

¿Estamos preparados para prescribir biosimilares?

Valderilio Feijo Azevedo

Profesor de Reumatología de la UFPR, Maestro y Doctorando en Ciencias de la Salud y alumno del Curso de Especialización en Biotecnología de la PUCP-P

Los biofármacos son proteínas recombinantes utilizadas en el tratamiento de diversas enfermedades. Los anticuerpos monoclonales y las proteínas de fusión actualmente en uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes son ejemplos de biofármacos. A diferencia de las moléculas sintéticas, de estructura más simple, bajo peso molecular y obtenidas por métodos exclusivamente químicos, los biofármacos son compuestos bastante heterogéneos, más inestables, con estructura tridimensional y alto peso molecular (100 a 1000 veces más que las moléculas sintéticas), obtenidos por una compleja metodología que incluye desde la producción inicial en células de organismos vivos genéticamente modificados (bacterias, hongos o células de mamíferos) hasta el procesamiento por métodos de fermentación y purificación, entre otros¹⁻⁴. Es notorio que el surgimiento de estas moléculas en la década de 1980 revolucionó la forma con la cual los médicos tratan a sus pacientes, principalmente a aquellos que sufren de enfermedades para las cuales no había tratamiento eficaz ni terapias disponibles.

Las drogas sintéticas pueden ser caracterizadas completamente por su estructura atómica, más que por los procesos utilizados en su obtención, y esas características permiten en teoría a los fabricantes la producción de copias bioequivalentes de moléculas sintéticas originales en términos de mecanismos de acción, eficacia, seguridad, ruta de administración y calidad, pudiendo así ser caracterizadas como medicamentos genéricos³⁻⁵. Después de corroborar las bioequivalencias, la comercialización de estas sustancias es autorizada utilizando los mismos ensayos clínicos realizados en las moléculas sintéticas originales.

Por eso, a diferencia de las drogas inorgánicas, no habría posibilidad real de una copia idéntica de un biofármaco innovador. Los que se denominan biosimilares son en verdad, esencialmente, un intento de copia, porque dos líneas celulares independientes usadas en la producción

no pueden ser nunca consideradas idénticas⁶⁻⁷. Pequeñas diferencias entre las líneas celulares, en cualquier estadio del proceso de manufactura de las biomoléculas y también en la forma de administración a los pacientes, pueden provocar una gran diferencia en términos de efectos adversos (dos biosimilares pueden desencadenar diferentes respuestas inmunogénicas en los seres humanos). Además de esto, como consecuencia de estas diferencias, la sustitución entre biológicos (particularmente entre moléculas innovadoras y biosimilares) puede tener consecuencias clínicas y también generar problemas de salud pública⁷. Esto no significa que los biosimilares sean inseguros, ya que, de manera general, están sujetos a un proceso de aprobación que requiere datos adicionales sustanciales con relación a aquellos exigidos para los genéricos por las autoridades regulatorias.

La propia nomenclatura internacional (International Nonproprietary Name – INN) actualmente utilizada para las moléculas sintéticas, que se basa en diferencias moleculares bien definidas y fácilmente caracterizables, no nos parece apropiada para el uso destinado a la nomenclatura de las moléculas obtenidas por métodos biotecnológicos, porque los diferentes métodos de análisis estructural disponibles carecen de sensibilidad cuando se aplican para la caracterización de las biomoléculas. Consideramos que es tiempo también de repensar una nueva nomenclatura específica e independiente para las biomoléculas⁸⁻⁹.

La sustitución inadvertida de una molécula innovadora por una biosimilar es otro problema, considerando esta ambigüedad en los nombres de los biofármacos, principalmente porque existe la necesidad de un sistema de farmacovigilancia confiable y distinto entre estos compuestos. Una valiosa lección que muestra como pequeñas alteraciones en el proceso de manufactura entre biológicos puede llevar a graves problemas de salud fue proporcionada por las epoietinas. Entre 1998 y 2001, hubo un leve

Correspondencia

E-mail: valderilio@hotmail.com

aumento en el número de casos de aplasia pura de glóbulos rojos (APGR) luego de un tratamiento subcutáneo con epoietinas, una complicación muy rara en aquel tiempo. Las epoietinas han sido usadas para tratar la anemia asociada a la insuficiencia renal, HIV, cáncer y condiciones prequirúrgicas. Los casos descritos parecían estar relacionados al uso de EPREX (epoietina alfa; Johnson & Johnson). El aumento de esta incidencia coincidió con el cambio del polisorbato 80 de la albúmina sérica humana en la formulación del producto². Además de estos casos, pequeños trazos de contaminantes o impurezas ya fueron implicados en el mayor desarrollo de anticuerpos inducidos por biosimilares de insulinas y hormonas de crecimiento.

El proceso de formulación de un biosimilar es crítico para la estabilidad de la molécula proteica y el mantenimiento de su integridad estructural (evitándose, por ejemplo, la formación de agregados) y también para la actividad biológica, que va desde la forma de entrega hasta el uso final por parte del paciente. Tanto las empresas fabricantes de biosimilares como las que originan las moléculas innovadoras deberían reconocer clara y públicamente estas diferencias y los posibles efectos nocivos derivados de ellas, además de la necesidad de las nomenclaturas o sistemas de prescripción diferentes, uniendo esfuerzos para asegurar que en todas las etapas (prescripción, entrega y administración) la distinción sea realizada entre las sustancias²⁻⁴.

Las patentes de muchos biofármacos innovadores están expirando y esto ha generado una oportunidad legítima para que varios fabricantes desarrollen biosimilares. En Brasil, como ya sucede en otros países, en los próximos meses surgirá una oportunidad para la entrada de biosimilares de ENBREL (etanercept; Pfizer-Wyeth) y, luego de MABTHERA (rituximab; Roche), dos conocidas medicaciones que forman parte del arsenal terapéutico en la reumatología y en otras especialidades clínicas. De forma racional, debemos reconocer que la oportunidad para el uso de biosimilares ocurrirá invariablemente para todos los inmunobiológicos cuyas patentes entren en proceso de expiración¹⁰.

¡El problema relativo a la prescripción de biosimilares es complejo y nos llama la atención! Las autoridades regulatorias europeas reconocieron el hecho de que existía la necesidad de una legislación específica para la aprobación de los biosimilares, y, en 2004, la EMEA (European Medicines Agency) determinó un conjunto específico de reglas¹¹. Por medio de esta legislación, hasta el inicio del año pasado más de 10 biosimilares habían sido aprobados

por la Unión Europea. Por otro lado, en el mayor mercado de biológicos del mundo, los Estados Unidos, los biosimilares son reconocidos como *follow-on biologics*, y la legislación pertinente a la aprobación de estos productos aún continúa en debate, a pesar del esfuerzo del senado americano para que haya una unificación regulatoria. Recientemente, la administración de Barack Obama trajo a tono con el debate su lucha para la aprobación de la nueva legislación en salud. En Brasil, la ANVISA adoptó la reglamentación técnica de autorización de registro, alteraciones post registro y revalidación de registro de productos biológicos por medio de la Resolución de la Directoría Colegiada (RDC) número 315 de 2005. Preocupada con la diversificación regulatoria referente a los inmunobiológicos existentes en las diversas naciones mundiales, la Organización Mundial de la Salud, en Ginebra, está finalizando un nuevo grupo de *guidelines* para productos bioterapéuticos similares. Se espera que estos documentos preparados por comités compuestos por especialistas en padronización biológica puedan circular para las agencias regulatorias nacionales, fabricantes y otros interesados entre 2010 y 2011⁹⁻¹².

Pero, ¿por qué los biosimilares han atraído el interés de los agentes financiadores de la salud pública y privada en todo el mundo? Por el hecho de que ellos ofrecen una reducción potencial de un 30%, en promedio, en los costos para los sistemas de salud en relación a los productos innovadores¹⁰. Nosotros, profesionales de la salud, debemos comprender que, inmersa en esta situación económico-financiera, la fabricación de biosimilares continuará y deberá ocupar buena parte de una franja del mercado de las moléculas innovadoras.

Esperamos que los gobiernos utilicen claras justificaciones científicas para apoyar la elección para la autorización de biosimilares: además de la validación analítica con relación al producto de referencia, se deben realizar duros análisis en el contexto clínico. Nos parece racional que las comparaciones entre rutas de administración y otros parámetros de eficacia también sean científicamente analizados en estudios clínicos.

Finalmente, nuestro papel como médicos prescriptores asume gran importancia porque es nuestra la responsabilidad final relativa al cambio entre moléculas innovadoras y biosimilares, además de ser nosotros capaces de comunicar inmediatamente la pérdida de eficacia o las señales que apunten a diferencias de inmunogenicidad¹³. La aplicación segura de los biológicos depende del uso informado y apropiado por parte de los profesionales de la salud.

Bibliografía

1. Fuhr JP. Biosimilars and follow-on biologics. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009; 9(2):149-50.
2. Covic A, Kuhlmann MK. Biosimilars: recent developments. *Int Urol Nephrol* 2007; 39(1):261-6.
3. Misra A. Are biosimilars really generics? *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10(4):489-94.
4. Kresse GB. Biosimilars: science, status, and strategic perspective. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 72(3):479-86.
5. Hennessy S, Leonard CE, Platt R. Assessing the safety and comparative effectiveness of follow-on biologics (biosimilars) in the United States. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87(2):157-9.
6. Fox A. Biosimilar medicines: new challenges for a new class of medicine. *J Biopharm Stat* 2010; 20(1):3-9.
7. Rathore AS. Follow-on protein products: scientific issues, developments and challenges. *Trends Biotechnol* 2009; 27(12):698-705.
8. Krämer I. Pharmacy and pharmacology of biosimilars. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(5):479-88.
9. Joung J, Robertson JS, Griffiths E, Knezevic I; WHO Informal Consultation Group. WHO informal consultation on regulatory evaluation of therapeutic biological medicinal products held at WHO Headquarters, Geneva, 19-20 April 2007. *Biologicals* 2008; 36(4):269-76.
10. Simoens S. Health economics of market access for biopharmaceuticals and biosimilars. *J Med Econ* 2009; 12(3):211-8.
11. Zuñiga L, Calvo B. Regulatory aspects of biosimilars in Europe. *Trends Biotechnol* 2009; 27(7):385-7.
12. Hodgson J. WHO guidelines presage US biosimilars legislation? *Nat Biotechnol* 2009; 27(11):963-5.
13. Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? *NDT Plus* 2009; 2(Suppl.1):i27-i36.