

Qué debemos conocer de los biosimilares.

María José García Sánchez

RESUMEN

Los medicamentos biológicos contienen principios activos procedentes de una fuente biológica, como organismos o células vivas y están consolidados en la práctica clínica para el tratamiento de enfermedades crónicas y graves, como la diabetes, las enfermedades autoinmunes y el cáncer.

La mayoría de los medicamentos biológicos utilizados actualmente en la práctica clínica son de naturaleza proteica. Estas pueden presentar diferencias en cuanto a su tamaño y complejidad estructural, y pueden abarcar desde proteínas simples como la insulina o la hormona del crecimiento a otras más complejas como los factores de coagulación o los anticuerpos monoclonales

La mayor parte de los medicamentos biológicos se fabrican con biotecnología, a menudo utilizando sofisticados sistemas celulares y tecnología del ADN recombinante. Por tanto, su fabricación tiende a ser más compleja que la de las moléculas obtenidas por procesos químicos, de hecho tiende a decirse que en biotecnología "el proceso es el producto". Cada paso en la fabricación puede tener impacto en su estructura conformacional y ello ocasionar cambios funcionales que pueden afectar a la eficacia y seguridad.

Un biosimilar es un medicamento biológico muy similar a otro biológico de referencia, cuya patente ha expirado y para el cual debe demostrarse que no presenta diferencias clínicamente significativas en términos de seguridad, eficacia, pureza y potencia. El tamaño y la complejidad de las proteínas hacen que no sea posible producir una copia exacta al producto original, razón por la cual se conoce como "similar". El objetivo del desarrollo de biosimilares es demostrar una alta similitud en términos de estructura, actividad biológica, eficacia, seguridad y perfil de inmunogenicidad.

El biosimilar debe demostrar mediante estudios comparativos con el original su eficacia y seguridad. Se trata de estudios confirmatorios no de evaluación de eficacia y seguridad. cualidades que ya han sido demostradas para el original.

Los estudios comparativos de calidad farmacéutica con respecto al de referencia constituyen una fase fundamental debido a la mayor sensibilidad de estos estudios para detectar cambios estructurales que pueden afectar a la eficacia y seguridad del biosimilar

Los ensayos clínicos y preclínicos necesarios para autorizar un biosimilar no son tan exhaustivos como los necesarios para autorizar un medicamento biológico con un nuevo principio activo. Esto es así porque, no se necesita demostrar la eficacia y seguridad del medicamento, la cual ya ha sido demostrada a través de la experiencia previa con el original, sino solo demostrar la biosimilitud con el de referencia.

Es importante disponer de parámetros farmacodinámicos que este relacionados con la eficacia clínica y por tanto puedan utilizarse como variables subrogadas de la respuesta.

- Tasa de infusión celular de glucosa: insulinas de acción corta
- Recuento absoluto de neutrófilos: G-CSF
- Reducción de la carga viral en hepatitis C: Interferón alfa
- Afinidad por factores de necrosis tumoral, inflamación: anti-TNFs (ej. Infliximab)

Es importante tener en cuenta, que los márgenes de comparabilidad tienen que estar previamente especificados y justificados desde el punto de vista clínico, de manera que puedan representar cual es la máxima diferencia en la eficacia que no afecte de forma significativa al resultado clínico.

La EMA publica en su página web un informe de evaluación sobre los biosimilares autorizados conocido como EPAR, acrónimo de *European Public Assessment Report* en la que se recoge toda la información relativa a los estudios de comparabilidad que demuestran la biosimilitud entre el biosimilar y el medicamento biológico de referencia. La autorización para la comercialización del biosimilar se realiza a través de un procedimiento abreviado y centralizado en la EMA, válido para todos los estados de la Unión Europea con el mismo informe de evaluación o EPAR. Es responsabilidad de las autoridades regulatorias nacionales fijar su inclusión y su precio en sus respectivos sistemas nacionales de Salud, donde se tienen en cuenta distintos tipos de argumentos no solo sociales y de salud sino también económicos, considerando el alto precio de estos medicamentos.

Los datos relativos a la seguridad y a la eficacia se pueden extrapolar a otras indicaciones ya autorizadas para el medicamento de referencia, siempre que el mecanismo de acción del principio activo este mediado por el mismo receptor o receptores, tanto en la indicación inicial como en la extrapolada.

La intercambiabilidad no está contemplada en las directrices de la EMA. Por tanto, una vez aprobado el medicamento biosimilar pasa a ser un tratamiento alternativo adicional de dicha clase terapéutica y sometido a las políticas de sustitución según la legislación en vigor de cada Estado.

El acceso al mercado de los biosimilares se ha visto frenado, principalmente, por diversas barreras:

- La primera barrera ha sido la científica y tecnológica que, inevitablemente, tiene una clara vertiente económica. Los ensayos clínicos necesarios para demostrar la 'biosimilitud' son altamente costosos, su fabricación es compleja y en muchos casos existen dificultades que dan lugar a la necesidad de incrementar la inversión y, siendo sólo un número limitado las empresas que tienen la tecnología necesaria para fabricar biosimilares.
- La segunda barrera es de naturaleza regulatoria, ya que, en el caso de Europa, la Agencia Europea del Medicamento procede con lentitud a la hora de autorizar estos fármacos, los propios estados miembros tampoco muestran demasiada agilidad a la hora de adoptar los nuevos tratamientos y además, existe la prohibición de la sustitución de un medicamento biológico por un biosimilar, aunque se observa un cambio de actitud en Francia en relación a este hecho.
- En tercer lugar, la falta de experiencia de los profesionales sanitarios, médicos y farmacéuticos, en el uso de los medicamentos biosimilares. Existe la percepción general, totalmente equivocada, que los biosimilares son inferiores a los medicamentos originales, y esto ha llevado a que determinados profesionales sanitarios hayan desarrollado el temor, injustificado, a que los biosimilares no presenten la misma eficacia y seguridad que los fármacos biológicos originales. Esta creencia es del todo errónea y no está justificada ya que el proceso de fabricación de un biosimilar debe cumplir con los requisitos de calidad al igual que cualquier "nuevo" biológico (sea innovador o biosimilar) y éstos se producen bajo las más estrictas condiciones de Buenas Prácticas de Manufactura (cGMP). Esto se aplica tanto a las plantas de producción como a las metodologías, registros, controles, etc.

- Finalmente, los fabricantes de las moléculas originales compiten con los biosimilares mediante la estrategia de aplicación de disminución de precios a partir del vencimiento de la patente, litigios de patente o mediante la comercialización de medicamentos biológicos de referencia de segunda generación.

En los próximos años, expirarán las patentes de algunos de los productos biofarmacéuticos más importantes que afectan áreas terapéuticas clave, como el cáncer, la diabetes, la esclerosis múltiple o la artritis reumatoide, y que representan un porcentaje elevado del mercado. Esta situación favorecerá la irrupción de una nueva generación de biosimilares.

La disponibilidad en el mercado de biosimilares tiene importantes implicaciones que dan lugar a nuevas oportunidades. Así, son responsables de generar competitividad en el mercado cuando expiran las patentes, con la consiguiente bajada del precio que aunque no es tan significativa como la que se produce con los genéricos, al ser medicamentos de un elevado coste, consigue un ahorro significativo. Permite que un mayor número de pacientes pueda beneficiarse de este tipo de terapias ya consolidadas, acelerando el acceso a estos medicamentos. La reducción del gasto, libera recursos para poder acceder a otros tratamientos. Está claro que la aparición de los biosimilares está promoviendo la investigación y la innovación. Además, contribuye a la sostenibilidad de los sistemas de salud y consigue optimizar el gasto de los mismos.