



Biosimilares: balance de eficacia, seguridad y coste

A. Domínguez-Gil Hurlé

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

PALABRAS CLAVE

Biosimilar;
Biotecnología;
Proteínas terapéuticas

Resumen

Un medicamento biosimilar es un producto biológico que sucede a un innovador una vez que su patente ha expirado. Se producen por tecnología del ADN recombinante (inserción de un gen en la célula huésped para producir la proteína). El biosimilar debe ser comparable con el innovador en términos de calidad, seguridad y eficacia. El biosimilar es autorizado con las mismas indicaciones que el innovador debido a que presentan el mismo mecanismo de acción.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Biosimilar;
Biotechnology;
Therapeutic proteins

Biosimilars: assessment of efficacy, safety and cost

Abstract

A biosimilar medicinal product is a successor to a biological medicinal product for which patent protection no longer applies. Manufactured by recombinant DNA technology (insertion of gene into the host cell to produce the protein). Comparable with the selected comparator, reference product, in terms of quality, safety and efficacy. The biosimilar product is usually approved for the same indications as the comparator reference product given that they share the same mode of actions.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En el periodo 2004-2008, expiraron en Europa las patentes de los primeros medicamentos biotecnológicos. Ello permite a diferentes fabricantes del laboratorio innovador desarrollar, producir y comercializar estos medicamentos, una vez que sean autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). La denominación oficial establecida para estos medicamentos en la Unión Europea es la de biosimilares, mientras que, en EE. UU., la agencia reguladora, la FDA, adoptó, desde 2004, el nombre de *follow-on protein products*.

Los biosimilares son fármacos de origen biotecnológico, actualmente sólo proteínas recombinantes, producidas de acuerdo a exigencias específicas establecidas por la EMA referidas a calidad, eficacia y seguridad y que han demostrado ser comparables al medicamento innovador de referencia, una vez que su patente ha expirado.

La regulación europea para estos medicamentos culmina en 2006 cuando se publican las exigencias específicas para insulina, hormona de crecimiento, eritropoyetina y factores de crecimiento de colonias de granulocitos. Estas normativas incluyen características generales que deben cumplir los biosimilares, estudios de calidad, estudios no clínicos y clínicos, así como anexos aplicables a cada uno de los diferentes productos biotecnológicos.

En el año 2006, la EMA autorizó los primeros biosimilares de acuerdo con la regulación establecida, dos hormonas de crecimiento, una de las cuales ya está comercializada en España. En 2009 el número de biosimilares autorizado por la EMA es de 10 (que corresponden, además de la hormona de crecimiento, a eritropoyetinas y G-CSF). En los próximos años se producirá un incremento progresivo de nuevos biosimilares, entre los que se incluyen los primeros biotecnológicos de segunda generación, moléculas pegiladas e hiperglicosiladas y los primeros anticuerpos monoclonales.

Los biosimilares, por tener un coste inferior a los innovadores, tendrán un impacto importante para el control del gasto por los Sistemas Públicos de Salud y además son un estímulo para los laboratorios innovadores en la búsqueda de nuevas alternativas que permitan continuar progresando en la terapéutica farmacológica. Un buen ejemplo son las nuevas alternativas que se están desarrollando a la eritropoyetina y que pueden presentar ventajas significativas en el tratamiento de la anemia (mayor selectividad de acción, biodisponibilidad oral, etc.).

Calidad y eficacia terapéutica

A diferencia de los fármacos obtenidos por síntesis química, los medicamentos biotecnológicos presentan una elevada complejidad en su estructura química, cuya caracterización completa es, aún hoy, difícil. Además, su proceso de obtención (tecnología recombinante) es tan sensible que pequeñas variaciones en los procesos de fabricación pueden producir cambios en el producto final, incluso entre diferentes lotes del mismo fabricante, tanto si se trata de un innovador o de un biosimilar. En todo caso, estos posibles cambios no deben tener repercusión en la eficacia y seguridad del tratamiento.

Por estas características y por el sistema de autorización seguidos por las agencias reguladoras, los biosimilares no pueden equiparse a los Equivalentes Farmacéuticos Genéricos (EFG). Para la autorización de un genérico por las agencias reguladoras nacionales, el fabricante sólo debe demostrar que se trata del mismo principio activo que el innovador (calidad farmacéutica), que se presenta en la misma dosis y forma de dosificación y que es bioequivalente con el producto de referencia. En el caso de los biosimilares son precisos, además, ensayos clínicos destinados a establecer la eficacia y seguridad en una indicación establecida por el regulador y demostrar que los resultados son comparables a los obtenidos con el medicamento de referencia. Para los biosimilares, cumplir la condición de bioequivalencia no es suficiente para conseguir la autorización.

Los criterios de comparabilidad constituyen uno de los puntos de controversia y algunas sociedades científicas han propuesto criterios para comparar la eficacia y seguridad de los biosimilares con los medicamentos de referencia. Así, las sociedades francesas de Nefrología y Diálisis consideran que la equivalencia terapéutica de los biosimilares de eritropoyetina debe tener, como límite, una variación inferior al 10% de la dosis y 1 g/dl en la hemoglobinemia en relación con el producto de referencia. Considerando la amplia variabilidad interindividual observada en los tratamientos con la hormona, resulta difícil llegar a detectar las diferencias propuestas.

En relación con la eficacia de los biosimilares, es preciso destacar las siguientes características:

- La autorización por la EMA está apoyada en ensayos clínicos controlados frente al innovador utilizado como referencia.
- Los ensayos clínicos se desarrollan para una indicación determinada entre las autorizadas para el innovador. La autorización por la EMA se extiende a todas las indicaciones aprobadas para el innovador.
- El número de pacientes incluidos suele ser inferior a los utilizados en el desarrollo del innovador aunque del mismo orden que los incluidos en los biotecnológicos de segunda generación.
- Los biosimilares son autorizados al considerar que son equivalentes terapéuticos en relación con los innovadores. Es decir, que no hay diferencia en los resultados clínicos entre ambos productos.

Seguridad clínica

En relación con la seguridad, el efecto adverso más destacado es la capacidad inmunogénica que pueden presentar las proteínas recombinantes, cuyas características son las siguientes:

- Los fármacos biotecnológicos, innovadores y biosimilares tienen riesgo de producir inmunogenicidad, cuyas consecuencias clínicas pueden ser graves.
- No es posible predecir la inmunogenicidad: incidencia, características de la respuesta y consecuencias clínicas.
- El sistema inmune puede detectar alteraciones que no se detectan con los métodos analíticos disponibles.

- Los ensayos clínicos controlados, los programas de farmacovigilancia y de gestión de riesgos son necesarios para establecer el perfil de seguridad de los medicamentos biológicos.

Las causas responsables de la inmunogenicidad pueden estar relacionadas con pequeños cambios en la estructura de las moléculas, p. ej. perfil de glicosilación o de otros factores, como impurezas, dosis y duración del tratamiento, características del paciente, vía de administración utilizada. Prever las consecuencias de la posible inmunogenicidad es una de las principales preocupaciones en el desarrollo de biosimilares. Debido a que los estudios clínicos realizados con biosimilares son, en general, más limitados que con los innovadores, el seguimiento del tratamiento es imprescindible. La EMEA exige el desarrollo de un programa de gestión de riesgos que permita definir el perfil de seguridad a largo plazo. Por las características de las moléculas y por un desarrollo clínico, la gestión de riesgos se limita en ocasiones a un programa habitual de farmacovigilancia como ocurre con el Ratiograstim®.

Coste-efectividad

Un aspecto que está adquiriendo cada vez más importancia dentro de los sistemas públicos de salud es el perfil farmacoeconómico de las intervenciones sanitarias que incluyen, por supuesto, a los tratamientos farmacológicos.

En relación con los factores estimulantes de colonias de granulocitos, es preciso hacer las siguientes consideraciones:

- El coste es un componente de la calidad de las intervenciones sanitarias. La relación coste-efectividad es un apoyo en la toma de decisiones terapéuticas.
- En la mayoría de las evaluaciones farmacoeconómicas realizadas con filgrastim se valoran principalmente los costes de G-CSF frente a los potenciales costes evitados asociados a la neutropenia febril en el corto plazo.
- Actualmente se admite que el uso de G-CSF es efectivo pero supone costes adicionales en pacientes con cáncer.
- Los estudios de coste-efectividad de filgrastim deberían incorporar los beneficios relacionados con el aumento de supervivencia en neutropenia febril y los atribuidos al mantenimiento del tratamiento citostático (retraso/reducción de dosis).
- La Guía ASCO 2006 incorpora el impacto de los G-CSF en los costes sanitarios.

Intercambiabilidad

La intercambiabilidad entre medicamentos biotecnológicos es otro de los aspectos más discutidos en relación con el uso de biosimilares aunque ésta es una práctica habitual en la práctica clínica. No obstante, deben destacarse los siguientes aspectos:

- Los medicamentos biotecnológicos no pueden ser sustituidos automáticamente en la dispensación (Ley 29/2006).

- En muchos pacientes renales se cambia la prescripción de Eporex® a NeoRecormon® y Aranesp®.
- Hay programas de intercambiabilidad terapéutica de eritropoyetina en Escocia y Reino Unido. Se han establecido programas de intercambio terapéutico de Eritropoyetina α a Darbeopoyetina α .
- Actualmente se promueve el cambio de NeoRecormon® por Mircera®.
- No se han comunicado cambios en la inmunogenicidad.

La intercambiabilidad entre innovadores y biosimilares presenta en nuestro país unas características diferenciales en relación con otros países europeos. Las proteínas recombinantes son, en su inmensa mayoría, medicamentos de dispensación hospitalaria a diferencia de lo que ocurre en otros países europeos. Las Comisiones de Farmacia Hospitalaria de los centros sanitarios deberían pronunciarse sobre la introducción de medicamentos biosimilares. En un principio, deberían considerarse para tomar esta decisión los siguientes aspectos:

- Opinión de los prescriptores y de otros especialistas.
- Características técnicas de los biosimilares (estructura molecular, comparador, etiquetado, acondicionamiento, etc.).
- Valoración de los ensayos clínicos (extrapolación de indicaciones, pediatría, cambio de dosis, etc.).
- Implicación del laboratorio en el programa de gestión de riesgos.
- Asegurar la trazabilidad.
- Coste de adquisición del biosimilar frente al innovador.

En definitiva, los medicamentos biosimilares representan una alternativa terapéutica a los medicamentos innovadores producidos por biotecnología. En contra de la opinión de algunos sectores, la expiración de las patentes no frena la innovación terapéutica sino que representa un estímulo para la industria farmacéutica innovadora. La calidad, eficacia y seguridad de los biosimilares están avaladas por la autorización centralizada de la Agencia Europea del Medicamento. Se trata de tratamientos costo-efectivos en relación con los innovadores y promover su uso no disminuye la calidad del tratamiento y es solidaria con el Sistema Sanitario Público.

Bibliografía

1. Rodney JY, Gibaldi M. Biotechnology and biopharmaceuticals. Transforming proteins and genes into drugs. Nueva Jersey: Wiley & Liss; 2003.
2. Convergence: Ernst & Young Biotechnology Industry, Millennium Edition, 2005.
3. Syska M. Rising tendencies in generic market. The new market segments of biosimilars. Jacob Fleming Conferences. Viena; 2006. Disponible en: <http://www.biogenerx.com/publications>
4. Knäblein J. Modern biopharmaceutics. Design, development and optimization. Vol. 1. Wiley-VCH; 2005. p. 1-127.
5. Crommelin D, Storm G, Verrijck R, de Leede L, Jiskoot W, Hennink WE. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. International J Pharmaceutics 2003; 266:3-16.

6. Steinberg FM, Raso J. Biotech pharmaceuticals and biotherapy: an overview. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 1998;1:48-59.
7. Jiskoot W, Crommelin DJA. Method for structural analysis of protein pharmaceuticals. *Pharm Res.* 2000;17:1159-67.
8. Crommelin DJA, Jiskoot W. What makes protein drugs different? Some considerations on shifting paradigms in pharmacy. *EJHPP.* 2006;12:14-6.
9. Schellekens H. Biosimilar therapeutic agents: issues with bioequivalence and immunogenicity. *European J Clinical Investigation.* 2004;34:797-9.
10. Macdougall IC. Novel erythropoiesis stimulating factor. *Seminars Nephrology.* 2000;20:375-81.
11. Thorpe R, Wadhwa M. Protein therapeutics and their immunogenicity. *EJHPP.* 2006;12:17-8.
12. Declerck P. Ensuring the safe use of biosimilars. *RAJ Pharma.* 2006;10:636-7.
13. Krüger A, Eckardt KU. Pure red cell aplasia induced by antibodies against human recombinant erythropoietin. *Transfus Med Hemother.* 2005;32:97-100.
14. Thorpe R, Wadhwa M. Protein therapeutics and their immunogenicity. *EJHPP.* 2006;12:17-8.