCHOP durante el tratamiento y 90 pacientes recibieron desde el primer ciclo tratamiento con TCHOP, como se muestra en la **figura 7**.

Diagnóstico de linfoma primario mediastínico
Infiltración del sistema nervioso central al diagnóstico
Pacientes con síndromes linfoproliferativos secundarios a trasplante
LBDCG intravascular
Granulomatosis linfocítica pulmonar
VIH asociado
Pacientes no subsidiarios de esquema RCHOP debido a comorbilidades

**Tabla 3.** Criterios de exclusión



**Figura 7.** Esquema de tratamiento asociado a rituximab o Truxima en pacientes con confirmación histológica diagnóstica de LBDCG tratados entre diciembre de 2016 y agosto de 2018. Extraído de Lee *et al.*<sup>17</sup>.



**Figura 8.** Curvas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en el tratamiento asociado a rituximab o Truxima en pacientes con confirmación histológica diagnóstica de LBDCG tratados entre diciembre de 2016 y agosto de 2018. Extraído de Lee *et al.*<sup>17</sup>.

	R-CHOP (n = 95)	R → T-CHOP (n = 36)	T-CHOP (n = 90)	p-value
Completion of planned cycles	85 (89.5)	34 (94.4)	83 (92.2)	0.622
<b>Number of cycles received</b>				
1	6 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.2)	
2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	
3	2 (2.1)	1 (2.8)	0 (0.0)	
4	4 (4.2)	1 (2.8)	2 (2.2)	
5	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (4.4)	
6	82 (86.3)	33 (91.7)	65 (72.2)	
7	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (12.2)	
8	0 (0.0)	1 (2.8)	5 (5.6)	
Overall response (CR + PR)	87 (91.6)	34 (94.4)	87 (96.7)	0.403
<b>Best response</b>				
CR	80 (84.2)	28 (77.8)	78 (86.7)	0.467
PR	7 (7.4)	6 (16.7)	9 (10.0)	0.283
Progressive disease	2 (2.1)	1 (2.8)	1 (1.1)	0.815
Not available	6 (6.3)	1 (2.8)	2 (2.2)	0.439

**Tabla 4.** Tasas de respuesta en el tratamiento asociado a rituximab o Truxima en pacientes con confirmación histológica diagnóstica de LBDCG tratados entre diciembre de 2016 y agosto de 2018. Extraído de Lee *et al.*<sup>17</sup>.

En este estudio no hubo diferencias en cuanto a la tasa de respuesta, y tampoco en cuanto a supervivencia libre de progresión ni supervivencia global. En la **figura 8** se muestran las curvas de SLP y SG, viendo cómo en ambos casos no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tres grupos (tampoco en el grupo que realiza *switching* durante el análisis).

En cuanto a las tasas de respuesta, en todos los grupos se alcanzaron tasas superiores al 90%, con un porcentaje de respuestas completas en torno al 80%, discretamente inferior en el grupo de R→T-CHOP, pero sin diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 4**).

## Datos de vida real en el uso de biosimilares de bevacizumab

**E**l bevacizumab (Avastin) es un anticuerpo monoclonal terapéutico con propiedades antiangiogénicas al bloquear el (factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

En la actualidad está ampliamente utilizado para el tratamiento de numerosos tumores avanzados, recurrentes y metastásicos. Inicialmente aprobado por la FDA para el cáncer de colon avanzado, ha obtenido indicaciones adicionales en glioblastoma, pulmón (indicación no aprobada por la EMA), mama, cérvix, ovario, trompas de Falopio, peritoneal y cáncer de células renales<sup>21</sup>.

La patente de bevacizumab expiró en EE.UU. en julio de 2019, y expiró en la UE en junio de 2020, lo que ha conducido al desarrollo de sus biosimilares por parte de numerosas compañías farmacéuticas.

Hay 2 biosimilares aprobados en EE.UU.: bevacizumab-awwb (Mvasi) en 2017 y bevacizumab-bvzr (Zirabev) en 2019<sup>22,23</sup>. La EMA tiene 7 biosimilares aprobados: Mvasi (2018), Zirabev (2019), Aybintio (2020) y Abevmy, Alymsys, Onbevzi y Oyavas (2021)<sup>24,26</sup>.

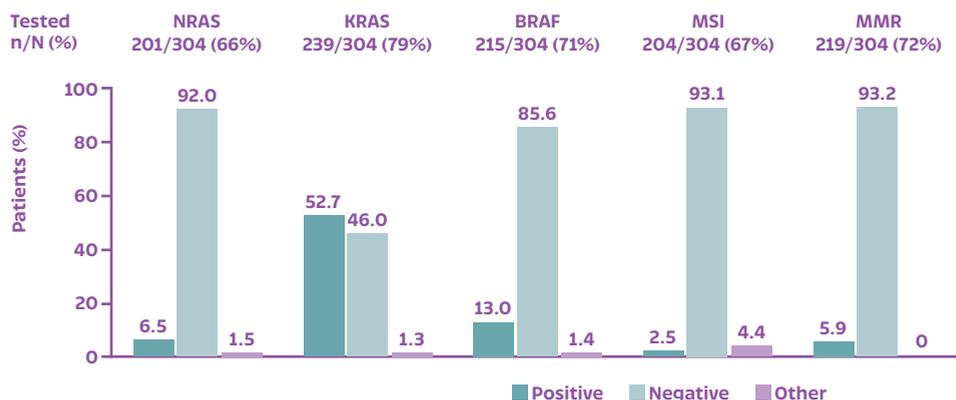
La similitud entre el biosimilar bevacizumab-awwb y el producto de referencia (bevacizumab) se ha demostrado gracias a rigurosas evaluaciones analíticas, preclínicas y clínicas<sup>27</sup>.

Además, el estudio clínico comparativo MAPLE confirma la similitud clínica, no objetivándose diferencias en efectividad y seguridad entre el biosimilar y el producto de referencia, combinado con 4-6 ciclos de carboplatino y paclitaxel en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado<sup>28</sup>.

El segundo biosimilar aprobado por la FDA, el bevacizumab-bvzr (también conocido como PF-06439535), ha demostrado igualmente su biosimilitud con el producto de referencia en las diferentes evaluaciones. Además, el estudio en fase 3 llevado a cabo por Reinmuth *et al.*, demostró que no había diferencias en términos de efectividad en pacientes que recibieron el biosimilar en comparación con el producto de referencia, combinado con 4-6 ciclos de carboplatino y paclitaxel<sup>29</sup>.

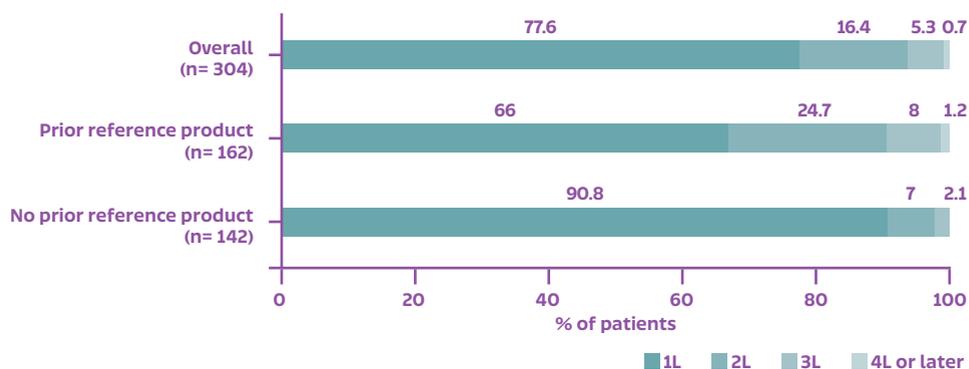
Además de los estudios que condujeron a la aprobación de los dos biosimilares descritos, se han llevado a cabo estudios con evidencia de vida real que, como hemos mencionado previamente, nos permiten obtener datos de efectividad y seguridad a largo plazo en un mayor perfil poblacional.

Se ha demostrado que el bevacizumab mejora la supervivencia general en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) metastásico en primera y segunda línea de tratamiento en combinación con quimioterapia<sup>30-32</sup>. Aunque los biosimilares tienen el potencial de generar ahorro de costes de tratamiento, la falta de datos de utilización en indicaciones extrapoladas llevó a realizar un estudio de vida



**Figura 9.** Biomarcadores en pacientes con CRC tratados con bevacizumab-awwb. Extraído de Rhodes *et al.*<sup>32</sup>

BRAF: B-rapidly accelerated fibrosarcoma; KRAS: Kirsten rat sarcoma; mCRC: Metastatic colorrectal cáncer; MMR: Mismatch repair; MSI: Microsatellite instability; NRAS: Neuroblastoma rat sarcoma.



**Figura 10.** Línea de tratamiento de bevacizumab-awwb en todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico y en función de haber recibido previamente el producto de referencia. Extraído de Rhodes *et al.*<sup>32</sup>

1L: primera línea; 2L: segunda línea; 3L: tercera línea; 4L: cuarta línea.

real publicado en mayo de 2021 por Rhodes *et al.*<sup>33</sup>, en el que se evalúa el uso de bevacizumab-awwb en el tratamiento para el CCR metastásico.

Se trata de un estudio observacional retrospectivo con la finalidad de describir las características de los pacientes y los patrones de tratamiento de los pacientes adultos de EE.UU. que recibieron bevacizumab para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Los pacientes incluidos en el análisis tenían que ser mayores de 18 años en el momento del diagnóstico, con un diagnóstico confirmado de CCR metastásico, con presentación inicial posterior al 1 de enero de 2018 y que iniciasen tratamiento con bevacizumab-awwb en cualquier línea terapéutica entre el 19 de julio de 2019 y el 30 de abril de 2020. Se excluyeron aquellos pacientes con un ECOG  $\geq 3$  en el momento del diagnóstico.

Se evaluaron los patrones de uso de bevacizumab-awwb, incluido el historial de tratamiento previo con bevacizumab (producto de referencia), las líneas de terapia sistémica, el tiempo de diagnóstico de CCRm hasta el inicio de bevacizumab-awwb y el tiempo desde la última infusión del producto de referencia hasta el inicio de bevacizumab-awwb. Se realizó un análisis descriptivo de los datos.

Un total de 304 pacientes se incluyeron en el estudio. En el momento del diagnóstico inicial del CCR, un 62% de los pacientes tenía una enfermedad en estadio IV. Un 95% de los pacientes tenía un diagnóstico de adenocarcinoma, y más del 70% de los pacientes al inicio del tratamiento con bevacizumab-awwb tenía un ECOG de 0-1. Aproximadamente entre el 65 y el 80% de los pacientes tenía datos de biomarcadores documentados para su análisis (**Figura 9**).

Con respecto a los patrones de tratamiento que se observaron, un 47% inició bevacizumab-awwb sin haber recibido previamente el producto de referencia y un 53% sí había recibido el producto de referencia y cambió a bevacizumab-awwb. El 78% de los pacientes recibió bevacizumab-awwb como primera línea, y la proporción fue mayor (91%) en los que nunca antes habían recibido el producto de referencia (**Figura 10**).

Entre los pacientes experimentados con el producto de referencia, el 83% se cambió a bevacizumab-awwb en la misma línea sin progresión de la enfermedad, incluido el 66% que se cambió en 1L y el 17% en segunda o tercera línea (**Figura 11A**).

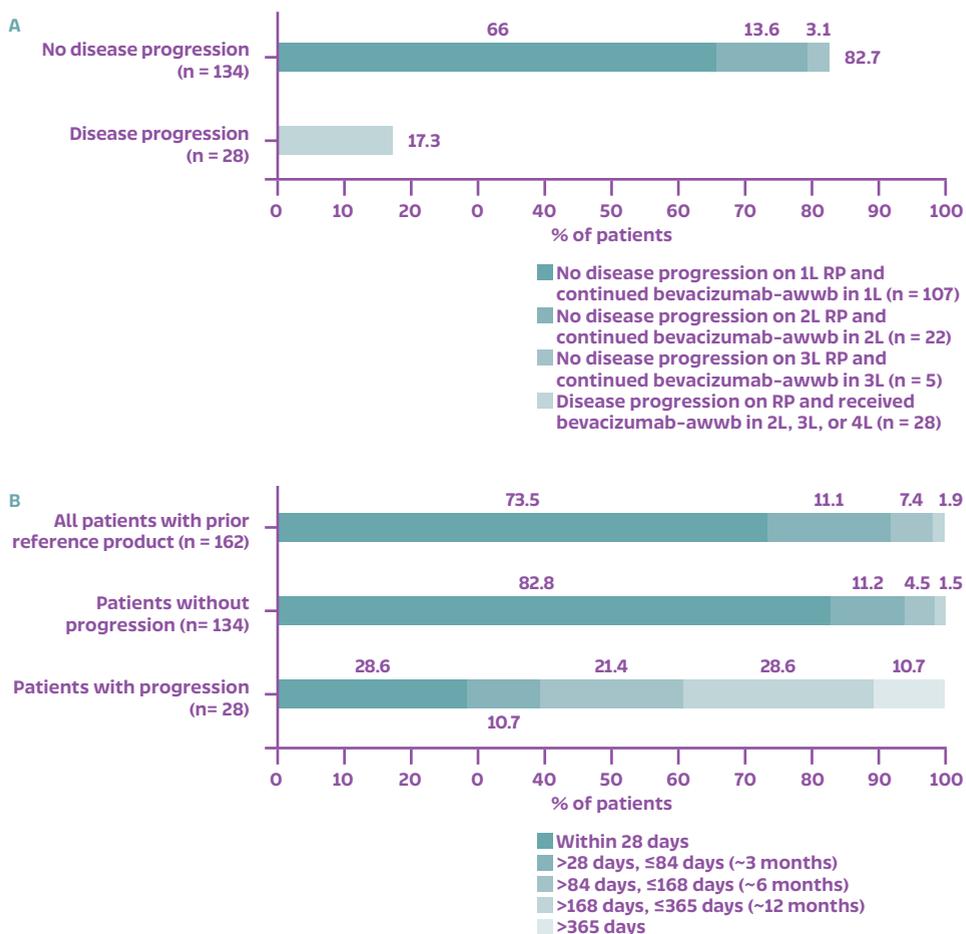
Un 74% de los pacientes que había recibido el producto de referencia cambió a bevacizumab-awwb dentro de los 28 días posteriores a la última infusión del producto de referencia, y la proporción fue mayor (del 82,8%) entre aquellos que cambiaron en ausencia de progresión de enfermedad (**Figura 11B**).

Podemos concluir que en EE.UU. se utilizó bevacizumab-awwb para tratar el CCRm tanto en pacientes nuevos (principalmente en primera línea), como en pacientes ya tratados previamente con el producto de referencia sin una línea de tratamiento intermedia. Las características demográficas y clínicas fueron comparables entre ambos grupos de pacientes.

Este estudio permite evaluar un año de experiencia en vida real posterior a la comercialización del bevacizumab-awwb en pacientes con CCRm (una indicación aprobada en base a la extrapolación de datos para la cual no se realizó estudio clínico comparativo). Se han obtenido datos oportunos que sugieren la aceptación

temprana de este biosimilar de bevacizumab en EE.UU. para el tratamiento de pacientes con CCR metastásico (tanto en aquellos pacientes que habían recibido previamente el producto de referencia como en aquellos que no). Todavía se están recopilando datos de seguridad y eficacia en este estudio.

Como conclusión podemos decir que a día de hoy tenemos datos suficientes tanto de ensayos clínicos como de la vida real para considerar los biosimilares eficaces y seguros en el tratamiento de pacientes con neoplasias malignas según sus diferentes indicaciones.



**Figura 11.** Transición del producto de referencia a bevacizumab-awwb en pacientes con uso previo del producto de referencia (n = 162). Extraído de Rhodes *et al.*<sup>32</sup>.

(A) Estado de la enfermedad entre la última dosis del producto de referencia y el inicio de bevacizumab-awwb; (B) tiempo desde la finalización del producto de referencia al inicio de bevacizumab-awwb.

# Bibliografía

1. European Medicines Agency. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). EMA/837805/2011, updated 27 september 2012.
2. Isaacs J, Gonçalves J, Strohal R, et al. The biosimilar approval process: how different is it? Considerations in Medicine. 2017;1(1):3.
3. Blandizzi C, Galeazzi M, Valesini G. Transitioning from first-to second-generation biosimilars: An appraisal of regulatory and post-marketing challenges. Pharmacol Res. 2018;128:306-14.
4. European Commission. What you need to know about biosimilar medicinal products: a consensus information document 2013. Disponible en: <http://ec.europa.eu.DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/en/renditions/native>. (Acceso 23 de marzo, 2017).
5. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? N Engl J Med. 2016;375(23):2293-7.
6. Booth CM, Tannock IF. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. Br J Cancer. 2014;110:551-5.
7. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/Neu Proto-Onco-gene in Human Breast and Ovarian Cancer. Science. 1989;244(4905):707-12.
8. Herceptin® (trastuzumab). Prescribing information. Genentech; 2018. Disponible en: [https://www.gene.com/download/pdf/herceptin\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/herceptin_prescribing.pdf) (Acceso 18 de julio, 2020).
9. United States Food and Drug Administration. Biosimilar product information. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-product-information> (Acceso 1 de abril 2020).
10. Rugo HS, Linton KM, Cervi P, et al. A clinician's guide to biosimilars in oncology. Cancer Treat Rev. 2016;46:73-9.
11. Bae SJ, Kim JH, Ahn SG, et al. Real-World Clinical Outcomes of Biosimilar Trastuzumab (CT-P6) in HER2-Positive Early-Stage and Metastatic Breast Cancer. Frontiers Oncol. 2021;4:11.
12. Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, et al. Phase III, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety, and immunogenicity of SB3 (trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab in patients treated with neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer. J Clin Oncol. 2018;36:968e74.
13. Rituxan® (rituximab). Prescribing information. Genentech; 2020. Disponible en: [https://www.gene.com/download/pdf/rituxan\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/rituxan_prescribing.pdf) (Acceso 18 de julio, 2020).
14. United States Food and Drug Administration. FDA approves first biosimilar for treatment of adult patients with non-Hodgkin's lymphoma. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-biosimilar-treatment-adult-patients-non-hodgkins-lymphoma> (Acceso 18 de julio, 2020).

15. United States Food Drug Administration. Drug approval package: Ruxience. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfdadocs/nda/2019/7611030-orig1s000TOC.cf> (Acceso 18 de julio, 2020).
16. McBride A, Daniel S, Driessen MT, et al. Assessment of rituximab-abbs, a biosimilar, and rituximab outcomes in patients with CLL or NHL: A real-world UK study. *Leuk Res.* 2021;111:106671
17. Lee K, Ha JY, Jung AR, et al. The clinical outcomes of rituximab biosimilar CT-P10 (Truxima®) with CHOP as first-line treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma: real-world experience. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(7):1575-83.
18. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90.
19. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOPlike chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):379-91.
20. Baer li WH, Maini A, Jacobs I. Barriers to the access and use of rituximab in patients with non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: a physician survey. *Pharmaceuticals (Basel).* 2014;7(5):530-44.
21. Avastin (bevacizumab). Prescribing information. Genentech; 2020 (Acceso 18 de julio, 2020).
22. United States Food Drug Administration. FDA approves first biosimilar for the treatment of cancer. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-first-biosimilar-cancer-treatment> (Acceso 18 de julio, 2020).
23. United States Food Drug Administration. Drug approval package: Zirabev. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/761099Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761099Orig1s000TOC.cfm) (Acceso 18 de julio, 2020).
24. CISION. European Commission approves Amgen and Allergan's MVASI® (biosimilar bevacizumab) for the treatment of certain types of cancer. Disponible en: <https://www.prnewswire.com/news-releases/european-commission-approves-amgen-and-allergans-mvasi-biosimilar-bevacizumab-for-the-treatment-of-certain-types-of-cancer-300584896.html> (Acceso 18 de julio, 2020).
25. Pfizer. Pfizer receives European approval for ZIRAVEV™ (bevacizumab), a biosimilar to Avastin. Disponible en: [https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer\\_receives\\_european\\_approval\\_for\\_zirabev\\_bevacizumab\\_a\\_biosimilar\\_to\\_avastin](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_receives_european_approval_for_zirabev_bevacizumab_a_biosimilar_to_avastin) (Acceso 18 de julio, 2020).
26. 2BioSim, Asociación Española de Biosimilares. Medicamentos biosimilares autorizados por la Comisión Europea. Disponible en: <https://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-aprobados-por-la-comision-europea/>
27. Thomas M, Thatcher N, Goldschmidt J, et al. Totality of evidence in the development of ABP 215, an approved bevacizumab biosimilar. *Immunotherapy.* 2019;11(15):1337-51.
28. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 215 compared with bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (MAPLE): a randomized, double-blind, Phase III study. *Clin Cancer Res.* 2019;25(7):2088-95.

29. Reinmuth N, Bryl M, Bondarenko I, et al. PF-06439535 (a bevacizumab biosimilar) compared with reference bevacizumab (Avastin®), both plus paclitaxel and carboplatin, as first-line treatment for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind study. *BioDrugs*. 2019;33:555-70.
30. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised Phase III trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):29-37.
31. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1539-44.
32. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.
33. Rhodes W, DeClue RW, Accortt NA, et al. Real-world use of bevacizumab-awwb, a bevacizumab biosimilar, in US patients with metastatic colorectal cancer. *Future Oncol*. 2021;17(36):5119-27.



# El rol específico de los biosimilares en Oncología



Dr. Emilio Esteban González

Servicio de Oncología Médica,  
Hospital Universitario Central de Asturias

# Introducción

Los avances en el conocimiento molecular tumoral y la tecnología actual han permitido desarrollar **agentes biológicos** en el tratamiento oncológico cada vez más específico, mejorando así de forma significativa las perspectivas terapéuticas desde una menor toxicidad, pasando por una mejor calidad de vida y consiguiendo una progresiva mejoría en las posibilidades de curación y supervivencia. Sin embargo, el precio elevado de los medicamentos biológicos ha sido una barrera en el acceso a un tratamiento óptimo para las personas que padecen esta patología. Los **medicamentos biosimilares** se introdujeron en el campo oncológico en el año 2006 como terapia de soporte de la toxicidad hematológica ocasionada por agentes citotóxicos antitumorales.

Se ha dado un salto cualitativo a partir del año 2017 con su incorporación en la estrategia de la medicina de precisión y dirigidos contra dianas moleculares, llegando a suponer hasta el 60% de los disponibles en la práctica clínica actual. En este contexto, debe ser destacado el hecho de que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) haya sido pionera en la regulación del uso de biosimilares, con años de antelación respecto a la *Food and Drug Administration* de EE.UU. (FDA). La introducción en el arsenal terapéutico de biosimilares con coste sustancialmente reducido ha permitido aliviar la carga presupuestaria sobre el gasto sanitario y facilitar un mejor y mayor acceso a tratamientos eficaces contra el cáncer. Los agentes biosimilares oncológicos ofrecen una eficacia y seguridad comparables a los biológicos de referencia según los datos de calidad estructural bioquímica y la evidencia clínica existente por ensayo clínico, así como en el mundo real. Pese a ello, recientes encuestas ofrecen datos preocupantes, como el hecho de que solo el 26% de los oncólogos puede definir un biosimilar y un 21% de los que lo prescribe está familiarizado con su concepto, lo que sugiere una situación de desconfianza y desconocimiento<sup>1</sup>. El trabajo que se presenta a continuación tiene como objetivo revisar los conceptos, incertidumbres y cambios acontecidos en el manejo del tratamiento oncológico con la introducción de los biosimilares.

## Concepto de agente biológico

La Unión Europea (UE) cuenta con una avanzada regulación sobre el uso de medicamentos con experiencia en la evaluación y autorización normalizada de agentes biológicos y biosimilares. En ese conocimiento, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) define como **“biosimilar a un medicamento biológico muy similar a otro ya comercializado en la UE, denominado medicamento de referencia biológico, siempre derivado de un organismo vivo”**. Entre otros, un agente biológico incluye a los **anticuerpos monoclonales**, de especial importancia en el campo terapéutico oncológico<sup>2,3</sup>.

Por su parte, la FDA describe a un biosimilar como un producto que es muy similar y no tiene significado clínico diferencial en términos de seguridad, pureza y potencia con referencia a otro existente aprobado por la FDA<sup>4</sup>. Todas las administraciones coinciden en definir a los biosimilares como agentes que tienen secuencias de aminoácidos idénticas a un medicamento de referencia, pero difieren en su estructura tridimensional, en sitios de glicosilación, perfiles de isoformas y agregación de proteínas<sup>5</sup>. Algunas diferencias menores en componentes clínicamente inactivos pueden ser permitidas, siempre que no afecten a la seguridad del medicamento. Cualquiera de esas diferencias entre el producto original de referencia y el biosimilar nunca tiene influencia en el mecanismo de acción, dado que no se realizan o incorporan en la región Fab o Fc del anticuerpo<sup>6</sup>.

Por todo lo descrito, un biosimilar es muy similar en cuanto a estructura, seguridad, eficacia e inmunogenicidad, pero no es idéntico al biológico de referencia, a diferencia de un **“genérico o pequeña molécula”**, que se fabrica mediante síntesis química y es una copia exacta del fármaco de referencia. Otra diferencia radica en que un “genérico” no requiere estudios adicionales, dado que no derivan de un organismo vivo y la responsabilidad de prescripción recae en exclusiva en el médico, debiendo tener en cuenta el nombre oficial original no comercial o denominación común internacional (DCI) también conocida como INN (nombre internacional no propietario). Por el contrario, para la aprobación de un biosimilar hacen falta estudios de farmacodinamia y farmacocinética, así como la confirmación de los mismos mecanismos de acción y concentración como el fármaco de referencia. La posología y vía de administración deben ser las mismas, contando con la autorización para todas o algunas de las indicaciones aprobadas para el biológico de referencia.

La equivalencia de un biosimilar con su referente biológico debe establecerse mediante un exhaustivo “ejercicio de comparabilidad” (del inglés, *comparability exercise*). El objetivo de ese ejercicio es demostrar que las leves diferencias físico-químicas existentes entre ambos productos no inciden significativamente en el perfil beneficio/riesgo, lo cual permite sustentar que el principio activo de ambos medicamentos es en esencia el mismo. Una vez acreditada la equivalencia y autorizado, el biosimilar es **un medicamento biológico más**. Es más, la variabilidad físicoquímica sin trascendencia terapéutica es inherente a productos de naturaleza biológica, e identificable en ocasiones entre lotes de determinados medicamentos biológicos originales sometidos a cambios en el proceso productivo.

Se debe tener en cuenta que existen otros modelos de biosimilares que difieren del concepto original. Así, el **“biológico no comparable”** es un agente que no está dentro de los requerimientos de similitud con el original por no cumplir las medidas estrictas de control de la EMA, la FDA o la Organización Mundial de la Salud (OMS). Un **biobetter** es un medicamento considerado como superior al biológico original por una evolución del producto, con mayor estabilidad y otros indicadores de mejor desarrollo. En consecuencia, son versiones mejoradas del agente de referencia y por ello los biosimilares también pueden aportar **innovación**. Algunas de las moléculas recientes incorporan nuevos excipientes, nuevas formulaciones o nuevos dispositivos de administración que, en determinados casos, pueden ofrecer ciertas ventajas respecto al biológico de referencia.

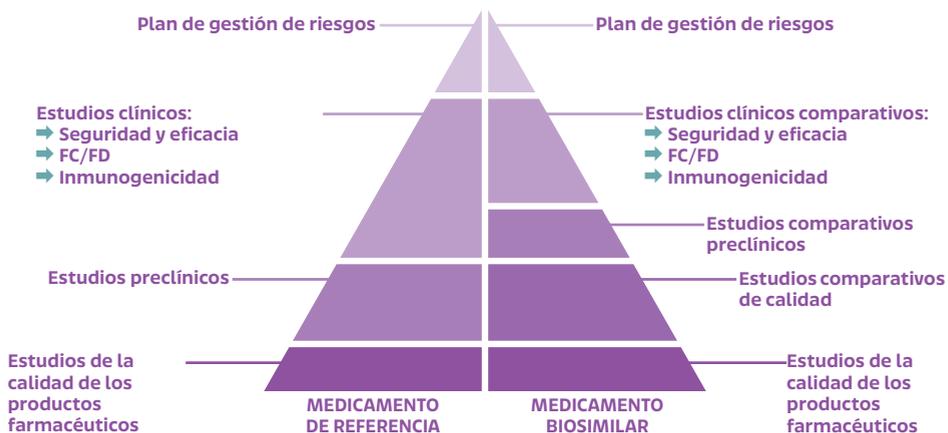
# Regulación para el uso de biosimilares

La OMS, ha dado unas recomendaciones para demostrar la biosimilitud o equivalencia entre un biológico y sus respectivos biosimilares mediante estudios de comparación y caracterización química, estabilidad, impurezas y actividad biológica<sup>7</sup>. Por su parte, tanto la EMA como la FDA recomiendan y aplican estrictas medidas para asegurar bioequivalencia, farmacocinética, farmacodinamia, eficacia, seguridad e inmunogenicidad entre el biosimilar y biológico de referencia<sup>7,8</sup>.

La estrategia europea de comparabilidad con el biológico de referencia se ha demostrado muy robusta. Consta de tres pasos progresivos:

1. Caracterización estructural fisicoquímica-biológica.
2. Caracterización funcional *in vitro*.
3. Estudios clínicos de eficacia y seguridad (**Figura 1**).

Una vez obtenida la aprobación, el etiquetado de un producto biosimilar debe dar la máxima información de su bioequivalencia dirigida tanto al prescriptor como a la persona que lo va a recibir. Debe incluir información de la ruta seguida para su bioequivalencia, incluyendo los estudios llevados a cabo con el producto, en qué grupo de población fue utilizado y los objetivos primarios aplicados para demostrar la eficacia del biosimilar, nivel de aprobación por las agencias reguladoras y detalles de farmacovigilancia en el caso de anticuerpos monoclonales utilizados en oncología. Debe además hacer referencia al nombre de la marca comercial inicial. Por todo ello, la etiqueta o el resumen de las características del producto (RCP) debe reflejar claramente la información relativa al producto que contiene y hacer referencia a



**Figura 1.** Pasos de comparabilidad entre biosimilares y biológico. Reproducido desde la Guía informativa actualizada 2/10/2019 de Biosimilares de la EMA para profesionales sanitarios<sup>3</sup>.

las secciones correspondientes del Informe público europeo de evaluación (EPAR). Como un biosimilar no es un clon idéntico del biológico originador, los datos relacionados con la extrapolación, intercambiabilidad, cambio y sustitución automática, inmunogenicidad y trazabilidad también deben detallarse adecuadamente.

## Extrapolación

La extrapolación de indicaciones para un biosimilar consiste en la aprobación regulatoria del fármaco biosimilar para el tratamiento de enfermedades que no han sido específicamente estudiadas durante el desarrollo clínico del mismo. Dicha aprobación es posible solo si se ha demostrado **biosimilaridad** y si el mecanismo de acción es el mismo entre las distintas indicaciones a extrapolar. El concepto de extrapolación de indicaciones está ampliamente reconocido a nivel mundial por las principales agencias regulatorias, como son la OMS, EMA y FDA mediante un procedimiento empleado de forma habitual para la mayoría de los tratamientos<sup>9</sup>.

## Intercambiabilidad, cambio y sustitución automática

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 un cambio (*switch*) o sustitución. La diferencia entre ambos es que el **cambio (switch)** lo realiza el propio médico prescriptor, mientras que la **sustitución** la podría realizar directamente el farmacéutico sin consultar con el prescriptor. En la evaluación que realiza la EMA previa a la autorización de un biosimilar **no se incluyen** recomendaciones sobre su intercambio o sustitución, ya que es competencia nacional de los Estados miembros de la 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 la farmacia<sup>10</sup>. Por todo lo anteriormente mencionado, la intercambiabilidad automática, a diferencia de lo que ocurre con los genéricos, debe evitarse en el campo de biosimilares. En España, por ley la intercambiabilidad, solo debe ser permitido si se cumplen todos los siguientes requisitos:

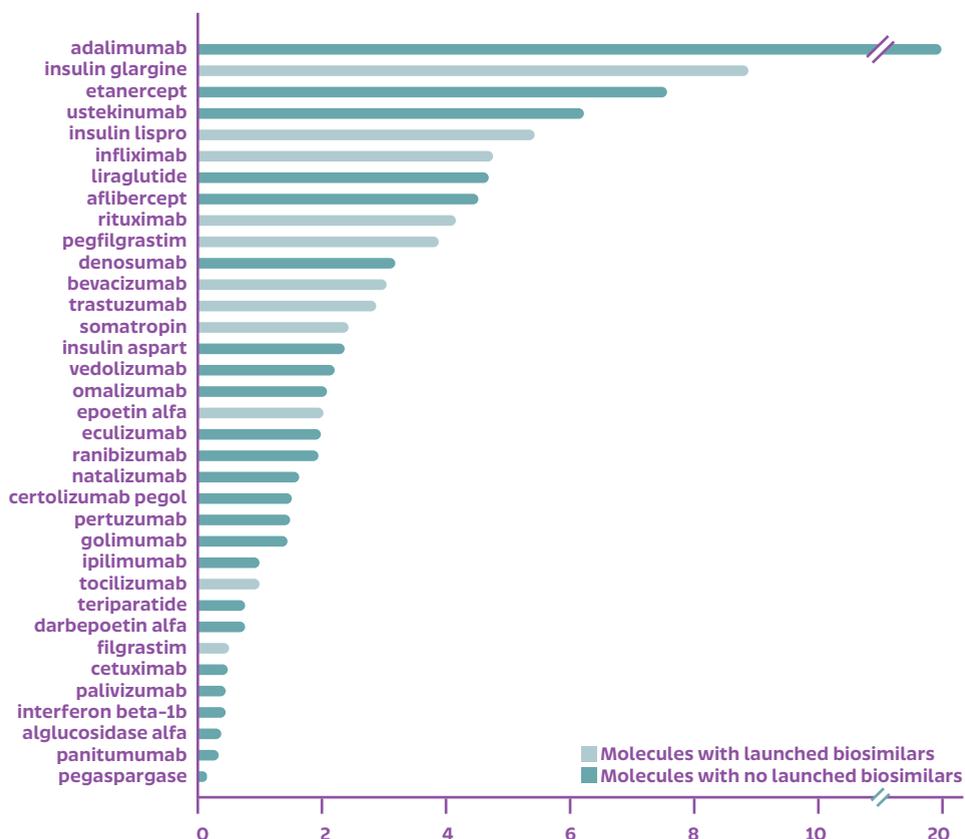
- ➔ El médico está bien informado sobre los productos y está conforme.
- ➔ El paciente es informado por el médico.
- ➔ Asegurar una monitorización de cerca de los cambios y seguimiento de cualquier evento adverso o trazabilidad.

Teniendo en cuenta el hecho de que la intercambiabilidad no es competencia de las agencias reguladoras, un dato de tranquilidad deriva de que los estudios publicados evaluando la intercambiabilidad, no hayan descrito diferencias significativas en seguridad y eficacia entre los biológicos de referencia y sus biosimilares.

Entre esos estudios destaca un metanálisis basado en 90 estudios incluyendo a 14.000 pacientes sometidos a un cambio de un biológico de referencia a un biosimilar. En ese trabajo no se registraron diferencias significativas en seguridad, eficacia e inmunogenicidad<sup>11</sup>.

## Trazabilidad

Este concepto se basa en la importancia de identificar los medicamentos biológicos por el nombre comercial y el número de lote, un requisito importante para controlar la seguridad de todos los medicamentos biológicos durante el uso clínico y en todos los niveles en la cadena de suministro. Esto comprende el período desde el lanzamiento del producto por parte del fabricante y su recorrido por toda la cadena de distribución hasta que el medicamento se administra al paciente. Tal como se exige en la legislación de la UE, todos los medicamentos tendrán un nombre arbitrario (nombre comercial o marca) junto con el nombre del principio activo (es decir, la denominación común internacional, o DCI, que



**Figura 2.** Gasto sanitario por agentes biológicos en EE.UU. Figura reproducida desde Oncology Biosimilars: 2020 Update TOP. 2020;13(4). Biosimilars Meg Barbor, MPH.

es asignada por la OMS. De este modo se garantiza que, en consonancia con los requisitos exigidos por la UE en materia de notificación en caso de reacción adversa al medicamento, sea posible identificar correctamente el medicamento si surge algún problema relacionado con la seguridad específica del producto<sup>12</sup>.

## Biosimilares en oncología

**D**esde el año 2018 al 2019, los gastos en farmacia por medicación oncológica aumentaron entre un 15% y un 22%. En concreto, el aumento del coste acumulado fue del 29% para bevacizumab, el 78% para trastuzumab y el 85% para rituximab (**Figura 2**)<sup>13</sup>.

Actualmente, la cartera de oncología tiene más de 700 medicamentos en ensayos clínicos, y se anticipa que habrá un crecimiento del 105% hasta 2024<sup>14</sup>. Por tanto, y como concepto, la incorporación de biosimilares es una oportunidad para reducir el gasto farmacéutico, ampliando el acceso terapéutico innovador y con beneficio para el mayor número posible de pacientes oncológicos.

En este año 2021 se cumple el decimoquinto aniversario de la aprobación del primer biosimilar en Europa. En abril de 2006 se autorizaba el primer biosimilar y en 2013 la EMA aprobaba los dos primeros biosimilares de anticuerpos monoclonales para el agente biológico infliximab. En febrero de 2017 la EMA emitió la primera recomendación de autorización de comercialización de un biosimilar para un anticuerpo monoclonal indicado en el tratamiento de tumores sólidos hematológicos (biosimilar de rituximab) y en noviembre de 2017 para el primer biosimilar de trastuzumab en el tratamiento de determinados tumores sólidos no hematológicos. Con fecha de mayo de 2021, un total de 39 fármacos biosimilares han obtenido autorización por parte de la EMA para su comercialización, incluyendo biosimilares de anticuerpos monoclonales con aplicación oncológica como filgrastim, pegfilgrastim, rituximab, trastuzumab o bevacizumab<sup>15</sup>. Por su parte, la FDA ha autorizado hasta ahora 17 biosimilares con indicación oncológica incluyendo dos biosimilares de bevacizumab y tres de rituximab<sup>16</sup>.

Centrando el tema del rol de biosimilares con implicación terapéutica en tumores sólidos no hematológicos, desde el primer biosimilar de trastuzumab aprobado en Europa en el año 2018, un total de seis nuevos agentes han sido aprobados con diferentes metodologías y objetivos primarios evaluadores de bioequivalencia, a saber: ABP 980 (Kanjinti<sup>®</sup>, Amgen), CT-P6 (Herzuma<sup>®</sup>, Celltrion), SB (Ontruzant<sup>®</sup>, Samsung Bioepis), MYL-1401 (Ogivri<sup>®</sup>, Mylan), PF-05280014 (Trainer<sup>®</sup>, Pfizer), HLX02 (Zercepac<sup>®</sup>, Shanghai Henlius Biotech)<sup>17,18</sup> (**Tabla 1**). mismo estilo que otras citas de tablas Todos ellos cuentan con la indicación general para el tratamiento de cáncer de mama y gástrico con determinación HER2 positiva.

De igual forma, se han aprobado hasta mayo del 2021 nueve biosimilares de bevacizumab, a saber: ABP 215 (Mvasi<sup>®</sup>, Amgen), PF-06439535 (Zirabev<sup>®</sup>, Pfizer),

SB8 (Aybintio® y Onbevzi®, Samsung Bioepis), FKB238 (Equidacent®, Centus Biotherapeutics Europe Ltd), MB02 (Alymsys® y Oyavas®, STADA) y MYL-14020 (Abevmey® y Lextemy®, Mylan) con diferentes metodologías y objetivos primarios evaluadores de bioequivalencia<sup>18,19</sup> (Tabla 2). Todos tienen la indicación para el tratamiento de cáncer de mama, colon, ovario-trompa de Falopio, cuello uterino, cáncer de pulmón no microcítico y renal a excepción de Alymsys®, Aquidacent® y Zirabev®, que no cuentan con la indicación de trompas de Falopio, Aquidacent® tampoco para cuello uterino y Zirabev® tampoco para cáncer de ovario ni peritoneal. Se calcula que el cambio a biosimilares representa y representará un importante ahorro en el gasto sanitario facilitando con ello la accesibilidad a estos agentes. En el caso del biosimilar trastuzumab se estima un ahorro de 0,91 a 2,3 billones de euros en 5 años permitiendo con ello que hasta 7.000 pacientes nuevos se beneficien de dicho tratamiento<sup>20</sup>. En el caso de bevacizumab se calcula un ahorro en torno a 14 millones de dólares en tres años en base a un estudio realizado en una población representativa en más de la mitad de los casos con pacientes con cáncer colorrectal<sup>21</sup>.

Por todo ello, los biosimilares suponen un aporte adicional en la **sostenibilidad** del sistema sanitario tanto público como privado. Se calcula que en

BIOSIMILAR (MANUFACTURER)	PATIENT NUMBER	STUDY INDICATION	PRIMARY END POINT	EQUIVALENCE MARGIN		RESULT		
				RISK DIFFERENCE	RISK RATIO	PRIMARY END POINT (BS VS RP) %	RISK DIFFERENCE	RISK RATIO
ABP-980 (Amgen)	725	Early	Total pCR	(-13%, 13%)	(0.759, 1.318)	48 vs 41	7.3 (90% CI: 1.2-13.4)	1.188 (90% CI: 1.033-1.366)
CT-P6 (Celltrion)	549	Early	Total pCR	(-15%, 15%)	(0.74, 1.35)	46.8 vs 50.4	-0.04 (95% CI: -0.12 to 0.05)	0.93 (95% CI: 0.78-1.11)
SB3 (Samsung Bioepis)	875	Early	Breast pCR	(-13%, 13%)	(0.785, 1.546)	51.7 vs 42.0	10.7 (95% CI: 4.13-17.26)	1.259 (95% CI: 1.085-1.460)
MYL1410 (Mylan)	500	Metastatic	ORR (24 weeks)	(-15%, 15%)	(0.81, 1.24)	69.6 vs 64.0	5.53% (95% CI: -3.08 to 14.04)	1.09 (90% CI: 0.974-1.211)
PF-05280014 (Pfizer)	707	Metastatic	ORR (25 weeks)	N/A	(0.8, 1.25)	62.5 vs 66.5	-0.76 (95% CI: -8.02 to 6.49)	0.94 (95% CI: 0.842-1.049)
HLX02 (Shanghai Henlius Biotech)	649	Metastatic	ORR (24 weeks)	(-13.5%, 13.5%)	N/A	71.0 vs 71.4	-0.4 (95% CI: -7.4 to 6.6)	N/A

**Tabla 1.** Biosimilares de trastuzumab aprobados por la EMA. Reproducida desde Peeters *et al.*<sup>18</sup> BS: Biosimilar; N/A: Not applicable; ORR: Objective response rate; pCR: Pathological complete response; RP: Reference product.

España los biosimilares han supuesto un ahorro de 500 millones de euros para el Sistema Nacional de Salud y se prevé que alcanzará los 2.500 millones en los próximos años<sup>22</sup>. En esta línea se debe hacer hincapié en que la mayoría de los anticuerpos monoclonales de referencia actuales con indicación en oncología están perdiendo sus patentes desde el año 2020, facilitando con ello el desarrollo de biosimilares que ampliarán las posibilidades de ahorro y sostenibilidad.

BIOSIMILARS	PRIMARY END POINT (FULL ANALYSIS SET)			
	PATIENT NUMBER	ORR, N (%)	RISK RATIO (90% CI)	RISK DIFFERENCE (95% CI)
PF-06439535	358	162 (45.3)	1.0146* (0.8856-1.1625)	0.6531%* (-6.6080 to 7.9082)
Reference bevacizumab	361	161 (44.6)		
ABP 215	328	128 (39.0)	0.93 (0.80-1.09)	-2.90% (-10.48 to 4.67)
Reference bevacizumab	314	131 (41.7)		
SB8	379	181 (47.6)	1.11 (0.975-1.269)	4.8% (-2.3 to 11.9)
Reference bevacizumab	383	164 (42.8)		
FKB238	364	188 (51.6)	0.96 (0.86-1.08)	N/A
Reference bevacizumab	367	197 (53.7)		
MBO2	315	127 (40.3)	0.910 (0.780-1.1060)	-4.02% (-10.51 to 2.47)
Reference bevacizumab	312	139 (44.6)		

BIOSIMILARS	PRIMARY END POINT (PER PROTOCOL SET)			
	PATIENT NUMBER	ORR, N (%)	RISK RATIO (90% CI)	RISK DIFFERENCE (95% CI)
PF-06439535	351	161 (45.9)	1.0177* (0.8656-1.1966)	0.7985%* (-6.5371 to 8.1267)
Reference bevacizumab	355	160 (45.1)		
ABP 215	281	121 (43.1)	0.94 (0.80-1.10)	-2.82% (-11.06 to 5.42)
Reference bevacizumab	274	125 (45.6)		
SB8	337	169 (50.1)	1.12 (0.977-1.278)	5.3% (-2.2 to 12.9)
Reference bevacizumab	328	147 (44.8)		
FKB238	352	182 (51.7)	N/A	-0.02% (-0.0905 to 0.0568)
Reference bevacizumab	354	189 (53.4)		
MBO2	256	N/A	0.915 (0.787-1.065)	-4.27% (-12.92 to 4.38)
Reference bevacizumab	255			

**Tabla 2.** Biosimilares de bevacizumab aprobados por la EMA. Reproducida desde Peeters *et al.*<sup>18</sup>

\*Unstratified result; N/A: Data not available; ORR: Objective response rate.

## Conclusiones

Los biosimilares han supuesto un avance en la oncología desde su incorporación hace 15 años al permitir que se mantenga la **innovación** y mejora en moléculas de referencia cuya patente ha expirado, siguiendo parámetros de control dictadas por las agencias reguladoras del medicamento. Los biosimilares están contribuyendo, además, a la **sostenibilidad** del sistema sanitario reduciendo de forma drástica el gasto farmacéutico oncológico. De esta forma, facilitan el **acceso** de los pacientes a fármacos con indicación sin perjuicio en los resultados terapéuticos y seguridad con respecto al biológico de referencia al haber demostrado **bioequivalencia** y la posibilidad de **cambio** por parte del médico prescriptor. El compromiso de la industria farmacéutica, agencias reguladoras, facultativos de medicina y farmacia deben estar dirigidos a facilitar su desarrollo, conocimiento y aplicación con el consenso global de todos los agentes implicados, incluyendo a las personas que padecen la enfermedad que deben recibir y beneficiarse con equidad de un tratamiento adecuado.

## Puntos clave en el rol de los biosimilares en oncología

- ➔ Los biosimilares son medicamentos derivados de un organismo vivo, similares, pero no copias idénticas del medicamento biológico de referencia a diferencia de los genéricos, que son copias exactas en una estructura química de síntesis.
- ➔ Los biosimilares de anticuerpos monoclonales oncológicos están aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de acuerdo con estándares de calidad, seguridad y eficacia específicamente definidos y en base a resultados de ensayos clínicos controlados, así como en el mundo real.
- ➔ La intercambiabilidad de un biológico a un biosimilar debe recaer en el prescriptor médico y consensuado con el paciente. Los ensayos clínicos han demostrado que el cambio de un biológico a un biosimilar no está asociado a una pérdida de efectividad y seguridad.
- ➔ La prescripción por marca garantiza la trazabilidad establecida por la legislación para permitir mayor conocimiento de inmunogenicidad y farmacovigilancia.
- ➔ Los biosimilares contribuyen de forma demostrada a la sostenibilidad del sistema sanitario al reducir de forma significativa el gasto económico, garantizando el acceso a la innovación.

# Bibliografía

1. Zalcborg J. Biosimilars are coming: Ready or not. *Intern Med J.* 2018;48:1027-34.
2. Lee JF, Litten JB, Grampp G. Comparability and biosimilarity: considerations for the healthcare provider. *Curr Med Res Opin.* 2012;28:1053-8.
3. Los biosimilares en la UE. Guía informativa para profesionales sanitarios. Agencia Europea de Medicamentos y Comisión Europea. 2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcareprofessionals-en.pdf>
4. Kaida-Yip F, Deshpande K, Saran T, Vyas D. Biosimilars: Review of current applications, obstacles, and their future in medicine. *World J Clin Cases.* 2018;6:161-6.
5. Lyman GH. Emerging opportunities and challenges of biosimilars in Oncology Practice. *J Oncol Pract.* 2017;13(9\_suppl):7s-9s.
6. Janjigian YY, Bissig M, Curigliano G, Coppola J, Latymer M. Talking to patients about biosimilars. *Future Oncol.* 2018;14:2403-14.
7. Karalis VD. From bioequivalence to biosimilarity: The rise of a novel regulatory framework. *Drug Res (Stuttg).* 2016;66:1-6.
8. European Medicines Agency. Biosimilars in the EU: information guide for healthcare professionals. 2019. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf) [acceso 21 de junio, 2021]
9. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Guidance for Industry. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf>
10. 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. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2007/10/05/pdfs/A40495-40496.pdf> [acceso 31 julio, 2019].
11. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, et al. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs.* 2018;78:463-78.
12. Agencia Europea de Medicamentos: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products («Directrices sobre prácticas correctas de farmacovigilancia (PGV), o consideraciones específicas en relación con la población o el producto II: medicamentos biológicos»). EMA/168402/2014. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/08/WC500211728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf) [acceso 14 de marzo, 2017].
13. Gordon N, Stemmer SM, Greenberg D, Goldstein DA. Trajectories of injectable cancer drug costs after launch in the United States. *J Clin Oncol.* 2018;36(4):319-25.
14. Magellan Rx Management Medical Pharmacy Trend Report, 2020, 11<sup>th</sup> ed. Disponible en: <https://www1.magellanrx.com/documents/2021/05/2020-mrx-medical-pharmacy-trend-report.pdf> [acceso 9 de junio, 2021].
15. Medicine: European Medicines Agency. Medicine type: Biosimilar. 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/feld>

- 16.** Drug Administration. FDA-approved biosimilar products. Updated July 29, 2021. Disponible en: [www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-product-information](http://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-product-information) [acceso 30 de julio, 2021].
- 17.** Luftner D, Lyman GH, Goncalves J, Pivot X, Seo M. Biologic drug quality assurance to optimize HER2+ breast cancer treatment: insights from development of the trastuzumab biosimilar SB3. *Target Oncol.* 2020;15(4):467-75.
- 18.** Peeters M, Planchard D, Pegram M, et al. Biosimilars in an era of rising oncology treatment options. *Future Oncol.* 2021;17(29):3881-92.
- 19.** Stebbing J, Mainwaring PN, Curigliano G, et al. Understanding the role of comparative clinical studies in the development of oncology biosimilars. *J. Clin. Oncol.* 2020;38(10):1070-80.
- 20.** Lee SM, Jung JH, Suh D, et al. Budget impact of switching to biosimilar trastuzumab (CT-P6) for the treatment of breast cancer and gastric cancer in 28 European countries. *Bio Drugs.* 2019;33(4):423-36.
- 21.** Ektare V, Liu R, Stephens J, Shelbaya A, Yang J. PBI7 Budget impact analysis of introduction of bevacizumab biosimilar in the United States from a payer perspective. *Value Health.* 2020;23(Suppl. 1):Abstract S15.
- 22.** 65 Congreso Nacional Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 20-22 octubre 2020.

# Intercambiabilidad y extrapolación



Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández

Servicio de Farmacia,  
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

# Introducción

**S**e define un medicamento biosimilar como aquel que contiene una versión de una sustancia activa ya autorizada como medicamento biotecnológico original (medicamento de referencia) en el Espacio Económico Europeo, cuyos derechos de patente han caducado y que cumple con los principios establecidos en las guías publicadas por la EMA<sup>1,2</sup>.

Nos encontramos ante dos conceptos de los que ha habido un gran debate y posicionamientos en el entorno profesional de oncólogos y farmacéuticos, así como de otras profesiones sanitarias; sin embargo, en el caso de la intercambiabilidad, la decisión se produce a nivel nacional y en la extrapolación la competencia se encuentra en la EMA<sup>3,5</sup>. Es vital el trabajo multidisciplinar para poder aplicar ambos términos de forma adecuada en los centros sanitarios con decisiones compartidas entre todo el equipo sanitario.

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<sup>5</sup>.

## Intercambiabilidad

**L**as decisiones sobre intercambiabilidad y/o sustitución dependen de las autoridades nacionales competentes y no son competencia de la EMA. Los estados miembros tienen acceso a la evaluación científica realizada por la EMA y a todos los datos presentados para fundamentar sus decisiones<sup>6</sup>. De acuerdo con los anteriores puntos en los que se exponen las características y el proceso de aprobación de cualquier medicamento biosimilar en Europa, algunas agencias reguladoras europeas (holandesa, finlandesa, escocesa, irlandesa y alemana) han realizado posicionamientos nacionales sobre la intercambiabilidad de los biosimilares bajo la supervisión de los prescriptores<sup>7</sup>. Consideran que, debido a la alta similitud que existe entre el medicamento de referencia y el biosimilar, no existe evidencia para que el sistema inmune reaccione de forma diferente ante un intercambio entre el medicamento de referencia y el biosimilar y, por esto, cualquier intercambio entre ellos puede considerarse seguro. La intercambiabilidad debe ser siempre realizada bajo la supervisión del prescriptor, realizando una adecuada monitorización clínica del paciente, informando al paciente del cambio y entrenándolo en la administración del nuevo fármaco si es necesario. Actualmente son cada vez más las evidencias que

avalan la intercambiabilidad<sup>713</sup>. La posibilidad de disponer de estudios en vida real refuerza esta idea de intercambiabilidad, aunque también cada vez son más los ensayos clínicos de registro de biosimilares los que incorporan brazos de estudio en los que se realiza el intercambio de marca original a biosimilar.

Es importante distinguir entre sustitución automática e intercambiabilidad, ya que, como indica la actualización del posicionamiento de biosimilares de SEOM (2018), 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. En el ámbito hospitalario, este proceso debe realizarse previo consenso en el equipo clínico, de forma no automática sino individualizada y siempre aceptado por su médico prescriptor.

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. La 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, este no hubiese contado con el consentimiento expreso del prescriptor y el paciente. La SEFH, sin embargo, promueve la posibilidad de realizar consensos en hospitales o a nivel regional para promover la posibilidad de intercambiabilidad pactada en el equipo clínico para maximizar la eficiencia y competitividad entre original y biosimilares, así como entre los diferentes biosimilares. Las diferentes Comunidades Autónomas han establecido distintas formas de promover el uso de biosimilares mediante indicadores y objetivos que en muchas ocasiones se refieren a pacientes *naïve* y en otras al global de los pacientes atendidos con biológicos. De hecho, el propio Ministerio de Sanidad ha actualizado el plan para la promoción de uso de biosimilares y genéricos<sup>14</sup>. El documento expresa la necesidad de desarrollar medidas para promover la competencia encaminadas a la utilización del medicamento más coste-efectivo, para garantizar la calidad, equidad y sostenibilidad en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Los objetivos específicos para mejorar el uso de los biosimilares y genéricos se concretan en:

- ➔ Disminuir el tiempo desde que se autoriza el medicamento hasta que se incluye en la prestación farmacéutica del SNS.
- ➔ Incrementar la competitividad en el mercado farmacéutico.
- ➔ Desarrollar incentivos para promover el interés de la industria de genéricos y biosimilares en España.

- ➔ Incrementar su utilización en el SNS.
- ➔ Reforzar la información basada en la evidencia y en el conocimiento científico sobre estos medicamentos a los profesionales sanitarios y a la ciudadanía.
- ➔ Generar confianza en su utilización tanto en los y las profesionales como en la ciudadanía.

La **tabla 1**, incluida en plan del Ministerio<sup>14</sup>, propone acciones a corto, medio y largo plazo para genéricos y biosimilares.

## Extrapolación de indicaciones

**E**xtrapolar”, en el ámbito del desarrollo y registro de medicamentos, supone autorizar por parte de la autoridad regulatoria un producto para una indicación en la cual no se han requerido ensayos clínicos durante su desarrollo, porque no aportarían valor añadido, o por razones éticas. En ese caso se “extrapolan” o “extienden” los datos de eficacia y seguridad de situaciones clínicas estudiadas durante el desarrollo.

La extrapolación es un principio científico consolidado que se ha utilizado durante muchos años<sup>15</sup>; por ejemplo, siempre que un medicamento biológico con varias indicaciones autorizadas experimenta cambios importantes en su proceso de fabricación (por ejemplo, un nuevo lugar de fabricación o el desarrollo de nuevas formulaciones). El efecto potencial de estos cambios sobre el rendimiento clínico del medicamento biológico es exhaustivamente evaluado mediante estudios de comparabilidad (sobre todo estudios *in vitro* y de calidad). Si se necesitan estudios clínicos, estos se realizan en una indicación relevante y, sobre la base de todos estos datos, suele ser posible la extrapolación a las otras indicaciones.

La extrapolación tiene un fundamento científico, por lo que su práctica no debe generar sospechas respecto al riesgo-beneficio. Además, una de las garantías respecto a los criterios científicos que la sustentan es la extensa experiencia de la EMA en la extrapolación de datos relativos a productos biológicos originales<sup>16</sup>.

Europa fue pionera en establecer un marco legal y una normativa para la aprobación de los medicamentos biosimilares. En la actualidad, existen 67 biosimilares autorizados por la Comisión Europea (CE)<sup>17</sup> y seis productos en evaluación por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), que podrían desembocar en nuevas autorizaciones, todo ello juntos a numerosos candidatos a biosimilar en investigación con una normativa vigente desde 2003 y los primeros casos publicados en 2005 y 2006.

**Tabla 1.** Acciones a corto, medio y largo plazo para genéricos y biosimilares. CP: corto plazo (plazo estimado de ejecución inferior a 6 meses); MP: medio plazo (plazo estimado de ejecución superior a 6 meses e inferior a 1 año); LP: largo plazo (plazo estimado de ejecución superior a 1 año).

ACCIÓN	Medicamentos genéricos	Medicamentos biosimilares	Estimación de plazo de ejecución
Línea 1. Acción 1. Planificación de su inclusión analizando las opiniones positivas del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de la EMA para los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado.	SÍ	SÍ	CP
Línea 1. Acción 2. Priorización en los inicios de los expedientes de los medicamentos genéricos y de los medicamentos biosimilares para la inclusión en la prestación farmacéutica.	SÍ	SÍ	CP
Línea 1. Acción 3. Priorización en la asignación a las personas que realizan la evaluación de los medicamentos.	SÍ	SÍ	CP
Línea 1. Acción 4. Priorización en el inicio de la evaluación del expediente por las personas que realizan la evaluación de los medicamentos.	SÍ	SÍ	CP
Línea 1. Acción 5. Desarrollar actuaciones que aumenten la competitividad de los medicamentos biosimilares y de los medicamentos genéricos.	SÍ (5.1.1, 5.2)	SÍ (5.1.1, 5.1.2 y 5.2)	5.1.1 CP/5.1.2 CP/5.2 LP
Línea 1. Acción 6. Definición de criterios de fijación de precios que agilicen su entrada en Nomenclátor.	SÍ	SÍ	CP
Línea 2. Acción 1. Definición de un posicionamiento en materia de intercambiabilidad de medicamentos biosimilares en el SNS.	NO	SÍ	MP
Línea 2. Acción 1. Remisión de información mensual diferenciada de los medicamentos genéricos y de los medicamentos biosimilares incluidos en la prestación farmacéutica del SNS.	SÍ	SÍ	CP
Línea 2. Acción 2. Definición de mecanismos para la inclusión de los medicamentos genéricos y de los medicamentos biosimilares en las Guías Farmacoterapéuticas (GFYT) del SNS.	SÍ (en los apartados que se explicita)	SÍ (en los apartados que se explicita)	MP
Línea 3. Acción 1. Prescripción por principio activo (DOE).	SÍ	SÍ	LP
Línea 3. Acción 2. Visualización de los medicamentos EFG/biosimilares en la prescripción de medicamentos no sustituibles.	SÍ	SÍ	MP
Línea 3. Acción 3. Desarrollar modelos de seguimiento para fomentar la prescripción del medicamento más coste-efectivo.	SÍ	SÍ	MP
Línea 4. Acción 1. Ligar la modificación normativa de "disposición de precio más bajo con descuento" (ver Línea 2. Acción 5) a la obligatoriedad de sustitución del farmacéutico por el medicamento con el precio más bajo con descuento.	SÍ	NO	LP
Línea 4. Acción 2. Introducir un mecanismo de devolución ( <i>clawback</i> ) de los descuentos de las oficinas de farmacia.	SÍ	SÍ	LP
Línea 5. Acción 1. Desarrollo del actividades informativas y formativas dirigidas a los y a las profesionales.	SÍ	SÍ	MP
Línea 5. Acción 2. Desarrollo del programa de educación sanitaria orientado a promover el uso racional de medicamentos dirigido a la ciudadanía.	SÍ	SÍ	MP
Línea 5. Acción 3. Inclusión del nombre del principio activo en la prescripción/receta electrónica que se entrega al paciente cuando la prescripción se produzca por marca comercial.	SÍ	SÍ	MP

Como se ha indicado anteriormente, la extrapolación de indicaciones es una competencia de la EMA. Cuando un medicamento ha probado su biosimilitud frente al producto de referencia para una determinada indicación, con comparable seguridad y eficacia, se podrán extrapolar sus indicaciones a otras aprobadas para el medicamento de referencia. No obstante, cuando las áreas terapéuticas en las que se va a utilizar el biosimilar sean diferentes, se podrán requerir ensayos clínicos de eficacia y seguridad en aquellas poblaciones en la que puedan detectarse las posibles diferencias en cuanto a resultados clínicos, dado que el mecanismo de acción, la posología y la farmacocinética del fármaco son diferentes para cada una de las indicaciones. En la mayoría de los casos se realiza la extrapolación de los datos de seguridad una vez que se ha demostrado un perfil de seguridad similar en una de sus indicaciones. En cuanto a la inmunogenicidad, la extrapolación de estos datos no es automática y requiere para su aprobación incluir diversos parámetros y medidas que permitan el manejo del potencial riesgo de inmunogenicidad. La extrapolación de indicaciones se realiza de forma habitual cuando se modifica la vía de administración de un medicamento biológico.

## Criterios para la extrapolación

Es necesario tener en cuenta algunas consideraciones importantes antes de aprobar un biosimilar sobre la base de los datos extrapolados relativos a la seguridad y a la eficacia<sup>16</sup>. Entre estas cabe mencionar:

### Mecanismo de acción

En el mecanismo de acción del principio activo debe(n) mediar el/los mismo(s) receptor(es) tanto para la indicación inicial como para la extrapolada. Si el modo de acción del principio activo es complejo e implica múltiples receptores o sitios de unión –*binding sites*, en inglés– (como suele suceder en el caso de los anticuerpos monoclonales), puede resultar difícil establecer la contribución de cada receptor o sitio de unión a cada indicación. En tal caso, será necesario realizar otros estudios (no clínicos o clínicos) para demostrar que el biosimilar y el medicamento de referencia presentarán un comportamiento similar en la indicación extrapolada.

### Población relevante para el estudio

Deben realizarse estudios de comparabilidad exhaustivos que demuestren que el biosimilar es muy similar al medicamento de referencia (a través de los datos obtenidos en materia de seguridad, eficacia e inmunogenicidad) en una indicación clave y en una población en la que se puedan detectar diferencias potenciales en el rendimiento clínico.

## **La extrapolación en diferentes contextos clínicos**

Los datos de una determinada indicación (por ejemplo, artritis reumatoide) pueden no ser directamente aplicables, desde el punto de vista de la seguridad o la eficacia, a una indicación que pertenezca a otro ámbito terapéutico en el que el modo de acción, la posología o la farmacocinética pueda ser diferente (por ejemplo, la oncología). En este caso, puede resultar necesario efectuar estudios adicionales.

## **Extrapolación de los datos de seguridad**

Los datos relativos a la seguridad solo pueden extrapolarse después de establecer un perfil de seguridad comparable para el biosimilar en una indicación terapéutica. Si la comparabilidad se demuestra a nivel estructural, funcional, farmacocinética y farmacodinamia, y la eficacia es comparable, se puede esperar que las reacciones adversas debidas a la acción farmacológica del biosimilar sean las mismas y que se produzcan con una frecuencia similar.

## **Extrapolación de los datos de inmunogenicidad**

La extrapolación de los datos de inmunogenicidad no es automática, ya que siempre requiere justificación. Esto se debe a que la inmunogenicidad está determinada por otros factores además de las características relacionadas con el producto. También hay que tener en cuenta factores relativos a los pacientes (edad, estado inmunitario), enfermedad (comorbilidades, tratamientos simultáneos) o factores relacionados con el tratamiento (vía de administración, duración de la exposición).

Según el posicionamiento SEOM (2018-Actualización)<sup>3</sup>, 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 preclínicos, y conocimiento de los mecanismos de acción en indicaciones distintas.

Este aspecto sigue siendo uno de los aspectos más controvertidos de la autorización de medicamentos biosimilares y se considera individualmente para cada producto, decidiendo en función de los datos globales de comparabilidad. Hasta ahora, todos los medicamentos biosimilares en la UE han sido autorizados con las mismas indicaciones que el medicamento de referencia (salvo alguna excepción, como podríamos destacar la indicación de factor estimulante de colonias para

pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, que no fue aprobada inicialmente para los biosimilares).

## Conclusiones

**L**a intercambiabilidad es una competencia del nivel nacional que debe aplicarse siempre con el conocimiento y aceptación del médico prescriptor de forma individual, paciente a paciente, y no se permite la sustitución automática en aras de eficiencia. Se requiere para una adecuada aplicación un trabajo multidisciplinar en los centros sanitarios.

La extrapolación de indicaciones es una competencia de la EMA que requiere un adecuado nivel de evidencia, especialmente cuando se trata de indicaciones diferentes a las testadas en los ensayos clínicos de registro.

Ambas acciones requieren de más estudios clínicos y resultados en vida real, si bien el nivel de evidencia es cada vez mayor.

# Bibliografía

1. European Medicines Agency (EMA): Guidelines on Similar Biological Medicinal Products. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf) [acceso 29/11/2021].
2. European Medicines Agency and the European Commission. 2017. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf) [acceso 2/12/2021].
3. Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre biosimilares. 24 de septiembre de 2015. Disponible en: [http://www.sefh.es/sefhpdfs/Posicionamiento\\_Biosimilares\\_SEFH\\_VF.pdf](http://www.sefh.es/sefhpdfs/Posicionamiento_Biosimilares_SEFH_VF.pdf) [acceso 9/12/2021].
4. Posicionamiento sobre biosimilares de la SEFH. Disponible en: [https://www.sefh.es/sefhpdfs/PosicionamientoBiosimilaresSEFH\\_documentoCompleto\\_Definitivo.pdf](https://www.sefh.es/sefhpdfs/PosicionamientoBiosimilaresSEFH_documentoCompleto_Definitivo.pdf) [acceso 9/12/2021].
5. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Posicionamiento SEOM sobre los Anticuerpos Biosimilares. 2018. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Posicionamiento\\_sobre\\_biosimilares\\_mayo\\_2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Posicionamiento_sobre_biosimilares_mayo_2018.pdf) [acceso 11/12/2021].
6. European Medicines Agency (EMA). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000129.jsp&mid=WC0b01ac0580533e0f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000129.jsp&mid=WC0b01ac0580533e0f) [acceso 14/12/2021].
7. Melville AR, Yusof Y, Fitton J, et al. Real-world experience of effectiveness of non-medical switch from originator to biosimilar rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3679-88.
8. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al; NOR-SWITCH study group. 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(10086):2304-16.
9. Razanskaite V, Bettey M, Downey L, et al. Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):690-6.
10. Park W, Suh CH, Shim SC, et al. Efficacy and Safety of Switching from Innovator Rituximab to Biosimilar CT-P10 Compared with Continued Treatment with CT-P10: Results of a 56-Week Open-Label Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. *BioDrugs*. 2017;31(4):369-77.
11. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, et al. Long term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1986-91.
12. Argüelles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R, et al. Switching from reference infliximab to CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease: 12 months results. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(11):1290-5.
13. Guerrero Puente L, Iglesias Flores E, Benítez JM, et al. Evolution after switching to biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease patients in clinical remission. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(9):595-604.

- 14.** Plan de Acción del SNS para la promoción de medicamentos biosimilares y genéricos. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/PlanAccionSNSmedicamentosReguladoresMercado.pdf> [acceso 19/12/2021].
- 15.** Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*. 2014;124(22):3191-6.
- 16.** Guía de información para profesionales sanitarios de EMA. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf) [acceso 20/12/2021].
- 17.** BioSim, Asociación Española de Biosimilares. Medicamentos biosimilares autorizados por la Comisión Europea. Disponible en: <https://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-aprobados-por-la-comision-europea/>

# Consideraciones finales



Dr. Carlos Camps  
Universidad de Valencia

**L**os medicamentos oncológicos suponen ya casi el 30% del gasto hospitalario total. Este incremento es debido a fármacos o terapias dirigidas que han elevado de forma significativa su participación en los costes globales y suponen un reto para la sostenibilidad del sistema. Muchos de estos fármacos son biológicos de alto coste, algunos han perdido su patente y otros lo harán en los próximos años. Por ello han surgido los “biosimilares” de enorme similitud al producto de referencia demostrada en estudios comparativos de eficacia, clínicos y no clínicos.

Un medicamento biosimilar no es un genérico. Este último es un producto químicamente sintetizado (pequeñas moléculas) y por eso, porque son pequeños y se sintetizan químicamente, se pueden hacer copias exactas, mientras que un producto biosimilar hace referencia a productos sintetizados de forma biológica, no son idénticos al original, son similares. Los medicamentos biosimilares son más difíciles de fabricar que los genéricos y deben cumplir con un amplio marco de regulaciones y normativas que aseguren su calidad, seguridad y eficacia. Algunas previsiones apuntan a que la penetración de los biosimilares podría ser del 50% en el año 2030, lo que coincide con la caducidad de patentes y si asumimos que los descuentos se sitúan en torno al 20-30%, el ahorro es significativo y por tanto la accesibilidad mayor a fármacos innovadores más seguros y eficaces.

Existen suficientes biosimilares cuyos estudios avalan su eficacia y perfil de seguridad en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, lo que abre el futuro en relación a la sostenibilidad del sistema de salud. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), garantiza que los biosimilares tienen calidad, eficacia y seguridad comparables a las del original, igual que lo hace la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

El posicionamiento de la Comisión Europea señala que la disponibilidad de biosimilares mejora la competencia, mejora el acceso de los pacientes a los medicamentos biológicos y contribuye a la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios de la UE.

La UE ha sido la región reguladora pionera en el desarrollo de requisitos para la autorización de medicamentos biosimilares, es decir, aquellos desarrollados como equivalentes a otros biológicos ya comercializados y cuya patente ha expirado. Dada la complejidad y heterogeneidad de los medicamentos biológicos, la Comisión Europea decidió desarrollar una legislación específica distinta de la de los medicamentos genéricos. Esta regulación se divide en dos grandes apartados: directivas y guías o directrices. Las directivas son leyes europeas, pero quedan en manos de los gobiernos (Directiva 2001/83/CE. Directiva 2003/63/CE. Directiva 2004/27/CE, etc.).

En los últimos años los profesionales sanitarios se han familiarizado con el desarrollo, fabricación y procedimiento de fármacos biosimilares. La AEMPS ha considerado importante actualizar la información sobre este tipo de medicamentos, así como los criterios científicos que se emplean en su evaluación y que permiten la extrapolación de datos para autorizar las indicaciones que posee el medicamento de referencia. El establecimiento de la biosimilitud en la caracterización estructural en sus aspectos físico, químico y biológico, en la actividad funcional *in vitro* y en los estudios de eficacia y seguridad. La calidad del proceso

de producción debe ser idéntica a la de cualquier biológico, junto a los estudios de comparabilidad con el original.

En la actualidad se han aprobado más de treinta biosimilares y es posible establecer eficacia y seguridad comparables entre productos derivados de procesos de producción diferentes y ello. Los estudios no clínicos deben realizarse con la metodología de aproximación paso a paso: estudios *in vitro*, evaluación de la necesidad de estudios *in vivo* y estudios *in vivo*. Esto debe acompañarse de estudios de farmacocinética y farmacodinamia (PK & PD) seguido del análisis de eficacia y seguridad. El objetivo final del ejercicio de comparabilidad es excluir las diferencias relevantes entre el biosimilar y el medicamento de referencia que pudieran tener impacto en la eficacia y/o seguridad del producto.

El ejercicio de comparabilidad ha de ser exhaustivo para demostrar que el biosimilar tiene un perfil de calidad similar al del medicamento de referencia. Una vez comercializado, el biosimilar es una alternativa más en el mercado en el área terapéutica correspondiente, y su proceso de producción y control están sujetos a optimización y evolución, al igual que ocurre con los medicamentos innovadores o de referencia.

Al meditar sobre nuestro sistema sanitario y su futuro se hacen presentes dos conceptos inseparables para mantener y aumentar su salud: innovación y sostenibilidad. Sin eficiencia el sistema no es sostenible, pero sin innovación tampoco perdurará. El binomio innovación-sostenibilidad constituye uno de los elementos clave para mantener un sistema sanitario. Por ello, el objetivo es conseguir los mejores resultados en salud mediante la utilización adecuada de los medicamentos en todos los aspectos: efectividad, seguridad y eficiencia. La innovación debe ser sostenible y aquí entran en juego los biosimilares por su impacto económico.

Para una adopción exitosa de los biosimilares en oncología precisamos:

- ➡ Comprender que la aprobación de biosimilares se basa en su comparabilidad con el biológico de referencia.
- ➡ Educar a médicos, enfermeras, farmacéuticos para disipar dudas sobre los biosimilares.
- ➡ Utilizar datos de la vida real para aumentar la confianza en los biosimilares.
- ➡ Informar a la sociedad de cómo los ahorros conseguidos contribuyen a la sostenibilidad.

Todos los actores implicados en el uso de tratamientos oncológicos demandan una mayor información sobre los medicamentos biosimilares, lo que ayudará a decidir mejor sobre los tratamientos.

Esta nueva publicación tiene como objetivo principal (y así creo que lo logra) avanzar de forma clara en la información y formación en este campo de altísimo interés de los biosimilares.

Una iniciativa científica de



**eco**

Fundación para la  
Excelencia y la  
Calidad de la  
Oncología

Con el aval científico de

**SEOM**

Sociedad Española  
de **Oncología Médica**

SEOM® es una marca registrada.  
El aval de SEOM no implica la  
organización ni financiación del evento