

Gradu Amaierako Lana

Farmaziako Gradua

**MEDIKAMENTU BIOANTZEKOAK: BEREZKO
KONTZEPTUEN ETA EGUNGO EGOERAREN
BERRIKUSPENA**



EGILEA: AINGERU GUERRERO ALBIZ

ZUZENDARIA: FELIX OLASAGASTI ARSUAGA

Ikasturtea: 2019-2020

AURKIBIDEA

LABURPENA	- 2 -
1. SARRERA	- 3 -
2. HELBURUAK.....	- 5 -
3. GARAPENA.....	- 5 -
3.1. Medikamentu Bioantzekoak.....	- 5 -
3.2. Bioantzekoak vs Generikoak.....	- 6 -
3.3. Komertzializazio prozesua	- 7 -
3.4. Konparagarritasun saioak.....	- 8 -
3.5. Gaur egungo egoera.....	- 9 -
3.5.1. Baimentzea.....	- 9 -
3.5.2. Erabilera.....	- 11 -
3.6. Medikamentu bioantzekoen inguruko zalantzak.....	- 11 -
3.7. Ideiak argituz	- 14 -
3.8. Onurak.....	- 17 -
3.9. Zabaltzen den jarrera.....	- 19 -
3.9.1. Kausa: iritzien oinarria.....	- 19 -
3.9.2. Efektua: sortutako iritziak	- 20 -
4. ONDORIOAK.....	- 21 -
BIBLIOGRAFIA.....	- 24 -
ERANSKINAK.....	- 27 -

LABURPENA

Lan honetan bioantzekoak azertu eta osasun profesional zein pazienteek ulertu beharreko oinarriko kontzeptu eta ideiak azaltzen dira. Horretarako berrikuspen bibliografiko bat egin da gaia jorratzen duten argitalpenak aztertuz (gidaliburuak, entsegu klinikoak, erakundeen posizionamendu aitortpenak, errebisio sistematikoak eta gehiago).

Medikamentu hauek onurak eskaintzen dituzten arren, haien erabileraren integratzeak oztopoak aurkitu ditu. Jatorrizko medikamentuekiko desberdinak izateak mesfidantza sortzen du mediku eta pazienteen artean. Horregatik, lan honetan zehar bioantzekoen ezaugarriak, legeria eta haien inguruan dauden eztabaida eta ebidentziak aztertzen dira.

Bioantzekoen inguruan dagoen debatea ikusita, hezkuntza bultzatzea garrantzitsua da medikamentu hauen aurkako iritziak gaizki-ulertuetan oinarri ez daitezen eta pazienteentzat zein Osasun Sistema Publikoentzat onuragarriena den egoera lortzeko.

ABSTRACT

This work analyses biosimilars and explains basic concepts that health professionals as well as patients should understand. For this purpose, I reviewed different publications that address the matter (guidebooks, clinical trials, institutional statements, systematic reviews and more).

Although these drugs provide many benefits, integrating the use found some obstacles. The fact that they are different from their reference drugs causes some mistrust among physicians and patients. That's why this work presents properties, legislation, and discussion as well as evidences about biosimilars.

Given the debate about biosimilars, promoting education is important in order for the negative opinions against these drugs not to be based on misunderstandings and to achieve the most beneficial situation for patients as well as Public Health Systems.

Hitz gakoak: bioantzekoa, jatorrizko medikamentu biologikoa, trukitzea, "switching", ordezkitzea, "substitution", konparaketa saioak, hezkuntza, ebidentzia

1. SARRERA

Gure inguruan erabiltzen diren medikamentu gehienak sintesi kimiko bidez lortuak dira. Hala ere, 80. hamarkadatik aurrera hainbat gaixotasunen tratamenduan jatorri biologikoa duten medikamentuak erabili izan dira. Mota horretako medikamentuei “medikamentu biologiko” deritze (1).

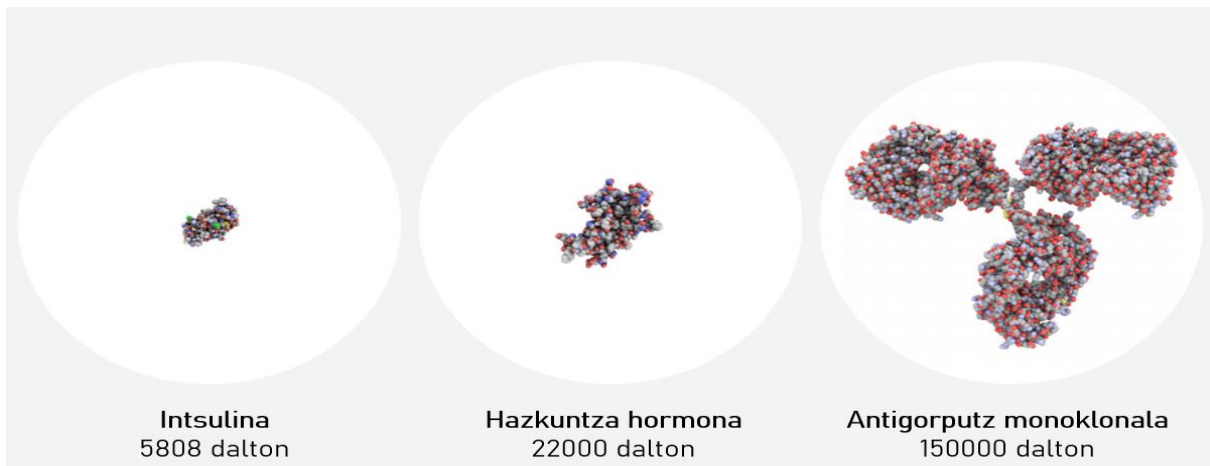
Medikamentuen Agentzia Europarraren (EMA) arabera “Produktu medizinal biologiko bat bere baitan substantzia biologikoak dituen produktua da, iturri biologiko batek ekoiztuta edo bertatik erauzitakoa”. Hauen adibide dira proteina errekonbinanteak, antigorputz monoklonalak, giza plasmatik zein odolletik eratorritako produktu medizinalak, produktu medizinal immunologikoak eta terapia zelular eta genikoak (2).

Aukerak hain anitzak izanik haien konposaketa kimikoa ere oso aldakorra da. Batzuk proteinak izan daitezke, beste batzuk karbohidratoak, azido nukleikoak edota hauen arteko konbinaketak. Izaki bizidun osoz osaturikoak ere aurki daitezke, zelulaz edo ehunez hain zuzen. Iturriari dagokionez giza jatorria, animalia-jatorria edo jatorri mikrobiologikoa izan dezakete (3).

Medikamentu biologikoen artean “medikamentu bioteknologikoak” bereiz daitezke. Hauek ezaugarri bereizgarri bat daukate: ingeniaritza genetikoaren bidez eraldaturiko lerro zelularrak erabiliz lortzen dira. Urteetan zehar eraldaketarik gabeko iturri biologikoetatik lortu izan diren medikamentu biologiko askok jatorri bioteknologikoa dute gaur egun. Intsulina, hazkuntza hormona edo eritropoietina egungo aukera terapeutikoen artean guztiz integratu diren medikamentu bioteknologikoen adibide dira (4, 5). Hainbat gaixotasun larri zein kronikoren tratamenduan egunero erabiltzen dira medikamentu hauek.

Praktikan erabiltzen diren biologikoen artean bioteknologiaren lortutakoak nagusitzen dira. Gehienek proteinetan oinarritutako osagai aktiboak daramatzate. Xehetasun honetan datza haien ezaugarriarik esanguratsuena: konplexutasuna. Proteina hauek tamaina eta egitura desberdinak izan ditzakete, proteina sinple eta txikiagotatik (intsulina edo hazkuntza hormonak adibidez), proteina oso handi eta konplexuetara (antigorputz monoklonalak edo koagulazio faktoreak adibidez) (1. irudia).

Sintesi kimikoen bidez lortzen diren medikamentuekin alderatuz, proteina hauek duten tamaina eta konplexutasuna nabarmenki handiagoa da. Honi iturri biologikoen erabilera gehitzen zaio. Ondorioz, fabrikazio prozesuak ere korapilatsuagoak dira sintesi kimikoz lortutakoen aldean (6).



1. irudia. EBN onartutako medikamentu biologikoen adibideak. Tamainaren alderaketa. EMA-ren “Los biosimilares en la UE.” gidadatik eraldatuta ⁶.

Medikamentu hauen berezko izaeragatik eta iturri biologiko batetik ekoiztuak izateagatik, haien nortasunarekin bat datorren kontzeptu bat sortzen da: aldakortasun intrintsekoa alegia. Produktu biologikoak izaki bizidunek ekoiztuak dira, eta honen ondorioz, medikamentuaren osagai aktiboak aldakortasun gradu txiki bat erakutsi dezake ezinbestean. Kontzeptu hau “mikroheterogeneotasun” gisa ere ezagutzen da. Ezberdintasun gradu txiki hau medikamentu baten barnean ager daiteke edota medikamentu beraren loteen artean (6). Enpresa ekoizleek kontrolpean mantendu beharreko faktorea da, produktuaren segurtasun eta eraginkortasun homogeen bat lortzea ezinbestekoa baita aldakortasun gradu hori egonda ere. Praktikan, mikroheterogeneotasuna oso txikia izan ohi da produkzio prozesua zaintzen den eta aldatzen ez den bitartean. Ezberdintasun hauek ez zaizkie zertan erregulazio agentziei jakinarazi behar betiere ezarritako segurtasun tarteen barnean mantentzen badira (6, 7) (2. irudia).

Merkatuari dagokionez, medikamentu berri bat garatzen denean patenteen bitartez babesturik mantentzen da 20 urtez. Urte hauetatik asko ordea, medikamentuaren garapen prozesuan zehar agortzen dira, fase kliniko eta preklinikoetan zehar. Patenteaz gain, babes ziurtagiri gehigarriak edota eskusibitatea luzatzeko estrategiak ere eskuragarri daude denbora mugatu batez (7). Behin babes epe guztiak agortu direnean, produktuak eskusibitatea galtzen du. Ondorioz merkatuan, molekula berdinean oinarrituta garatu diren lehiakideak agertzen dira. Biologikoen kasuan, lehiakide horiek “bioantzeko” gisa ezagutzen dira (8).

Hurrengo ataletan bioantzekoen inguruko gora-beherak aztertzen dira eta erabiltzaileek, gaiaren inguruan ulertu beharreko oinarritzko kontzeptu eta ideiak argitzen dira.

2. HELBURUAK

Gradu amaierako lan honek bilketa bibliografiko baten bidez medikamentu bioantzekoen inguruan jakin beharreko oinarritzko kontzeptuak argitzea du helburu.

Bioantzekoen gainean egon daitekeen ezjakintasuna edo gaizki-ulertuak gainditzeko asmoz, funtsezko kontzeptuak azaltzen dira eta nahasmena sortu dezaketen ideia ohikoak argitzen dira.

Beste aldetik, azken urteetan medikamentu hauen erabileraren inguruan hainbat zalantza eta eztabaida piztu dira. Horien atzetik dauden arrazoiak eta erakunde desberdinen iritziak ere aztertzen dira.

Hau guztia lortzeko medikamentu bioantzekoen ezaugarriak, kudeaketa, gaur egungo egoera eta eskaintzen dituzten onurak ere aztertzea ezinbestekoa da.

3. GARAPENA

3.1. Medikamentu Bioantzekoak

EMAk modu honetan definitzen ditu: “Medikamentu bioantzeko bat, dagoeneko existitzen den medikamentu biologiko batekiko oso antzekoa izateko helburuarekin garatutako medikamentu bat da. Existitzen den medikamentu hori (erreferentziazkoa edo jatorrizko medikamentua ere deitua) noizbait onartua izan da eta dagoeneko Europar Batasunean erabiltzen den medikamentua da. Behin erreferentziazko medikamentuaren patentea amaituta eta eskusibitate epea igarota, medikamentu bioantzekoaren komertzializazioa baimentzen da” (1). Bioantzekoak agentzia erregulatzailen onarpena jaso behar du komertzializaziorako. Horretarako bioantzekotasuna frogatu beharko du agentzia hauek zehazten dituzten azterketen bitartez. Prozesu honetan erreferentziazko medikamentuaren eta bioantzekoaren artean existitu daitezkeen desberdintasunak hautematen dira, bioantzekoaren eraginkortasunaren, segurtasunaren edo kalitatearen gain eraginik ez dutela ziurtatzeko (1, 9).

Antzekotasunaz hitz egiten da ezinezkoa delako enpresa lehiakideentzat erreferentziazko medikamentuaren osagai aktiboa egituralki zehatz mehatz berdin ekoiztea, medikamentu biologiko guztien (erreferentziazkoen zein bioantzekoen) mikroheterogeneotasun intrintsekoa dela eta. Ekoizpenean, medikamentu biologiko bakoitzak bere zelula-banku propioa dauka, eta bertatik zelula-lerro propio bat ekoizten da, bere fabrikazio prozesu propioa garatuz. Gauzak honela, enpresa batek garatutako medikamentu bioantzekoak, aldakortasun intrintsekoaz gain, desberdintasun gradu bat izango du erreferentziazkoaren aldean, bere jatorri zelularra eta fabrikazio prozesua desberdina izateagatik (8). Hemen dago “antzekotasunaren” zergatia, eta komertzializaziorako “bioantzekotasuna” frogatzeak duen

garrantzia. Izan ere, jatorrizko medikamentuak eta bioantzekoak oso antzekoak izateak, funtsean, berdinak direla adierazten du, nahiz eta osagai aktiboetan desberdintasun txikiak egon (1). Jatorrizko medikamentua proteina bat denean adibidez, bioantzekoak proteina berdina izan behar du osagai aktibo gisa. Aminoazidoen sekuentzia, eta proteinaren tolesdura patroia berdina izan behar du. Hauek aktibitate biologikoen bideratzaile nagusiak dira. Posologia eta administrazio bideak ere berdinak izan behar dira bi medikamentuentzat (6).

Medikamentu bioantzekoaren loteen artean aurki daitekeen aldakortasunak ez ditu agentzia erregulatzailerik jatorrizko medikamentuari ezarritako aldakortasun mugak gainditzen (7). Beste aldetik, bioantzeko baten eta dagokion erreferentziako medikamentuaren arteko aldakortasuna ere, jatorrizkoak bere loteen artean izan dezakeen aldakortasunarekin konparagarria da (6, 9) (2. irudia).



2. irudia. Medikamentu biologikoen artean egon daitekeen aldakortasunaren (horiz) gradu onargarriaren adibidea. Esate baterako glikosilazio gradua (triangelu urdinak). Aminoazidoen sekuentzia (borobilak) eta aktibitate biologikoa berdin mantentzen da. 1) Erreferentziako medikamentuaren lote bat. 2) Erreferentziako medikamentuaren beste lote bat. 3) Bioantzekoa. EMA-ren "Los biosimilares en la UE." gidatik eraldatuta ⁶.

Terminologiaren inguruan xehetasun aipagarria da medikamentu bat "bioantzeko" gisa adierazten denean, jada erreferentziako medikamentuarekiko kidetasuna frogatu izana adierazten duela. Hortaz, hitzak berak bi medikamentuen arteko parekotasuna agerian uzten du (4).

3.2. Bioantzekoak vs Generikoak

Espainiako Estatuko Buletin Ofizialean (BOE) ematen den definizioaren arabera "Sendagai generikoak printzipio aktiboetan konposizio kualitatibo eta kuantitatibo bera izanik eta forma farmazeutiko bera izanik, bioerabilgarritasun azterketa egokien bitartez erreferentziako sendagaiarekin biobaliokidetza egiaztatu duten sendagaiak dira" (10). Normalean sintesi kimiko bidez ekoizten diren egitura sinpleko produktuak dira. Horrek osotasunean karakterizatzeko aukera ematen du, eta modu zehatz batetan erreferentziako medikamentuen egitura berdina lortzea ahalbidetzen du (4, 8). Biobaliokidetza frogatzeak generikoaren indikazio terapeutikoak erreferentziako medikamentuak dituen indikazio guztiak berdintzea ahalbidetzen du (6).

Bioantzekoak molekula askoz handiago eta konplexuagoen bertsioak dira, izaki bizidunetatik abiatuz lortuak, erreferentziako medikamentuaren zelula-lerro desberdinak erabiliaz gainera (8). Fabrikazio prozesuak dituen zailtasunak eta osagai aktiboen izaerak ez du ahalbidetzen erreferentziako osagai aktiboaren erreplika zehatzak lortzea. Sintesi zailtasunaz gain, osagai aktiboen egitura aztertzea ere konplexuagoa da. Guzti honen ondorioz bioantzekoek jatorrizko medikamentuarekiko duten antzekotasun maila izango da frogatu beharko dutena.

Bioantzekotasuna frogatzeko saioak generikoek biobaliokidetza frogatzeko prozesua baino askoz sakonagoak dira. Konparagarritasun saioak egin behar dituzte. Indikazio terapeutikoei dagokienez, erreferentziako medikamentuaren indikazio bat edo gehiago esleitu ahal zaizkio bioantzekoari. Hala ere, ez da beharrezkoa izaten eskatzen den indikazio bakoitzerako entsegu kliniko bat abiaraztea bioantzekotasuna frogatu baldin bada eta egunera arte dauden ebidentziek erabakia bermatzen baldin badute. Ideia hau "indikazioen estrapolazio" gisa ezagutzen da. Agentzia erregulatzaileek hartu behar duten erabakia da. Konparagarritasun saioetan lortutako emaitzen arabera, ekintza mekanismoen eta aplikazio eremu-klinikoaren arabera indikazioak banan-banan aztertzen dira eta haietako bat, batzuk edo guztiak onartzen dituzte. Onarpenetik kanpo gelditzen diren indikazioak etorkizunean onar daitezke erregulatzaileak eskatzen dituen saio gehigarriak bete ondoren (6).

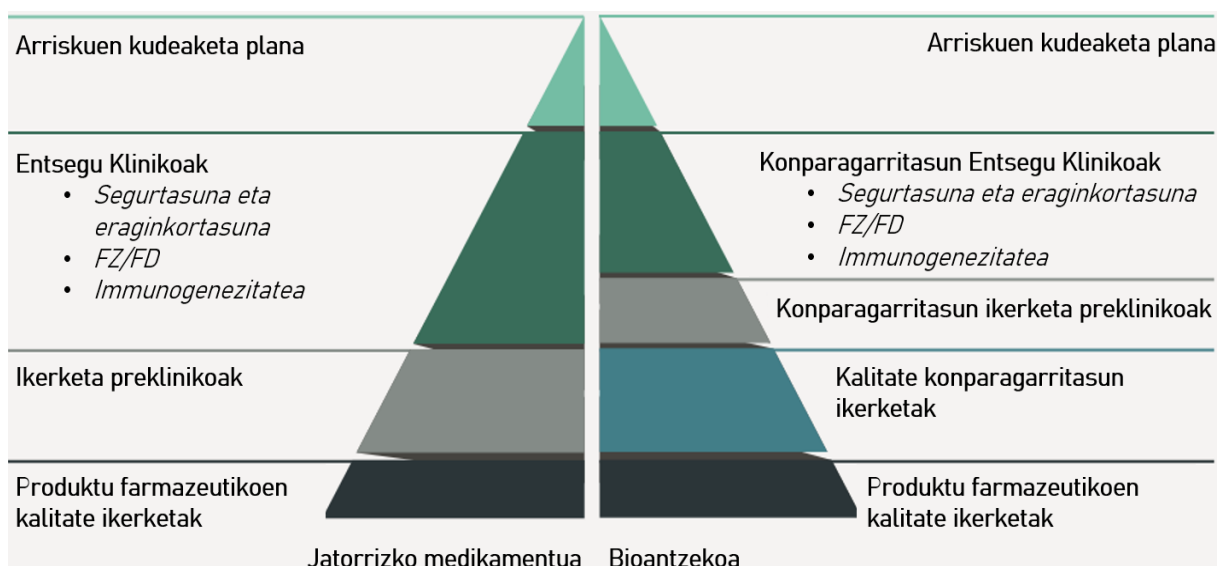
3.3. Komertzializazio prozesua

Europar, medikamentu bioteknologikoei dagokienez (jatorrizko zein bioantzeko) derrigorrean bide zentralizatu erabili behar dute, agentzia erregulatzailearen eginkizuna EMAk hartzen duelarik. Egunera arte onartuak izan diren bioantzeko gehienak bioteknologia bidez ekoiztuak izan direnez bide hau jarraitu izan dute. (7).

Medikamentua Europar Batasunean (EB) komertzializatu izanak ez du zertan adierazi zuzenean herrialde guztietako merkatuan sartuko denik. Estatu bakoitzeko agentzia erregulatzaileek ere zeresana dute prozesu hauetan. Nahiz eta medikamentu bioteknologikoen komertzializazio baimenik eman ez dezaketen, errestrikzio zorrotzagoak jartzea haien eskura dago. Mailakatutako gaitasunen banaketa honen ondorioz, EBn autorizatuta dagoen bioantzeko kopuruaren eta bertako partaideak diren estatu bakoitzean dagoenaren artean desberdintasunak egon daitezke. Gainera, bioantzeko batzuk ez dira bioteknologiak lortuak izan (adibidez, pisu molekular baxuko heparinak eta kondroitin sulfatoa), eta ondorioz ez dira zertan bide zentralizatuaz onartuak izan behar. Beraz Europa mailan agertzen ez den medikamentu bioantzeko bat estatu mailan onartuta egon daiteke kasu batzuetan (7).

Erregistro eskaerari dagokionez, enpresa ekoizleak EMARi aurkezten dion erregistro espedienteak kalitate farmazeutikoen inguruko datu bilketa sakon bat jaso behar du¹. Horrez gain aurkeztu beharreko informazioa eta datu bilketa desberdina da osagai aktiboa berria denean edo bioantzeko bat komertzializatu nahi denean. Osagai aktibo berria daraman medikamentuaren arrisku-onura erlazio positiboa gizakietan egindako entseguetan lortutako segurtasun eta eraginkortasun datuetan oinarritzen da. Era berean, entsegu hauek lehenik egindako saio preklinikoetatik lortutako datuetan oinarritzen dira (6).

Bioantzekoen kasuan, arrisku-onura erlazio positiboa frogatzea bioantzekotasuna frogatzean datza. Antzekotasun maila altua frogatzen bada, urteetan jatorrizko medikamentuarekin lortutako esperientzian oinarritu daitezke bioantzekoaren segurtasun eta eraginkortasun datuak. Aurretik esan bezala, bioantzekotasuna frogatzeko konparagarritasun saioak erabiltzen dira (6) (3. irudia).



3. irudia. Onartze prozesuan aurkeztu beharreko datuen eskakizunen alderaketa. Jatorrizkoa (ezkerra) vs Bioantzekoa (eskuma). EMA-ren "Los Biosimilares en la UE." gidatik itzulia⁵.

3.4. Konparagarritasun saioak

Medikamentu bioantzekoen garapen prozesuan berebiziko garrantzia dute konparagarritasun saioek. Saio hauek mailakatutako eredu baten arabera egiten dira. Lehenengo mailan kalitate azterketa konparatiboak egiten dira, *in vitro* edo batzuetan *ex vivo*. Bi osagai aktiboen proteina-egitura eta ekintza biologikoa alderatzen da, desberdintasun txikiak detekta ditzaketen teknikak erabiliz. Teknika hauek sentikortasun altuko teknikak izaten dira. Kalitate azterketa konparatiboetan lortzen diren emaitzen arabera, eta horiek

¹ Kalitate farmazeutikoa bermatzen duten datuetan sakonki aztertu beharreko alderdiak: Karakterizazio estrukturala eta ezaugarri farmakozinetikoak, purutasuna, aktibitate biologikoa, dosia, formulazioa, eszipientek eta lehengaiak, fabrikazio prozesuaren kontrola, osagai aktiboaren eta amaierako produktuaren egonkortasuna irautgizte data heldu bitartean eta biltegiatze baldintzak (6).

segurtasun, eraginkortasun edo immunogenizitatearekin duten erlazioaren arabera datu preklinikoak eskatuko zaizkio produktuari (6, 7).

Bigarren mailan azterketa prekliniko konparatiboak egiten dira. Etapa honetan alderdi farmakodinamikoak aztertzen dira. Horretarako *in vitro* teknikak erabiltzen dira ahal den neurrian. Hau egiteko modu egokirik ez dagoenean soilik, *in vivo* (animalietan) egitea posiblea da. Modu berean *in vivo* egindako entsegu toxikologikoak bakarrik kasu batzuetan egingo dira, esate baterako, bioantzekoaren produkzioan zelula-lerro mota berri bat erabiltzen denean edo formulazio batek inoiz erabilia izan ez den eszipiente bat daramanean (6).

Azkenik hirugarren mailan entsegu kliniko konparatiboak egiten dira. Entsegu hauetan farmakozinetika alderatzea da lehenengo pausua, biobaliokidetzaz aztertzea alegia. Honekin batera konparagarritasun farmakodinamikoaz aztertzen jarraitzen da. Hauetatik gain, normalean segurtasuna, eraginkortasuna eta immunogenizitate maila ere (antigorputz monoklonalen kasuan batez ere) antzekoak direla frogatzen duen entsegu klinikoren bat burutu behar da. Horretarako entsegu kliniko ezberdintasun txikiak ere detektatzeko gai izateko diseinatu izan behar da eta ez du zertan jatorrizko medikamentuak eraginkortasuna frogatzeko erabili izan zuen diseinu berdina jarraitu. Kontutan hartu gizakietan egiten diren entsegu hauen helburua ez dela pazienteetan segurtasun eta eraginkortasuna frogatzea. Parametro hauek jada erreferentziazko medikamentuak definitu izan ditu. Entsegu kliniko hauen diseinua bioantzekotasuna frogatzera bideratuta dago (6, 7).

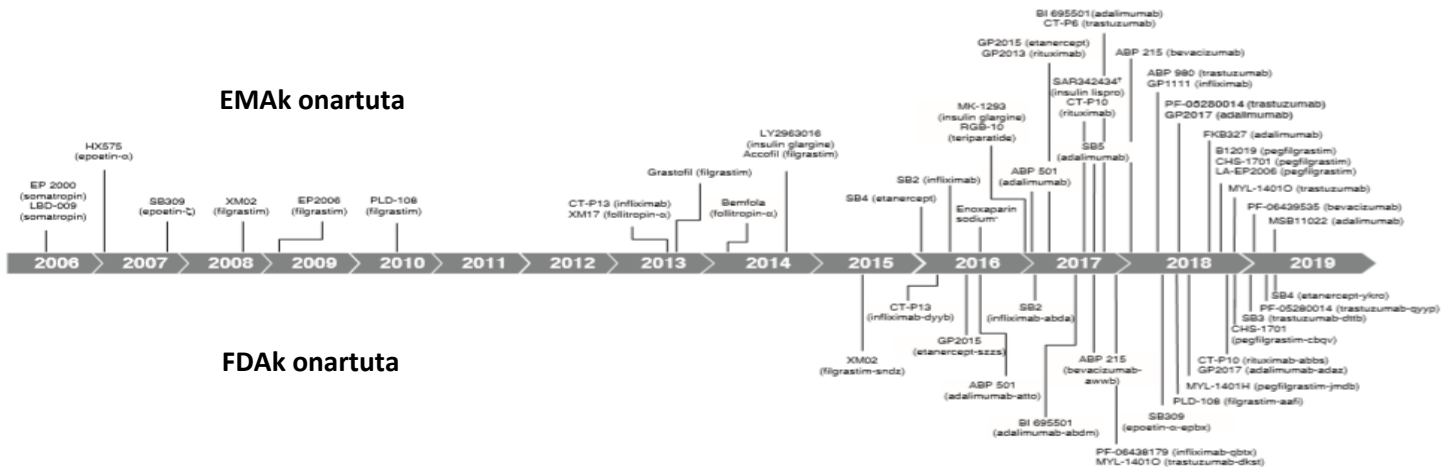
Eskakizun hauek betetzeko eta datuen bilketa eta azterketa egoki bat egiteko, EMAk enpresei bideratutako gidak argitaratzen ditu kasu bakoitzean egin behar diren neurketak edo ebaluatuko diren irizpideak argituz eta hauek neurtzeko modu egokiak zehaztuz. Entsegu hauek egiteko gida hauen adibide batzuk atxikitzen dira 1. eranskinean (7).

3.5. Gaur egungo egoera

3.5.1. Baimentzea

Estatu Batuetan *Food and Drug Administration*-ak (FDA) onartu zuen lehenengo medikamentu bioteknologikoa insulina errekonbinante bat izan zen (Humulin®), 1982. urtean. Denboran zehar medikamentu hauen garapenak gora egin du modu jarraian. Gaur egun 200 baino gehiago daude onartuta Estatu Batuetan eta Europan (11). Geroago medikamentu bioantzekoak agertu ziren. Medikamentu bioantzekoak merkatuan agertzea prozesu dinamiko, jarraitu eta aldakorra da. Ondorioz kontsulta dataren arabera balio batzuk edo beste aurki daitezke.

Europa mailan onartu zen lehenengo bioantzekoa somatropina hazkuntza hormona izan zen, 2006 urtean. Bertatik aurrera, medikamentu bioantzekoei dagokienez EMA agentzia erregulatzailerik garrantzitsuenen artean kokatu da. Munduan bioantzeko gehien autorizatu dituen agentzia erregulatuzailea da. Ondorioz arlo honetan esperientzia gehien lortu duen agentzia ere bada. FDArekin alderatzen denean, ikusten da EMAREN garapen abiadura bioantzekoei dagokienez nabarmen handiagoa dela (12) (4. irudia).



4. irudia. Kopuruari erreparatzeko, urteetan zehar FDAk eta EMAk onartu izan dituzten medikamentu bioantzekoen denbora lerroa ¹².

2020ko maiatzean, EBn 55 medikamentu bioantzeko zeuden Europako Batzordeak autorizatuta, 16 osagai aktiborentzat (13). Onartu izan diren medikamentuak kategoria hauetan sailka daitezke: pisu molekular baxuko heparinak, hazkuntza faktoreak, hormonak, fusio proteinak eta antigorputz monoklonalak (6).

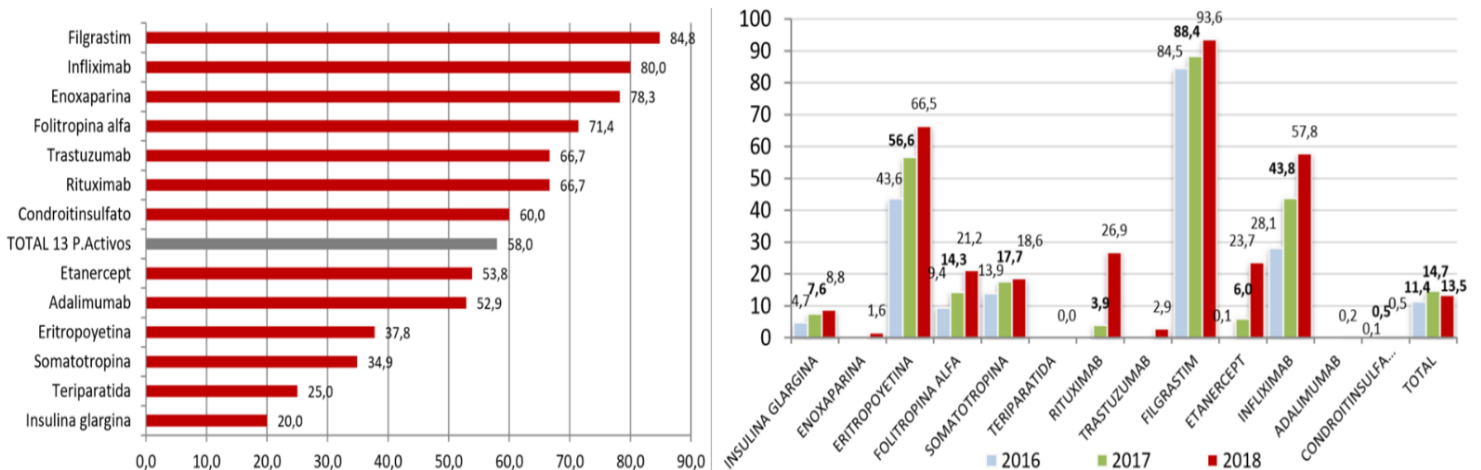
Euskal Autonomia Erkidegoari eta Nafarroako Foru Erkidegoari dagokienez hainbat datu ez dira eskuragarriak. Bioantzekoak Europa mailan modu zentralizatuan erregulatu direnez, erabaki gorenak bertatik hartzen dira. Gero, EBa osatzen duten estatuen osasun agentziek haien osasun sistema publikoan sartu edo ez erabaki dezakete. Gure kasuan *Espaniako Medikamentu eta Osasun Produktuen Agentziaren (AEMPS)* erabaki pean gaude arlo honi dagokionez. Ipar Euskal Herria Frantziako agentziak hartzen dituen erabakiei moldatu beharko da.

Espanian, 2006an somatropina hazkuntza hormonaren onarpena eman zenetik, bioantzekoen autorizazioak goranzko joera nabaria izan du urteetan zehar. 2020ko ekainerako 49 bioantzeko onartuta zeuden (35 komertzializatuta) 16 osagai aktiborentzat (14).

Frantziari dagokionez, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)* da agentzia arduraduna. Agentzia honek ere publikoki jartzen ditu bioantzekoen inguruko datuak. 2019ko ekainean 58 medikamentu bioantzeko zituen onartuta, 15 osagai aktiborentzat (15).

3.5.2. Erabilera

Ikus daitekeenez medikamentu bioantzekoen autorizatzen gorakada agerikoa da gure inguruan. Dena den, hauek merkatuan agertzea eta benetan haien erabilera gora egitea ez da gauza bera. Haien erabilera aztertzen denean aldakortasun handia ikus daiteke medikamentuen artean. Batzuen kasuan oso integraturik dago bioantzekoen erabilera ohiko klinikan. Beste batzuen kasuan berriz erreferentziazkoa erabiltzen jarraitzen da gehienbat (5. irudia).



5. irudia. Ezkerrean: Espainiako Osasun Sistema Nazionalak finantziatutako forma farmazeutiko bioantzekoen portzentaia osagai aktibo bakoitzarekiko. Eskuman: 2016, 2017 eta 2018 urteetan zehar kontsumitu izan diren medikamentu bioantzekoen portzentaia osagai aktiboaren kontsumo totalarekiko ¹⁶.

Ikus daitekeen moduan, bioantzekoen existentzia eta haien erabilera arteko erlazioa ez da zuzena kasu guztietan. Adibide gisa, oso aipagarria da filgrastimaren kasua. Osagai aktiborako finantziaturiko aurkezpen farmazeutikoen %84,8 bioantzekoak dira, eta kontsumoa aztertzen denean ikus daiteke erabiltzen den filgrastimaren %93,7 bioantzekoa dela. Bioantzekoen oso integratze maila nabaria. Adalimumab aztertzen denean ordea egoera oso bestelakoa da. Finantziaturiko medikamentuen %52,9 bioantzekoak dira, ia erdia. Osagai aktiboaren kontsumoan berriz %0,2 besterik ez dagokie bioantzekoei. Kasu honetan jatorrizko medikamentua da gehien erabiltzen dena, bioantzekoen oso gaineratik (16). Hala ere, bioantzekoen erabilera goranzko joera hartzen du denboran zehar kasu gehienetan.

3.6. Medikamentu bioantzekoen inguruko zalantzak

Kasu batzuetan, bioantzekoen garapenean aplikatzen diren konparagarritasun frogen baliagarritasuna zalantzan jartzen da. Saio hauetan oinarritzen diren indikazioen estrapolazioa eta medikamentuen arteko aldaketa erabakiak ere dudak sortzen dituzte (12).

Ardura nagusia jatorrizko medikamentu bat bere bioantzekoarekin trukatzekoak sor dezakeen immunogenizitatean datza. Medikamentu biologikoak proteinak diren neurrian,

sistema immunea pizteko gaitasun hau edozein medikamentu biologikoren ezaugarria da (6). Medikamentu truke hori ordea beharrezkoa litzateke bioantzekoen erabilera sustatzeko, izan ere tratamendu hauek gaixotasun kronikoetara bideraturik daude askotan. Ondorioz, jada jatorrizko medikamentu batekin egonkortuta dauden pazienteak bioantzekoetara igarotzeak haien ohiko medikazioa aldatzea eskatzen du (17).

Medikamentuaren aldaketa testuinguru desberdinetan eman daiteke. Alde batetik medikamentuak “trukatzea” dago. Preskripzioa egin duen medikuak, helburu terapeutiko berdinarekin, medikamentu bat beste batengatik aldatzean datza. Beste aldetik “ordezkatzea” dago². Kasu honetan medikamentu bat, baliokidea eta ordezkagarria den beste medikamentu batengatik aldatzen da automatikoki, farmazia bulegoan eta preskripzioa egin duen medikuari jakinarazi gabe (6, 12). Bi kontzeptuei buruz eztabaida handia dago, erreferentziazko medikamentuaren aldaketa honek ekar dezakeen immunogenizitate arriskuaren harira.

Batzuen iritziz, medikamentu bioantzekoekin egiten diren konparagarritasun saioetan aztertzen den immunogenizitatea ez da nahikoa medikamentuen trukate segurua bermatzeko. Are gutxiago estrapolatuak izan diren indikazioetan, hauetan entsegu klinikorik egin ez denean (12).

Ondo diseinatutako entsegu klinikoaren beharra aldarrikatzen da. Ikertzaile batzuen arabera, egunera arte dauden datuak ez dira nahikoak egonkorak diren pazienteen tratamendua trukate segurua eta eraginkorra dela frogatzeko. Askotan azpimarratzen da bioantzekoek haien erreferentziazko medikamentuekiko duten desberdintasun gradua kontutan hartu behar dela. Desberdintasun hau eragin desiragaitz immuneak abiarazteko arriskuarekin erlazionatzen dute. Modu honetan beldurra eta farmakoaren arteko trukagarritasuna frogatzeko entsegu klinikoaren beharra uzten da agerian (18).

Hainbat artikulutan egunera arte trukea aztertu duten entsegu klinikoetan egon daitezkeen akatsak azpimarratzen dira. Aldarrikatzen den lehenengo akatsa entsegu hauen diseinuari dagokio. Izan ere egindako entsegu gehienak norabide bakarreko truke bakar batetan oinarritu izan dira (jatorrizko medikamentutik bioantzekora). Ikertzaileen ustez, horietan planteatzen den egoera ez dator klinikan pazienteekin emango litzatekeen egoerarekin bat. Errealitatera hurbiltzeko txandakatutako trukeetan oinarritutako entseguak egitea proposatzen da. Bioantzekotik jatorrizkora eta alderantziz, hainbat aldiz. Modu honetan bi medikamentuen arteko trukagarritasuna frogatzea bideragarriagoa dela aldarrikatzen da, praktika klinikoaren errealitatea modu egokiagoan irudikatuz. Jatorrizko molekula aldatzeak sor dezakeen erantzun immunea garatzeko arriskua handitu egiten da truke jarraiak egiten direnean, modu

² Bi kontzeptu hauek oso jorratuak dira bioantzekoak lantzen dituen edozein artikulutan. Askotan trukate “switching” bezala adierazten da, testuaren jatorrizko hizkuntza edozein izanik ere. Ordezkapenari dagokionez ez dago termino komunik. “Substitution” bezala ezagutzen da ingelesez.

sinergikoan erantzuna piztuz. Aditu horien iritziz, immunogenizitatea ezin daiteke aurrean autorizatze prozesuan egiten diren konparagarritasun saioetatik soilik (18).

Urteetan zehar egin diren entsegu garrantzitsuenen artean PLANETAS (espondilitis ankilozatzailearen pazienteetan egina, $n=250$) (19) , PLANETRA (arthritis erreumatoidedun pazienteetan egina, $n=606$) (20) eta NOR-SWITCH (infiximab tratamenduan dauden paziente egonkortuetan egina, $n=482$) (21) entseguak daude. Bioantzekoen arloan egin izan diren entsegurik landuenen artean daude eta alde zein aurka egiteko erabiliak izan dira behin eta berriz bioantzekoen inguruko gaiak jorratzen direnean. Hirurek CT-P13 infiximab bioantzekoa dute aztergai. Entsegu hauek Estatu Batuak eta Europar Batasunak infiximab bioantzekoen autorizatzea bultzatu zuten (18).

Ikertzaile batzuk ordea hauen erabilgarritasuna zalantzan jartzen dute. PLANETAS eta PLANETRA entseguetara dagokienez, aztergai zituzten parametroak dudagarritzat ematen dira. Izan ere, bi medikamentuen arteko eragin desiragaitzak aztertzen ziren arren, lehentasuna ematen zitzaien eraginkortasunaren ebaluazioari. Gainera, trukatzeko bakarreko entseguak izan ziren. Ondorioz, entsegu hauetatik lortu izan zen segurtasun eta eraginkortasun konparagarritasun datuen garrantzi eta balioa onartzen duten arren, trukatzekoaren inguruan ematen duten informazioa eskasa eta ahula dela adierazten da (18).

NOR-SWITCH entseguari dagokionez, hainbat akats leporatzen zaizkio. Alde batetik, norabide bakarreko eta truke bakarreko entseguak izatea, oztopo bezala interpretatua izan da txandakaturiko trukatzeko entseguen beharra aldarrikatzen dutenen artean. Beste aldetik, entsegu berean medikamentuaren indikazio terapeutiko desberdinak denak batera aztertzea oker bat bezala ikusi izan da. Horrez gain, entseguaren diseinuan argibide falta leporatu izan zaio inklusio/esklusio irizpideei, helburuei, parametroen neurketari eta tratamendu konkomitanteen erabilerari dagokienez (18).

Entsegu hauetan esate baterako, parte hartu zuten paziente batzuk metotrexatoarekin tratamendu pean egon ziren entseguan zehar. Honek gaixotasunaren aktibitatean eragiteaz gain immunogenizitatearen agerpenen eragina izan dezake, emaitzak distortsionatuz (18).

Portugaleko Erreumatologia Elkarteak bere aurkako iritzia publikoki adierazi zuen. Haien esanetan, EMAk egiten dituen konparagarritasun entseguetara konforme daude. Horietan oinarrituz egiten diren indikazio estrapolazioekin ere ados daude. Medikamentu biologikoen trukatzeko eta ordezkatzeko ordea onartezina dela adierazten dute. Hala ere, bioantzekoen erabileraren onuraz ohartzen dira. Ez dute arazorik ikusten tratamendu biologikoarekin hasi berria den pazienteak bioantzekoekin tratatzean. Jada erreferentziazko medikamentu batekin egonkortuta dagoen paziente bati tratamendua trukatzeko ordea konplexuagoa dela adierazten dute. Kasu hauek banan-banan aztertzea eta baloratzea ezinbestekoa dela, eta tratamendu aldaketa hauetan erreumatologoaren esku hartzearen garrantzia azpimarratzen dute. Modu berean argi uzten dute momentuz dagoen informazio eta ikerketekin ez dutela nahikoa

praktika kliniko hauek modu seguruan aurrera eramateko, nahiz eta horien alde egon daitezkeen etorkizun batetan. Horregatik, txandakatutako trukatzeko entseguen beharra aldarrikatzen dute (22).

Esan beharra dago azken urteetan txandakatutako trukatzeko entsegu batzuk egin izan direla. Haien artean ADACCESS entsegua (GP2017 adalimumab bioantzekoa aztergai gisa, psoriasisidun pazienteetan, $n=465$) (23) eta EGALITY entsegua (GP2015 etanercept bioantzekoa aztergai gisa, plaka moduko psoriasisidun pazienteetan, $n=531$) (24). Bi entseguetan lortutako ondorioak antzekoak izan ziren. Bakoitzean aztertutako medikamentu bioantzekoaren eta jatorrizkoaren arteko trukaketan ondoren ez zen eraginkortasun, segurtasun edo immunogenizitatean aldaketarik antzeman (23, 24).

Beste aldetik, egunera arte egin izan diren trukatzeko entsegu gehienak anti-TNF α motako osagai aktiboekin egin izan dira, bereziki infliximab-rekin. Izan ere gaixotasun inflamatorioen ezaugarriak eta kronikotasunak, pazienteak momenturen batean truke bat egiteko hautagai egiten ditu. Honek ere egindako entseguen aurka jo dezake. Gaixotasun inflamatorioen inguruan informazioa lortzen den bitartean, beste motako bioantzekoen inguruan datu eta azterketa falta gisa somatu daitezkeelako (12, 18).

Kezkei gehitzen zaio EMAk bioantzekoen produkzioa eta komertzializazio prozesuak erregulatzen dituen arren, ez duela bioantzeko eta erreferentziazko medikamentuaren arteko trukagarritasunaren ebaluaziorik ezta erregulaziorik egiten. Ondorioz, trukatzeko eta ordezkatzeko praktikak onartzearen erabakia EBko estatu bakoitzaren ardurapean gelditzen dira. Trukatzearekiko bere jarrera zein den ofizialki ematea ere faltan somatzen da (18). Gainera, bioantzekoak derrigorrez "jarraitze gehigarria" deituriko farmakojagoletza programan sartzen dira, eta onarpen prozesuan Arriskuen Kudeaketa Plan (AKP) bat aurkeztera behartuta daude. Honek ere dudak sortu ditzake agentzia erregulatzailleek segurtasunarekiko duten konfiantzari dagokionez. Izan ere neurri hauek generikoei ez zaizkie aplikatzen (25).

3.7. Ideiak argituz

Atal honetan argitu beharreko hainbat kontzeptu modu labur eta zehatzean azalduko dira:

Aldakortasuna: Mikroheterogeneotasunari dagokionez bioantzekoetan eta jatorrizkoetan onartzen den aldakortasun maila berdina da. Bioantzekoek gainera, ekoizpen jatorri desberdina izateagatik, erreferentziazkoarekiko aldakortasun maila gehigarri bat daukate. Aldakortasun mota hau ordea jatorrizkoetan ere egon badago. Jatorrizko medikamentuen ekoizpen prozesuan aldaketak egiten direnean lortzen den produktu berrian hain zuzen (informazio gehiago 2. eranskinean). Aldaketa horiek agentzia erregulatzaillei jakinarazi behar zaizkie derrigorrez (6, 7). Autore batzuen ustean honek jatorrizko medikamentuekin

egindako tratamendu bat ere *de facto* trukatzea suposatzen du. Horien erabilera segurua ordea ez da zalantzan jartzen (25, 26).

Konparagarritasuna: Bi medikamenturen arteko antzekotasunaren adierazle. Ez da bioantzekoentzat asmatu berri den onarpen sistema bat. EBn urte askotan zehar erabili izan dira konparagarritasun entseguak jatorrizko medikamentuen aldaketen segurtasuna bermatzeko (3. eranskina). Konparagarritasun saio hauek eta bioantzekoek egin beharreko saioak berdin-berdinak dira. Hauetan, antzemandako ezberdintasunei mugak ezartzen zaizkie. Neurtze-parametro egokiak hautatu ondoren, onargarrizat jo daitekeen aldakortasuna mugatzen da, hau da, emaitza klinikoan aldaketarik suposatuko ez duen parametroen aldaketa maximoa zehazten da. Jatorrizko zein bioantzeko guztiek egon behar dute muga berdinen barnean (6, 7). Tartearen barne egoteak, medikamentua “bioantzekoa” dela adierazten du bioantzekoen kasuan. Jatorrizkoen kasuan berriz aldaketaren aurreko eta osteko produktuak produktu berdin-berdina direla interpretatzen da.

Indikazioen estrapolazioa: Bioantzekoen agerpenak estrapolazioa jopuntuan jarri duen arren, horien aurretik ere urtetan zehar askotan erabili izan den kontzeptua da (27). Jatorrizko medikamentu batek ekoizpen prozesuan aldaketa garrantzitsuak egitean konparagarritasun saioetan lortutako emaitzak aztertzen dira eta aldaketaren aurretik zituen indikazioak onartu edo ez baloratzen du agentzia erregulatuzaileak. Datuak sendotzeko saio kliniko gehigarriak beharrezkoak baldin badira hala adierazten zaio enpresa ekoizleari (6).

Trukatze eta ordezkatzeko praktikak: FDAk, bioantzekoak bi multzotan sailkatzen ditu: trukagarriak eta ez-trukagarriak. Trukagarritasuna onartzeko FDAk txandakatutako trukagarritasun entseguak eskatzen ditu. Medikamentu bat “trukagarri” bezala sailkatzeak, zuzenean trukatzeko eta ordezkatzeko praktikak, biak baimentzen ditu (estatu bakoitzeko legediaren aurkakoa ez den bitartean). Beste aldetik EMAk ez du adierazten onartutako medikamentuen arteko trukagarritasun edo/eta ordezkagarritasun praktiken gaineko iritzirik. Estatu bakoitzak bere legedia ezartzen du. EBn, bioantzekoen trukatzea medikuaren erabakiaren menpe dago. Ordezkatzea berriz debekatuta dago herrialde gehienetan, Estonian eta Polonian izan ezik (28). Gure inguru hurbilean, bai Espainiak bai Frantziak trukatzearen sustatze aldera jotzen dute. Ordezkatzearen inguruan berriz, Espainian erabateko debekua dago (29). Frantziak berriz lege bat onartu zuen 2014an praktika honen alde egiteko, baina gaur egun oraindik ez dago indarrean (30). Trukatzea defendatzea ordezkatzeko debekatzen den bitartean kontraesan gisa antzeman daiteke. Medikamentuen arteko aldaketak guztiz seguruak balira ere, kontutan hartzekoa da ez direla emaitza klinikoaren arduradun bakarrak. Patologiaren bilakaera edo aldakortasun interpersonala bezalako faktoreek emaitza klinikoan eragin dezakete. Horregatik, paziente baten egoera indibiduala ebaluatzearen ardura bere ohiko medikuari eta pazienteari berari egokitzen zaie (26).

Segurtasuna aztertzeo trukagarritasun saioen beharra: Ikerlari batzuk hauen beharra aldarrikatzen dute (18). EBn beste askok trukatze entsegu hauen erabilera zalantzan jartzen dute (12, 26). Literatura berezitan ez da benetako arriskurik agerian jartzen bioantzekoen erabilerrari dagokionean. Are gehiago, trukatzearen debekua edo prebentzioa gehiegikeria bezala adierazten dute batzuk, honen inguruko arriskuen ebidentziak eta onurak kontutan hartzen direnean (31, 32).

Immunogenizitateari dagokionez, ez da bioantzeko izateari esleitu ahal zaion erreakzio kaltegarririk antzeman azkeneko 15 urteetan. Are gehiago, kasu batzuetan ikusten da izaeraz immunogenikoak diren jatorrizko medikamentuen eta haien bioantzekoen artean erreakzio elkargurutzatuak daudela. Hau antzekotasunaren adierazle bezala interpretatu daiteke. Konparagarritasuna frogatuta dagoenean bioantzekoa eta jatorrizkoa muga berdinen barnean daude. Ondorioz, immunogenizitatea eragiteko arriskua berdina da bioantzeko zein jatorrizkoa erabiliz. Batzuen ustez, jatorrizko medikamentuaren bi lote erabilia edo bioantzekoa erabilia, segurtasun berdina onartzen dela interpretatu beharko litzateke. Egoera bat zalantzan jartzean bestea ere zalantzan jartzen dute, berdinak bailiran. (12, 26, 31).

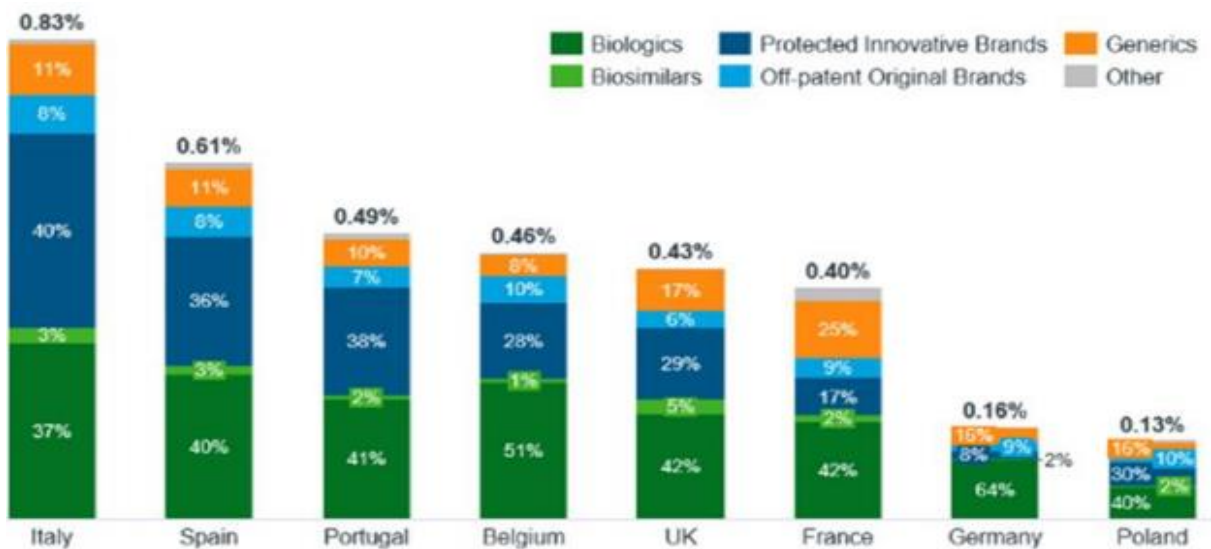
Jatorrizkoen produkzioan aldaketak ematen direnean ez da trukatze entsegu klinikorik argitaratzen, eta agentziek bereziki entseguren bat eskatzean hauek konfidentziasunean gelditzen dira askotan (33). Beste aldetik, konparagarritasun entseguetan egiten diren neurketak metodo analitiko oso espezifikokoak erabiliz egiten dira. Horrek zehaztasun handia ematen dio datuen bilketari. Entsegu klinikoetan berriz, askoren ustez zehaztasun hau ezin daiteke lortu (kontutan izanik antzekotasuna aztertzea dela neurketaren helburua), medikamentuaz kanpoko faktore desberdinen eragina dela eta. Horregatik konparagarritasun entseguen garrantzia eta baliotasuna azpimarratzen dute trukatze entsegu klinikoaren gainetik. Haien esanetan, trukagarritasuna frogatzeko bide zientifikorik egokiena berdintasuna frogatzean datza; bioantzekotasuna frogatzean hain zuzen (12, 26).

Hori bai, segurtasuna bermatzeko komertzializazio osteko farmakozaintzaz eta trazabilitate programa sendo eta egoki batez baliatzea ezinbestekotzat hartzen da (jatorrizko medikamentu biologiko berri bati dagokion programa berdina) (12, 26). Bestalde, askotan argitzen da jarraipen gehigarriak eta AKPen derrigortasunak ez direla segurtasunaren inguruko zalantzetan oinarritzen. Biologiko guztiei, hain zuzen ere medikamentu biologiko izateagatik aplikatzen zaizkien erregulazio baldintzak dira (jatorrizko zein bioantzekoei) (25).

Azkenik aipatu bereziki txandakatuta egindako trukatze entseguen helburua errealitatea modu egokiagoan islatzea izanik ere, haien diseinuek askotan ez dutela halakorik lortzen (12). Gainera testuinguruaren arabera iritzi oso desberdinak ager daitezke, herrialde bakoitzeko trukatze/ordezkatze legeriaren arabera "errealitate" hori ezberdina izango baita. Horrek adituen ikuspegiaren eragina izan dezake entsegu hauen beharraren alde edo aurka egiterako orduan.

3.8. Onurak

2015ean mundu osoko farmakoen kostuaren laurden bat terapia biologikoei bideratuta egon zen (195 mila milioi USD inguru). Osasun Sistema Publikoek (OSP) gastu honi aurre egin behar diote terapia hauek eskaini ahal izateko. Terapia bioteknologiko gehienak ospitaleetan egiten direnez horretan jarriko da arreta lan honetan. Medikamentu biologikoen, ospitaletako medikamentuen kostu totalen hartzen duten lekua nabarmenki handia da. Bitartean bioantzekoek hartzen duten kostuaren portzentaia oso txikia da (6. irudia).



6. irudia. Herrialde desberdinetan ospitaleek medikamentuetan duten gastua, produktu motaren arabera bananduta, 2018 ³⁴

Baina erabilera eta prezio desberdintasuna ez dira gertakizun honen erantzule bakarrak. Kontutan hartu behar da gaur egun oso bioantzeko gutxi daudela merkatuan biologikoen kopuru totalarekin alderatuz. Egia esan, merkatuan dauden bioantzekoen erabilera pixkanaka handituz doa, herrialdearen arabera erritmo desberdinetan (7. irudia) (34, 35).

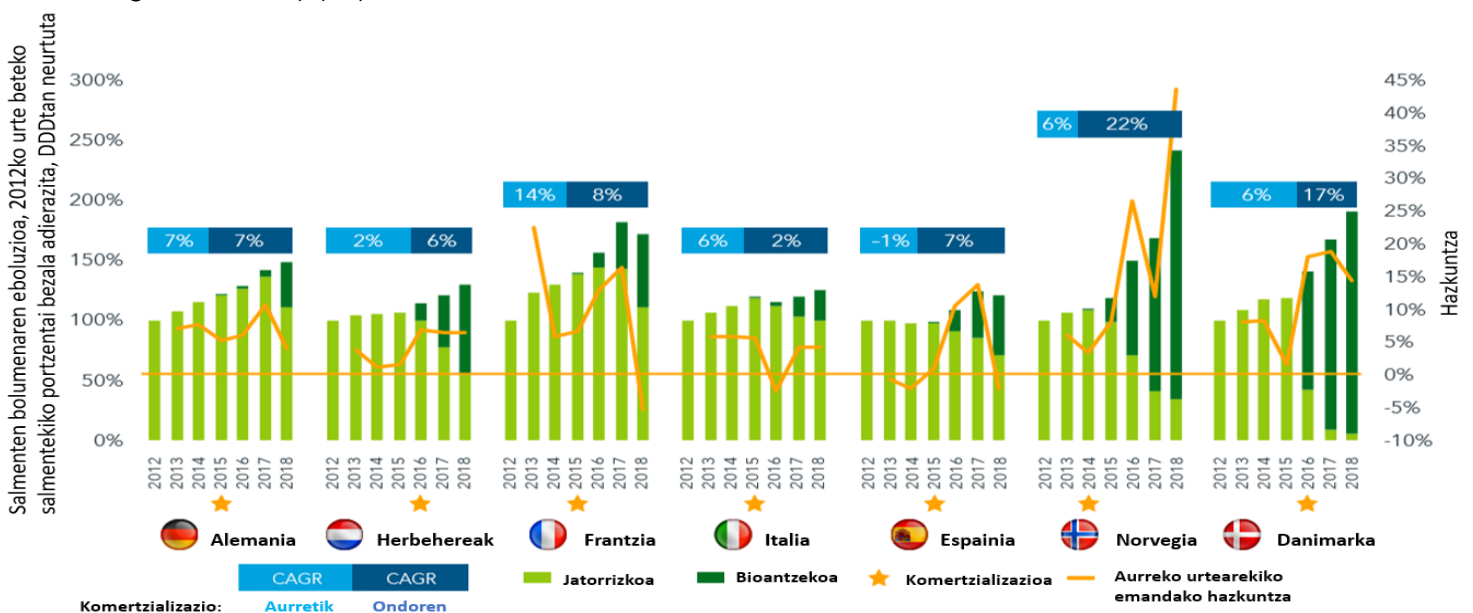
Bioantzekoen komertzializazio prozesuak ahalbidetzen dituen kostu murrizketak, haien hasierako salmenta prezioa murrizteko aukera ematen du. Honek OSPen baliabideak zabaltzen ditu kalitateari uko egin gabe. Suposa dezaketen aurrezpena uste baino esanguratsuagoa izan daiteke. Estimazioek, 2015-2020 urteen bitartean, 15 mila milioi euroko aurrezpena lortzeko gaitasuna esleitzen zieten Europa mailan (36, 37). Maila mikroekonomikoetan ere ekarpenen adibide argiak daude. Esate baterako Madrileko La Princesa ospitale publikoak argitaratutakoaren arabera, infliximab bioantzekoaren erabilera hasi eta 2 urtetara, Crohn gaixotasunaren tratamendu kostea %61n murriztu zen paziente bakoitzeko.

Zer esanik ez, OSPek lortzen duten aurrezpenak osasun baliabideak eta horien kalitatea bermatzera inbertitu beharko lirakekeela. Modu honetan, lortutako diruak osasun tresnak

hobetzeko, zerbitzua hobetzeko, eta batez ere hain garestiak diren medikamentu biologikoen eskuragarritasuna areagotzeko aukera emango lukete (37). Adibidetzat, Italia, Frantzia, Alemania, eta Erresuma Batuarentzat egindako estimazio batean, artritis erreumatoidea tratatzeko infliximab bioantzekoaren aldeko tratamendu trukeak izan dezakeen inpaktu ekonomikoa (%30ko deskontua suposatuz) bost urteren buruan 433,5 milioi euroko aurrezpena izatera iritsi zitekeela kalkulatu da. Urte betean herrialde horietan eta Herbehereetan 7561 paziente berri tratatzeko adinako aurrezpena lor zitekeela estimatu da. Antzeko emaitzak aurkezten dituzte beste herrialde askok egindako estimazioek (Irlanda, Bulgaria, Polonia, Japonia, eta Norvegia beste batzuen artean) (33).

Aurrezpenak baliatuz tratamendu biologikoen eskuragarritasunaren hobekuntza da bioantzekoek dakarten onurarik esanguratsuena, baina ez bakarria. Ikerkuntzan ere inpaktu aipagarria daukate. Bioantzekoen garapen prozesuetan jatorrizko medikamentuak sakonki ikasten eta aztertzen dira, eta batzuetan jakintza berriak lortzen dira bertatik (esate baterako etanercept-en aktibitate biologikoan disulfuro zubiek duten garrantzia honela azalatu zen). Era berean, haien ekoizte prozesuan teknologia eta metodo berriak bilatzen eta erabiltzen dira. Batzuetan kontrolerako neurketa analitiko zehatzagoak, loteen arteko aldakortasun txikiagoa, egonkortasun handiagoa, edo askapen-metodoen hobekuntza bezalako aurrerapenak lortzen dira (37).

Lehiakideen agerpenak prezioak jaitsarazteaz gain, erreferentziako medikamentuen enpresa ekoizleak berrikuntzara ere bultzatzen ditu, haien produktuen hobekuntza edo produktu berrien garapena sustatuz. Gainera pazienteak ekoizle desberdinen artean sakabanatzeak hornikuntza arazoak egoteko aukerak murrizten ditu (farmazia arloan gaitz garrantzitsua) (37).



7. irudia. Bioantzekoekin lehia duten medikamentuen erabileraren aldaketak denboran zehar, hoberen integratu izan diren herrialde europarretan, eta 2012ko balioak oinarritzat hartuz. "Advancing Biosimilar Sustainability in Europe" testutik moldatuta ³⁵.

Lehia honek dituen onurei ordea oztopo bat agertzen zaie maiz. Erreferentziazko medikamentuaren prezioaren jaitsiera bioantzekoarena berdintzeraino (batzuetan legez behartuta, Espainian esate baterako). Horrek hasieran aurrezpen garrantzitsua suposatzen duen arren, bioantzekoen erabilerrari aurka egiten dio. Hauen erabilerraren integrazioa asko moteldu edota guztiz geldiarazi dezake. Modu horretan, ez da lehiaketa gehiagorik ematen eta bioantzekoek zekartzaten onurak jokoza kanpo gelditzen dira. Gainera, behin monopolioa berreskuratuta, jatorrizko medikamentuen prezioak gora egin dezake denborarekin (herrialdeen legeriaren arabera), hasiera bateko aurrezpena baliogabetuz. Bioantzekoak merkatu lehiaketatik baztertuta gelditzen badira, mozkinik lortzen ez duten enpresek merkatuarekiko interesa galtzen dute eta produktua ken dezakete. Honek azken finean OSPei kaltea suposatzen die. Azken kaltetuak biologikoen pazienteak dira (37, 38).

Herrialde batzuk egoeraz ohartuta, neurriak hartzen hasi dira eta medikamentu bioantzekoen erabilera bultzatzeko kanpainak jarri dituzte martxan hauen integrazio-prozesua arintzeko asmoz, enpresek interesa gal ez dezaten. Trantsizio honetan zehar oreka bat mantendu behar da bioantzeko eta jatorrizkoen artean lehia aktiboa egon dadin, osasun sistemen bideragarritasunaren onuran (betiere pazienteen onura helburu goren bezala hartuz). Muturreko egoerek kaltea besterik ez lukete eragingo (37).

3.9. Zabaltzen den jarrera

3.9.1. Kausa: iritzien oinarria

Bioantzekoek OSPei eta ondorioz pazienteei eskaintzen dizkieten onurak ustiatzeko, haien erabilera mugatzen duten beldurrak desagerrarazi behar dira. Paziente egonkorren tratamenduen trukatzekoak bioantzekoen integrazio prozesuaren eraginkortasuna areagotzen du. Horretarako erabilizaileen (mediku zein paziente) zalantzak argitzea ezinbesteko kontua da. Egunera arte dagoen ebidentziak ez du segurtasun arazoekin erlasionaturiko beldurrik justifikatzen. Azken urteetan egindako inpaktu handiko ikerketek trukeaz baliatu dira eta honen segurtasuna adierazi dute. Aipatutako PLANETAS (n=250), PLANETRA (n=606), NOR-SWITCH (n=482), EQUALITY (n=531) eta ADACCESS (n=465) adibide dira, baina gehiago daude. Batzuk aipatzearen, DANBIO erregistroa (CT-P13ren erabilera, n=802), SB2 infliximab bioantzekoarekin egindako bat (n=584), ABP-501 adalimumab bioantzekoarekin egindako beste bat (n=347) eta terapia hematologiko eta onkologikoetan erabilitako bioantzekoekin egindakoak (eritropoietinekin, filgrastim-rekin eta giza hazkuntza hormonekin egindako hainbat). Horrez gain, trukatzeko praktikaren inguruan egin diren argitalpen guztiak (ikerketak zein ebidentzia klinikoak) aztertzen dituzten zenbait berrikuspen sistematiko daude. 2018an argitaratutako batek 90 ikerketa aintzat hartzen ditu trukatzekoaren inguruko ebidentzia

izateagatik, guztira 14225 paziente kontabilizatuz (31). Ebidentzia hauek guztiek lortzen dituzten ondorioak oso antzekoak dira: ez da desberdintasun kliniko esanguratsurik aurkitzen segurtasun edo eraginkortasunari dagokienez bioantzekoa eta jatorrizkoaren artean trukea egin ostean. Hortaz, momentuz existentziarik frogatu ez duen arriskuagatik bioantzekoen onurei uko egitea, gaur egun dauden entseguek lortutako datuak izanda, gehiegizko galera bezala ikusten da. Modu berean merkaturatze osteko famakojagoletzaren eta trukatzeko prozesuetan medikuaren paperaren garrantzia azpimarratzen dute. Azkenik, bioantzekoen onurei probetxu ateratzeko, hezkuntza programak behar direla aldarrikatzen dute. Informazioa zabalduz, batzuetan trukagarritasunak automatikoki daukan "arrisku" konnotazioa okerra dela argitzeko osasun profesional eta pazienteen artean (17, 31, 32).

Hezkuntza honen beharraren isla dira inkesta desberdinek lortutako emaitzak. Europa mailan egindako inkestek, pazienteen ezjakintza maila agerian uzten dute. %38ak besterik ez zuten bioantzekoen berri (39). Espainian lehen mailako arretako medikuei egindako inkesta batean ikusi denez, partehartzaileen erdia baino gehiagok ez zuten ezagutzen bioantzekoaren definizioa, generikoekiko desberdinak direla, jatorrizkoekiko garapen desberdina dutela, haien lan eremuko adibideren bat ez eta medikamentu hauen erabileraren inguruko legeria ere (40).

3.9.2. Efectua: sortutako iritziak

Hainbat gobernu eta erakundeak bioantzekoen inguruko neurriak eta posizionamenduak adierazi dituzte. Esate baterako Norvegiako gobernuak, medikamentu merkeenaren erabilera gomendatzen du. Gainera trukatzeko aldeko gomendioak adierazi izan ditu infliximab tratamenduari dagokionez. Oso antzeko adierazpenak ematen ditu Danimarkako gobernuak. Adibidetzat hartutako bi herrialde hauetan 2015eko infliximab kontsumo totalarekiko bioantzekoaren kontsumoa %80 eta %90koa zen hurrenez hurren. Alemania eta Belgikan berriz, kuota sistema bat jarraitzen dute. Honek medikuen biologikoen preskripzioen %40 bioantzekoak izatera bultzatzen ditu. Frantziako gobernuak abantaila bereziak eskaintzen dizkiete bioantzeko berriei (babes epeak adibidez), enpresen interesa mantentzeko eta integrazioa faboratzeko. Erresuma Batuko National Institute of Health and Care Excellence (NICE) erakundeak erreumatologoei mezu zuzena bidatzen die medikamentu merkeenaren erabilera sustatuz, batez ere hasiera-tratamenduetan. Holandan Dutch Medicines Evaluation Board (MEB), Finlandian Finnish Medicines Agency (FIMEA), Eskozian Healthcare Improvement Scotland, Irlandan Irish Health Products Regulatory Authority, Alemanian Paul Ehrlich Institutue, Europako Onkologia Medikoko Erakundea (ESMO), eta Espainiako Erreumatologia Elkarteak (SER) bezalako erakundeek publikoki adierazten dute tratamendu trukeen aldeko iritzia, betiere medikuaren erabaki pean eta bere gainbegiratzearekin batera ematen bada. Europako Crohn eta Kolitisaren erakundeak (ECCO) medikuaren

partehartzearen garrantzia azpimarratzeaz gain, pazienteak duen tratamendu-lehentasuna errespetatzearen garrantzia ere adierazten du (17, 26, 33, 37, 39).

Bioantzeko gehienak erabilera ospitalarioa dutela kontutan hartuz, gure inguru hurbilean Espainiako Ospitaleko Farmazialarien Elkarteak (SEFH) duen iritzia bereziki interesgarria da. Berriz ere, tratamendu trukeek adierazitako arrisku eza azpimarratzen da. Ospitaletan paziente egonkorren trukearen alde agertzen dira, betiere profesionalen artean aurretik eztabaidatutako eta zehazturiko kasuetan eta kasuak banaka aztertuz. Bitartean, EMAk bere autorizatzeko prozesuen baliozkotasuna defendatzen du eta truke/ordezkatze politikak herrialde bakoitzari egokitzen dizkio. Egia da ordea, erregulazio kompetentziak bereganatu gabe behintzat iritzia eman zezakeela. Momentuz ez da trukatzearen inguruko iritzi publiko ofizialik argitaratu EMAren izenean. Honen faltak zalantzak sortzen ditu batzuegan (12, 41).

Zehazki biologikoak ordezkatzeari dagokionez, aipatutako erakunde eta herrialde gehienek ez dute onarpen jarrerarik hartzen. Europa mailan herrialde gehienek debekatuta duten praktika klinikoa da. Legeria ere alde batera utzita, erakunde batzuk ez daude honen erabilgarritasunaz konbentziturik. Adibidez, Espainiako Elkarte Zientifiko Medikuen Federazioaren (FACME) ustez, bioantzekoen erabilera bultzatzeko neurriak preskripzioa eta konfiantza areagotzean izan beharko lukete oinarria. Ordezkatzea oinarri bezala hartuko balitz eta medikamentuen aldaketak bultzatuko balira medikuak alde batera utzita, azken finean mesfidantza areagotuko luke bai paziente bai medikuetan (42).

4. ONDORIOAK

Lan honetan zehar medikamentu bioantzekoen inguruko gora-beherak aztertu dira. Medikamentu biologikoen eta bioantzekoen oinarriak finkatu ostean, produktu hauen inguruko legeria, komertzializazioa, gaurko egoera eta erabilera aztertu dira. Horrez gain nahastea sortzen duten kontzeptu nagusiak argitu dira.

Bioantzekoek dakartzaten onuren inguruan eztabaidarik ez dagoen arren, haien segurtasunari dagokionez hainbat kezka sortzen dira, batez ere tratamenduak trukatzearaz hitz egiten denean. Gainera EMA bezalako erakunde batek, konparagarritasun saioetan konfiantza aldarrikatzen duenak, trukagarritasunaren inguruko posizionamendurik ez emateak mesfidantza nabaria sortzen du. Agentzia erregulatzailerik iritzia publikoki adierazi beharko luketela aldarrikatzen dute askok (12). Batez ere gai honen inguruan agentzia erreferenteaz ari garenean.

Nolanahi ere, hainbat erakunde eta elkarte garrantzitsuk hauen erabileraren aldeko posizioa hartu dute. Askoren ustez, bioantzekoen erabilerak dakartzan arriskuak teorikoki hor dauden arren, ebidentzietan oinarrituz ezin da halakorik frogatu, beraz “arrisku hipotetiko” bezala ikusten dituzte. Arriskua frogatuta ez dagoen bitartean bioantzekoen erabilera

eragozte gehiegizkoa dela adierazi dute batzuk (32). Urtetan zehar lortutako ebidentziek adierazten duten segurtasun berdintasuna eta konparagarritasun saioen fidagarritasuna nabarmentzen dute, horrekin batera farmakojagoletzaren garrantzia ere azpimarratuz (32). Batzuk ulertarazi nahi dute trukea ez dela neurririk gabe aldaketak sustatzean oinarritzen, baizik eta kriterio batzuk ezartzean. Adibidez, paziente berriak soilik tratatzea, edo tratamenduz aldatu behar duten pazienteentzat alternatiba gisa ematea, edo irizpide zehatz batzuk betetzen dituzten pazienteak soilik trukatzeari (25).

Bestalde, ordezkatzeari dagokionez eztabaidak ez du ibilbide luzerik. Trukearen alde daudenen artean ere ordezkatzeari ez da begi onez ikusitako praktika (30), eta medikuaren inplikazioak duen garrantzia adierazten da.

Bioantzekoetaz hitz egitean aipamen berezia merezi du informazioaren jatorriak duen garrantziak. Alde batetik, herrialdeak eragina izan dezake iritzian. FDAren erregulazio pean, medikamentu bat "trukagarri" bezala aitortzeak izan dezakeen eragina oso handia da (automatikoki ordezkagarria izango baita) (12). Ondorioz ulertzekoa da Estatu Batuetan trukagarritasunaren inguruko eztabaidan aurkako posizioak aurkitzea. Gure kasuan, trukatzeari sustatzean ordezkatzeari debekatuta jarraitzen duenez (28), ez da aldaketa bortizik espero. Europa mailan trukearen aldeko iritzi asko ageri dira.

Beste aldetik, argitaratzaileak ere influentzia izan dezake. Bai alde bai kontra daudenen artean industriak eragin dezakeen nahasmena azpimarratzen da. Jatorrizko medikamentuen enpresak bioantzekoen gaineko immunogenizitatearen inguruko eztabaida pizten saiatzen diren bitartean, bioantzekoen enpresa ekoizleak agentzia erregulatzaileengan eragiten saiatzen dira trukatzeari eta ordezkatzeari praktikak onartzearen aldera (17, 18). Sektore honek eragin dezakeen bultzatuta kontutan hartzeko modukoa da.

Gure inguruan erabilera aztertzen denean bioantzekoen integratzea motela dela ikus daiteke. Horrekin batera informazio falta, fidagarritasun falta eta askotan ezjakintasuna somatu daiteke erabiltzaileengan. Ingurugiro honetan ordezkatzeari aldegarritasuna eman ez da erabakirik egokiena. Egoera aztertzea eta pixkanakako pausoak ematea egokiagoa dirudi.

Ikuspuntu orokor batetik, kontrajarritako bi indar ageri dira. Alde batetik trukatzeari alde egiten duen indarra, batzuetan industriak bultzatuta, zuzenean edo zeharka. Kontutan hartu behar da ordea bioantzekoen erabileraren inguruko eztabaida trukatzeari praktikan dagoela. Paziente egonkorren tratamendu aldaketan alegia. Paziente berriak bioantzekoekin tratatzeak ez du hainbeste zalantzarik sortzen (26). Ondorioz bioantzekoen integratzea prozesu bat litzateke, motela, baina azkenean osatuko litzatekeena. Beste aldetik trukatzeari inguruan ziurtasunik ez duten erabiltzaileak daude (paziente zein medikuak). Buruan izan behar da arriskua hipotetikoa den arren, arriskua izaten jarraitzen duela. Mesfidantza honek bioantzekoen integratzea moteltzen du, paziente egonkorrek haien jatorrizko tratamenduekin mantenduz.

Bioantzekoen integratze prozesuaren porrotak izan ditzakeen ondorioez ohartuta herrialde askotako gobernuek neurriak hartu dituzte. Alde batetik bioantzekoen enpresei hainbat abantaila eskainiz eta bestetik medikamentu hauen erabiltzaileei bideratutako informazio eta hezkuntza programak martxan jarritz (37). Modu honetan, bi indarren arteko oreka bilatzen da. OSPen helburua, ahalik eta trantsiziorik azkarrena lortzea da, betiere pazienteen segurtasuna eta erabiltzaileen konfiantza bermatzen duen erritmoan. Horrek onuren ustiaketa ere arinago hasteko aukera emango luke, tratamendu biologikoen pazienteen onuran. Bitartean, ebidentzia sortzen jarraituko litzateke, eta etorkizunean hartu beharreko erabakiek sendotasun handiagoko oinarria izango lukete (32).

Laburbilduz, bioantzekoen onurak ukaezinak diren arren, hauen erabileraren inguruan eztabaidak eta zalantzak existitzen diren bitartean, integratze prozesua motela jarraituko du izaten. Lortutako ebidentziek ez dute arriskurik adierazten, eta agentzia erregulatzailerik batzuk eta hainbat erakundek konparagarritasun saioen eta farmakozaintzaren baliagarritasuna goraiatzen dute. Hala ere, beldurrak kontutan hartuz eta beste modurik egon ezean, industria farmazeutikoak ebidentzia horiek sortzeko modua topa dezake (25). Edonola, denborarekin ebidentziak lortzen diren bitartean, aurretik aipatutako integratze abiadura eta segurtasunaren arteko orekan dago gakoa. Egoera horretan bioantzekoen inguruko hezkuntza oinarrizkoa izango da.

BIBLIOGRAFIA

1. Agencia Europea del Medicamento, Comisión Europea, Foro Europeo de Pacientes, Federación Europea de Asociaciones de Chron y Colitis Ulcerosa, Comité Europeo de Médicos, Federación Europea de la Industria Farmacéutica Innovadora, et al. Qué necesito saber sobre los Medicamentos Biosimilares, Información para pacientes 2016 2020/04/03. Available from: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643>.
2. Committee for Human Medicinal Products. European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications 2019 2020/04/03. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-procedural-advice-users-centralised-procedure-similar-biological-medicinal_en.pdf.
3. Center for Biologics Evaluation and Research. What Are "Biologics" Questions and Answers U.S. Food and Drugs Administration's web page: Center for Biologics Evaluation and Research; 2018 [Available from: <https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/what-are-biologics-questions-and-answers>].
4. BioSim-Asociación Española de Biosimilares. Guía de Medicamentos Biosimilares para Médicos. Página web de BioSim: BioSim; 2017. Available from: <https://www.biosim.es/documentos/Guia-de-Medicamentos-Biosimilares-para-Medicos.pdf>.
5. Rodríguez Cumplido D, Asensio Ostos C. [Biological and biosimilar drugs: Clarifying concepts]. Aten Primaria. 2018;50(6):323-4.
6. European Medicines Agency, European Commission. Los biosimilares en la UE. Página web de la Agencia Europea de Medicamentos: EMA; 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf.
7. BioSim-Asociación Española de Biosimilares. Guía de Medicamentos Biosimilares para Farmacéuticos. Página web de BioSim: BioSim; 2019. Available from: <https://www.biosim.es/documentos/GUIA-BIOSIMILARES-FARMACEUTICOS.pdf>.
8. Grupo de Trabajo de Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas. ¿Qué es un medicamento biosimilar? Página web del GTEII: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019. Available from: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gteii/images/dossier_biosimilares.pdf.
9. BioSim-Asociación Española de Biosimilares. Guía de Medicamentos Biosimilares para Pacientes. Página web de BioSim: BioSim; 2019. Available from: <https://www.biosim.es/documentos/Guia%20de%20Medicamentos%20Biosimilares%20para%20Pacientes.pdf>.
10. Osasun Gizarte Zerbitzu eta Berdintasun Ministerioa. 1/2015 Legegintzako Errege Dekretua, uztailaren 24koa, Sendagaien eta Osasun-produktuen Bermeen eta Erabilera Zentzuzkoaren Legeraren Testu Bategina onartzen duena. In: Osasun GZeBM, editor. BOE: Osasun, Gizarte Zerbitzu eta Berdintasun Ministerioa; 2015 (azken eguneraketa 08/04/2020). p. 62.935 - 63.030.
11. Cuéllar Rodríguez S. Investigación y desarrollo de fármacos biológicos. In: CGCOF, editor. Medicamentos biológicos Innovadores y biosimilares. Madrid: CGCOF; 2019. p. 21-66.
12. Ebbers HC, Schellekens H. Are we ready to close the discussion on the interchangeability of biosimilars? Drug Discovery Today. 2019;24(10):1963-7.
13. European Medicines Agency. Medicines EMA web orria: EMA; 2020 [cited 2020 05/05]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/search_api_aggregation_ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar.
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA CIMA web orria: AEMPS; 2020 [cited 2020 05/05]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
15. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments biosimilaires ANSM's web page: ANSM; 2019 [updated 2019/06/06]. Available from:

[https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0).

16. SNS CPdFdCId. Plan de acción para fomentar la utilización de los medicamentos reguladores del mercado en el sistema nacional de salud: Medicamentos biosimilares y medicamentos genéricos. Página web del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.
17. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs*. 2017;31(2):83-91.
18. Faccin F, Tebbey P, Alexander E, Wang X, Cui L, Albuquerque T. The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilars. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(12):1445-53.
19. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1605-12.
20. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, Yatsyshyn R, Arteaga ET, Baranauskaite A, et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:82.
21. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304-16.
22. Araújo FC, Sepriano A, Teixeira F, Jesus D, Rocha TM, Martins P, et al. The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars - 2017 update. *Acta Reumatol Port*. 2017;42(3):219-28.
23. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, Jr., Weinberg JM, Gospodinov D, Schuck E, et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):623-31.
24. Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):928-38.
25. Hernández García C. Intercambiabilidad y sustitución de medicamentos biológicos. 2019. In: *Medicamentos biológicos, innovadores y biosimilares* [Internet]. CGCOF; [115-28].
26. de Mora F, Balsa A, Cornide-Santos M, Carrascosa JM, Marsal S, J PG, et al. Biosimilar and interchangeable: Inseparable scientific concepts? *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(11):2460-3.
27. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*. 2014;124(22):3191-6.
28. Sánchez Fierro J. Aspectos regulatorios aplicables a los medicamentos biológicos. In: *Farmacéuticos CGdCOd*, editor. *Medicamentos biológicos Innovadores y biosimilares*. Madrid: CGCOF; 2019. p. 101-13.
29. 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-A-2007-17420 (2007).
30. Moorkens E, Vulto AG, Huys I, Dylst P, Godman B, Keuerleber S, et al. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLoS One*. 2017;12(12):e0190147.
31. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463-78.

32. Inotai A, Prins CPJ, Csanádi M, Vitezic D, Codreanu C, Kaló Z. Is there a reason for concern or is it just hype? - A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(8):915-26.
33. Dorner T, Strand V, Cornes P, Goncalves J, Gulacsi L, Kay J, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016;75(6):974-82.
34. KPMG Advisory. Improving healthcare delivery in hospitals by optimized utilization of medicines. Página web de Medicines for Europe: KPMG Advisory; 2019. Available from: https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2019/10/20190903_Hospital-Reform-Study_final.pdf.
35. IQVIA. Advancing Biosimilar Sustainability in Europe, A Multi-Stakeholder Assessment IQVIA's web page: IQVIA; 2018 [Available from: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/advancing-biosimilar-sustainability-in-europe>].
36. Eisenstein M, Ashour M. Bring on the biosimilars. *Nature.* 2019;569(7755):S2-S3.
37. de Mora F. Biosimilars: A Value Proposition. *BioDrugs.* 2019;33(4):353-6.
38. Múzquiz Vicente-Arche R. Tipos y principales características de los medicamentos biológicos. *Medicamentos Biosimilares.* In: Farmacéuticos CGdCOd, editor. *Medicamentos biológicos: innovadores y biosimilares.* Madrid: CGCOF; 2019. p. 87-99.
39. Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J, et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):26-34.
40. Micó-Pérez RM, Payares-Herrera C, Palomo-Jiménez PI, Sánchez-Fierro J, Avendaño-Solá C, Llisterri-Caro JL. [Knowledge about Biosimilars in Primary Care: a study by the Spanish Society of Primary Care Physicians (SEMERGEN)]. *Semergen.* 2018;44(6):380-8.
41. Martínez Lopez de Castro N, Matilla Fernández MB, Fraga Fuentes MD, Mangués Bafalluy I, Asensi Díez R, Cajaraville Ordoñana G, et al. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre los medicamentos biosimilares. *Farmacia Hospitalaria.* 2018;42(4):180-3.
42. Federación de Asociaciones Científico Médicos Españoles. Comentarios al "Plan de acción para fomentar la utilización de los medicamentos reguladores del mercado en el sistema nacional de salud: Medicamentos biosimilares y medicamentos genéricos". FACME web page: FACME; 2019.

ERANSKINAK

1. eranskina. Azterketa fisikokimikoak egiteko teknika erabilgarriak ⁷.

Aztertutako parametroa	Teknika analitikoak
Lehen mailako egitura	<ul style="list-style-type: none"> Absortibitate molarra Peptidoen mapeoa
Maila goreneko egiturak	<ul style="list-style-type: none"> Bisulfuro zubien analisia Tiol talde askeen analisia Fourierren transformatuen bidezko espektrometria infragorria
Edukia	<ul style="list-style-type: none"> Proteinen kontzentrazioa
Purutasuna (agregatuak eta zatiak)	<ul style="list-style-type: none"> Ultrazentrifugazio analitikoak Kromatografia kapilarra Tamainaren arabera kromatografia
Isoformak (karga aldaerak)	<ul style="list-style-type: none"> Truke ionikoko kromatografia Isoelektrofokatzeta
Glikosilazioa	<ul style="list-style-type: none"> Oligosakaridoen profila N-glikanoen determinazioa Azido Sialikoaren analisia

2. eranskina. Hainbat jatorrizko medikamentu onarpena lortu zutenetik 2017 bitartean izan dituzten ekoizpen aldaketak ⁷.

Molekula	Komertzializa ziotik igarotako denbora (urteak)	Aldaketa kopuru totala	Onarpenetik lehenengo aldaketa egin arte igarotako denbora (urteak)	Urteroko aldaketa tasa
Adalimumab	11,3	20	0,48	1,78
Etanercept	14,9	18	1,97	1,21
Infliximab	15,3	41	0,87	2,67
Tocilizumab	5,9	6	0,70	1,02
Abatacept	7,6	13	0,50	1,72
Golimumab	5,2	7	0,48	1,35
Certolizumab	5,2	4	0,99	0,77

3. eranskina. Jatorrizko medikamentuei aldaketak jasan ondoren eska dakieken konparagarritasun froga desberdinak ⁶.

Ekoizpen prozesuan aldaketa mota	Aurreikus daitekeen inpaktua	Beharrezko konparagarritasun saioak
1. Garrantzi gutxiko aldaketa (azterketa fisikokimikoa egiteko metodo zehatzago bat gehitzea adibidez)	Ez dio kalitate farmazeutikoari eragiten (produktuaren ezaugarrietan eraginik ez)	Ikerketa fisikokimikoak, mugatuak, aldaketaren aurreko eta ondorengo loteak alderatuz
2. Aldaketa garrantzitsua (lerro-zelular ekoizlean aldaketak adibidez)	Produktuaren ezaugarriak aldatu daitezke, baina ez da segurtasunean edo eraginkortasunean aldaketarik espero	Ikerketa funtzional eta fisikokimiko sakonak <i>in vitro</i>
3. Aldaketa oso garrantzitsua (produktuaren formulazioan aldaketak adibidez)	Segurtasunean edo eraginkortasunean aldaketak ager daitezke	Ikerketa funtzional eta fisikokimiko sakonak <i>in vitro</i> , egoeraren arabera, beharrezkoak diren ikerketa prekliniko eta klinikoekin batera