

Jordi Faus



Los límites legales en la equivalencia terapéutica de los medicamentos biotecnológicos

Cualquier medicamento precisa, para su comercialización, una autorización administrativa que se concede tras un proceso de evaluación de su calidad, eficacia y seguridad. Esta evaluación comporta, normalmente, el análisis de los resultados de pruebas pre-clínicas y de ensayos clínicos.

En algunos casos, este proceso de evaluación puede ser abreviado. Así, la normativa comunitaria y española contemplan que un medicamento puede autorizarse sin aportar resultados de pruebas pre-clínicas y de ensayos clínicos si demuestra ser genérico de otro de referencia y si han transcurrido ciertos plazos desde que el medicamento de referencia fue aprobado por primera vez. Para que un producto sea genérico debe acreditar que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que el de referencia, y ser, además, bioequivalente. Esto último se demuestra mediante estudios adecuados de biodisponibilidad.

En el caso de los medicamentos biológicos, el proceso de aprobación abreviado ha planteado ciertos problemas legales que se han ido resolviendo. La Ley 29/2006, recogiendo lo dispuesto por las normas comunitarias y respetando el criterio de los distintos grupos de trabajo que se han constituido a nivel europeo, regula de un modo especial la aplicación del proceso abreviado a los medicamentos biológicos que reivindican ser similares a otro de referencia. En concreto, esta ley exige que los biosimilares aporten los resultados de ensayos preclínicos o clínicos que acrediten un perfil de seguridad y eficacia aceptable. Es decir, el biosimilar se autoriza en base a los datos de los estudios en los que se evalúa el propio fármaco y sólo se apoya de forma tangencial en los resultados que demuestran la seguridad y eficacia del medicamento biológico de referencia. Esto es así porque los biológicos tienen una estructura molecular más compleja que los de síntesis química; y su proceso de obtención y purificación es más sensible, de manera que una mínima variación puede derivar en modificaciones sustanciales en el medicamento final.

Hoy en día, con algunos medicamentos biosimilares ya comercializados, han empezado, no obstante, a surgir otros problemas legales que podemos denominar de segunda generación. Quizás uno de los más importantes sea la supuesta equivalencia terapéutica entre los medicamentos biosimilares y los biológicos de referencia.

Si entendemos por equivalencia terapéutica la posibilidad utilizar de forma indistinta dos productos ya que se esperan los mismos resultados, es fácil concluir que la equivalencia terapéutica es importante porque se puede utilizar como herramienta de gestión de la prestación farmacéutica. Por ello, es preciso conocer si existen límites o condicionantes legales. En concreto, en el ámbito de los medicamentos biológicos, dichos límites aparecen al menos en cuatro áreas: en la identificación de los productos, en la selección para ser administrados en los hospitales, en la sustitución y en el seguimiento una vez han sido administrados.

Identificación de los medicamentos biosimilares

En este terreno, los límites o condicionantes legales se presentan en tres aspectos: el uso de determinados *International Non Proprietary Name* (INN) para algunos fármacos, la caracterización de los medicamentos en cuestión como “biosimilares” o como “bioequivalentes”, y la aplicación de reglas generales relativas a la promoción y a la publicidad comparativa.

Límites relacionados con el uso de los INN's

Las fichas técnicas de algunos medicamentos biológicos de referencia y de biosimilares permite detectar la existencia de límites o condicionantes legales en el ámbito de la identificación de los medicamentos.

Así, por ejemplo, el *International Non Proprietary Name* (INN) del ingrediente activo de Retacrit ha sido designado como epoetin zeta, claramente diferenciado de la epoetin alfa o de la epoetin beta que identifica los medicamentos biológicos de referencia. La supuesta equivalencia terapéutica entre Retracrit® (epoetin zeta) y Eprex® (epoetin alfa) queda sujeta a los mismos límites y condicionantes, al menos en cuanto a la identificación del producto se refiere, que aquellos que se deben considerar al valorar la supuesta equivalencia terapéutica entre Eprex® (epoetin alfa) y Neorecormon® (epoetin beta).

Por el contrario en otros casos, el INN del medicamento biológico de referencia y el aprobado como INN del biosimilar es el mismo. Así ocurre con Filgastrim Ratiopharm®, cuyo INN es filgastrim; igual que su medicamento biológico de referencia Neupogen®.

Biosimilares, no bioequivalentes

La bioequivalencia, en el caso de los medicamentos biológicos, no es un parámetro suficiente para poder evaluar un producto mediante un procedimiento abreviado. Por ello, un medicamento biológico, para obtener una autorización de comercialización mediante un proceso abreviado, precisa una serie de estudios adicionales, y por este motivo, estos fármacos se identifican como medicamentos biosimilares.

Así, en el resumen para el público del informe de evaluación de Retacrit® se afirma expresamente que es un medicamento “biosimilar”. El documento añade que Retracrit® es similar a un medicamento biológico ya autorizado en la UE. En ningún momento del informe se indica que Retracrit® sea equivalente a su producto de referencia.

Uso de "Bioequivalentes" o "Biosimilares"

¿Qué es Retacrit?

Retacrit es una solución inyectable. Se presenta en jeringas precargadas que contienen entre 1.000 y 40.000 unidades internacionales (UI) del principio activo, epoetina zeta.

Retacrit es un medicamento «biosimilar», lo que quiere decir que es similar a un medicamento biológico que ya está autorizado en la Unión Europea (UE) y que contiene un principio activo parecido (también llamado «medicamento de referencia»). El medicamento de referencia de Retacrit es EPREX/ERYPO, que contiene epoetina alfa.

¿Qué es Filgrastim ratiopharm?

Filgrastim ratiopharm es una solución para inyección o perfusión (goteo en vena) que contiene el principio activo filgrastim.

Filgrastim ratiopharm es un medicamento «bioequivalente», lo que significa que es similar a un medicamento biológico ya autorizado en la Unión Europea (UE) y que contiene el mismo principio activo (también conocido como «medicamento de referencia»). El medicamento de referencia de Filgrastim ratiopharm es Neupogen.

Por otro lado, en el caso de Filgastrim Ratiopharm®, el resumen para el público de su informe de evaluación se refiere a él como un medicamento "bioequivalente", si bien más adelante explica este término utilizando el mismo lenguaje que se emplea en el documento de Retacrit®. De Filgastrim Ratiopharm® se afirma que es similar a otro medicamento biológico ya aprobado en Europa, pero no dice que sea equivalente.

Respecto a las normas relativas a la promoción

La presentación de un medicamento biosimilar o de cualquier otro, ya sea a título informativo o promocional, debe respetar las normas generales que pretenden asegurar la lealtad en la competencia en el mercado y que pretenden proteger a los profesionales y a los consumidores frente a publicidad engañosa o desleal.

Estas reglas implican límites y condicionantes legales que deben tenerse en cuenta en la promoción de las características de cualquier medicamento; sobre todo cuando se difunden mensajes comparativos con los que una compañía puede pretender aprovecharse de la reputación de la marca.

Límites en cuanto a la selección

Cuando hablamos de selección de medicamentos es preciso referirse en primer lugar al acto de la prescripción mediante el cual un profesional habilitado para ello selecciona un determinado producto para el tratamiento de una persona concreta. A veces, en el caso de los medicamentos de uso hospitalario, se olvida que la selección del producto se lleva a cabo a través de la prescripción. De acuerdo con nuestro sistema jurídico, el criterio del prescriptor al seleccionar un medicamento biológico debe prevalecer sobre cualquier otro. Además, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

se ha manifestado contraria a la prescripción de los medicamentos biológicos por principio activo.

Respecto a la prestación farmacéutica en el ámbito hospitalario, en el seno de las comisiones hospitalarias se puede realizar una selección de los medicamentos que se utilizarán en cada hospital basándose tanto en criterios asistenciales como económicos. Las unidades o servicios de farmacia, en aplicación de lo dispuesto en la Ley 29/2006, pueden formar parte de las comisiones en que puedan ser útiles sus conocimientos para la selección y evaluación científica de los medicamentos y de su empleo. Fruto de esta selección, un hospital puede disponer, en su unidad o servicio de farmacia, sólo de un medicamento biológico de referencia, sólo el biosimilar o ambos. En el caso de que a través de este ejercicio de selección se excluya algún medicamento biológico, tienen que respetarse escrupulosamente las reglas relativas a la sustitución.

Límites a la sustitución de los medicamentos biológicos

La Orden de 28 de septiembre de 2007 establece los medicamentos que no pueden ser sustituidos por otros en la dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor. Entre estos medicamentos, la Orden se refiere de forma concreta a los medicamentos biológicos. Así, se exige la autorización del médico para que a un paciente se le administre un medicamento biológico distinto al que se le había prescrito. Sin embargo, desde su publicación, se ha abierto un debate acerca del ámbito de aplicación de la norma.

Desde ciertos sectores se mantiene que esta Orden sólo se aplica a la dispensación de medicamentos en las oficinas de farmacia abiertas al público. En base a esta interpretación, la prohibición de sustitución no afectaría a los medicamentos que se dispensan por las unidades o servicios de farmacia hospitalaria, tanto si son fármacos para las actividades intrahospitalarias como si se trata de medicamentos para tratamientos extrahospitalarios dispensados en hospitales por precisar una particular vigilancia, supervisión o control.

Esta interpretación restrictiva de la Orden pretende basarse en el hecho de que tanto el título de la Orden como el apartado 1 de su único artículo hacen referencia al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, el cual se encuentra en el Capítulo IV del Título VI de la Ley, junto con los artículos reguladores del "Uso racional de medicamentos en las oficinas de farmacia", separándose por tanto del Capítulo III del mismo Título VI donde se regula (Artículos 82 y 83) el "Uso racional de los medicamentos en la atención hospitalaria y especializada". Esta disposición de los artículos es la que se alega como justificación de la no aplicación de la Orden a los medicamentos dispensados en los hospitales. Esta interpretación es cuestionable jurídicamente y peligrosa desde el punto de vista sanitario.

Las leyes, según dispone nuestro Código Civil, deben interpretarse atendiendo a su tenor literal, a su contexto normativo, al contexto social y económico en el que se han aprobado y, especialmente, a su espíritu y finalidad. La interpretación literal de la Orden, que no distingue entre dispensación hospitalaria y dispensación en oficina de farmacia, es suficiente para defender la imposibilidad de establecer dos regímenes distintos para la sustitución. A la misma conclusión se llega si se analiza el contexto de la norma, porque quienes sostengan que la Orden no es de aplicación a los hospitales al estar

incluida en un Capítulo IV de la Ley que regula el “Uso racional de medicamentos en las oficinas de farmacia” deben admitir, por el mismo razonamiento, que la sustitución de medicamentos en los hospitales estaría prohibida en todos los casos. Ello sería así porque dentro del Capítulo III donde se regula el “Uso racional de los medicamentos en la atención hospitalaria y especializada”, no existe ningún artículo que contemple la posibilidad de sustitución de medicamentos en la atención hospitalaria.

Del mismo modo que sería absurdo sostener que la sustitución no es posible en ningún caso en el ámbito hospitalario, es contrario a una interpretación razonable y sistemática de las normas aplicables mantener que en los hospitales la sustitución de un medicamento biológico por otro puede llevarse a cabo sin que lo autorice el médico que ha prescrito el tratamiento.

Por otro lado y respecto al punto de vista sanitario, no debemos olvidar que los hospitales son centros donde acuden diariamente miles de enfermos, muchos de ellos polimedicados ya antes de ser ingresados. Si la Orden no se aplica a los medicamentos dispensados en el hospital, el paciente no tiene la garantía que mientras esté ingresado siga recibiendo la medicación que le había sido prescrita por su médico, generándose de esta forma un riesgo para su salud.

El debate está condicionado por diferentes intereses, pero la protección de la salud de los pacientes está por encima de condicionantes económicos y de intereses particulares, incluidos de la administración, los servicios de farmacia, los profesionales sanitarios y la industria farmacéutica.

Si un paciente tratado con una marca determinada de un medicamento biológico ingresa en un hospital y precisa que se le dispense dicho fármaco (lo cual ocurre, por ejemplo, con los pacientes insulino dependientes), el enfermo tiene derecho a que el servicio de farmacia le dispense el fármaco que estaba utilizando, a menos que el médico prescriptor autorice la sustitución de forma expresa.

Quienes piensan que la Orden no se aplica a la dispensación en los hospitales reconocen que este paciente tendría derecho a recibir el mismo producto salvo autorización del médico si acudiera a una oficina de farmacia, pero le niegan este derecho cuando el paciente está ingresado en un hospital. Por complicada que sea la gestión de los suministros hospitalarios de medicamentos, y aunque sea razonable adoptar medidas para optimizar los procesos, el paciente puede sufrir graves daños en su salud si la sustitución de un medicamento biológico por otro se lleva a cabo sin estricto control del médico prescriptor. La necesidad de evitar estos daños debe imponerse sobre cualquier otro interés.

Límites relacionados con el seguimiento del producto

Los medicamentos biosimilares se comercializan bajo unas condiciones especiales respecto a la farmacovigilancia, ya que su autorización está sujeta a la puesta en marcha de un programa específico de gestión de riesgos por parte del titular del medicamento. Sólo un adecuado mecanismo de seguimiento y trazabilidad individual del fármaco per-

mitirá asegurar que se cumplen dichas condiciones, lo cual constituye necesariamente un límite a la sustitución de un producto por otro.

Asimismo, la trazabilidad individual es necesaria ante hipotéticas reclamaciones de responsabilidad si un paciente sufre un daño indebido asociado al uso de un producto determinado.

Conclusiones

Existen límites y áreas de conflicto cuando se trata de determinar las condiciones de sustitución de los medicamentos biológicos.

El primer criterio que debe prevalecer es la protección de los pacientes. En segundo lugar, cualquier solución debe proteger a los facultativos y a los farmacéuticos encargados respectivamente de prescribir y dispensar los medicamentos. Es deseable que la solución que se proponga permita una gestión eficiente de la prestación farmacéutica en el ámbito hospitalario.

En conclusión:

- 1ª La identificación de los medicamentos biosimilares debe facilitar su selección y seguimiento y respetar los principios básicos de lealtad comercial. Debe evitarse la prescripción por principio activo y ser prudentes en las comparaciones entre medicamentos biológicos de referencia y sus biosimilares.
- 2ª La selección de medicamentos biológicos en el ámbito hospitalario es posible, pero deben respetarse los derechos de los pacientes y de los prescriptores.
- 3ª La sustitución de un medicamento biológicos por otro requiere, en todos los casos, consentimiento expreso del médico que prescribió el medicamento que se pretende sustituir. Ello es imprescindible para proteger a los pacientes, a los prescriptores y a los farmacéuticos. La sustitución debe estar siempre acompañada de medidas de seguimiento adecuadas.
- 4ª La complejidad de esta cuestión exige claridad y finura por parte de todas las personas e instituciones implicadas. El intercambio de correspondencia no es un medio adecuado para abordar un tema de tanta envergadura. Además, deben evitarse errores como referirse a un medicamento biosimilar como "bioequivalente" a otro de referencia.