

Biosimilares y efecto nocebo

CRESPO-DIZ C

Jefe de Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra (España)
Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (España)

Fecha de recepción: 09/05/2021 - Fecha de aceptación: 10/05/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2021000300001>

Los últimos informes de análisis presupuestario sobre los medicamentos biosimilares en el Sistema Nacional de Salud de España, indican que el ahorro generado por su utilización en la práctica clínica desde el 2009 al 2022 será de 5.162 millones de Euros¹. Este potencial ahorro redundará principalmente en el ámbito hospitalario, debido a que en la actualidad la mayoría de los biosimilares son medicamentos de dispensación, seguimiento y control por los servicios de farmacia hospitalaria^{1,2}.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicines Agency), publicó en los primeros años de la pasada década y de forma pionera, un proceso regulatorio que fue referencia a nivel mundial, en el que se desarrollaron los requerimientos de calidad, seguridad y eficacia que deben cumplir los biosimilares para su autorización y posterior utilización en la práctica clínica^{3,4}.

Despejadas las dudas sobre las condiciones de extrapolación de indicaciones que en algunas ocasiones suscitó incertidumbres, la principal cuestión a debate en la práctica clínica se centra en las condiciones de intercambiabilidad y/o sustitución del biotecnológico original por el biosimilar y también de la intercambiabilidad entre biosimilares. Debate que aparece desde la comercialización del primer anticuerpo monoclonal biosimilar⁵ y que se incrementó y sigue presente con la puesta en el mercado de más biosimilares de principios activos para el tratamiento de enfermedades crónicas inmunomediadas y para procesos hematológicos y oncológicos⁶.

El interés principal de la práctica de la intercambiabilidad, es la reducción de costes que supone la utilización de biosimilares frente a los biotecnológicos originales, así como la competencia entre los distintos biosimilares de un mismo principio activo. Los potenciales ahorros resultantes benefician sin lugar a duda a un mayor número de pacientes subsidiarios de tratamiento biotecnológico.

Como es sabido, la EMA trasladó a los estados miembros de la Unión Europea, como parte de sus políticas de ejecución de prestación y atención farmacéutica, las decisiones sobre las condiciones de intercambiabilidad, ya sea cambio (switch) por el médico prescriptor o sustitución por el farmacéutico. Este hecho, suscitó diversos informes de autoridades sanitarias y sociedades científicas generando distintos posicionamientos, que en algunos casos redundan en desconfianza e incertidumbre. Hecho que no facilita la consecución del objetivo principal de optimización de costes y como consecuencia de incremento de accesibilidad y equidad de los pacientes a los tratamientos biotecnológicos disponibles en el mercado.

En España, los posicionamientos de las sociedades científicas más representativas en la cuestión de la intercambiabilidad y/o sustitución entre biosimilar y medicamento biotecnológico

original, la Asociación Española de Dermatología y Venereología (AEDV), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) y Sociedad Española de Reumatología (SER), manifiestan perspectivas y posicionamientos distintos. Desde la aceptación y consideración del intercambio en el ámbito hospitalario^{7,8}, hasta el intercambio restringido única y exclusivamente al ámbito del médico prescriptor⁹⁻¹¹.

A pesar de las evidencias científicas publicadas sobre la seguridad y efectividad del intercambio de los biosimilares¹²⁻¹⁵, todavía siguen existiendo profesionales sanitarios y asociaciones de pacientes que manifiestan dudas e incertidumbre sobre la manera de incorporarlos a la práctica clínica habitual. Cualquier opinión negativa o con incertidumbre sobre la utilización de biosimilares y su sustitución e intercambio con los biotecnológicos originales, pueden provocar la falta de confianza de los pacientes sobre la efectividad y seguridad de su tratamiento y, como consecuencia, de ser susceptibles a la aparición del efecto nocebo, como un riesgo real de posibles implicaciones negativas para el éxito terapéutico en el paciente concreto de que se trate¹⁶.

El efecto nocebo se describe como el empeoramiento de los síntomas asociados o un incremento de efectos adversos, debido a una actitud negativa hacia un medicamento o terapéutica farmacológica concreta, en este caso el tratamiento con biosimilares. La falta de conocimiento del paciente y las discrepancias en la información que se le traslada, son las principales causas de las expectativas negativas con los biosimilares y su intercambio con el biotecnológico original. Causas que contribuyen a la presencia de efectos nocebos y como consecuencia a una posible reducción o falta de efectividad sin respaldo ni evidencia biológica demostrada^{16,17}.

Las informaciones negativas sobre los biosimilares, así como el déficit de conocimientos y la falta de coherencia en los mensajes transmitidos, son los desencadenantes clave del efecto nocebo¹⁶. Así, se conoce que sólo una única comunicación e información negativa a los pacientes, puede inducir efectos clínicos negativos de larga duración. Asimismo, la escasez de conocimientos sobre los biosimilares y su aplicación en la práctica clínica puede favorecer la desconfianza de los pacientes. Además, la incoherencia de la información y los múltiples mensajes distintos comunicados por las partes interesadas, –profesionales sanitarios, asociaciones de pacientes, agencias reguladoras, autoridades sanitarias y compañías farmacéuticas–, pueden incrementar la incertidumbre en los pacientes y por tanto desencadenar un efecto nocebo sobre la utilización e intercambio de biosimilares^{16,17}.

Todas y cada una de las sociedades científicas mencionadas con anterioridad coinciden en que la información y la formación de los pacientes, son las acciones e intervenciones de mayor trascendencia para la aplicación del intercambio de biosimilares en la práctica clínica⁷⁻¹¹. La comunicación de los profesionales sanitarios con los pacientes, lideradas por la opinión y actitud de los médicos, son los factores de mayor influencia en la toma de decisiones positivas de los pacientes para usar biosimilares. Proporcionar información comprensible y actualizada, realizar una comunicación positiva, haciendo hincapié en la igualdad y no en las diferencias entre el biotecnológico original y su biosimilar, deberían estar presentes en la interacción de los profesionales sanitarios con los pacientes¹⁶⁻¹⁸.

Comunicarse como una sola voz es decisivo para evitar confusión entre los pacientes. La información homogénea de todas las partes implicadas en el proceso de atención al paciente, es primordial para la consecución de una mayor aceptación y obtener mejores resultados después del intercambio a un biosimilar o entre biosimilares.

Educar a los pacientes sobre los biosimilares es crucial para proporcionar claridad y prevenir la desinformación. Los pacientes necesitan acceso a información comprensible y basada en la evidencia que les permita tomar decisiones informadas sobre su tratamiento. En este sentido, es importante destacar el importante papel que están jugando las autoridades sanitarias en la difusión de información imparcial sobre los biosimilares a la población general, facilitando en muchos casos el acceso a los ciudadanos a sus páginas web y a la información de sus posicionamientos sobre la aplicación en la práctica clínica^{18,19}.

Los profesionales sanitarios, como conductores y asesores de los pacientes en la utilización de medicamentos en el proceso patológico de que se trate, son los agentes responsables de la gestión adecuada de la información farmacoterapéutica. La trasmisión del mismo mensaje por todos los implicados en el proceso de atención y tratamiento al paciente, redundará en que se evite la incertidumbre y se minimicen las expectativas negativas que conducen a la aparición del efecto nocebo en la práctica clínica con biosimilares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Análisis de impacto presupuestario de los medicamentos biosimilares en el Sistema Nacional de Salud de España (2009-2022). Disponible en: https://www.biosim.es/documentos/AIP_biosimilares_Hygeia_UCM_BioSim_nov2020.pdf.
2. IQVIA Institute for Human Data Science (2019a). The impact of biosimilar competition in Europe - White paper. October 2019. Disponible en: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/38461/attachments/1/translations/en/renditions/native>.

3. Olech E. Biosimilars: Rationale and current regulatory landscape. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Apr;45(5 Suppl):S1-10.
4. Multidisciplinary: biosimilar guidelines. EMA. Disponible en <https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar>.
5. Blandizzi C, Galeazzi M and Valesini, G. Transitioning from first-to second-generation biosimilars: An appraisal of regulatory and post-marketing challenges. *Pharmacological Research*. 2018, 128:306-314.
6. Manaktala, C. With positive trends in 2016, biosimilar wave continues. *BioVoice*. Correspondent - February 18, 2016. Disponible en: <http://www.biovoice.com/wp-content/uploads/wp-post-to-pdf-enhanced-cache/1/with-positive-trends-in-2016-biosimilar-wavecontinues.pdf>.
7. Martínez-López de Castro N, Matilla-Fernández MB, Fraga-Fuentes MD, Manges-Bafalluy I, Asensi-Díez R, Cajaraville- Ordoñana G. Spanish Society of Hospital Pharmacy position paper on biosimilar medicines. *Farm Hosp*. 2018;42(4):180-3.
8. Argüelles-Arias F, Hinojosa Del Val, J, Vera Mendoza, I. *Rev. Esp. Enferm. Dig*. 2018, 110(6):407.
9. Abad Hernández MA, Andreu JL, Balsa Criado A, Díaz González F, Moreno Muelas JV, Queiro Silva R, et al. Update of the Position Paper of the Spanish Society of Rheumatology on Biosimilar Drugs. *Reumatol Clin*. 2021;17(3):160-69.
10. Carretero Hernández G, Puig L, en representación del Grupo de Psoriasis de la AEDV. The use of biosimilar drugs in psoriasis: a position paper. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(4):249-51.
11. Posicionamiento SEOM sobre los anticuerpos biosimilares. Mayo 2018. Disponible en <https://seom.org/es/noticias/106722-posicionamiento-seom-sobre-biosimilares-en-oncologia#>.
12. 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;389:2304-16.
13. Khan NA, Spencer HJ, Abda E, Aggarwal A, Alten R, Ancuta C, et al. Determinants of discordance in patients' and physicians' rating of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:206-14.
14. Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, Desthieux C, Zabalán C, van Eijk-Hustings Y, et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:251.
15. Mitsikostas DD, Mantonakis L, Chalarakis N. Nocebo in clinical trials for depression: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2014;215:82-6.
16. Kristensen, L.E.; Alten, R.; Puig, L.; Philipp, S.; Kvien, T.K.; Manges, M.A.; Hoogen, F.V.D.; Pavelka, K.; Vulto, A.G. Non-pharmacological effects in switching medication: The nocebo effect in switching dro originator to a biosimilar agent. *BioDrugs* 2018,32,397-404.
17. Pouillon, L.; Socha, M.; Demoré, B.; Thilly, N.; Abitbol, V.; Danese, S.; Peyrin-Biroulet, L. The nocebo effect: A clinical challenge in the era of biosimilars. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2018, 14,739-749.
18. Vandenplas, Y.; Simoens, S.; Van Wilder, P.; Vulto, A.G.; Huys, I. Informing Patients about Biosimilar Medicines: The Role of European Patient Associations. *Pharmaceuticals* 2021, 14,117.
19. Dictamen de recomendaciones para el fomento del uso de Biosimilares. Actualización. Disponible en https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documentos/1174/Recomendaci%C3%B3n%20para%20o%20fomento%20da%20utilizaci%C3%B3n%20de%20BIOSIMILARES_Actualizaci%C3%B3n.pdf.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.