

SENDAGAI BIOSIMILARRAK: KONTZEPTUAK ARGITZEN

Aurkibidea

- SARRERA
- ZER DA SENDAGAI BIOLOGIKO BAT?
- ZER DA SENDAGAI BIOSIMILAR BAT?
- SENDAGAI GENERIKOEN ETA BIOSIMILARREN ARTEKO ALDEAK
- BIOSIMILARRAK ERREFERENTZIAZKO SENDAGAIK BEZAIN SEGURUAK AL DIRA?
- ESTRAPOLA DAITEZKE INDIKAZIOAK?
- TRUKAGARRIAK AL DIRA?
- ONDORIOAK

SARRERA

Bioteknologiari esker, zenbait gaixotasun larrirentzako tratamenduak garatu dira. Merkaturatutako sendagai biologikoen onurak jaso dituzte mundu guztiko pazienteek. Sendagai horiek lagungarriak dira hainbat gaixotasun tratatzeko edo prebenitzeko, minbiziak, kardiopatiak, iktusa, esklerosi anizkoitza, diabetesa, artritis erreumatoidea eta gaixotasun autoimmuneak ere barne¹.

DNA birkonbinatuko tekniken bidez fabrikatutako lehen sendagai biologikoak 80ko hamarkadan onartu zirenez, horietako askoren patenteak iraungi egin dira, eta beste asko hurrengo hamarkadan iraungiko dira¹. Eta testuinguru horretan agertu dira medikamentu biosimilarrak. Sendagai horien balioa, agintari erregulatzailleek babestua, lagungarri gerta daiteke osasun-sistemari eusteko, farmakologia-terapia berrien kostuak izugarri handiak baitira².

2014an, Europan, sendagai biologikoen salmenta farmako industriaren salmenten % 27 izan zen, eta, 2012tik 2013ra bitartean, % 5,5 egin zuten gora –farmako merkatuak, berriz, % 1,9 egin zuen gora–³. IMS Health-ek emandako datuen arabera, Europan 2013an gastu handiena izan zuten 10 sendagaietatik 8 biologikoak izan ziren. Sendagai horietako batzuen patentea iraungi egin da, eta, 2020ra arte, beste zortzi sendagai biologikok galduko dute merkatuaren eskusibotasuna⁴.

Gaur egun, sendagai generikoekin gertatu zen bezala, eztabaida agerikoa da, gero eta nabarmenagoa, eta argudio zientifikoek eta araudi erregulatzailleak nahasmena eragiten dute. Horiek horrela, buletin honetan, sendagai biosimilaren alderdi esanguratsuenak aztertuko dira legeen eta zientziaren ikuspegitik, eta, horrekin batera, sendagai horiek merkatuan agertu izanak eragin dituen zalantza nagusiak argitu.

Sendagai biologikoetan prozesua produktua da

INFAC buletina argitalpen elektronikoko bat da, eta EAEko osasun profesionalei dohain banatzen da. Buletin honen helburua medikamentuen erabilera arrazionala sustatzea da biztanleriaren osasun egoera hobetzeko.

ZER DA SENDAGAI BIOLOGIKO BAT?

Sendagai biologiko bat da iturri biologiko batetik eratorritako edo sintetizatutako printzipio aktibo bat edo gehiago dituen (fluidoak, giza eta animalia-ehunak, mikroorganismoak...). Horietako batzuk dagoeneko giza organismoan egon daitezke –horien artean dira, besteak beste, insulina, hazkuntza-hormona eta eritropoietina (EPO)–. Beste batzuk biosintesi bidez eskura daitezke –landare– edo animalia-zelula, bakterio, legamia eta birusetan–, eta beste batzuk biologia molekularreko edo bioteknologiako tekniken bidez –material genetikoa manipulaturik–. Bide horretatik lortzen diren sendagaiei sendagai bioteknologiko esaten zaie^{4,5}.

Sendagai biologikoen printzipio aktiboak sendagai ez-biologikoak baino handiagoak eta konplexuagoak dira. Organismo biziak baino ez dute gaitasuna konplexutasun hori erreproduzitzeko. Konplexutasun horregatik eta produzitzeko modua-rengatik, hain zuzen, aldakorra gerta daiteke printzipio aktibo bereko molekuletan, bai eta sendagai bereko lote desberdinen artean ere⁵. Fabrikazio-prozesua, biosimilarrak izan ala ez izan, oso sentikorra da, eta bertan gertatzen diren aldaketa txikiak oso desberdintasun txikiak eragin ditzakete egituran; horregatik esaten da «prozesua produktua dela»⁴.

Sendagai biologikoak Europar Batasunean (EB) baimentzen dira, Sendagaien Europako Agentziaren (EMA) bidez, prozedura zentralizatu baten bitartez. Sendagai horien konplexutasuna eta heterogeneotasuna dela eta, EBk horiek arautzeko esparru berezia garatu du. Esparru horrek, sendagai generikoetarako eraturako esparrua oinarri hartu du baina printzipio desberdinak eta konplexuagoak erabiliz. Sendagai horiei baimena emateko informazioa jasotzen duten txostenak publikoak dira, eta eskuragarri daude, zuzentarau, gida eta araudiekin batera, EMAREN web-orrialdean⁶.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp

ZER DA SENDAGAI BIOSIMILAR BAT?

EMAREN hitzetan, hau da sendagai biosimilarra: dagoeneko badagoen eta patentea iraungita duen sendagai biologiko baten («erreferentziako sendagaia») antzekoa izateko garatzen den sendagai biologikoa⁵.

Biosimilar baten eta bere erreferentziako sendagaiaren printzipio aktiboa funtsean substantzia biologiko bera da, baina alde txikiak egon daitezke haien artean, izaeraren konplexutasuna eta ekoizpen-metodoak direla eta. Erreferentziako sendagaiak bezala, biosimilarrak ere berezkoa du aldakortasun-maila zehatz bat. EMAK irizpide zehatzak aplikatzen ditu sendagai horien kalitatea, eraginkortasuna eta segurtasuna erkatzen dituzten azterlanen ebaluazioan. Sendagai horiek baimentzen dira ikusten denean erreferentziako sendagaiarekiko aldakortasunak eta desberdintasunek ez dutela eraginik horien kalitatean, segurtasunean eta eraginkortasunean⁵.

Generiko bat onesteko, biobaliokidetasuneko azterlanak baino ez dira behar, baina biosimilarren kasuan, ordea, jatorrizko sendagai biologikoarekiko konparagarritasuna frogatu behar da, eta horrek esan nahi du kalitate-azterlanak egin behar direla –azterlan ez-klinikoak eta klinikoak–, erreferentziako sendagaiekin erkatzeko⁴ (ikusi 1. taula).

Biosimilarren garapenak eskaintza areagotzen du; eta, horrela, sendagaien arteko lehia sortzen da. Espainian, sendagai biosimilarrak erreferentziako prezioen sistemaren barruan daude, eta erreferentziako sendagaiak baino % 25 inguru merkeagoak dira. Horrela, osasun-sistemak aurreztu egiten dute eta pazienteek errazago eskura ditzakete sendagaiak⁷.

1. taula. Sendagai generikoen eta biosimilarren arteko desberdintasunak (6tik egokitua)

	Sendagai biosimilarrak	Sendagai generikoak
Eskuratzea	Organismo biziak, iturri biologikoa	Sintesi kimikoa
Egitura molekularra	Erreferentziakoaren antzekoa Konplexua Erreproduzitzeko zaila Pisu molekular altua Gaitasun immunogenikoa	Erreferentziakoaren berdina Soila Erraz erreproduzitzeko Pisu molekular baxua Ez dute immunogeniziterik eragiten
Emateko bide nagusia	Parenteral (SC, IV, IM)	Ahozkoa
Garapena: - Denbora - Inbertsioa	6-7 urte 30-100 milioi euro	2-3 urte 0,6-4 milioi euro
Arautzea: - Baimena - Onespena - Saiakuntza klinikoaren beharra	Zentralizaturia (EMA) Bioantzekotasuna Bai	Nazionala edo zentralizaturia (EMA) Biobaliokidetasuna Biobaliokidetasun-saiakuntzak baino ez
Farmakozaintza	Jarraipen osagarria (arriskuak kudeatzeko plan xehatua)	Ohiko jarraipena

BIOSIMILARRAK ERREFERENTZIAZKO SENDAGAIK BEZAIN SEGURUAK AL DIRA?

Sendagai biosimilarretan, segurtasun-arazoa da kezka handiena eragiten duten kontuetako bat. Hori sendagai biologiko guztiekin gertatzen da, eta erantzun immunean izan dezakeen eraginaren ondorio da. Immunogenizitatearen erreazioak larriak izan daitezke, eta ezin dira erraz aurrekusi. Legeriak ezartzen du sendagai biologikoek, bai erreferentziako sendagaiak, bai biosimilarrek, osasun-agintarien jarraipen osagarria (▼) izan behar dutela, bereziki zorrotza eta trinkoa⁸.

Immunogenizitatea pazientearekin (norbanakoaren genetika, gaixotasun-mota) eta farmakoarekin (ekoizpen-prozesua, molekula-mota etab.) lotutako alderdi askoren araberakoa da. Sendagai bioteknologikoen ekoizpen-prozesuak ezin duenez bermatu jatorrizkoaren produktu bera lortuko denik, muga hori erabili da sendagai biosimilarren konparagarritasuna zalan-tzan jartzeko, ahalmen immunogenoari dagokionez⁴. Hori horrela, EMAk [jarraibide bereziak ditu](#), produktu horien –erreferentziakoak edo biosimilarak izan– immunogenizitatea nola ebaluatu behar den deskribatzeko. Biosimilarren kasuan, araudiak aurrekusten du biosimilarren eta erreferentziako sendagaiaren immunogenizitatea erkatu egin behar dela, bai *in vitro*, bai saiakuntza klinikoetan⁴.

Sendagai bioteknologikoen immunogenizitateak eragina izan dezake bai eraginkortasunean (eraginkortasuna galdu daiteke farmakoaren neutralizazioagatik, antigorputzen eraginez), bai segurtasunean. Hori dela eta, sendagai biologiko guztien baimenaren ondoko arriskuen kudeaketa-planean sartzen da erreazio immunologikoen gainean erregistratutako datuen zaintza eta berrikusketa⁴. Adibide bat da Eprex[®] (EPO-alfa birkonbinatua) erreferentziako sendagaiak eragindako antigorputzen ondoriozko zelula gorrien aplasia. Fabrikazio-prozesuko aldaketa txiki batean, albumina ordezkatu zen glizinarekin eta polisorbato 80 egonkortzaile gisa, eta, ondorioz, EPO endogenoa eta birkonbinatua neutralizatzen zituzten antigorputzak sortu ziren⁹.

Hori dela eta, sendagai biologiko guztiak (biosimilarak eta erreferentziakoak) markaren arabera preskribatu behar dira, trazabilitatea ziurta-tzeko eta sendagaia identifikatzeko, kontrako ondorioak agertuz gero⁷. Gainera, horiek jakinaraztean, inplikaturako dagoen sendagaiaren lote-zenbakia adierazi behar da.

Biosimilarak erreferentziako sendagaien antzeko farmakoak dira; antzekoak bai, baina ez berdinak

ESTRAPOLA DAITEZKE INDIKAZIOAK?

Analisi fisiko eta kimikoak, egiturazkoak, *in vitro* probak eta segurtasuneko eta eraginkortasuneko datu klinikoak eginez frogatu baldin bada dena delako biosimilarra erreferentziako sendagaiarekin konparagarria dela indikazio jakin baterako, espero izatekoa da datu horiek ere estrapolatu ahal izatea, erreferentziako sendagaiaren beste indikazio batzuetarako⁶.

Hala ere, indikazio terapeutiko baten eraginkortasuna eta segurtasuna beste batera estrapolatzea posible da, baina ez da automatikoa, eta irizpide zientifikoetan eta eskuragarri dauden datuetan oinarritu behar da, bai datu klinikoetan, bai klinikoak ez direnetan.

Jatorrizko sendagai biologikoekin metatutako esperientzia klinikoak biosimilarren ikerketa eta garapena sinplifikatu behar du. Hori dela eta, kasu batzuetan, bai EMAk bai Food and Drugs Administration-ek (FDA) aukera ematen dute biosimilarra estrapolatzeko erreferentziako sendagaien beste indikazio batzuk, saiakuntza klinikoak egin behar izan gabe. Indikazioak estrapolatzeko justifikazio zientifiko egokia eta konparagarritasun-eriketa behar dira (adibidea: erakustea estrapolatutako indikazioetako ekintza-mekanismoa eta/edo hartzailea berdinak direla). Alderdi hori biosimilar bakoitzerako gida berezietan edo baimendutako biosimilar bakoitzaren Europako Ebaluazioko Txosten Publikoan (EPAR) aurrekusten da⁴.

TRUKAGARRIAK DIRA?

EMAK biosimilarren baimenaren aurretik egiten duen ebaluazioan, ez dira egiten erreferentziako sendagaiarekin trukatzeko edo ordezkatzeko gomendioak; izan ere, alderdi horren eskumen nazionala EBko estatu kideek dute.

Errezeta bidezko preskripzioan, irailaren 28ko SCO/2874/2007 Aginduak ezartzen du sendagai biologikoak ezin dituztela botikako farmazialariek ordeztu¹⁰.

Gure herrialdean, trukagarritasuna posible da, baina, betiere, pazientearen tratamenduaz arduratzen den medikuak horren berri badu eta baimentzen badu, edo ospitalean ezarritako politikari jarraikiz eta egindako ordezkapenen trazabilitateari eutsiz². Dagoen kezka gorabehera, gaur egun arte ez dago datu zientifikorik frogatzeko sendagai biologikoen –biosimilarak barne– truke terapeutikoak pazientearentzako segurtasun-arazorik dakarrela⁶.

2. taula. **EMAk Europar Batasunean baimendutako sendagai biosimilarrak**¹¹

Printzipio aktiboa	Erreferentziako sendagaia	Sendagai biosimilarra	Indikazioa
Epoetina alfa	Eprex [®]	Abseamed ^{®*} Binocrit [®] Epoetin Alfa Hexal ^{®*}	Anemia sintomatikoa
Epoetina zeta	Eprex [®]	Retacrit [®] Silapo ^{®*}	Anemia sintomatikoa
Etanercept	Enbrel [®]	Benepali ^{®*}	Artritis erreumatoidea, espondilitis ankilosatzailea, psoriasis
Filgrastim	Neupogen [®]	Accofil [®] Biograstim ^{®*} Filgrastim Hexal ^{®*} Grastofil ^{®*} Nivestim [®] Ratiograstim [®] Tevagrastim ^{®*} Zarzio [®]	Sukar-neutropenia
Folitropina alfa (hormona folikulu-estimulatzailea)	Gonal F [®]	Bemfol [®] Ovaleap [®]	Anobulazioa
Infliximab	Remicade [®]	Flixabi ^{®*} Inflextra [®] Remsima [®]	Crohn-en gaixotasuna, artritis erreumatoidea, espondilitis ankilosatzailea, psoriasis, kolitis ultzeraduna
Glargina intsulina	Lantus [®]	Abasaglar [®]	Diabetes mellitusa
Somatropina (hazkuntza-hormona)	Genotonorm [®]	Omnitrope [®]	Hazkuntzaren nahasmenduak

* EMak baimendu dituen baina Espainian oraindik merkaturatu ez diren sendagai biosimilarrak.

ONDORIOAK

Hau da sendagai biosimilarra: patentea iraungita duen sendagai baimendu baten (erreferentziako sendagaia) antzeko sendagai biologikoa –antzekoa bai, baina ez berdina–.

EMA erakundea arduratzen da biosimilarraren kalitatea, jarduera biologikoa, eraginkortasuna eta segurtasuna eta erreferentziako sendagaie-kiko konparagarritasuna ziurtatzeaz.

Biosimilarrak alternatiba baliokideak eta erreferentziako sendagaiak baino efizienteagoak dira. Horiek erabiltzean, osasun-sistema publikoak aurreztu egiten du eta pazienteek errazago jo dezakete terapia biologiko berrietara.

Sendagai biosimilarrak horien erreferentziako sendagai biologikoak bezain seguruak dira

BIBLIOGRAFIA

1. Europako Batzordea. Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares. Documento Informativo de consenso 2013.
2. Monteagudo N, Romero JR, Tejada F. Medicamentos biosimilares. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. 2015;XVI(4):1-8. Hemen eskuragarri: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/boletin_4_2015.pdf
3. IMS Institute for Health Informatics. Assessing biosimilar uptake and competition in European Markets. October 2014. Hemen eskuragarri: https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Assessing_biosimilar_uptake_and_competition_in_European_markets.pdf
4. Calabozo B. Medicamentos biosimilares, despejando dudas. El ojo de Markov. 2015;36:1-4. Hemen eskuragarri: <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sayl/ojo-markov/medicamentos-biosimilares-despejando-dudas>
5. European Medicines Agency. Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares). 27 de septiembre de 2012. EMA/837805/2011 Hemen eskuragarri: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf
6. Larráyo B. Medicamentos biosimilares. Concepto, regulación y controversias en su utilización. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2015;23(3):1-10. Hemen eskuragarri: http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/DE53CC41-56A2-463D-8FFF-ADAAEF491149/337385/Bit_v23n4.pdf
7. Biosimilar medicines. Key therapeutic topic. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 26 February 2016. Hemen eskuragarri: <https://www.nice.org.uk/guidance/ktt15/resources/biosimilar-medicines-58757954414533>
8. 577/2013 ED, uztailaren 26koa, Giza Erabilerarako Medikamentuen Farmakozaintza arautzen duena. BOE: 179 zenbakia, 2013ko uztailaren 27koa. Hemen eskuragarri: <http://www.boe.es/boe/dias/2013/07/27/pdfs/BOE-A-2013-8191.pdf>
9. Llop R. Conceptos básicos sobre los fármacos biológicos. FMC. 2013;20(8):479-85. Hemen eskuragarri: <http://www.fmc.es/es/conceptos-basicos-sobre-los-farmacos/articulo/90231025/#.VuKUVX3hAV8>
10. SCO/2874/2007 Agindua, irailaren 28koa; Sendagaien eta osasun-produktuen bermeei eta erabilera zentzuzkoari buruzko uztailaren 26ko 29/2006 Legearen 86.4 artikulua-rekin bat etorri farmazialariak sendagaiak ordeztzeko duen aukeratik kanpo uzten dituen sendagaiak ezartzen ditu agindu horrek. BOE 239 zk., 2007ko urriaren 5ekoa. Hemen eskuragarri: <https://www.boe.es/boe/dias/2007/10/05/pdfs/A40495-40496.pdf>
11. EMAk baimendutako sendagai biosimilarrak. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars

Berrikuspen bibliografikoaren data: 2016ko martxoa

Mendikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. OSABIDEn bitartez egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, Osakidetzako intranetaren bidez, txartel horia beteaz edo AEMPSen interneteko <https://www.notificaRAM.es> helbidean

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu: zure erakundeko farmazialaria edo MIEZ - tel. 945 01 92 66 - e-maila: cevime-san@euskadi.eus

Idazkuntza Batzordea: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Ainhoa Asensio, Sergio Barrondo, Maite Callén, Saioa Domingo, Arritxu Etxebarria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Estibaliz Pérez, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

ISSN: 1575054-X