CatSalut
Servei Català de la Salut
Regió Sanitària Barcelona

e-farma RSB núm. 09
desembre 2009

Editorial
La revolució dels medicaments biotecnològics

En perspectiva
Fàrmacs biotecnològics

Política farmacèutica
Medicaments biotecnològics biosimilars

Notícies
Alertes de seguretat

Actualització farmacoterapèutica

Observatori de consum de medicaments

Editorial

La revolució dels medicaments biotecnològics

El desenvolupament de fàrmacs ha experimentat diferents revolucions al llarg de la història, des de la síntesi química de productes extrets de forma natural fins a la biotecnologia aplicada als medicaments. La identificació de dianes terapèutiques permet fer el disseny de fàrmacs que posteriorment s'obtenen d'organismes vius manipulats per a aquest fi, amb l'objectiu de fer teràpies més dirigides i personalitzades; en aquest camí de la biomedicina, el futur de la teràpia gènica suposarà un nou repte a assumir.

Les característiques estructurals dels medicaments biotecnològics i el procés d'obtenció són complexos, amb costos de desenvolupament elevats a causa de la seva llarga durada i les taxes d'èxit inferiors als productes de síntesi química. La capacitat immunògena és un dels factors que més preocupen; si bé sovint no té significació clínica, altres vegades pot ser causa d'efectes greus, per la qual cosa són necessaris plans específics de gestió de riscos per al seguiment postcomercialització del nou biotecnològic.

El creixement del mercat biotecnològic és un fet, ja que en el període 2003-2009 s'han comercialitzat a l'Estat espanyol un 26% de nous fàrmacs biotecnològics sobre un total de 63 nous principis actius.

L'impacte pressupostari d'aquests medicaments també és evident; l'any 2008 la despesa a Catalunya dels medicaments hospitalaris de dispensació ambulatòria d'origen biològic va ser aproximadament de 257 milions d'euros, amb un increment del 149,6% en el període 2005-2008. En aquest escenari, les anàlisis de cost-efectivitat i d'impacte pressupostari serien d'utilitat per augmentar el coneixement del valor aportat pel nou fàrmac biotecnològic, fomentar mecanismes de gestió compartits i millorar així la presa de decisions.

Les primeres patents de medicaments biotecnològics vençudes a Europa són de l'any 2001, obrint la possibilitat al desenvolupament de còpies d'aquests medicaments biotecnològics. L'Agència Europea del Medicament va ser pionera a l'hora de definir el procés d'autorització d'aquestes còpies, a les quals va anomenar biosimilars, per garantir la seva qualitat, eficàcia i seguretat. Les característiques d'aquests fàrmacs biotecnològics, dels requeriments per a la seva aprovació i altres aspectes que han suscitat controvèrsia entre els professionals sanitaris s'abordaran de forma exhaustiva en aquest butlletí.

S'espera que els medicaments biosimilars o *follow-on biologics*, segons la denominació americana, contribueixin a millorar la sostenibilitat del sistema sanitari actual, un cop demostrades totes les garanties que ofereixen a autoritats sanitàries, professionals i pacients.

Comitè editorial
Àssun Àlvarez, Teresa Arranz, Manel Borrell, David Clusa, Joan Costa, Cristina Ibáñez, Jordi Monedero, Alba Prat, Margarita Ramoneda, Oriol Roura i Corinne Zara

Comitè de redacció
Anna Coma, M. Antònia Gelabert, Cristina Ibáñez, Jordi Peláez, M. Eugènia Rey, Mercè Rodríguez, Lourdes Tamarit i Corinne Zara

Coordinació editorial
Corinne Zara i Cristina Ibáñez

Secretaria tècnica
Anna M. Garcia

El butlletí e-farma RSB és membre de INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS ISDB

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

En perspectiva

Fàrmacs biotecnològics

Introducció

En una primera aproximació, es pot definir la biotecnologia com a tota aquella tècnica que empra organismes vius o part dels seus components per obtenir o modificar productes, millorar plantes o animals o desenvolupar microorganismes per a usos específics[1]. Conseqüentment, un producte biotecnològic es aquell, la part activa del qual ha estat produïda o extreta d'una font biològica, prèviament manipulada per produir-lo[2]. En termes estrictament sanitaris, les possibilitats que ofereix la biotecnologia ultrapassen clarament l'objectiu d'obtenir i produir nous instruments terapèutics. La biotecnologia permet focalitzar l'estratègia terapèutica en les causes de la malaltia, abans que en el tractament dels símptomes, obrint un nou escenari i creant un nou paradigma. Així, la biotecnologia permet identificar i caracteritzar les malalties i permet igualment detectar la seva presència o establir el risc individual de desenvolupar-les. Igualment, permet definir noves dianes farmacològiques, mitjançant la genòmica i la proteòmica, obtenir noves estructures i compostos, dissenyar noves estratègies terapèutiques, mitjançant la farmacogenòmica, desenvolupar compostos més selectius, atesa la seva estructura molecular, de caràcter proteic, portar a terme desenvolupaments clínics més eficients, amb més probabilitat d'èxit, i produir a escala industrial i de forma segura noves molècules amb metodologia que fins fa ben poc no es podien ni imaginar: producció en animals i plantes transgèniques. Les expectatives generades amb la possibilitat d'identificar noves dianes terapèutiques o d'entendre millor les ja descrites, o conèixer les bases genètiques i moleculars de les malalties, es tradueixen en la convicció de què la major part de les innovacions terapèutiques provindran a mitjà i llarg termini de productes biotecnològics: així, es considera que l'any 2015, el 50% dels nous fàrmacs seran biotecnològics i més del 75% ho seran l'any 2025[3].

Els antecedents de la biotecnologia es remunten més de cent anys enrere, amb el desenvolupament de les primeres vacunes, tot i que les primeres referències pertanyen al temps de les primeres civilitzacions i als primers processos de fermentació d'aliments controlats per l'home. No obstant això, l'era moderna de la biotecnologia té el seu origen formal l'any 1982, quan el primer fàrmac biotecnològic, la insulina humana, fou aprovat per la Food and Drug Administration (FDA) americana per al tractament de la diabetis mellitus insulinodepenent[4]. Des d'aleshores, hem estat testimonis del desenvolupament, entre d'altres, d'anticossos monoclonals, hormones, enzims i cofactors, factors de creixement, vacunes, molècules antisentit i més categories proteiques, i també del naixement i desenvolupament de la teràpia cel·lular i de la teràpia gènica[5].

Impacte terapèutic

En l'actualitat, més de 250 fàrmacs d'origen biotecnològic han estat aprovats per les autoritats regulatòries dels diferents països. Només l'any 2008, 32 noves entitats biotecnològiques van rebre l'autorització de comercialització per part de les tres agències reguladores més importants: l'americana (FDA), l'europea (EMEA) i la del Japó[6]. Sis anys enrere, la xifra total no ultrapassava els cent fàrmacs. En el període comprès entre els anys 2003 i 2006, els fàrmacs biotecnològics van representar el 22% i el 24% de les noves entitats moleculars aprovades per l'EMEA i l'FDA, respectivament[7]. Paral·lelament, les vendes de productes biotecnològics han experimentat una taxa d'increment continuat, entre 2001 i 2006, del 20% anual, molt superior a l'experimentada per l'arsenal farmacològic convencional, que no ha estat capaç de superar valors del 6%-8% d'increments de vendes en aquest mateix període[8]. Més rellevants són les xifres que fan referència a les expectatives de futur: mentre que els fàrmacs biotecnològics representen poc més del 15% de la xifra total de fàrmacs presents al mercat actual, en els propers anys representaran el 18% dels nous fàrmacs comercialitzats3, encara que hi ha qui assenyala que la xifra real pot arribar fins al 50%[9]. A més a més, es considera que el 57,9% dels nous fàrmacs biotecnològics aportaran avenços terapèutics, contràriament als fàrmacs convencionals que únicament ho faran en el 37,5% dels casos (vegeu taula 1)[3]. No obstant això, i com es pot apreciar també a la taula, el 40% no presenten cap avenç o són directament inacceptables, la qual cosa indica clarament que l'etiqueta de biotecnològic no significa necessàriament innovació i que cal ser exigents en la seva avaluació.

Taula 1. Impacte terapèutic dels fàrmacs biotecnològics, comercialitzats l'any 2007 (segons dades de l'Organisation for Economic Co-Operation and Development, OECD, basat en dades d'avaluació de la Revue Prescrire)[3]

	Biotecnològics		Resta de medicaments	
	N	%	N	%
Superior, important o algun avenç	29	24,3	248	13,8
Mínim avenç	40	33,6	424	23,7
No avenç (*me too*)	27	21,8	899	50,2
No acceptable	13	10,9	115	6,4
Opinió reservada	11	9,2	104	5,8
Total	120	100	1.790	100

Efectivament, la recerca en fàrmacs biotecnològics no manifesta signes d'esgotament; al contrari, s'incrementa el nombre de fàrmacs en desenvolupament en totes les àrees terapèutiques, d'acord amb el que manifesta la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). Les dades de la PhRMA mostren que l'any 2006, el nombre de biotecnològics en desenvolupament, en assajos clínics o sota revisió de l'FDA, era de 418, mentre que justament dos anys més tard la xifra arribava a 633 agents. Per categories terapèutiques, el tractament del càncer lidera el nombre de molècules en desenvolupament, 210 i 254, respectivament, per cada període. No obstant això, l'àrea on s'ha registrat un increment més accentuat ha estat el de les malalties infeccioses, que ha passat en dos anys de 50 fàrmacs a 162, amb un increment del 224%. Per categoria de productes, les vacunes han estat el grup amb un increment més marcat, de 62 a 223, encara que el grup més rellevant és el dels anticossos monoclonals, amb 160 i 192 productes (vegeu figures 1 i 2)[10].

Figura 1. Fàrmacs biotecnològics en desenvolupament, per categoria terapèutica[10]

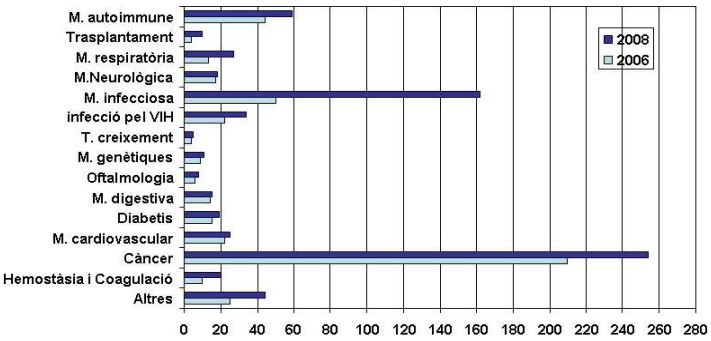
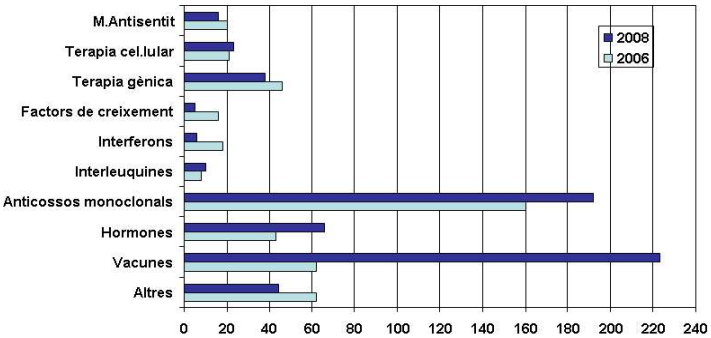


Figura 2. Fàrmacs biotecnològics en desenvolupament, per tipus de fàrmac[10]



Obtenció

Els fàrmacs d'origen biotecnològic, a diferència dels fàrmacs tradicionals, es caracteritzen per ser molècules d'estructura proteica, d'elevat pes molecular, amb una grandària que abasta fins a mil vegades la de les molècules de síntesi química clàssiques. És, precisament, el desenvolupament de la biotecnologia el que ha permès l'obtenció de molècules complexes, amb un elevat nombre d'aminoàcids disposats en una seqüència determinada, en alguns casos amb una estructura quaternària formada per diverses subunitats associades específicament[9]. L'activitat biològica i el perfil farmacològic d'aquestes molècules està condicionada absolutament per la seva estructura, pel grau i patró de glicosilació, en el cas que es tracti d'una glicoproteïna, i pel perfil d'isoformes del producte final.

Els medicaments biotecnològics s'obtenen a partir de processos de producció complexos, que comprenen diverses etapes i procediments tecnològics. El procés global s'inicia amb la definició de la seqüència de DNA, que codifica la proteïna desitjada; passa pel desenvolupament d'un banc de cèl·lules, en el qual es produirà l'expressió d'aquesta seqüència per obtenir la proteïna recombinant; posteriorment, la proteïna serà purificada i analitzada; i finalment, tindrà lloc el procés fonamental de formulació de les molècules obtingudes amb l'ajuda d'excipients concrets[11]. Cal destacar que la complexitat d'aquest procés tecnològic fa que aquest sigui determinant a l'hora de caracteritzar el producte obtingut, el procés és el producte, i que la definició concreta de cada una de les etapes del procés de fabricació és la que garanteix que no es produeixin alteracions clínicament significatives en termes de seguretat i eficàcia del producte final[9]. Igualment, i com a conseqüència directa de la seva naturalesa proteica, hi ha altres aspectes més pragmàtics que defineixen els fàrmacs biotecnològics: per exemple, la seva inestabilitat fisicoquímica, que els fa més sensibles a l'ambient i propensos a la desnaturalització i l'agregació, i que exigeix condicions d'emmagatzematge i de manipulació molt estrictes; o el fet de tenir un perfil d'impureses característic, que depèn dels processos de fabricació i manipulació, i que és difícil de definir d'una manera completa mitjançant els mètodes fisicoquímics o bioassaigs[9,11].

Seguretat

Quan un nou fàrmac arriba al mercat, la informació disponible és limitada, sobretot en temes de seguretat, malgrat les diferents proves preclíniques i clíniques que s'han hagut de realitzar, prèvia aprovació del producte. Aquest fet es dóna tant en productes de síntesi química com en biotecnològics, però el fet que aquest últims siguin més complexos i que estiguin associats a una alta inmunogenicitat accentuen la seva incertesa en matèria de seguretat[12].

El procés de fabricació dels biotecnològics és complex. La dimensió molecular, la complexitat de molècula, la producció en cèl·lules vives i la contaminació del producte fan que sigui molt sensible a qualsevol canvi en les condicions de producció. Petites modificacions poden tenir un impacte significatiu a la qualitat, puresa, característiques biològiques i activitat clínica del producte final, condicionant, per tant, la seguretat del producte[13,14].

La conseqüència de la inmunogenicitat no és sempre clínicament rellevant però, a vegades, pot donar lloc a pèrdua d'eficàcia del fàrmac i, fins i tot, a l'estimulació d'anticossos que poden reaccionar contra proteïnes endògenes. Paradoxalment, malgrat que tenen una estructura gairebé idèntica a les proteïnes humanes, els biotecnològics poden induir una resposta immune. Hi ha algoritmes que ens poden ajudar a predir la inmunogenicitat d'un producte; no obstant això, cap tècnica ens pot assegurar definitivament la inmunogenicitat d'aquesta. Són molts els factors que poden influir en la inmunogenicitat de les proteïnes: glicosilacions, presència de contaminants o impureses en la preparació, canvis en l'estructura tridimensional (agregació, oxidació, desaminació de proteïnes), dosi, via d'administraió, duració del tractament i característiques genètiques dels pacients. De tots aquests factors, la formació d'agregats és el més important[13,14].

Un exemple clar que evidencia tant la importància que té el procés de fabricació com les conseqüències de la inmunogenicitat sobre l'eficàcia i seguretat dels biotenològics és el cas de l'Eprex®, eritropoetina alfa recombinat (rEPO). Un petit canvi en la fabricació -es va substituir l'albúmina per glicina i polisorbat 80 com a estabilitzant- va desencadenar casos d'aplàsia de cèl·lules vermelles amb l'administració subcutània d'rEPO. Es creaven anticossos que neutralitzaven tant l'EPO endògena com la recombinant. Aquest cas ens va alertar sobre la imprevisibilitat i la serietat de la inmunogenicitat dels biotecnològics i les potencials conseqüències clíniques[13,14].

L'administració de biotecnològics, sobretot anticossos monoclonals i interferons, a vegades també està relacionada amb l'augment d'infeccions greus a causa de les seves propietats inmunomoduladores[12].

En l'actualitat, ni els estudis no clínics ni els clínics ens poden garantir la seguretat completa d'aquests productes. L'increment incipient d'aquestes teràpies fa necessària la inversió d'esforços per millorar el coneixement d'aquesta resposta inmunotòxica i dissenyar estratègies per predir els riscos potencials. Per tant, de moment, el que s'ha de fer és un estret monitoratge del producte després de la comercialització per poder detectar l'aparició d'efectes secundaris, sobretot en els nous grups de biotenològics que es vagin desenvolupant. Aquesta limitació de coneixement, quant a la seguretat del producte en el moment de la comercialització, fa que es notifiquin a posteriori importants problemes de seguretat que a vegades poden donar lloc, fins i tot, a la retirada del producte[12]. La taula 2 mostra les accions reguladores efectuades al nostre país durant els últims 10 anys[15].

Taula 2. Alertes de seguretat de medicaments biotecnològics publicades per l'Agència Espanyola del Medicament (2000-2009)

Fàrmac	Data acció regulatòria	Acció reguladora	Alerta
Insulina Glargina (Lantus®)	29-06-2009	Nota informativa	Possible associació entre insulina glargina i càncer. No s'adopta cap mesura donada la falta d'evidència (setembre 2009).
Vacuna enfront del virus del papil·loma humà	23-04-2009	Nota informativa	Aparició de convulsions després de l'administració d'un lot de vacuna del papiloma. L'Agència conclou que la relació benefici-risc de les vacunes és favorable.
Efalizumab (Raptiva®)	19-02-2009	Suspensió de comercialització	Notificació de casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva.
Vacuna enfront del virus del papil·loma humà (Gardasil®)	19-02-2009	Nota informativa	Aparició de dos casos de convulsions. Els moviments tònics-clònics associats a aquesta vacuna constitueixen una reacció adversa coneguda. El balanç benefi-risc es manté favorable.
Vacuna enfront del virus del papil·loma humà (Gardasil®)	16-02-2009	Nota informativa	Arran dels dos casos de la comunicació de convulsions: suspensió temporal del lot NH52670 de la marca Gardasil®.
Natalizumab (Tysabri®)	14-08-2008	Nota informativa	Notificació de nous casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva. Canvia la relació benefi-risc del medicament.
Epoetines	26-06-2008	Nota informativa	Associació d'un increment de morbilitat cardiovascular i mortalitat global en pacients amb insuficiència renal crònica amb l'ús d'eritropoetina quan els nivells d'hemoglobina són superiors a 12 mg/dl. En pacients oncològics, s'ha associat a un increment de risc de tromboembolisme venós, progressió de la malaltia i disminució de supervivència quan es sobrepassa aquest valor d'hemoglobina en pacients que no reben quimioteràpia de forma concomitant.
Insulina inhalada (Exubera®)	17-06-2008	Nota informativa	Associació amb carcinoma de pulmó (suspensió de comercialització posterior, al novembre de 2008)
Vacuna hexavalent (Hexavac®)	20-09-2005	Suspensió cautelar	Falta d'inmunogenicitat a llarg termini d'Hepatitis B.
Hormona de creixement	22-04-2005	Nota informativa	Pas a ús hospitalari per prevenir la seva utilització per fins no autoritzats en persones sanes, que poden ser perjudicials per a la salut.
Insulina ràpida humana i anàleg d'insulina ràpida	03-02-2005	Nota informativa	Confusió en el canvi d'una insulina humana ràpida (actrapid, humulina, humaplus) per un anàleg d'insulina ràpida (novorapid, humalog)
Infliximab (Remicade®)	04-02-2002	Nota informativa	Canvis en la indicació de malaltia de Crohn. Advertències sobre l'aparició d'infeccions greus (tuberculosi). Contraindicació en pacients amb insuficiència cardíaca moderada o greu.
Epoetina alfa (Eprex®)	18-07-2002	Nota informativa	Modificació fitxa tècnica. Recomanació: administració per via endovenosa en pacients amb insuficiència renal crònica.
Epoetina alfa (Eprex®)	02-12-2002	Nota informativa	Contraindicació d'eritropoetina alfa per via subcutània en pacients amb insuficiència renal crònica.
Epoetina alfa (Eprex®)	21-11-2001	Nota informativa	S'incorpora a la fitxa tècnica informació de seguretat (finalització de tractament si es diagnostica una eritroblastopènia).
Infliximab (Remicade®)	21-12-2000	Nota informativa	Risc d'infecció tuberculosa.

Farmacoeconomia

La complexitat dels processos de recerca, desenvolupament i fabricació dels fàrmacs d'origen biotecnològic fa que, en termes de costos d'adquisició, aquests siguin relativament més elevats que en el cas dels fàrmacs convencionals. Si s'hi afegeix que, en molts casos, els biotecnològics estan indicats en malalties o en situacions patològiques que abans no tenien un tractament farmacològic clar i, per tant, una despesa, és fàcil entendre que, en la presa de decisió respecte de la seva utilització, el balanç cost-benefici sigui molt convenient tenir-lo present[16].

En l'actualitat, i en el nostre entorn, l'impacte econòmic que els fàrmacs biotecnològics tenen en el sistema de salut és cada cop més important. Com a exemple, l'any 2005 els biotecnològics suposaven més del 30% de la despesa total de medicaments en hospitals universitaris del nostre àmbit, que és on es prescriuen i es dispensen la major part d'aquests fàrmacs, pràcticament tots, si s'exceptuen les vacunes. De fet, ja a l'any 2008, els fàrmacs biotecnològics representen la meitat dels deu fàrmacs líders mundials en vendes, quant a impacte econòmic, amb un 39% de les vendes totals d'aquest grup. Ara, i d'acord amb l'expectativa de desenvolupament de nous fàrmacs biotecnològics que ja hem vist, s'espera que a l'any 2014, set dels deu fàrmacs líders en vendes siguin biotecnològics, amb el 75% de l'impacte econòmic d'aquest grup[10].

No obstant això, els estudis disponibles referents a l'impacte dels fàrmacs biotecnològics en el sistema sanitari i sobre la seva eficiència són escassos. De fet, en una revisió recent, únicament van identificar-se 42 estudis, que feien referència a 17 fàrmacs d'origen biotecnològic16. De les 64 situacions clíniques avaluades, en un cas es va observar que el fàrmac estalviava despesa, en 51 casos era altament cost-efectiu, en un altre cas era cost-efectiu i en els restants 11 casos era dubtosament cost-efectiu. Aquests resultats són similars als obtinguts en una anterior revisió realitzada amb la mateixa metodologia, on la suma de situacions en què el fàrmac estalviava costos era altament o cost-efectiu era del 72% -i del 83%, en l'estudi actual-[17].

Susana Clemente
J. Bruno Montoro
Farmacèutics
Hospital Universitari Vall d'Hebron

Bibliografia

1. Tami J, Evens RP. Evaluation of biotechnology products. Pharmacotherapy 1996;16:527-536.

2. Comissió de les Comunitats Europees. Directiva 2003/63/EC de 25 Juny 2003 esmentant la Directiva 2001/83/EC del Parlament Europeu i del Consell, sobre l'establiment d'un codi comunitari relatiu als medicaments d'us humà. Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-1/dir_2003_63/dir_2003_63_es.pdf

3. National Institute of Standards and Technology. Disponible en: http://www.itl.nist.gov/Healthcare/conf/presentations/Arundel%20NIST%20Sept% 2025.pdf.

4. Frank RG. Regulation of follow-on biologics. N Engl J Med. 2007;357(9):841-3.

5. Bush P. Overview of biotechnology. J Pharma Practice 1998;11:6-12.

6. Harris M. BioWorld's Market-Leading Biotechnology Drugs 2009: Blockbuster Dynamics in an Ailing Economy. Ed. BioWorld Today, 2009; 110 pp.

7. Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks 2006. Nat Biotechnol. 2006;24:769-76.

8. Aggarwal S. What's fueling the biotech engine? Nat Biotechnol. 2007;25:1097-104.

9. Jódar R, Perayre M. Biosimilars. BIT. 2008;20(8):43-48.

10. Krajacic A. Biotech drug development jumps 51 percent in 2 years. Biotechnol Healthc. 2008;5(4):48

11. Clemente S, Montoro JB. Aspectos farmacéuticos de la biotecnología. Ed Mayo, Barcelona, 2003; 30 pp.

12. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisw AK, Straus SMJM, et al. Safety-related regulatory actions for biological approved in the Unites States and the European Union. JAMA 2008;300(16):1887-96.

13. Covic A, Cannata-Andia J, Cancarini G, et al. Biosimilars and biopharmaceuticals: what the nephrologists need to know-a position paper by the ERA_EDTA Council. Nephrol Dial Transplant 2008;23:3731-7.

14. Schellekens H. Biosimilar therapeutics – what do we need to consider? Nephrology Dyalisis Transplantation Plus 2009;2(suppl.1):i27-i36.

15. Alertas de seguridad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm

16. Saucedo JL, Clemente S, Mendarte L, Montoro JB. Eficiencia de los fármacos de origen biotecnológico en el marco terapéutico actual, según los estudios farmacoeconómicos disponibles. Pharmacoeconomics. Spanish Research Articles 2008;5:119-33.

17. Clemente S, Mendarte L, Montoro JB. Marco actual de los productos biotecnológicos según los estudios farmacoeconómicos disponibles. Med Clin 2003;120:498-504.

e-farmaRSB

núm. 09
desembre 2009

Política farmacèutica

Medicaments biotecnològics biosimilars; ni més... ni menys

Començaré per la conclusió per a les persones que vulguin estalviar-se la lectura d'aquest escrit: "igual que els medicaments biotecnològics innovadors (o originals), els medicaments biotecnològics biosimilars ofereixen garanties de qualitat, eficàcia i seguretat". Ho afirma l'Agència Europea de Medicaments (EMEA), que és l'organisme competent en l'autorització de la comercialització de qualsevol medicament biotecnològic a la Unió Europea mitjançant l'anomenat "procediment centralitzat".

Biomedicaments biosimilars: què són?
Un medicament derivat d'un procés biotecnològic és, en la seva definició més simple, aquell derivat o extret d'un organisme viu prèviament manipulat per produir-lo. La immensa majoria d'aquests medicaments biotecnològics són proteïnes recombinants procedents de l'aplicació de la tècnica de l'ADN recombinant[1], entre les quals les més utilitzades són l'eritropoetina (EPO) per a pacients amb insuficiència renal crònica o oncològics, la insulina per a diabètics, la somatropina en trastorns del creixement, els interferons (IFN) per a l'esclerosi múltiple (beta) o l'hepatitis C (alfa) i una àmplia gamma d'anticossos monoclonals que s'utilitzen fonamentalment per tractar el càncer o en pacients amb malalties inflamatòries o immunomediades (vegeu el rituximab, l'omalizumab o l'adalimumab com a exemples).

Mentre les vendes mundials, en diners, de productes de síntesi química disminueixen anualment un 5%, les dels biotecnològics augmenten a un ritme d'un 8% (dades d'Intercontinental Marketing Services-IMS). Aquesta tendència contraposada s'incrementarà, perquè el 50% dels medicaments en fase d'assaig clínic o en espera d'autorització són biotecnològics[2].

És clar que els medicaments biotecnològics han contribuït a millorar l'abordatge terapèutic de malalties greus. No es pot dubtar tampoc del caràcter innovador i de la complexitat i la inversió que suposa produir aquests composts en comparació amb medicaments de síntesi química. Per això, el cost de tractament amb un medicament biotecnològic, en el cas d'alguns monoclonals pot arribar a més de 100.000 euros per pacient i any, explica parcialment que s'hagi disparat la factura farmacèutica als hospitals, que és on es prescriuen i es dispensen més del 90% d'aquests productes, si no incloem les vacunes. S'estima que a l'any 2005, el 30% de la despesa en medicaments en hospitals universitaris del nostre àmbit el generaven els medicaments biotecnològics[2]; dades més recents del Estats Units d'Amèrica suggereixen que el 5% de pacients tractats amb biològics expliquen el 45% de la despesa farmacèutica als hospitals[3].

Però el mercat és sobirà i les patents d'alguns d'aquests medicaments biotecnològics originals ja no són vigents. Pel que fa a altres medicaments, l'expiració arribarà aviat. Per tant, s'obre ara la possibilitat que altres laboratoris llancin al mercat còpies dels productes pioners. L'EMEA va entendre que l'experiència clínica acumulada amb aquests medicaments biotecnològics originals havia de permetre establir una via regulatòria alternativa per a l'autorització de comercialització de les còpies o reproduccions[4]. Als productes biotecnològics aprovats per l'EMEA, segons les directrius d'aquest procediment alternatiu, se'ls anomena biosimilars. La normativa de l'EMEA sobre biosimilars sorgeix de la combinació de dues premisses: establir una via regulatòria diferent a la dels innovadors, la qual cosa, presumiblement, implica una reducció dels costos de desenvolupament, i salvaguardar per damunt de tot les seves garanties d'eficàcia i seguretat.

Sembla raonable per part de l'EMEA plantejar un procediment diferent per al desenvolupament de reproduccions de productes originals, ja que seria una contradicció dir al mateix temps que un producte no és innovador i que tanmateix se li han d'aplicar els criteris de desenvolupament d'un innovador. Biosimilar és, per tant, una còpia d'un medicament biotecnològic, en realitat de qualsevol biològic, aprovada i, per tant, garantida per l'EMEA[5]. Cal dir que còpies de productes biotecnològics es fan i comercialitzen a altres territoris, sovint a països no regulats o infraregulats i, per tant, amb criteris molt diferents dels exigents criteris de la UE: a aquests no se'ls hauria de dir biosimilars.

Biosimilars: ciència, norma i mercat al servei del pacient
L'estalvi en la investigació requerida per obtenir l'autorització de comercialització de biosimilars a la UE ha de repercutir en el seu preu de venda del laboratori i necessàriament reduir la factura farmacèutica[6-8]. És a dir, els biosimilars responen a una necessitat econòmica i, per tant, social. El mercat dels biosimilars és emergent, que ja apunta que es vendran a un preu entre un 20% i un 25% menys que el dels originals[8]. S'inicia una "batalla comercial", on presumiblement el mercat reaccionarà amb reduccions de preu més notables[3], redoblant el "benefici social" que se'n deriva de l'arribada dels biosimilars. Pot resultar paradoxal, però aquest estalvi a la factura farmacèutica hospitalària pot ser també desitjable per als laboratoris farmacèutics o biotecnològics innovadors. Per què? Perquè l'Administració i els hospitals disposaran de més recursos per adquirir productes de segona i tercera generació.

Cal destacar que, si bé conceptualment els biosimilars i els genèrics són cosins germans, la realitat és que des del punt de vista farmacològic i comercial no ho són[8]: un biosimilar no és un genèric i, per tant, no és recomanable anomenar biogenèrics als biosimilars. Els medicaments biotecnològics són molècules grans, complexes i inestables, la qual cosa dificulta la possibilitat de reproduir-les amb exactitud. Canvis en el procés productiu, per nimis que siguin, provocaran probablement canvis, sovint nimis, en la conformació final (en biotecnologia es diu que "el procés és el producte"). Els biotecnològics no són el resultat de barreges químiques, sinó de l'activitat biològica, i la variabilitat és consubstancial a la

vida. Aquests canvis estructurals nimis en els medicaments, sovint imperceptibles pels mètodes analítics actuals, podrien tenir conseqüències en la seva activitat[9].

Hi ha dues circumstàncies freqüents, on es produeixen modificacions en el procés de producció d'un biomedicament: a) quan un laboratori productor d'un innovador ja comercialitzat vol canviar substancialment el procés productiu per millorar-lo, i b) quan es vol reproduir i llançar al mercat una còpia d'un medicament original, la patent del qual hagi expirat, és a dir, un biosimilar. L'EMEA ha legislat sobre ambdós supòsits[10-12]. El que ve a dir la normativa europea als laboratoris biofarmacèutics és: "entenem que si es pretén produir una mateixa molècula després d'un canvi significatiu en el procés productiu (sigui per millorar-la o per produir un biosimilar) no es pot garantir que el producte acabat sigui estructuralment idèntic i, per tant, ha de demostrar-se en principi que mantenen similar eficàcia i seguretat". Per això, la normativa per a l'autorització de biosimilars estableix que es duguin a terme assaigs clínics de seguretat i eficàcia en malalts preferiblement comparant la còpia amb l'original, una cosa que no es demana a un genèric, i que dispara el cost de desenvolupament dels biosimilars (entre 60 i 150 milions d'euros per medicament)[7] i dificulta la reducció del preu més enllà d'aquest 25% indicat anteriorment.

Si bé és cert que biosimilar i original no són probablement idèntics des del punt de vista estructural, tampoc no ho són l'innovador abans i després de modificacions en la seva manufactura, ni dos innovadors de la mateixa molècula[13] i, per tant, ni tan sols els biomedicaments i la seva corresponent molècula endògena natural. Importen aquestes diferències estructurals si es demostra similitud terapèutica? Biocat, un organisme molt actiu en la promoció de la biotecnologia a Catalunya, va organitzar el mes de juliol de 2009 la jornada Biosimilaritat... més enllà de la bioequivalència, un lema molt encertat perquè, en definitiva, el biosimilar prova de manera fefaent allò que al genèric se li suposa. Si acceptem que un biomèdicament original produït per un mateix laboratori amb una nova metodologia continua oferint garanties d'eficàcia i seguretat, aplicant un raonament idèntic, un biosimilar també les ofereix. Hi ha un cas recent paradigmàtic: un laboratori capdavanter en el desenvolupament de medicaments biotecnològics innovadors va modificar el sistema de producció d'un dels seus biomedicaments originals "estrella". L'EMEA la va considerar una modificació substancial i el laboratori va haver de fer noves proves preclíniques i clíniques comparant les implicacions d'ambdós procediments amb la qualitat, seguretat i eficàcia del fàrmac. Tractant-se d'una empresa líder en el desenvolupament de medicaments biotecnològics, sens dubte es garanteix que el producte continua oferint als pacients les mateixes condicions de seguretat i eficàcia. Per què no hauria de ser així també per a un biosimilar?

Exigència legal de "biosimilaritat"

Quines proves concretes sol·licita l'EMEA per a l'autorització de medicaments biotecnològics biosimilars? L'EMEA va ser pionera l'any 2005 a legislar-ho[4]. L'Agència Reguladora Nord-americana (FDA) encara no disposa de normativa[3] i altres països com el Japó, el Canadà i Austràlia s'han inspirat en la nostra recentment. Com ja s'ha dit l'EMEA ho té clar: no s'ha de posar en joc la seguretat del pacient.

El que l'EMEA planteja per al desenvolupament de biosimilars, més enllà dels estudis de qualitat, és que es facin estudis preclínics abans d'iniciar els assaigs en persones[14], que en voluntaris sans s'estudiï la cinètica i la farmacodinàmia d'aquestes còpies, per a la qual cosa se solen demanar també assaigs de fase I, però sobretot que s'estudiï l'eficàcia i seguretat dels productes biosimilars en pacients (fase III)[12]. Tot això convé, segons l'EMEA, dur-ho a terme en estudis paral·lels, on es compara el potencial biosimilar amb l'innovador de referència i no amb placebo, un aspecte que reforça les garanties mèdiques dels biosimilars. A més, s'exigeix un pla de gestió de riscs que inclogui farmacovigilància (fase IV)[12]. S'ha de tenir present que, tenint en compte les diferències farmacològiques entre medicaments biotecnològics i convencionals, de tot l'anterior, als genèrics només se'ls demana en general la demostració de bioequivalència farmacocinètica.

Un aspecte que l'EMEA aborda en les seves directrius sobre biosimilars és la conveniència o no de portar a terme assaigs en cadascuna de les indicacions terapèutiques del comparador original. Es tracta de directrius, és a dir, que com la mateixa Agència contempla, és possible considerar, si es justifica adequadament des d'un punt de vista científic, l'extrapolació de la seva aplicació des de la malaltia principal cap a les altres indicacions del producte original. Un bon exemple és la normativa específica de l'EMEA sobre desenvolupament de les EPO biosimilars, que ha estat revisada recentment (gener de 2010) i que diu textualment: "Donat que el mecanisme d'acció de les eritropoetines és el mateix per a totes les indicacions aprovades i que hi ha solament un receptor conegut d'eritropoetina, la demostració d'eficàcia i seguretat en anèmia renal permetrà l'extrapolació a les altres indicacions del producte de referència original per la mateixa via d'administració"[15]. L'extrapolació és clarament permesa per l'EMEA per als biosimilars en aquests i altres casos amb una adequada justificació cientificomèdica (e. g. biosimilars de filgrastim). Cal dir que veus de reconegut prestigi en l'àmbit de la biotecnologia consideren injustificadament exigents alguns aspectes de la normativa europea actual sobre desenvolupament de biosimilars[4].

Certament el dels biosimilars és un mercat emergent i l'experiència encara és curta. Els "detractors" argumenten que davant d'aquesta inexperiència s'assumeix un risc elevat, però convindreu amb mi que el risc real es va assumir en el llançament dels innovadors; ben assumit en general... però es va assumir. De fet, el cas més important d'efectes adversos greus que es recorda amb biotecnològics, i que avui sembla superat, va ser precisament el d'immunogenicitat resultant d'un canvi aparentment petit en el procés de manufactura d'un biomedicament original d'EPO[16]. En aquest sentit, una prova de les garanties que ofereixen les exigències de l'EMEA en el terreny de la seguretat dels biosimilars es va produir

recentment amb la interrupció d'un assaig d'una EPO biosimilar per la indicació renal via subcutània a causa de la detecció d'immunogenicitat en proves clíniques[17].

Ha de quedar clar que la condició de biosimilar fa referència al camí regulatori que segueix la molècula per ser aprovada però, una vegada autoritzat, un biosimilar és un medicament biotecnològic més que no presenta més dubtes sobre la seva utilitat terapèutica que els que puguin presentar els innovadors. Biosimilar no és, per tant, una categoria diferent de biotecnològic; "competeix" directament amb els seus antecessors originals amb patent expirada i així ha de quedar reflectit en documents i licitacions.

Evidència publicada de "biosimilaritat"

Als que addueixen que no hi ha publicacions o dades sobre els assaigs clínics duts a terme amb els biosimilars, cal dir-los que sí que n'hi ha, i molta. Els informes públics europeus d'avaluació, o en les seves sigles angleses EPAR, documents que publica l'EMEA a la seva pàgina web, recullen dades consultables sobre els assaigs duts a terme amb els biosimilars i els seus resultats. Fins avui, a Europa s'han aprovat 13 biosimilars, que en realitat són 6 molècules diferents perquè alguns d'ells són exactament el mateix producte distribuït per diferents laboratoris amb diferents noms (vegeu la taula 1). A l'Estat espanyol se n'han llançat 6 d'aquests 13 biosimilars. Tots els biosimilars autoritzats per l'EMEA, a més a més d'estudis de qualitat i preclínics, han estat testats clínicament en assaigs de fase I i III. Com a exemple, veiem les dades publicades per l'EMEA sobre el biosimilar de filgrastim (Tevagrastim®), un factor estimulador de colònies de granulòcits recombinant. Tots els estudis estan recollits a l'informe públic EPAR corresponent a la web de l'EMEA. Al·ludint exclusivament a la part de desenvolupament clínic per demostrar biosimilaritat s'han dut a terme 5 assaigs clínics. Dos van ser assaigs de fase I per estudiar farmacocinètica i farmacodinàmia sota diferents condicions experimentals (van completar els estudis 174 voluntaris sans). L'eficàcia comparada es va mesurar en un assaig dut a terme a 52 centres hospitalaris de 10 països; a l'estudi es van incloure 348 pacients amb càncer de mama en tractament amb quimioteràpia, que es van distribuir en grups que van rebre placebo, Tevagrastim® o el medicament de referència. La seguretat del Tevagrastim® es va avaluar en paral·lel en els 3 assaigs ja esmentats però, a més, es van dur a terme 2 assaigs addicionals. Un dels estudis específics de seguretat es va dur a terme en pacients amb càncer de pulmó (225 pacients distribuïts en 2 grups) i un altre en pacients amb limfoma no Hodgkin (84 pacients distribuïts en 2 grups). S'hi afegeix també un programa de farmacovigilància postcomercialització detallat en el Pla de gestió de riscs, també publicat per l'EMEA. Un cop avaluat tot el dossier presentat, es va poder certificar la biosimilaritat entre el nou fàrmac i el de referència, que és el mateix que dir que el biosimilar ofereix tantes garanties de qualitat, eficàcia i seguretat com l'original. Aquest és un exemple de la minuciosa investigació feta amb un medicament biotecnològic biosimilar que il·lustra molt bé la base científica que dóna suport a les seves garanties mèdiques. Una anàlisi similar es pot fer extensiva a tots els biosimilars aprovats per l'EMEA.

És cert que aquestes dades no se solen publicar en articles científics "a l'ús" en l'entorn biomèdic. Precisament, per la seva pròpia naturalesa, el grau d'innovació terapèutica dels biosimilars es considera en general baix si es compara amb el dels productes originals i, per tant, l'interès per divulgar les dades de la investigació en revistes mèdiques és més baix. En canvi pot ser que, si les coses van per on estan anant, la publicabilitat de dades de biosimilars augmenti perquè comença a haver-hi innovació en la producció i la formulació d'aquests medicaments que permet superar els mateixos productes innovadors de referència[4]. Per què no pensar en biosimilars més estables o amb menor tendència a formar agregats? Se'ls anomena en ocasions "biobetters". Com a exemple, un biosimilar de filgrastim, Zarzio®, els informes d'avaluació del qual recullen a l'EMEA que "el biosimilar té menor concentració de formes desaminades i oxidades que l'original", fet potser atribuïble a la diferent formulació i susceptible de tenir conseqüències sobre l'activitat i/o la immunogenicitat del producte[18].

La prohibició de substitució automàtica d'un biomedicament per un altre: una norma estatal d'aplicació a innovadors i biosimilars

A l'Estat espanyol, l'Ordre del Ministeri de Sanitat i Consum SCO/2874/2007[19], actualitzada el mes d'abril de 2009[20], estableix els medicaments que s'han d'excloure de l'autorització de substitució automàtica pel farmacèutic en l'acte de la dispensació sense el consentiment previ del metge prescriptor a causa de les seves característiques farmacològiques o terapèutiques. Aquesta llista inclou, entre d'altres, els medicaments d'origen biològic (inclosos els biotecnològics). Per tant, i en aquest context, la normativa és d'aplicació a la substitució automàtica de medicaments biotecnològics innovadors, biosimilars per innovadors, innovadors per biosimilars, o biosimilars entre ells. Aquesta reglamentació ha estat objecte de debat, ja que hi ha qui discuteix que hi hagi cap evidència mèdica que sustenti la norma però, en tot cas, és una mesura amb caràcter preventiu que l'Estat espanyol i França[21], fins al moment, han estimat oportú adoptar.

Tanmateix, existeix controvèrsia sobre l'àmbit d'aplicació de la norma, ja que a la Llei del Medicament 29/2006[22] només s'inclou a l'apartat d'oficines de farmàcia, és a dir, al capítol IV del títol VI i no es fa menció explícita al capítol III sobre farmàcies hospitalàries. Actualment, la majoria de biotecnològics, exceptuant les vacunes, són d'ús als hospitals on existeixen comissions de farmàcia i terapèutica al sí de les quals hi ha metges i farmacèutics amb capacitat de prendre decisions consensuades sobre el grau d'aplicació d'aquesta norma. En qualsevol cas, donat que diferents col·lectius fan interpretacions de la norma de "no substitució", convindria que els experts i les autoritats es posicionessin clarament sobre això.

Conclusió

Els medicaments biotecnològics han revolucionat el tractament d'algunes malalties greus, i les companyies biofarmacèutiques innovadores han estat protagonistes del desenvolupament d'aquests biomedicaments originals. Precisament pel seu interès terapèutic, una vegada expirades les seves patents, és convenient millorar-ne la seva eficiència. Així ho entén l'Administració europea i n'afavoreix el desenvolupament, mitjançant un procediment regulatori abreujat de còpies de biotecnològics, als quals anomena biosimilars. És una dinàmica propícia per a l'Administració i, fins i tot, per a la indústria farmacèutica, però sobretot per als pacients. La normativa de l'EMEA sobre desenvolupament de medicaments biosimilars

salvaguarda la seva seguretat per sobre de qualsevol altra consideració.

Us remeto a la primera afirmació de l'article: "igual que els medicaments biotecnològics innovadors (o originals), els medicaments biotecnològics biosimilars ofereixen garanties de qualitat, eficàcia i seguretat".

Fernando de Mora
Director
Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia
Universitat Autònoma de Barcelona

Conflicte d'interessos:
- Assessor de Salupharma Biosimilars SA per al desenvolupament i la comercialització de medicaments biotecnològics biosimilars.
- Conferenciant per a empreses biofarmacèutiques i farmacèutiques sobre aspectes científicomèdics i de mercat dels medicaments biotecnològics.

Taula 1. Medicaments biosimilars aprovats per l'EMEA fins al gener de 2010 amb un resum dels assaigs clínics realitzats (extret d'informes de l'EMEA)

Nom comercial	Principi actiu	Laboratori	Any autorització EMEA	Assaigs clínics	Observacions
Omnitrope® (*)	Somatropina	Sandoz	2006	*Comparació clínica amb Genotropin®: producte original de referència* Estudi en 49 voluntaris sans (Fase I) / Estudi d'eficàcia en 89 nens (Fase III) / Estudi de seguretat en 51 nens (Fase III)	
Valtropin®	Somatropina	Biopartners	2006	*Comparació clínica amb Humatrope®: producte original de referència* Estudi en 24 voluntaris sans (Fase I) / Estudi d'eficàcia en 149 pacients (Fase III) / Estudi (no comparatiu) de seguretat i eficàcia en 30 pacients	
Binocrit (*)	Eritropoetina alfa	Sandoz	2007	*Comparació clínica amb Eprex®/Erypo®: producte original de referència* Estudi en 234 voluntaris sans (5 estudis Fase I) / Estudi d'eficàcia i seguretat en 479 pacients renals anèmics (Fase III) / Estudi addicional d'eficàcia i seguretat en 114 pacients oncològics (Fase III)	Els 3 són exactament el mateix producte, amb el mateix desenvolupament, llançat sota 3 noms comercials diferents
EPO alpha Hexal®	Eritropoetina alfa	Hexal	2007		
Abseamed®	Eritropoetina alfa	Medice Arz.	2007		
Retacrit® (*)	Eritropoetina zeta	Hospira	2007	*Comparació clínica amb Eprex®/Erypo®: producte original de referència* Estudi en 72 voluntaris sans (2 estudis Fase I) / 2 estudis d'eficàcia i seguretat en 922 pacients renals anèmics (Fase III) / Estudi addicional d'eficàcia i seguretat en 261 pacients oncològics (Fase III)	Els 2 són exactament el mateix producte, amb el mateix desenvolupament, llançat sota 2 noms comercials diferents
Silapo®	Eritropoetina zeta	Stada	2007		
Ratiograstim® (*)	Filgrastim	Ratiopharm	2008	*Comparació clínica amb Neupogen®: producte original de referència* Estudi en 200 voluntaris sans (2 estudis Fase I) / Estudi d'eficàcia en 348 pacients oncològics (Fase III) / 2 estudis de seguretat en 329 pacients oncològics (Fase III)	Els 4 són exactament el mateix producte, amb el mateix desenvolupament, llançat sota 4 noms comercials diferents
Tevagrastim® (*)	Filgrastim	Teva	2008		
Filgrastim Ratiopharm®	Filgrastim	Ratiopharm	2008		
Biograstim®	Filgrastim	CT Arznei.	2008		
Zarzio® (*)	Filgrastim	Sandoz	2009	*Comparació clínica amb Neupogen®: producte original de referència* Estudi en 146 voluntaris sans (4 estudis Fase I) / Estudi fase III d'eficàcia i seguretat no comparatiu en 170 pacients oncològics (l'EMEA va considerar que l'eficàcia i seguretat comparades estaven demostrades mitjançant els estudis en voluntaris sans)	Els 2 són exactament el mateix producte, amb el mateix desenvolupament llançat sota 2 noms comercials diferents
Filgrastim Hexal®	Filgrastim	Hexal	2009		

(*) Biosimilars comercialitzats a l'Estat espanyol.

Bibliografia

1. Dingermann T. Recombinant therapeutic proteins: production platforms and challenges. Biotechnol J. 2008; 3 (1): 90-7

2.Jódar R, Perayre M. Biosimilars. BIT. 2008; 20 (8): 43-48

3. Hogdson J. WHO guidelines presage US biosimilars legislation? Nat Biotechnol. 2009; 27 (11): 963-5

4. Schellekens H, Moors E. Clinical comparability and European biosimilar regulations. Nat Biotechnol. 2010; 28 (1): 28-31

5.EMEA/CHMP. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04, 2004

6. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H.The challenge of biosimilars. Ann Oncol. 2008; 19 (3): 411-9

7. Informe Frost & Sullivan. European Biosimilars Market Outlook. M238-52, 2008

8.Informe Business Insights. The Top 10 biosimilar players, 2009

9. Kuhlmann M, Covic A. The protein science of biosimilars. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21 (suppl.5): v4-8

10. EMEA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and clinical issues EMEA/CHMP/42832/ 2005

11. EMEA Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Quality issues. EMEA/CHMP/49348/2005

12. EMEA Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process: non clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/ 101695/2006

13. Sominanda A, Rot U, Suoniemi M, et al. Interferon beta preparations for the treatment of multiple sclerosis patients differ in neutralizing antibody seroprevalence and immunogenicity. Mult Scler. 2007; 13 (2): 208-14

14. Parnham MJ, Schlinder-Horvat J, Kozlovic M. Non-clinical safety studies on biosimilar recombinant human erythropoietin. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2007; 100 (2): 73-83

15. EMEA. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 (revisat gener de 2010).

16. Boven K, Knight J, Bader F, et al. Epoietin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery. Nephrol Dial Transplant. 2005;20(suppl.3):iii33-40

17. EMEA. Monthly report pharmacovigilance working party (phvwp) december 2009 plenary meeting (issue number: 0912), ema/816248/2009

18. Mukovozov I, Sabljic T, Hortelano G, Ofosu FA. Factors that contribute to the immunogenicity of therapeutic recombinant human proteins. Thromb Haemost. 2008; 99 (5): 874-82

19. Ministerio de Sanidad y Consumo. 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. Disponible en:

http://www.boe.es/boe/dias/2007/10/05/pdfs/A40495-40496.pdf

20. AGEMED. Nota informativa: medicamentos que no deben ser objeto de sustitución por otros medicamentos con el mismo principio activo sin la autorización expresa del médico prescriptor. 24/04/2009. Disponible en:

http://www.aemps.es/profHumana/medicaNoSustituibles/home.htm

21. Ministère de la Santé et des Sports. LOI n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. Disponibles en:

http://admi.net/jo/20070227/SANX0600004L.html

22. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ley 29/20006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Disponible en:

http://wma.comb.es/Upload/Documents/29_2006.pdf

e-farmaRSB

núm. 09
desembre 2009

Actualització farmacoterapèutica

Perfil de seguretat dels nous fàrmacs biotecnològics en la pràctica diària: mesures aplicades als EUA i a Europa

Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union
Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus S, *et* al. JAMA. 2008; 300 (16):1887-96

En el moment de la comercialització, el grau de coneixement sobre la seguretat dels medicaments en general i, en concret, dels d'origen biotecnològic, és limitat. Per aquest motiu, els programes de farmacovigilància postcomercialització són imprescindibles.

Aquest estudi se centra en els nous medicaments biotecnològics aprovats als EUA i/o Europa entre els anys 1995 i 2007. Es revisen el tipus i la data de les alertes de seguretat emeses per les agències reguladores FDA i EMEA fins al menys 1 any després de la comercialització dels biotecnològics identificats, classificant-les en comunicacions escrites a professionals, alertes del tipus *black box warnings* (només als EUA) i retirades del mercat.

Es van identificar 174 nous biològics, 67 dels quals aprovats per l'FDA i l'EMEA. Les diferències en l'aprovació de nous fàrmacs entre les dues agències es van trobar en el grup d'insulines i anàlegs, altres antiemètics, hormones del lòbul anterior de la hipòfisi i anàlegs i immunoglobulines.

Durant el període d'estudi, es van produir 82 accions reguladores de seguretat en 41 fàrmacs (23,6% dels nous biològics): 46 comunicacions a professionals als EUA i 17 a Europa (OR:3,0; IC95: 1,2-7,6), 19 *black box warning* als EUA, i cap retirada del mercat per raons de seguretat. El temps mitjà fins a l'aparició d'alguna d'aquestes accions reguladores va ser de 3,7 anys, sent en el 70,7% dels casos en els primers 5 anys postcomercialització. La probabilitat que un nou biològic requerís una acció reguladora va ser del 14% (IC95: 9-19%) als 3 anys i del 29% (IC95: 20-37%) als 10 anys.

Els biològics classificats en un nou grup ATC van tenir un risc superior d'accions reguladores (OR: 3,7; IC95: 1,5-9,5) sent les citoquines, anticossos monoclonals, factors de creixement, interferons i receptors els de major risc. Els principals problemes de seguretat observats es van relacionar amb l'administració del biològic (26,8%), infeccions (22%), alteracions del sistema immune (15,9%) i neoplasmes benignes, malignes o inespecificats (12,2%), un perfil de seguretat diferent de l'habitualment observat en fàrmacs de síntesi i petites molècules. A l'article es proporciona informació detallada de cadascuna de les alertes publicades.

Amb tot això es posa de manifest la importància del seguiment postautorització dels nous biotecnològics, especialment en aquells que pertanyen a una nova classificació de fàrmacs o amb un nou mecanisme d'acció i que requereixen més seguiment.

Reflexions sobre l'avaluació econòmica dels fàrmacs innovadors: una assignatura pendent i necessària

Evaluación económica de medicamentos biotecnológicos: retos y oportunidades
Badia X, Polanco C. ReES. 2008; 6 (6): 352-7

L'avaluació de les tecnologies sanitàries és un procés necessari per raons econòmiques, ètiques i socials, en què cal identificar, mesurar, valorar i comparar els beneficis i costos de les alternatives considerades per prendre decisions fonamentades. Els nous fàrmacs biotecnològics suposen un repte en aquest sentit, ja que cal avaluar el grau d'innovació aportat, així com els costos associats, incrementals o estalviats.

En el camp dels biotecnològics es constata un reduït nombre d'estudis de cost-efectivitat, ja sigui per manca de dades com per la dificultat per tractar diferents tipus d'incertesa. La pròpia innovació del fàrmac pot ser una limitació per a que no s'hagin desenvolupat instruments apropiats per a la mesura de l'èxit clínic. El reduït nombre de pacients inclosos en els assajos clínics i alguns processos accelerats d'aprovació de medicaments limiten l'avaluació de l'eficàcia del medicament en el moment d'aparèixer al mercat, i també hi ha incertesa sobre l'efectivitat a la pràctica clínica i en determinats subgrups o circumstàncies.

De manera ideal, el valor dels fàrmacs hauria de ser descrit en forma d'indicadors de mesura dels resultats en salut del tipus supervivència i guany en qualitat de vida, si bé el cert és que sovint es recorre a variables de mesura intermèdies o a curt termini, que no són sempre bons predictors. En aquest cas, en una avaluació econòmica, l'estimació dels beneficis requereix suposicions i/o extrapolacions. A més a més, en el cas dels biotecnològics que cobreixen buits terapèutics, la falta de comparador contribueix a la incertesa existent a l'hora de fixar el preu del nou medicament.

En estudis farmacoeconòmics en fase III i IV de tipus prospectiu són els que més informació aporten. Incorporar-los permetria disposar de dades d'eficiència en el moment de la comercialització del fàrmac, per minimitzar els ajustos posteriors basats en extrapolacions dels costos i beneficis, i també permetria generar dades que demostressin el valor real dels nous fàrmacs i contextualitzar el seu impacte econòmic. No obstant això, també caldria que les decisions preses sobre el finançament del producte innovador en el moment de la comercialització fossin revisades a mesura que s'anés disposant de més informació del cost i de l'efectivitat.

Actualització en els medicaments biosimilars

Biosimilar therapeutics- what do we need to consider?
Schellekens H. NDT Plus. 2009; 2 (suppl.1): i27-i36

Es presenta una revisió acurada dels medicaments biosimilars, de les característiques del procés d'obtenció i del seu potencial immunogènic, un dels factors que més interès ha suscitat. Malgrat que la immunogenicitat sovint no té conseqüències, altres vegades podria conduir a l'aparició de reaccions al·lèrgiques o anafilàxia, com qualsevol altre fàrmac biotecnològic; en aquest sentit es descriu un exemple recent de problema de seguretat detectat amb fàrmacs biotecnològics innovadors, l'aplàsica pura de cèl·lules vermelles, relacionat amb una variació en el procés de producció. El desenvolupament d'algorismes informatitzats pot contribuir a dissenyar proteïnes menys immunogèniques, si bé el risc no desapareix totalment.

També es revisa el procés regulador d'autorització dels biosimilars establert per l'EMEA, guies genèriques de qualitat, preclíniques i clíniques i d'immunogenicitat, i altres específiques per diferents tipus de biotecnològics, publicades fins al moment de l'edició de l'article. Es fa èmfasi en els estrictes requeriments de les eritropoetines, per tots els problemes anteriorment detectats amb els fàrmacs innovadors de referència. Per tot això, la farmacovigilància postcomercialització és imprescindible en tots els fàrmacs biotecnològics.

Finalment es revisen diferents aspectes dels fàrmacs biosimilars autoritzats fins al moment per l'EMEA. També del biosimilar d'interferó alfa-2a per l'hepatitis C, que va ser rebutjat per diferències de qualitat i clíniques amb el fàrmac de referència i per mancances en els processos de producció i proves d'immunogenicitat, tot demostrant el bon funcionament dels procediments reguladors establerts.

Requisits d'equivalència dels medicaments biosimilars

Biosimilar medicines-new challenges for a new class of medicine
Fox, A. Journal of Biopharmaceutical Statistics. 2010; 20: 3-9.

En aquest article es fa un revisió comparativa dels estàndards d'autorització de medicaments genèrics (EFG) i biosimilars requerits per les agències reguladores.

En el cas dels genèrics, aquests són medicaments amb la mateixa substància activa que el fàrmac innovador comparador. Tant l'FDA com l'EMEA basen l'aprovació abreujada dels genèrics en estàndards de bioequivalència. En canvi, la producció, la dimensió i la complexitat dels fàrmacs biotecnològics fa que les còpies d'aquests siguin semblants o similars, però no iguals. Per aquest motiu, l'any 2006 l'EMEA va definir i sotmetre a consulta pública la via reguladora a seguir per a l'autorització de medicaments biosimilars. L'avaluació de les característiques farmacocinètiques és insuficient, i cal fer estudis preclínics i clínics per provar que la qualitat, l'eficàcia i la seguretat són similars i, de forma més específica, demostrar l'absència de diferències clínicament significatives entre el biosimilar i l'innovador, és a dir, un estàndard d'equivalència estadística; en cas contrari, es pot rebutjar el nou producte o requerir que segueixi la via reguladora d'un nou producte innovador.

L'EMEA ha emès guies específiques per diferents tipus de biològics (actualment, eritropoetines, estimulants de colònies, insulines, hormona del creixement, interferó alfa i heparines de baix pes molecular), ja que són diferentes les característiques de cadascun d'ells en termes de benefici/risc, indicadors d'eficàcia, tipus i freqüència de reaccions adverses i indicacions clíniques. Amb aquestes guies es pretén definir els requisits dels estudis comparatius necessaris, sense descriure amb precisió els marges d'equivalència de cada tipus de producte; en canvi, es proposa que aquests marges siguin definits i justificats sobre la base de criteris clínics pel fabricant, i negociats cas a cas. El repte per al futur és determinar com establir i comunicar aquests marges d'equivalència entre els agents reguladors, professionals sanitaris i pacients.

Observatori de consum de medicaments

Taula 1. Consum de biosimilars a Catalunya, Itàlia i França (2008)

		% d'envasos del biosimilar (&)		
Nom comercial	**Principi actiu**	**Catalunya**	**Italia**	**França**
Onmitrope ®	Somatotropina	0,20%	8,20%	5,0%
Abseamed® / Binocrit ®	Eritropoetina alfa	-	0,065%	0,0%
Retacrit ®	Eritropoetina zeta	0,04%		-
Ratiograstim ®	Filgrastim	0,02%	0,013%	-
Tevagrastim ®	Filgrastim		-	-
Zarzio ®	Filgrastim	-	-	-

(&) percentatge d'envasos respecte al nombre total d'envasos del mateix grup ATC

Taula 2. Nous principis actius comercialitzats a Espanya (2003-2009)

	2009	2008	2007	2006	2005	2004	2003
% nous biotecnològics	0,0%	10,0%	30,8%	31,6%	15,0%	20,8%	25,0%
Nous principis actius biotecnològics	0	2	8	6	3	5	7
Total nous principis actius	11	20	26	19	20	24	28
	ambrisentan	aliskiren	abatacept (*)	alglucosidasa alfa (*)	aminolevulinato	adalimumab (*)	adefovir
	azacitidina	anidulafungina	atomoxetina	dexrazoxano	anagrelida	ácido carglúmico	anakinra (*)
	cilostazol	dabigatran	clofarabina	erlotinib	aripiprazol	aprepitant	becaplermina (*)
	doripenem	dimercaptosuccínico	darunavir	galsulfasa (*)	bevacizumab (*)	atazanavir	brivudina
	histrelina	epo zeta (*)	dasatinib	hexaminolevulinat	bivalirudina	bortezomib	desloratadina
	icatibant	etravirina	deferasirox	hormona paratiroidea (*)	cinacalcet	cefditoreno	dexibuprofeno
	rivaroxaban	exenatida	eculizumab (*)	insulina glusilina (*)	colistimetat	cetuximab (*)	diacereína
	sapropterina	fesoterodina	entecavir	omalizumab (*)	delapril	dibotermin alfa (*)	enfuvirtida
	sugammadex	gadoversetamida	epo delta (*)	oxibat	efalizumab (*) (#)	dutasterida	ertapenem
	tafluprost	iodo 123 hipurato	idursulfasa (*)	palifermina (*)	eplerenona	eberconazol	fludesoxiglucosa
	tetrabenazina	lapatinib	lobenguano	palonosetron	fosamprenavir	emtricitabina	frovatriptan
		laropiprant	ivabradina	pegagtanib	gadobénico	epinastina	imidapril
		micafungina	lenalidomida	posaconazol	insulina detemir (*)	escitalopram	insulina glargilina (*)
		nilotinib	maraviroc	rotigotina	mitotano	etoricoxib	laronidasa (*)
		paliperidona	mecasermina (*)	sildenafil	nitisinona	everolimus	levocetirizina
		panitumumab (*)	natalizumab (*)	sorafenib	pemetrexed	ezetimiba	manidipino
		raltegravir	nelarabina	sunitinib	ranelato estroncio	fulvestrant	memantina
		telbivudina	papiloma humà vacuna (*)	tigeciclina	rasagilina	ibritumomab (*)	moroctocog alfa (*)
		temsirolimus	perflutren	tipranavir	solifenacina	miglustat	norelgestromina
		vildagliptina	ranibizumab (*)		zonisamida	olmesartan	olopatadina
			retapamulina			ésteres omega 3	paricalcitol
			rufinamida			pregabalina	pegfilgrastim (*)
			sitagliptina			teriparatida (*)	pegvisomant (*)
			sitaxentan			ácido zoledrónico	pimecrolimus
			trabectedina				rifaximina
			ziconotida				rimexolona
							rupatadina
							vardenafilo

(*) Nous principis actius comercialitzats d'origen biotecnològic (ADN recombinant).
(#) Retirat del mercat per motius de seguretat.

Font de dades: Ministeri de Sanitat i Política Social. Disponible en: http://www.msc.es/profesionales/farmacia/informaMedicamentos/home.htm