

# INESIME

Instituto de Estudios Médico Científicos

Informes

Madrid/diciembre/06

**Medicamentos Biotecnológicos:  
características diferenciales**

# Medicamentos Biotecnológicos: características diferenciales

## Participantes:

Jesús Honorato  
Alfonso Domínguez-Gil  
Sol Ruiz  
Gonzalo Calvo  
Pedro Aljama  
José Ramón Germà  
Albert Jovell  
Emili Esteve  
Gonzalo Trincado





## Prólogo

Desde su fundación, en 1994, el Instituto de Estudios Médico Científicos (INESME) se planteó como objetivo contribuir a la formación y divulgación médica. A lo largo de estos trece años, esta misión se ha consolidado con la puesta en marcha de una serie de actividades de alto nivel científico, siempre abordando aquellos aspectos de más actualidad y relevancia para el colectivo sanitario.

La investigación, la práctica clínica y la política sanitaria han sido temas de interés para el INESME. El Instituto ha pretendido incorporar en sus debates, informes y documentos a todos los agentes que, de una u otra forma, participan en el entramado del sistema de salud: autoridades sanitarias, de la administración central y autonómica; médicos; farmacéuticos; personal de enfermería; investigadores; gerentes de hospital; entidades privadas de asistencia sanitaria; industria farmacéutica; sociedades científicas; organismos autónomos; medios de comunicación; y por supuesto, pacientes, verdaderos protagonistas de todo el sistema sanitario.

Esta filosofía ha contribuido a que el INESME haya conseguido un buen prestigio en el sector sanitario y que sus simposios, foros de debate e informes se hayan convertido en un punto de referencia sobre los temas tratados. La independencia y la credibilidad son una prioridad por la que venimos luchando desde nuestra creación.

En esta ocasión, el INESME aborda un tema de actualidad: los medicamentos biotecnológicos y la introducción de los primeros biosimilares. Las diferencias entre los biotecnológicos y biosimilares han abierto un debate socio-sanitario sobre las implicaciones médicas, sociales, políticas y económicas de la puesta en el mercado de estos últimos.

Esperamos que este informe permita conocer con mayor precisión los distintos puntos de vista que existen sobre este tema y que sea de utilidad para todos.

*Jesús Honorato*  
*Presidente del INESME*



# Índice

Introducción	pág 9
Jesús Honorato <i>Presidente del INESME</i> <i>Profesor de Farmacología Clínica de la Universidad de Navarra</i>	
Medicamentos de síntesis química y medicamentos biotecnológicos: diferencias tecnológicas y biofarmacéuticas	pág 11
Alfonso Domínguez-Gil <i>Catedrático y Jefe del Servicio de Farmacia.</i> <i>Hospital Universitario de Salamanca</i>	
La regulación de los medicamentos biotecnológicos	pág 23
Sol Ruíz <i>División de Productos Biológicos y Biotecnología de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i>	
Desarrollo pre-clínico y clínico de medicamentos biosimilares: requerimientos en el ámbito de la Unión Europea	pág 31
Gonzalo Calvo <i>Representante de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)</i>	
Aportación de los medicamentos biotecnológicos al tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica	pág 37
Pedro Aljama <i>Catedrático de Medicina</i> <i>Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Reina Sofía (Córdoba)</i>	
Fármacos biotecnológicos modernos en oncología: presente y futuro	pág 45
José Ramón Germà <i>Director del Plan Estratégico del Institut Català d'Oncologia (ICO)</i>	
Biosimilares: la visión de un paciente experto	pág 55
Albert J. Jovell <i>Presidente del Foro Español de Pacientes</i>	
Biotecnología: la vanguardia de la innovación farmacéutica	pág 59
Emili Esteve <i>Director de Asuntos Técnicos de Farmaindustria</i>	
Implicación de las comunidades autónomas en la investigación biotecnológica y la promoción de la innovación terapéutica. Experiencia en el País Vasco	pág 65
Gonzalo Trincado <i>Director de Farmacia del Departamento de Sanidad del País Vasco</i>	
Debate	pág 73
Conclusiones	pág 83



Jesús Honorato



## Introducción

Una de las principales actividades del Instituto de Estudios Médicos Científicos (INESME) se centra en analizar problemas de actualidad que afectan a la sanidad española. Entre los formatos que adoptamos se encuentra la organización de foros de debate en los que participan profesionales con distintos planteamientos lo que permite obtener una visión global sobre la cuestión analizada.

Con las intervenciones y la discusión que surge en los debates se edita un Informe que se difunde entre los sectores interesados: médicos, pacientes, administraciones públicas, medios de comunicación, etc.

El pasado mes de diciembre, INESME organizó en Madrid un Foro de Debate sobre "Medicamentos Biotecnológicos: características diferenciales". Estos medicamentos han abierto una puerta para el tratamiento de enfermedades tan problemáticas como el cáncer o la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica. Sus características diferenciales están haciendo que ya se empiece a hablar de una nueva medicina, siendo actualmente una de las principales líneas de investigación. Las perspectivas de las aplicaciones terapéuticas y profilácticas de los medicamentos biotecnológicos son prometedoras. En este momento, se están estudiando numerosas moléculas que pueden tener una aplicación práctica para el tratamiento de diversas patologías en un corto espacio de tiempo. De hecho, se están investigando más de 450 moléculas biotecnológicas con indicaciones previstas para unas 100 enfermedades.

En estos momentos están apareciendo ya las primeras *copias* de medicamentos biotecnológicos. La aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento de los primeros biosimilares, dos hormonas de crecimiento recombinante, ha abierto un debate sobre las implicaciones médicas, sociales, políticas y económicas de estos medicamentos. Se reproduce así la polémica surgida con los genéricos, pero el debate ha adquirido una mayor intensidad ya que los biosimilares al ser medicamentos nuevos, con una estructura molecular propia, plantean desde su origen controversias.

El Instituto haciéndose eco de este debate y con el objetivo de profundizar en la aportación de los medicamentos biotecnológicos reunió en un Foro de Debate a profesionales y representantes de distintos sectores involucrados en el tema: farmacólogos, representantes de organismos de regulación nacional y europea, médicos, pacientes, industria y autoridades sanitarias autonómicas.

El contenido de ese Foro, que hoy se recoge en el Informe 'Los medicamentos biotecnológicos: características diferenciales', constituye una herramienta para conocer lo que hace diferente a los medicamentos biotecnológicos y plasmar el debate social que hay en torno a los biosimilares.

Este foro tuvo lugar en el marco incomparable de la Real Academia Nacional de Medicina y quiero agradecer a esta institución la invitación para poder celebrar este Foro, lo que sin duda constituye para nosotros una gran distinción.



Alfonso Domínguez-Gil Hurlé



## Medicamentos de síntesis química y medicamentos biotecnológicos: diferencias tecnológicas y biofarmacéuticas

### Introducción

A finales de 2005 diversos analistas químicos coincidían en que el número total de moléculas conocidas superaba las 20 millones aunque debido a un crecimiento exponencial se podrían alcanzar las 100, o incluso las 200 millones a finales del siglo XXI. De ellas, en este momento, sólo unas 80.000 tienen alguna utilidad terapéutica <sup>(1)</sup>.

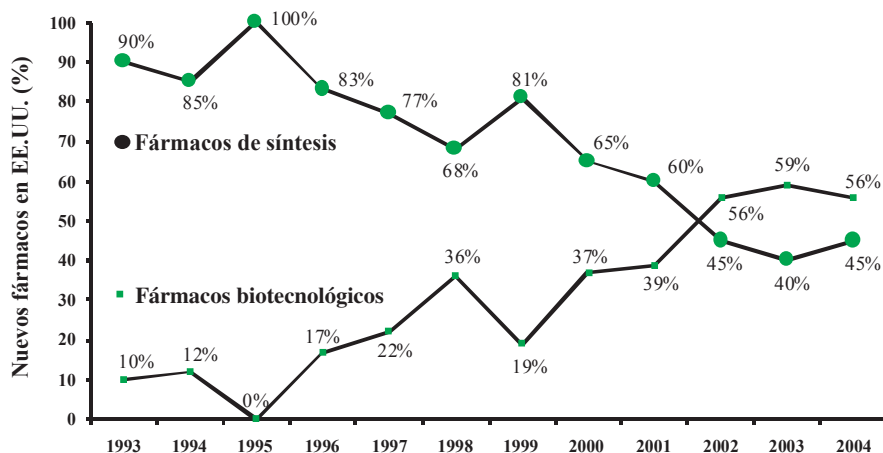
Actualmente los fármacos se obtienen por cuatro métodos diferentes: a) síntesis química, b) biosíntesis, c) a partir de productos naturales y d) por biotecnología. No obstante, con frecuencia se recurre a procesos mixtos como sucede, por ejemplo, con algunos antibióticos (macrólidos) o antifúngicos (equinocandinas) donde se asocia la síntesis química a la biosíntesis para mejorar la actividad microbiológica o el perfil farmacocinético. En otras ocasiones, algunos principios activos extraídos de productos naturales son modificados por reacciones de semi-síntesis para completar su estructura y mejorar su actividad o sus características farmacocinéticas. Así, los precursores de los anovulatorios o de los esteroides antiinflamatorios, procedentes de plantas de los géneros *Dioscorea* y *Solanum*, se modifican posteriormente por métodos de semi-síntesis o biosíntesis para producir diversos medicamentos. Finalmente, algunas proteínas obtenidas por tecnología recombinante (interferones, G-CSF, eritropoyetina, etc.) se modifican químicamente mediante síntesis química para mejorar su biodisponibilidad o retrasar su aclaramiento <sup>(2)</sup>.

Los fármacos obtenidos por biotecnología constituyen una clase terapéutica emergente en la clínica que presenta unas características diferenciales, no sólo por su origen, sino también por su estructura química y por algunas propiedades farmacéuticas y farmacológicas <sup>(3-11)</sup>.

Aunque la biotecnología moderna nace en 1953 al conocerse la estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN), su incorporación a la terapéutica humana no se produce hasta comienzos de los años 80 con la utilización de la insulina y de la hormona de crecimiento recombinantes en terapia hormonal sustitutiva. Para ello fueron necesarios ciertos avances tecnológicos como la introducción de los enzimas de restricción por Paul Berg, en 1973, y la clonación de genes desarrollada para la insulina humana por Herber Boyer, en 1978.

Hasta 1996 la incorporación de fármacos recombinantes es poco significativa, situación que cambia radicalmente en esta última década hasta alcanzar un desarrollo espectacular. Actualmente se han incorporado al arsenal terapéutico unos 100 medicamentos, aunque cerca de 700 moléculas, para el diagnóstico y tratamiento de unas 250 enfermedades, se encontraba en el año 2005 en diferentes fases de investigación clínica. Diversos informes coinciden en afirmar que los medicamentos biotecnológicos llegarán

a representar en un futuro entre el 20-25% de todos los recursos farmacológicos <sup>(12)</sup>. Desde el año 2002, el porcentaje de nuevas moléculas biotecnológicas autorizadas en EE.UU. supera al correspondiente de moléculas obtenidas de otras fuentes, principalmente la síntesis química, tal como se observa en la figura 1.



**Figura 1.- Distribución de nuevos fármacos de síntesis química y biotecnológicos en EE.UU. entre 1993 y 2004 (fuente BI/MS, 2005).**

Los fármacos biotecnológicos incluyen proteínas obtenidas por técnicas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vectores para el transporte de material genético, fragmentos de anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, vacunas, etc. <sup>(13)</sup>.

### Características diferenciales

Los fármacos biotecnológicos presentan características que los diferencian de los fármacos obtenidos por síntesis química o los extraídos de productos naturales. Algunas de las más importantes están recogidas en la figura 2 y se comentan a continuación.

- Generalmente son proteínas o glicoproteínas de alto peso molecular.
- Su estructura es tridimensional, compleja y, con frecuencia inestable (estructura terciaria).
- Los costes de producción son más elevados (20-100 veces mayores).
- Los fracasos en el desarrollo clínico (Fases I-III) son menores (75% vs 94%).
- Son producidos por organismos vivos y, por tanto, con posible microheterogeneidad (ej. cambios en la glicosilación).
- Son frecuentes los procesos de inestabilidad física y química.
- Perfil de impurezas característico (restos proteicos, ADN, proteasas víricas, etc.).
- Algunos excipientes tienen objetivos diferenciados (crioestabilizantes).
- Es difícil su caracterización completa por métodos físico-químicos o bioensayos.
- La actividad biológica puede estar condicionada por el proceso de producción.
- Características farmacocinéticas específicas y claramente diferenciadas.
- Uso frecuente de la vía subcutánea.
- Complejas relaciones pK-pD en ocasiones de difícil caracterización.
- Aplicación de la genómica en la selección de pacientes.
- Biosimilares vs genéricos una vez expiradas las patentes.
- Riesgo de inmunogenicidad.
- Facilidades para *evergreening* y prolongar, por tanto, el ciclo de vida de los medicamentos biotecnológicos.

### **Figura 2.- Diferencias entre los medicamentos biotecnológicos y los obtenidos por síntesis química.**

Las proteínas recombinantes son moléculas voluminosas de alto peso molecular (filgrastim 18,8 kDa, eritropoyetina 30,4 kDa, interferón beta-1A 22,5 kDa, Somatropina 22 kDa, etc.). Algunos fármacos biotecnológicos como los anticuerpos monoclonales superan ampliamente los 100 kDa (Infliximab 149, Rituximab 145, Bevacizumab 149, etc.). Por el contrario, los medicamentos obtenidos por síntesis química presentan un peso molecular inferior a 1000 Da (Paroxetina 329, Ranitidina 351, Levofloxacino 740, Paclitaxel 854, etc.)<sup>(9)</sup>. En relación con el tamaño molecular, las dimensiones de cada uno de los 165 aminoácidos de la molécula de la eritropoyetina son del mismo orden de magnitud que el de un fármaco obtenido por síntesis química, como la Aspirina®.

#### **Estructura química**

La estructura química de los fármacos biotecnológicos es más compleja ya que se trata, con frecuencia, de proteínas que contienen un número elevado de aminoácidos (filgrastim 174, somatropina 191, imiglucerasa 497, alteplasa 527, etc.) con una determinada secuencia, con especificidad en el número y localización de los puentes disulfuro e incorporación de una o varias moléculas de carbohidratos que son necesarias para la actividad biológica. La cadena proteica puede presentar además, hélices en distinto número, tamaño y configuración. Asimismo, algunas proteínas activas requieren la asociación de varias sub-unidades proteicas para formar un gran agregado activo, estructura cuaternaria, como ocurre por ejemplo con el interferon- $\alpha$ -1B formado por dos proteínas idénticas de 165 kDa unidas por uniones no covalentes <sup>(13)</sup>.

Muchas de las proteínas recombinantes son, en realidad, glicoproteínas. Se asocian, por tanto, diferentes glúcidos mediante N-glicosilación (GM-CSF, INF- $\beta$ , tPA, etc.), O-glicosilación (IL-2, G-CSF, etc.) o N-glicosilación y O-glicosilación (EPO, Factor VII y VIII, INF- $\alpha$ , etc.). Algunas excepciones, como la insulina o la hormona del crecimiento son proteínas no glicosiladas y, por tanto, con menor riesgo de microheterogeneidad <sup>(14)</sup>.

La glicosilación condiciona las características farmacocinéticas, especialmente el aclaramiento, y diversas propiedades biológicas, en concreto su actividad. Hay una relación directa entre la proporción de glúcidos que contienen ácido siálico en la molécula de la eritropoyetina y la semivida de eliminación y la actividad biológica "in vivo" <sup>(8, 15)</sup>.

Debido a la complejidad molecular no es posible la caracterización completa de las proteínas recombinantes por métodos físico-químicos o bioensayos. Esta situación se plantea a pesar de los avances que se han producido en la instrumentación analítica particularmente en la electroforesis capilar y en el dicroísmo circular. La electroforesis capilar permite, por ejemplo, separar, identificar y cuantificar los distintos isómeros de las glicoproteínas y caracterizar, por tanto, el perfil de glicosilación responsable de la actividad biológica y de la farmacocinética de muchas proteínas recombinantes <sup>(6-8)</sup>.

Las impurezas de los medicamentos biotecnológicos presentan un perfil característico. Pueden estar relacionadas con el producto o con el proceso de producción. En el primer caso incluyen sustratos celulares (proteínas o ADN de la célula huésped), del cultivo (inductores, antibióticos o componentes del medio de cultivo) o impurezas procedentes de otras partes del proceso como pueden ser enzimas, reactivos, sales inorgánicas, disolventes, etc. Las impurezas procedentes del producto incluyen precursores y ciertos productos de degradación, es decir, moléculas que se han generado durante el proceso de fabricación o almacenamiento. También hay otros posibles contaminantes como productos químicos o bioquímicos (proteasas víricas) y/o microorganismos <sup>(16)</sup>.

### Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de las proteínas terapéuticas difieren, en términos generales, de la de los fármacos obtenidos por síntesis química. Los medicamentos biotecnológicos presentan una biodisponibilidad oral muy baja, dificultad para su distribución tisular y un rápido aclaramiento. Las proteínas recombinantes son degradadas por enzimas proteolíticas, pueden ser rápidamente excretadas a través del riñón, generan anticuerpos neutralizantes y presentan una semi-vida de eliminación corta. Se produce con frecuencia el fenómeno de "flip-flop" cuando se recurre a la administración por vía subcutánea <sup>(17)</sup>.

Los péptidos y proteínas poseen una biodisponibilidad por vía oral generalmente inferior al 1%, por lo que, en principio, no son candidatos para utilizar esta vía de administración. Ello es debido, por un lado, a su inestabilidad en el medio fuertemente ácido del estómago, por otro, al efecto producido por las peptidasas intestinales, y especialmente a su escasa permeabilidad como consecuencia del tamaño molecular, la carga eléctrica y la elevada polaridad. La mayoría de las proteínas recombinantes se incluyen dentro de la clase III del sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB). Solamente algunas pertenecen a la clase IV y es excepcional que algunas biomoléculas se incluyan en la clase I <sup>(18)</sup>.

Por ello, los productos obtenidos por biotecnología suelen tener una solubilidad en agua alta o moderada y una permeabilidad intrínseca baja o muy baja <sup>(19)</sup>.

No obstante, algunos medicamentos con estructura peptídica como antibióticos  $\beta$ -lactámicos, inhibidores de la ECA o la ciclosporina poseen valores de biodisponibilidad que permiten su administración por vía oral y tienen acreditado su valor terapéutico. Asimismo, pequeños péptidos procedentes de la digestión de las proteínas de la dieta o incluso algunos antígenos naturales solubles se absorben intactos. A diferencia de otros fármacos, ciertas proteínas recombinantes presentan una actividad intrínseca muy elevada hasta el punto de aceptarse que una biodisponibilidad del 10% podría ser suficiente para alcanzar los objetivos terapéuticos cuando se administran por vía oral. Una excepción son las vacunas orales. A diferencia del resto de agentes farmacológicos, la estimulación inmunológica no requiere dosis altas.

La figura 3 recoge algunas de las estrategias en desarrollo para mejorar la biodisponibilidad oral de péptidos y proteínas <sup>(20, 21)</sup>. La primera formulación de insulina oral ha sido registrada recientemente en Ecuador y ha sido desarrollada por Genex Biotechnology Corp. Otras compañías (Emisphere Technologies, Novex Corporation, etc.) están desarrollando nuevas formulaciones que mejoran la biodisponibilidad oral de diversas proteínas recombinantes aunque a finales del año 2005 todavía se encontraban en desarrollo clínico o preclínico.

- Modificaciones estructurales:
  - Emisphere Technologies y Nobex Corporation (insulina, hormona del crecimiento y paratohormona).
  - Genex Biotechnology Corp: Oral-lyn® (oral insulin spray\*).
- Sistemas endógenos de transporte celular:
  - Inhibidores de la P-glicoproteína, G-CSF-transferrina.
- Partículas como sistemas de transporte:
  - Liposomas recubiertos con mucoadhesivos, hidrogeles.
- Nanosistemas (<500 nm):
  - Nanopartículas vectorizadas ( $\beta$ 1 Integrinas, lectinas).
  - Vacunas orales (placas de Peyer).

\* Primera formulación oral de insulina comercializada

### **Figura 3.- Estrategias desarrolladas para mejorar la biodisponibilidad oral de proteínas.**

Debido a las limitaciones de la vía oral, los péptidos y proteínas se administran habitualmente por vía parenteral, preferentemente subcutánea y endovenosa. Cuando se recurre a la vía subcutánea se produce, con frecuencia, el fenómeno de "flip-flop" lo que conduce a que el aclaramiento de la proteína esté condicionado por el proceso de absorción y no por el aclaramiento intrínseco como sucede con las moléculas pequeñas. Este mecanismo es el responsable de un cambio del aclaramiento cuando se sustituye

la vía endovenosa por la subcutánea. El caso mejor conocido es el de la eritropoyetina por su repercusión en la relación coste-efectividad de los tratamientos <sup>(22)</sup>.

Los problemas que surgen con la administración parenteral de macromoléculas que presentan un rápido aclaramiento ha estimulado el desarrollo de diferentes estrategias orientadas, en principio, a modificar el perfil farmacocinético y en consecuencia, mejorar la dosificación. Ello se ha conseguido mediante:

- cambios estructurales,
- conjugación con diversos polímeros,
- hiperglicosilación de las proteínas,
- el desarrollo de formulaciones parenterales de liberación controlada <sup>(23-25)</sup>.

La conjugación de péptidos y proteínas con diversos polímeros constituye actualmente un área de gran interés en la terapéutica oncológica a la que se han incorporado proteínas antitumorales, enzimas, citoquinas, etc. La conjugación con polímeros produce cambios significativos en el perfil farmacocinético de las macromoléculas permitiendo superar algunas de las limitaciones que presentaban para su utilización clínica. El principal cambio es un incremento en la semivida de eliminación con un aumento de la captación celular por endocitosis.

La pegilación de proteínas con una o varias cadenas de polietilenglicoles (PEG) es, probablemente, el mecanismo de conjugación más desarrollado. Los PEG son polímeros lineales o ramificados constituidos por unidades de óxido de etileno (-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-) que poseen dos grupos hidroxilo terminales los cuales pueden ser activados químicamente <sup>(26)</sup>. Las biomoléculas conjugadas presentan propiedades físico-químicas diferentes de las proteínas originales como cambios conformacionales, impedimento estérico, capacidad de unión electrostática, valores de pK locales de la lisina, hidrofobicidad, punto isoelectrico, etc. Estos cambios pueden quedar reflejados, en principio, por variaciones en la actividad detectada mediante ensayos "in vitro" y en la eficacia, establecida utilizando ensayos "in vivo". La fijación a receptores se reduce progresivamente al aumentar la masa molecular del polímero lo que produce un descenso de la actividad cuando se utilizan ensayos "in vitro" con tiempos de incubación cortos <sup>(27, 28)</sup>.

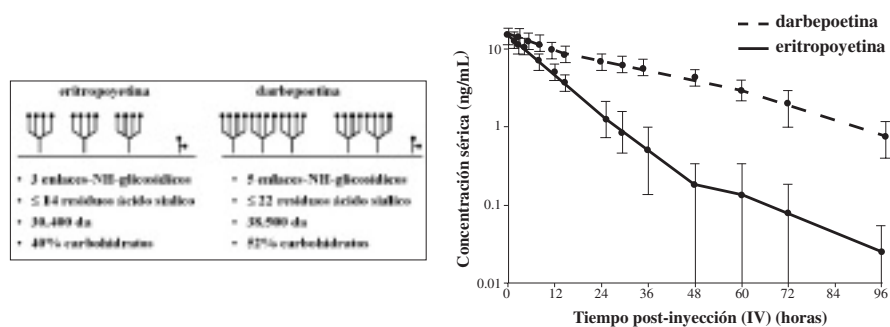
Sin embargo, la eficacia de la proteína se incrementa como consecuencia de los siguientes mecanismos:

- a) retraso en el aclaramiento renal de la proteína que produce un incremento en la semivida de eliminación y en el valor del área bajo la curva de niveles séricos. Este último parámetro refleja el "periodo de exposición" y se relaciona, en ocasiones, con la eficacia en modelos pK-pD;
- b) mayor estabilidad frente a los enzimas responsables de la degradación de péptidos y proteínas frecuentemente como consecuencia del impedimento estérico;
- c) menores efectos adversos debido a que el PEG reduce significativamente la inmunogenicidad y antigenicidad de las proteínas.

La pegilación de interferones también produce cambios significativos en el perfil farmacocinético-farmacodinámico, lo que ha supuesto un progreso en el tratamiento de la hepatitis C y en otras indicaciones <sup>(29)</sup>.

Los glicoconjugados son aquellos compuestos resultantes de la unión covalente de una fracción glucídica con otro compuesto que puede ser protídico o lipídico. La eritropoyetina recombinante es una glicoproteína utilizada desde hace más de 15 años en el tratamiento de la anemia renal. Su excreción renal es mínima, pero es ampliamente metabolizada en el hígado vía receptores de la galactosa. Los residuos de ácido sialico eliminados en el proceso de biotransformación aseguran la estabilidad de la hormona y su actividad biológica. El metabolito desprovisto de ácido sialico es rápidamente eliminado, siendo la semi-vida de eliminación de la eritropoyetina de 4-8 horas. Diversos estudios experimentales han demostrado que hay una relación directa entre el contenido de ácido sialico y la semivida de eliminación de las glicoproteínas, lo que ha sido un estímulo para la búsqueda de nuevas moléculas.

La darbepoetina alfa es un análogo hiperglicosilado de eritropoyetina que presenta distintas propiedades físico-químicas y biológicas. La figura 4 recoge los esquemas de la estructura de ambas moléculas estimulantes de la eritropoyesis así como la evolución de los niveles séricos obtenidos tras su administración por vía intravenosa. La principal consecuencia del cambio producido en el perfil farmacocinético será de modificación del intervalo posológico que pasara de 3 a 4 días con la eritropoyetina a 7-14 días con darbepoetina <sup>(30)</sup>.

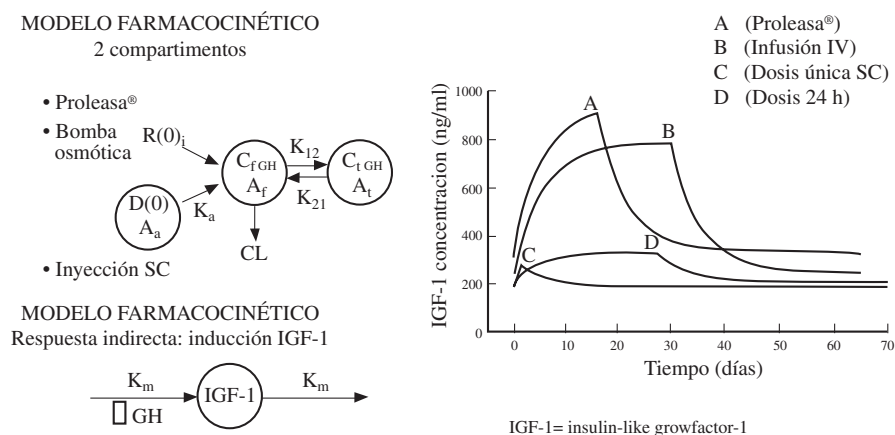


**Figura 4.- Estructura química y farmacocinética de eritropoyetina y darbepoetina.**

En los últimos años se han desarrollado numerosas matrices poliméricas biodegradables y biocompatibles que se han incorporado a microcápsulas, microesferas, nanoesferas e implantes para conseguir una liberación prolongada de pequeñas moléculas. Actualmente algunos de estos polímeros se utilizan en el diseño de formulaciones parenterales de medicamentos obtenidos por biotecnología<sup>(28)</sup>. Entre ellos destacan los poli ( $\alpha$ -hidroxiácidos) como el ac.poliláctico y el ac.polihidroxitbutirico y co-polímeros, especialmente el ac.láctico-ac.glicólico. Estas técnicas han sido utilizadas en el desarrollo de microesferas de liberación controlada de proteínas recombinantes como la hormona de crecimiento interferón- $\alpha$ , interleuquina-2, calcitonina, hormona liberadora de tirotrópina, etc.

Es posible establecer distintos tipos de relaciones entre la farmacocinética y la farmacodinamia (pK-pD) de péptidos y proteínas de interés terapéutico. Ello es importante para establecer los regímenes de dosificación y para el diseño de nuevas formulaciones. Así, los valores del área bajo la curva de niveles séricos de algunos agentes trombolíticos se correlacionan directamente con la permeabilidad en el infarto vascular. Un modelo PK-PD ha sido utilizado para el diseño de las pautas de dosificación de reteplasa, un agente trombolítico recombinante <sup>(31)</sup>.

Con frecuencia no es posible establecer para péptidos y proteínas una relación directa concentración-efecto debido a que la variable medida suele ser la resultante a dos o más procesos cinéticos que ocurren después de la fijación a receptores. La figura 5 recoge el modelo PK-PD con respuesta indirecta establecido para la hormona de crecimiento utilizando diferentes vías de administración <sup>(32)</sup>. En algunos casos, y debido a su mecanismo de acción se requieren modelos PK-PD complejos para poder definir una relación entre las concentraciones séricas y la respuesta, como se ha demostrado con interleuquina-2, eritropoyetina, darbepoetina, CERA, etc. <sup>(33-35)</sup>.



**Figura 5.- Modelo farmacocinético-farmacodinámico establecido para la hormona de crecimiento**

### Biosimilares

La expiración de las patentes de los primeros medicamentos biotecnológicos ha posibilitado la comercialización de medicamentos biosimilares también conocidos como *biogenerics*, *Generic biologics*, *Follow-on*, *Comparables*, etc. Las denominación oficial en Europa para estos medicamentos es la de biosimilares: "fármacos de origen biotecnológico, actualmente proteínas recombinantes, producidas de acuerdo a exigencias específicas establecidas por la Agencia Europea del Medicamento referidas a calidad, eficacia y seguridad y que han demostrado ser comparables al medicamento innovador de referencia, una vez que la patente ha expirado". Desde agosto de 2004, la FDA ha adoptado el término "*follow-on protein products*" <sup>(36)</sup>.

Para la autorización de un genérico (de un fármaco innovador cuya patente ha expirado), el fabricante sólo debe demostrar que se trata del mismo principio activo, que se presenta en la misma dosis y forma de dosificación y que es bioequivalente con el pro-

ducto de referencia. Esta es la definición del Equivalente Farmacéutico Genérico (EFG) establecida en la legislación española actual y aplicable a todos los medicamentos excluidos, entre otros, los medicamentos biotecnológicos.

En el caso de los biosimilares son precisos ensayos clínicos destinados a establecer la eficacia y la seguridad en una indicación establecida por el regulador, así como implantar un programa de farmacovigilancia y gestión de riesgos después de su comercialización. Los ensayos clínicos deben demostrar que los efectos del biosimilar son comparables a los producidos por el innovador para la indicación establecida. En la figura 6 se recogen algunas de las diferencias entre los genéricos (EFG) y los biosimilares en relación con la regulación, desarrollo, ensayos clínicos y coste.

	<b>Genérico</b>	<b>Biosimilar</b>
Regulación	+	+ (evaluación individual)
Desarrollo	2 – 3 años	6 – 7 años
Ensayos clínicos	< 1 año	2 – 3 años
Coste total	0,5 – 3 M dólares	20 – 50 M dólares

**Figura 6.- Genéricos vs Biosimilares (fuente: Arthur D. Little. *Biologic Europe*, 2004).**

Los fármacos biotecnológicos, a diferencia de aquellos producidos por síntesis química, pueden desarrollar inmunogenicidad. Actualmente no es posible predecir la inmunogenicidad, ni su incidencia, ni las características de la respuesta, ni las consecuencias clínicas<sup>(37)</sup>. Las causas principales responsables de la inmunogenicidad pueden estar relacionadas con cambios en la estructura de las moléculas proteicas (ej. la glicosilación o a otros factores como impurezas), vía de administración utilizada, dosis y duración del tratamiento, características del paciente, etc.<sup>(38)</sup>. Prevenir las consecuencias de la posible inmunogenicidad es una de las principales preocupaciones en el desarrollo de biosimilares debido a los problemas relacionados con la seguridad en el uso de estas proteínas recombinantes.

En el año 2006, la EMEA ha autorizado los primeros biosimilares de acuerdo con la regulación establecida. Se trata de hormonas de crecimiento recombinantes que serán, previsiblemente, comercializadas en nuestro país en los próximos meses. En 2007 asistiremos, posiblemente, a la autorización por la EMEA de nuevos biosimilares (filgrastim, eritropoyetina, etc.).

Debido a que estas proteínas recombinantes son, en este momento, medicamentos de dispensación hospitalaria las Comisiones de Farmacia y Terapéutica deberían pronunciarse sobre la conveniencia de su introducción. En todo caso, y de acuerdo con lo comentado, se desaconseja la sustitución automática de un medicamento innovador por un biosimilar. Esto representa otra diferencia en relación a los fármacos obtenidos por síntesis química. ♦

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Elguero Bertolini J. La química del porvenir: ¿habrá química en el siglo XXII?. Anticipaciones académicas II. Instituto de España, Madrid 2005.
- 2.- Panchagnula R, Sunil Thomas N: Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research. *Inter. J Pharmaceutics* 21: 131-150, 2000.
- 3.- Ugwoke MI, Crommelin DJA. Biopharmaceutics: a special breed of drugs. <http://www.samed-anltd.com/members/archives/EBR/Summer2003/MichaelU.htm>.
- 4.- Crommelin DJA, Storm G, Verrijck R, de Leede L, Jiskoot W, Hennink WE. Shifting paradigms: biopharmaceutics versus low molecular weight drugs. *International Journal Pharmaceutics* 2003; 266: 3-16.
- 5.- Roy N, Agarwal S. Therapeutic protein production. An overview. *Technology Proteomes & Proteomics* 2003: 79-82.
- 6.- Sanz-Nebot V, Benavente F, Vallverdú A, Guzman NA, Barbosa J. Separation of recombinant human erythropoietin glycoforms by capillary electrophoresis using volatile electrolytes. Assessment of mass spectrometry for the characterization of erythropoietin glycoforms. *Analytical Chemistry* 2003; 75 (19): 5220-9.
- 7.- López P, Díez JC, de Frutos M, Cifuentes A. Comparison of different capillary electrophoresis methods for análisis of recombinant erythropoietin glycoforms. *J Sep Sci* 2002; 25: 1112-8.
- 8.- Neusü C, Demelbauer U, Pelzing M. Glycoform characterization of intact erythropoietin by capillary electrophoresis-electrospray-time of flight-mass spectrometry. *Electrophoresis* 2005; 26: 1442-50.
- 9.- Crommelin D, Bermejo T, Bissig M et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular-weight pharmaceuticals. *European J Hospital Pharmacy Science* 2005; 11: 11-7.
- 10.- de Rieux A, Fievez V, Garinot M, Schneider YJ, Prétat V. Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: a mechanistic approach. *J Controlled Release* 2006; 116: 1-27.
- 11.- Crommelin D, Storm G, Verrijck R, de Leede L, Jiskoot W, Hennink WE. Shifting paradigms: biopharmaceutics versus low molecular weight drugs. *International J Pharmaceutics* 2003; 266: 3-16.
- 12.- *Convergence: Ernst & Young Biotechnology Industry, Millennium Edition, 2000.*
- 13.- Steinberg FM, Raso J: Biotech Pharmaceuticals and Biotherapy: An overview. *J Pharm Pharmaceut Sci* 1 (2): 48-59, 1998.
- 14.- Rodney JY, Gibaldi M. Biotechnology and biopharmaceutics transforming proteins and genes into drugs. Wiley & Liss 2003. New Jersey.
- 15.- Zopf D, Vergis G. Glycosylation: a critical issue in protein development and manufacturing. *Pharmaceutical visions*: 10-12.
- 16.- Steinberg FM. Biotech Pharmaceuticals and biotherapy : an overnew. *J Pharm Pharmaceut Sci* 1998 ; 1: 48-59.
- 17.- Domínguez-Gil A. Farmacocinética de los medicamentos obtenidos por biotecnología. 6º Curso de Biotecnología. Ed. Ciemat, 2006.
- 18.- Yu LX, Amidon GL, Polli JE. Biopharmaceutical classification system. *Pharm Research* 2002; 19: 921-5.
- 19.- Norris DA, Puri Narneet, Sinko PJ: The effect of physical barriers and properties on the oral absorption of particulates. *Adv Drug Delivery Review* 34: 135-154, 1998.

- 20.- Arhewoh IM, Ahonkhai EI, Okhamafe AO. Optimising oral systems for the delivery of therapeutic proteins and peptides. *African Journal Biotechnology* 2005; 4 (13): 1591-7.
- 21.- Brayden DJ, Jepson MA, Baird AW. Intestinal Peyer's patch M cells and oral vaccine targeting. *DDT* 2005; 10 (17): 1145-57.
- 22.- Kaufman JS. Subcutaneous erythropoietin therapy: efficacy and economic implications. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S147-S151.
- 23.- Burke PA, Putney SD: Improving protein therapeutics with sustained-release formulations. *Nat Biotechnol* 16 (2): 153-157, 1998.
- 24.- Bartus RT, Tracy MA, Emerich DF: Sustained delivery of proteins for novel therapeutic products. *Science* 281: 1161-1162, 1998.
- 25.- Langer R: Drug delivery and targeting. *Nature* 392: 5-10, 1998.
- 26.- Milton, H: Ed. Poly (ethyleneglycol) Chemistry and Biological Applications. American Chemical Society. Washington DC, 1997.
- 27.- Mehvar R: Modulation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of protein by polyethylene glycol conjugation. *J Pharm Pharmaceutic Sci* 3 (1): 125-136, 2000.
- 28.- Reddy Rajender K: Controlled-release, Pegylation, Liposomal formulations: new mechanisms in the delivery of injectable drugs. *Annals of Pharmacotherapy* 2000; 34: 915-23.
- 29.- Charles S, Harris J Milton: Improving hepatitis C. *Therapy Modern drug discovery* 5: 59-67, 2000.
- 30.- Macdongall IC: Novel erythropoiesis stimulating factor. *Seminars in Nephrology* 20: 375-381, 2000.
- 31.- Martin U, Kaufmann B, Neugebauer G. Current clinical use of reteplase for thrombolysis: a pharmacokinetic-pharmacodynamic perspective. *Clinical Pharmacokinetics* 1999; 36 (4): 265-76.
- 32.- Sun Y, Lee Y: A: pharmacokinetic/pharmacodynamic model for recombinant human growth hormone effects on induction of insulin-like growth factor I in monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 289: 1523-1532, 1999.
- 33.- Ramakrishnan R, Cheung WK, Wacholtz MC, Minton N, Jusko WJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of recombinant human erythropoietin after single and multiple doses in healthy volunteers. *J Clinical Pharmacology* 2004; 44: 991-1002.
- 34.- Macdougall IC, Robson R, Opatrna S, Liogier X, Pannier A, Jordan P, Dougherty C, Reigner B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1211-15.
- 35.- Allon M, Kleinman K, Walczyk M, Kaupke C, Messer-Mann L, Olson K, Heatherington AC, Maroni BJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of darbepoetin alfa and epoetin in patients undergoing dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72 (5): 546-55.
- 36.- Manheim BS, Granahan P, Dow KJ. Follow-on biologics: ensuring continued innovation in the biotechnology industry. *Health Affairs* 2006; 25 (2): 394-404.
- 37.- Thorpe R. Wadhwa M. Protein therapeutics and their immunogenicity. *EJHPP* 2006; 12 (5): 17-8.
- 38.- Schellekens H, Jiskoot W. Erythropoietin-associated PRCA: still an unsolved mystery. *J Immunotoxicology* 2006; 3: 123-30.



Sol Ruiz



## La regulación de los medicamentos biotecnológicos

### Introducción

Durante la década de los 80, los avances en ingeniería genética y en el establecimiento y cultivo de líneas celulares han permitido la obtención de multitud de proteínas terapéuticas como la eritropoyetina, la hormona de crecimiento o el interferón que nunca hubiesen sido posible obtener en cantidad suficiente de sus fuentes naturales. Además, el desarrollo de las técnicas de ingeniería de proteínas ha abierto la posibilidad de contar con proteínas modificadas respecto a sus equivalentes naturales con una mayor eficacia clínica y mejor perfil de seguridad. Así, se encuentran disponibles análogos de insulina o eritropoyetina, (ej. insulina lispro, darbepoetin alfa), proteínas de fusión que combinan características de dos proteínas diferentes (ej. etanercept), proteínas conjugadas a polietilenglicol (ej. peginterferon, pegfilgrastim) o anticuerpos monoclonales "humanizados" (ej. alemtuzumab).

Desde la creación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 1995, la evaluación de estos medicamentos obtenidos mediante tecnología del ADN recombinante, se realiza, por exigencia legal, mediante un procedimiento de tipo centralizado, es decir, efectuado en todos los países de la Unión Europea a la vez y coordinado por la EMA.

Hasta la fecha se han autorizado más de 70 productos biotecnológicos y se espera que este número siga aumentando en los próximos años. La investigación en nuevos sistemas de expresión permitirá obtener medicamentos biotecnológicos de fuentes "*menos convencionales*" como animales transgénicos o plantas. En este sentido, la EMA autorizó en junio de 2006 el primer medicamento biotecnológico (antitrombina III humana recombinante) producido en la leche de cabras transgénicas. Otros productos obtenidos en conejos transgénicos, tales como C1 inhibidor, lactoferrina y fibrinógeno humanos, se encuentran en fase de desarrollo clínico o preclínico. Por otro lado, los medicamentos considerados de alta tecnología aparecerán en un futuro muy próximo, entre ellos, las denominadas "*terapias avanzadas*" que agrupan a la terapia génica, terapia celular somática e ingeniería de tejidos. La solicitud de comercialización para estos productos se realiza también mediante el procedimiento centralizado. Solamente la autorización de ensayos clínicos es responsabilidad nacional.

La legislación comunitaria actual permite la autorización de medicamentos biosimilares, biotecnológicos equivalentes a otros ya autorizados y cuya patente ha expirado. Su aprobación se produce mediante el procedimiento centralizado y está coordinado por la EMA. Hasta ahora se han autorizado dos medicamentos (ambos preparados de hormona de crecimiento humana recombinante).

### Marco legal y bases para la creación de una agencia europea de evaluación de medicamentos.

Desde 1965 (fecha de adopción de la primera directiva de la UE), la legislación farmacéutica comunitaria ha buscado dos objetivos fundamentales: la protección de la

salud pública y la creación de un mercado común que favorezca la libre circulación de medicamentos.

La Comisión Europea (en adelante referida como Comisión) comenzó en 1965 a promulgar Directivas (del inglés, *Directives*), leyes o disposiciones comunitarias de carácter obligatorio, relacionadas con la regulación farmacéutica. La Directiva 65/65/EEC del Consejo de 26 de enero de 1965 estableció el principio de concesión de autorizaciones de comercialización de especialidades farmacéuticas en todos los estados miembros (EM) basado en criterios científicos de calidad, seguridad y eficacia, sin considerar cuestiones de carácter socioeconómico. Diez años más tarde, los EM consolidaron la experiencia adquirida y se pusieron de acuerdo sobre los principios comunes para la autorización y control de medicamentos de uso humano (Directivas 75/318/CEE y 75/319/CEE del Consejo de 20 de mayo de 1975). No obstante, cada EM mantenía la responsabilidad de conceder o denegar la autorización para comercializar cada medicamento en particular. Actualmente, tanto las directivas citadas anteriormente como otras relacionadas con medicamentos humanos han sido derogadas y sustituidas por la Directiva 2001/83/EC del 6 de noviembre, posteriormente modificada y ampliada por la Directiva 2003/63/EC del 25 junio. Estas dos directivas constituyen actualmente la legislación básica que regula los medicamentos para uso humano. Otra directiva posterior, 2004/27/EC, y la Regulación (EC) No. 726/2004 modifican y delimitan también el ámbito de aplicación de la Directiva 2001/83/EC.

En 1977 se creó el denominado Comité de Especialidades Farmacéuticas o CPMP (*Committee for Proprietary Medicinal Products*), formado por representantes de todos los EM y de la Comisión. A solicitud de un EM o de la Comisión, el CPMP podía emitir un dictamen consultivo sobre temas relacionados con la autorización de medicamentos y sobre el control de las reacciones adversas de los mismos (farmacovigilancia).

La creación de este comité (y otro equivalente para medicamentos veterinarios) supuso también el inicio de un procedimiento coordinado de evaluación, con dictamen no vinculante, que marcó un paso importante en la cooperación entre los EM. Aparte de los procedimientos de registro nacionales, las compañías farmacéuticas podían utilizar dos tipos de procedimiento de registro comunitario: el "procedimiento multi-estado" (ampliación de la autorización existente en un EM a dos o más de los restantes EM) o el "procedimiento de concertación" (evaluación coordinada de la solicitud de autorización en todos los EM; ningún EM podía tomar una decisión individual sobre una autorización de comercialización antes de su discusión previa y dictamen por el CPMP). Este último procedimiento estaba reservado a los medicamentos obtenidos por procesos biotecnológicos y para otros medicamentos de alta tecnología.

Con el objeto de colaborar con el CPMP en determinados aspectos de la evaluación de medicamentos, se crearon grupos de trabajo sobre calidad, seguridad y eficacia de forma que se armonizase la forma en que cada EM ponía en práctica las obligaciones derivadas de las directivas comunitarias. Estos grupos de trabajo han tenido su continuación en grupos equivalentes en el seno de la EMEA.

### Primeros pasos en la creación del Grupo de Biotecnología

En 1985 se creó el denominado *Ad Hoc Working Group on Biotechnology/Pharmacy* (precedente del grupo de Biotecnología de la EMEA) con dos objetivos fundamentales: asesorar al CPMP sobre solicitudes de autorización de productos biotecnológicos y establecer recomendaciones específicas sobre la producción y control de calidad y seguridad de estos productos.

Esta segunda finalidad se llevó a cabo mediante la elaboración de directrices o *guidelines* (disposiciones de carácter no obligatorio basadas en los conocimientos científicos del momento sobre un aspecto concreto). Se prefirió la utilización de directrices, que no obligan jurídicamente, en vez de un instrumento legal formal, como una directiva, con el fin de mantener la flexibilidad y no poner obstáculos legales al progreso científico. Sin embargo, cuando un solicitante decide no seguir una determinada directriz debe explicar y justificar dicha decisión en los informes que presente en apoyo de su solicitud.

El *Ad Hoc Working Group on Biotechnology/Pharmacy* estaba formado por unos veinte expertos procedentes de diferentes áreas relacionadas con la biomedicina desde autoridades reguladoras, laboratorios nacionales de control o investigadores, y por un representante (observador) de la Farmacopea Europea (PhEur). En esta etapa inicial se completaron y/o iniciaron varias directrices sobre citoquinas, anticuerpos monoclonales, seguridad viral y reducción del riesgo de transmisión de encefalopatías espongiiformes a través de medicamentos. Este grupo ha tenido su continuación como el *Biotechnology Working Party (BWP)* dentro de la estructura de la EMEA. Recientemente este grupo ha pasado a denominarse *Biologics Working Party (BWP)* aunque sus funciones no han cambiado (ver apartados siguientes).

### La Agencia Europea de Medicamentos. Procedimientos de Autorización

A finales de 1990 se publicaron varias propuestas relacionadas con la creación de la Agencia y el nuevo sistema comunitario para autorización de medicamentos. En 1993 se decidió fijar la sede de la EMEA en Londres y comenzó a funcionar como tal en febrero de 1995. La función principal de la EMEA es coordinar y organizar el sistema de autorización de medicamentos en Europa. Este sistema evalúa cualquier solicitud de comercialización bien mediante el denominado "procedimiento centralizado" (autorización de comercialización en todos los países de la UE a la vez; decisión unánime o por mayoría) o mediante "reconocimiento mutuo", equivalente al anterior procedimiento "multi-estado" (extensión de la autorización existente en un EM a otros). Actualmente el procedimiento centralizado de autorización está reglamentado por la Regulación (EC) No. 726/2004. Este procedimiento es obligatorio para los medicamentos que se describen a continuación:

- medicamentos obtenidos a partir de tecnología del ADN recombinante, o de la expresión controlada de genes que codifican proteínas biológicamente activas en procariontes o eucariotes, incluyendo las células de mamífero transformadas, u obtenidos a partir de hibridomas o que emplean anticuerpos monoclonales durante su producción
- medicamentos veterinarios empleados como potenciadores para aumentar el crecimiento o rendimiento de los animales tratados

- medicamentos humanos para el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cáncer, diabetes y enfermedades neurodegenerativas. A partir de 2008 también será aplicable a enfermedades autoinmunes u otras alteraciones inmunitarias y para enfermedades virales
- medicamentos huérfanos (según la Regulación (EC) No 141/2000).

Recientemente se ha desarrollado un nuevo procedimiento de autorización denominado "procedimiento descentralizado", que presenta algunas diferencias respecto al procedimiento de "reconocimiento mutuo".

Existen actualmente cuatro comités científicos dentro de la EMEA: CHMP (comité de medicamentos humanos; previamente CPMP), CVMP (comité de medicamentos veterinarios), COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*; encargado de la concesión de este tipo de clasificación a un medicamento) y HMPC (*Committee for Herbal Medicinal Products*; responsable de plantas medicinales). Cada uno de estos comités está formado por un representante de cada uno de los EM. La EMEA actúa como el eje central del sistema europeo, organizando y coordinando el trabajo de evaluación que es llevado a cabo por expertos nacionales de cada una de las agencias reguladoras.

### Evaluación de Medicamentos de uso Humano y Veterinario: el CHMP y CVMP

Desde la creación de la EMEA ambos comités de medicamentos humanos y veterinarios, CHMP y CVMP, respectivamente, continúan su labor mediante reuniones mensuales de varios días de duración. Una gran parte de la agenda consiste en la discusión y emisión de dictámenes respecto a nuevas solicitudes de comercialización, bien por el procedimiento centralizado (empleado para medicamentos biotecnológicos) o por el descentralizado. En el procedimiento centralizado, dos miembros del comité (representantes de países distintos) son designados como ponentes (*rapporteur* y *co-rapporteur*) para coordinar la evaluación de cada solicitud. Tras la evaluación, los informes de cada uno de los ponentes son discutidos en las reuniones del comité científico correspondiente (CHMP o CVMP), y se emite un informe final vinculante sobre dicho producto.

Normalmente, para los productos biotecnológicos, el BWP emite un informe sobre los aspectos relacionados con la producción y control de calidad de los mismos que se envía al CHMP que emite la decisión final considerando también los estudios preclínicos y clínicos. Esta decisión se transmite a la Comisión que convertirá dicha opinión en una única autorización de comercialización para toda la UE. Solamente quedan a decisión nacional los aspectos relacionados con el precio del medicamento y su posible financiación por el sistema nacional de salud.

El procedimiento de reconocimiento mutuo, tal como su nombre indica, está basado en el principio de reconocimiento de autorizaciones nacionales. Permite la extensión de una autorización de comercialización dada por un EM (denominado *EM de referencia* o *RMS*) a otro(s) EM identificados por el solicitante. Cuando no es posible llegar a un acuerdo porque algún EM no acepta la autorización nacional original concedida por el

RMS, los puntos de desacuerdo son discutidos en el recientemente creado Grupo de Coordinación del procedimiento descentralizado. Si el desacuerdo permanece, la decisión del comité correspondiente (CHMP o CVMP) es siempre vinculante.

### Grupos de trabajo del CHMP

Con objeto de emitir una opinión sobre cualquier cuestión planteada a la EMEA relacionada con medicamentos, el CHMP cuenta con el apoyo de grupos de trabajo que le asesoran en aspectos específicos relacionados con la calidad, eficacia y seguridad de medicamentos y que participa en las actividades de armonización internacionales (ICH).

Actualmente existen diferentes grupos de trabajo del CHMP y uno conjunto del CHMP/ CVMP:

- Grupo de Biológicos (*Biologics Working Party* o *BWP* – *previamente Biotechnology Working Party*). Asesora al CHMP y COMP sobre aspectos relacionados con la producción y control de productos biológicos y biotecnológicos;
- Grupo de Eficacia (*Efficacy Working Party* o *EWP*), responsable de elaborar recomendaciones metodológicas en áreas terapéuticas establecidas y documentos de opinión sobre aspectos de eficacia de medicamentos en áreas en desarrollo clínico;
- Grupo de Seguridad (*Safety Working Party, SWP*), discusión y recomendaciones sobre aspectos de seguridad preclínicos;
- Grupo de Farmacovigilancia (*Pharmacovigilance Working Party, PhWP*), discusión y evaluación de aspectos relacionados con la seguridad o cambios en la relación riesgo/beneficio de medicamentos autorizados;
- Grupo de Hemoderivados (*Blood Products Working Group, BPWG*), encargado de aspectos de seguridad y evaluación clínica de productos derivados de sangre o plasma humanos;
- Grupo de Vacunas (*Vaccine Working Party, VWP*), evaluación y discusión de aspectos relacionados con la calidad, eficacia y seguridad de vacunas;
- Grupo de Terapia Génica (*Gene Therapy Working Party, GTWP*), asesor en temas de terapia génica;
- Grupo de Terapia Celular e Ingeniería de Tejidos (*Working Party on Cell-based Products, CTWP*); asesor en temas de terapia celular e ingeniería de tejidos;
- Grupo de Biosimilares (*Similar Biological (Biosimilar) Medicinal Products, BMWP*), encargado de aspectos de seguridad y evaluación clínica de medicamentos biológicos o biotecnológicos que se presentan como equivalentes a otro ya autorizado;
- Grupo de Farmacogenética (*Pharmacogenetics Working Party, PgWP*), asesor del CHMP en materias relacionadas con farmacogenética;

- Grupo de Calidad (*Quality Working Party, QWP*), grupo conjunto del CHMP y CVMP para armonizar y asesorar sobre aspectos de calidad de medicamentos humanos y veterinarios.

### **El grupo de Biológicos (BWP)**

Desde 1995 hasta ahora el BWP viene celebrando unas 10-12 reuniones anuales, de varios días de duración, en la sede de la EMEA. Este grupo está formado por un representante de cada uno de los EM de la UE, un representante de la Comisión, un representante de la Farmacopea Europea, personal técnico de la EMEA y, desde febrero de 2000, un representante de Noruega y otro de Islandia se han incorporado como miembros de pleno derecho (presentes desde 1999 en calidad de observadores).

El BWP es responsable de proporcionar asistencia técnica al CHMP sobre aspectos relacionados con la fabricación y control de medicamentos biotecnológicos y de origen biológico, incluyendo aquellos derivados de sangre o plasma y productos inmunológicos. El BWP es también el grupo asesor del COMP para productos de origen biológico o biotecnológico y de la OMS en aquellos casos en que este organismo lo solicite.

Las actividades principales del BWP son:

- Elaboración de informes sobre los procesos de producción y control de medicamentos humanos de origen biológico y biotecnológico (incluyendo biosimilares). Los aspectos relacionados con la calidad de este grupo de medicamentos se discuten en la reunión correspondiente del BWP y se emite un informe para su consideración por el CHMP que, tras la discusión de los aspectos toxicológicos y clínicos del medicamento en cuestión, emitirá un dictamen final sobre la aprobación o rechazo de la solicitud correspondiente.
- Elaboración de directrices o recomendaciones europeas e internacionales sobre temas específicos relacionados con productos biológicos y biotecnológicos. Con este fin, se suelen crear subgrupos dentro del BWP que elaboran un documento inicial sobre un tema específico que es discutido posteriormente en las sesiones plenarias del BWP. En general, las directrices elaboradas por el BWP son objeto de evaluación continuada a medida que se producen avances científicos en temas concretos. Expertos del BWP participan además en grupos de trabajo internacionales para armonizar criterios y recomendaciones entre la UE, Norteamérica y Japón (actividades ICH) sobre este grupo particular de medicamentos.

El BWP también proporciona asesoramiento al CHMP en forma de documentos de opinión o recomendaciones puntuales (*Points to Consider*) sobre aspectos concretos relacionados con un grupo particular de medicamentos (ej. vacunas de gripe atenuadas), introducción de nuevos requerimientos de control (ej. análisis por PCR de volúmenes de plasma para la obtención de hemoderivados para la detección del virus de la hepatitis C), etc.

- Asesoramiento científico. Las compañías farmacéuticas tienen la posibilidad de solicitar asesoramiento científico en cualquier momento durante el desarrollo de un

medicamento previo a la presentación de una solicitud de autorización de comercialización o antes de introducir determinados cambios en la fabricación de un medicamento ya autorizado. El asesoramiento en aspectos de producción y control de medicamentos biotecnológicos lo realiza el BWP.

- Organización de “workshops” y reuniones sobre temas relacionados con medicamentos biológicos y biotecnológicos. El BWP organiza reuniones con expertos europeos e internacionales con objeto de discutir los últimos avances científicos en determinadas áreas que permitan la elaboración de recomendaciones específicas, como ensayos para la detección de marcadores de encefalopatías espongiiformes y su posible aplicación a medicamentos. El BWP también lleva a cabo reuniones con representantes de la industria farmacéutica implicados en temas concretos con objeto de evaluar las implicaciones o consecuencias de la introducción de determinadas medidas de control o de discutir la aplicación de las mismas de forma coordinada.
- Reuniones con otros grupos de trabajo de la EMEA y de la PhEur. Miembros del BWP participan también en reuniones conjuntas con miembros de otros grupos de trabajo con objeto de coordinar y facilitar la adopción de recomendaciones concretas. Así, se ha tenido lugar una discusión sobre aspectos de seguridad del tiomersal (empleado en la fabricación de determinadas vacunas) con los Grupos de Seguridad (SWP) y el de Farmacovigilancia (PhWP). Miembros del BWP también forman parte de grupos de trabajo de la PhEur para coordinar actividades y recomendaciones en temas relacionados con el control de calidad de productos biológicos y biotecnológicos en general. ♦

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu). Información adicional sobre el BWP y actividades de la EMEA en general (incluyendo los documentos elaborados por los grupos de trabajo).
- 2.- [pharmacos.eudra.org](http://pharmacos.eudra.org). Regulación relacionada con la autorización de medicamentos en La Unión Europea.

## ABREVIATURAS

BWP	Biologics Working Party (previamente Biotechnology Working Party)
CHMP	Committee for Human Medicinal products (previamente CPMP)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products (actualmente CHMP)
CVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products
EM	Estado(s) Miembro(s)
EMA	European Medicines Agency
HMCP	Committee for Herbal Medicinal Products
ICH	International Conference for Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
OMS	Organización Mundial de la Salud
PhEur	Farmacopea Europea
RMS	Reference Member State
UE	Unión Europea

Gonzalo Calvo



## Desarrollo pre-clínico y clínico de medicamentos biosimilares: requerimientos en el ámbito de la Unión Europea

### Introducción

Desde una perspectiva reguladora se entiende como medicamentos biológicos los productos inmunológicos, los hemoderivados, las proteínas recombinantes y aquellos que proceden de la extracción de fuentes biológicas. Más recientemente se han incorporado a este grupo la terapia celular y la génica.

Desde el año 2003, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha ido publicando documentos que establecen la posibilidad de autorización de medicamentos biosimilares mediante un procedimiento abreviado de solicitud<sup>(1,2)</sup>. Posteriormente, se han difundido recomendaciones (*guidelines*) para el desarrollo de medicamentos biosimilares<sup>(2-4)</sup>, que han sido ampliadas para productos específicos<sup>(5-8)</sup>.

### Conceptos generales

Los medicamentos biológicos (biosimilares) son habitualmente más difíciles de caracterizar que los de síntesis química y su espectro de complejidad molecular es mucho mayor. Además, su estructura tridimensional, la cantidad de variantes ácido-base o modificaciones como la glicosilación complican aún más la posibilidad de caracterizar estructuralmente estas moléculas.

La eficacia y la seguridad de estos medicamentos pueden variar en función de pequeñas modificaciones estructurales, por lo que se establece la necesidad de aportar datos pre-clínicos y clínicos que sustenten su eficacia y seguridad en la práctica médica. La principal diferencia entre los biosimilares y los genéricos radica en que mientras que en los genéricos se puede demostrar la identidad química y, la eficacia y seguridad se extrapola a partir de datos cinéticos; en el caso de los biosimilares, la solicitud de aprobación debe sustentarse en datos de eficacia y seguridad. Su extensión dependerá de la caracterización estructural, del tipo de producto e indicaciones.

En este sentido, la demostración de biosimilitud se contempla fundamentalmente para los productos altamente purificados como las proteínas recombinantes. En el caso de productos que, por su naturaleza son más difíciles de caracterizar como los extraídos de sustratos biológicos (ej. heparinas de bajo peso molecular) o la terapia celular, la aplicación del concepto de medicamento biosimilar es más limitada.

La biosimilitud no es una característica que pueda considerarse transitiva, por lo que el producto de referencia con el que se compara ha de ser un medicamento innovador disponible en el ámbito de la Unión Europea (UE). En otras palabras, no se podría autorizar un biosimilar que utilice como referencia otro biosimilar. Por último, el biosimilar debe presentarse en la misma forma farmacéutica y pauta de dosificación que el medicamento innovador.

### Desarrollo pre-clínico de productos biosimilares

Como cualquier otro medicamento, antes de iniciar el desarrollo clínico de un biosimilar se deben realizar estudios pre-clínicos. Las recomendaciones generales para el desarrollo pre-clínico de productos biológicos<sup>(7)</sup> se aplican casi en su totalidad, con la excepción de algunos estudios farmacológicos de seguridad. Los estudios que se pongan en marcha deben ser comparativos y diseñados para detectar diferencias, si las hubiera, con el innovador.

En este sentido, sería esperable una evaluación comparativa de la unión a receptores que permitiera establecer la similitud con el innovador o justificar la no relevancia de las diferencias. Además, también se deberían realizar estudios *in vivo* en los que se determine de forma comparativa la farmacodinamia y farmacocinética de ambos productos.

La inmunogenicidad, por otro lado, exige una especial atención y debe estudiarse de forma detallada en modelos animales antes de iniciar el desarrollo clínico. En general, no se requieren estudios específicos de farmacología de seguridad, mutagénesis o carcinogénesis, ya que se asumen los datos pertenecientes al innovador.

### Desarrollo clínico

Los estudios clínicos necesarios dependen fundamentalmente del conocimiento acumulado sobre el medicamento innovador y de sus indicaciones terapéuticas. Se ha establecido que los estudios clínicos comparativos se realicen con el producto final que pretenda introducirse en el mercado de forma que el perfil de calidad pueda asimilarse a los lotes industriales que se utilicen en la práctica clínica.

La comparabilidad clínica es un ejercicio escalonado que normalmente se inicia con la demostración de bioequivalencia cinética y farmacodinámica, seguida de la de equivalencia terapéutica en términos de eficacia y seguridad.

Excepcionalmente, los resultados de equivalencia cinética y dinámica podrían ser suficientes y no requerirse estudios clínicos adicionales. Para que esto ocurra, la farmacocinética y farmacodinamia del producto innovador debe estar bien caracterizada, incluyendo su unión a receptores, la actividad intrínseca y la relación dosis-concentración/respuesta. Por último, pero también importante, debe existir un parámetro farmacodinámico que pueda ser considerado como subrogado de la eficacia clínica. Los cambios en el mismo explican de forma suficiente las modificaciones de relevancia clínica para el paciente (ej. recuento de neutrófilos en el caso de factores estimulantes de colonias).

Lo anterior es la excepción, por lo que los estudios de eficacia y seguridad comparativos constituyen la norma para la demostración clínica de biosimilitud. En este caso se aplican las recomendaciones generales sobre estudios de equivalencia terapéutica que establecen numerosos documentos reguladores<sup>(8,9)</sup>, así como las recomendaciones para el desarrollo de medicamentos en indicaciones específicas<sup>(10)</sup>.

El diseño de estos estudios depende del tipo de producto y de su(s) indicación(es) terapéutica(s). A continuación se describen en líneas generales las características bási-

cas del diseño de estudios de equivalencia terapéutica de algunas proteínas recombinantes.

### **Eritropoyetina**

La eritropoyetina humana, responsable de la estimulación de la eritropoyesis, es una glicoproteína ácida de 165 aminoácidos producida fundamentalmente en el riñón.

Las epoetinas (epoyetinas) recombinantes que se utilizan en la práctica clínica se obtienen utilizando células de mamíferos como sistemas de expresión. Todas tienen una secuencia de aminoácidos similar, pero difieren en el patrón de glicosilación. Esta diferencia tiene gran relevancia ya que la glicosilación afecta a la farmacocinética y puede tener influencia en la eficacia, seguridad e inmunogenicidad del fármaco.

Las epoetinas están indicadas en la anemia asociada a insuficiencia renal, la anemia inducida por quimioterapia, y como medio para incrementar la producción de sangre autóloga para autotransfusión. Poseen un rango de dosis terapéutica relativamente amplio y son bien toleradas siempre que el incremento de los niveles de Hb se mantenga dentro de límites razonables.

Con las epoetinas desarrolladas como biosimilares se deben realizar al menos dos ensayos clínicos en pacientes con anemia de origen renal. Es en esta indicación en la que se produce un mayor déficit real de eritropoyetina y, por ello, puede poner de manifiesto diferencias de eficacia entre los distintos productos en caso de que existiesen. Es importante poner en marcha estudios tanto en fase de corrección inicial como de mantenimiento. Las vías de administración intravenosa y subcutánea deben estudiarse en distintos ensayos. Una vez demostrada la biosimilitud en esta indicación, la eficacia se entiende demostrada para el resto de indicaciones.

Además de los eventos cardiovasculares asociados a la sobre Corrección de las cifras de Hb, la aplasia pura de células rojas (APCR) es la reacción adversa más grave que puede observarse en pacientes tratados con epoetinas. La APCR está mediada por anticuerpos antieritropoyetina y se manifiesta con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal tratados por vía subcutánea. No obstante, éste es un acontecimiento adverso extremadamente raro y su detección es prácticamente imposible ante el limitado número de pacientes incluidos en los estudios pre-comercialización. Por ello, la UE requiere a las compañías promotoras de biosimilares la presentación de datos de inmunogenicidad de al menos 1 año de duración en un número relevante de pacientes.

### **Somatotropina**

La hormona de crecimiento (hGH) es una cadena simple no glicosilada de 191 aminoácidos. La hormona de crecimiento de origen recombinante (rhGH) tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a la natural y puede utilizarse como sistemas de expresión génica *E. coli*, células de mamífero o levaduras.

Los medicamentos que contienen somatotropina están autorizados para la normalización del crecimiento y la composición corporal en pacientes deficitarios de hGH, así como en algunos estados no deficitarios de GH.

La ventana terapéutica de la rhGH es bastante amplia en niños, mientras que los adultos pueden ser más sensibles a la aparición de determinadas reacciones adversas. En este sentido, se pueden registrar, como con cualquier proteína recombinante, anticuerpos frente a la rhGH que raramente son neutralizantes.

Para la aprobación de biosimilares, se requiere al menos un ensayo clínico comparativo. La población más sensible para detectar diferencias es la de niños pre-púberes con deficiencia de hGH no tratados previamente. El estudio debería tener una duración mínima de seis meses y preferiblemente de un año. Con la demostración de biosimilitud en esta indicación se permite la extrapolación de eficacia a otras poblaciones. Como en el caso anterior, se requieren datos de inmunogenicidad de al menos 1 año.

### **Insulina humana**

La solicitud de registro abreviado (biosimilar) para insulinas humanas recombinantes sólo se aplica a insulinas humanas solubles de acción rápida. En estos casos, los estudios de farmacocinética y farmacodinamia pueden ser suficientes si se demuestra que la sensibilidad del estudio no se ha visto comprometida por factores espurios. Con este propósito, y además de los datos cinéticos, el estudio de clamp hiperinsulinémico euglicémico se considera un modelo validado para la evaluación farmacodinámica de las insulinas de acción rápida.

Son necesarios datos comparativos de inmunogenicidad de al menos seis meses, pudiéndose prolongar hasta el año de seguimiento como requerimiento un estudio post-autorización.

### **Factores Estimulantes de las Colonias de Granulocitos (G-CSF)**

En este caso la demostración de equivalencia en pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia se considera suficiente para la extrapolación a otras indicaciones. La variable principal sería el recuento de neutrófilos y preferiblemente se han de evaluar de forma comparativa diferentes dosis del producto para asegurar la sensibilidad del estudio. La detección de anticuerpos frente a G-CSF es excepcional.

### **Conclusiones**

El marco legal respecto al desarrollo de medicamentos biosimilares es relativamente claro y existe abundante material regulador al respecto. El concepto de “esencialmente similar” usado con los medicamentos de síntesis química no es aplicable a los medicamentos biológicos. Para el desarrollo de medicamentos biosimilares, además de abundante investigación pre-clínica, es esencial disponer de una adecuada documentación farmacocinética y farmacodinámica. Además, se exige la realización de al menos un estudio de equivalencia terapéutica, excepto en contadas ocasiones.

La inmunogenicidad no se suele detectar en la fase de pre-autorización. Por este motivo, se ha determinado que las compañías que quieran comercializar un biosimilar proporcionen datos de inmunogenicidad comparativos de 6-12 meses de duración y que se comprometan a facilitar información adicional tras la autorización del medicamento. ♦

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- CHMP/437/04 - Guideline on Similar Biological Medicinal Product. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf>.
- 2.- CPMP/BWP/1113/98 - Concept Paper on the development of a CPMP Guideline on Comparability of Biotechnology-derived Products. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/111398en.pdf>.
- 3.- CPMP/BWP/3207/00 Rev. 1 - Guideline on Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance -Quality Issues. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/320700en.pdf>.
- 4.- CHMP/42832/05 - Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>.
- 5.- CHMP/94526/05 - Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues - Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Erythropoietins. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf>.
- 6.- CHMP/94528/05 - Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues - Guidance on Similar Medicinal Products containing Somatropin. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452805en.pdf>.
- 7.- CHMP/32775/05 - Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues - Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Human Insulin. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/3277505en.pdf>.
- 8.- CHMP/31329/05 - Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues - Guidance on Biosimilar Medicinal Products containing Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/3132905en.pdf>.



Pedro Aljama



## Aportación de los medicamentos biotecnológicos al tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica

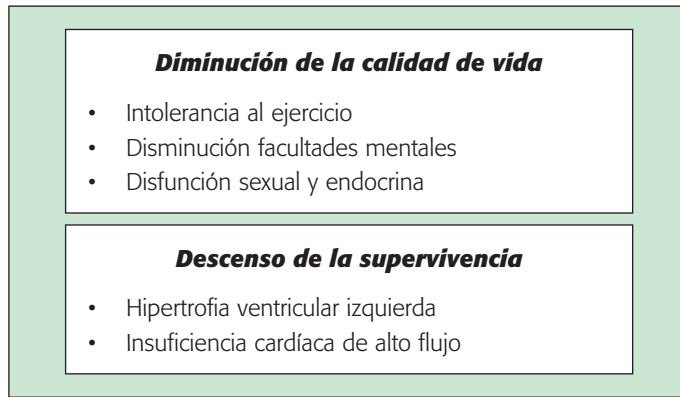
La anemia que padecen los pacientes con insuficiencia renal crónica disminuye su calidad de vida (intolerancia al ejercicio, disminución de las facultades mentales, disfunción sexual y endocrina, etc.) y reduce su supervivencia por complicaciones cardiovasculares (desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca de alto flujo, etc.). Hasta que se introdujo el uso terapéutico de la eritropoyetina (EPO) recombinante en 1990, una anemia mantenida en el tiempo comprometía la vida de estos pacientes y se asociaba a un incremento notable de su comorbilidad. Sin duda, la aparición de la EPO humana recombinante en la práctica clínica revolucionó el tratamiento de muchas enfermedades nefrológicas .

La EPO recombinante, que se obtiene por ingeniería genética, es una glicoproteína estructuralmente muy heterogénea; como es la producida por el propio organismo en el riñón. En relación con ello, este agente terapéutico, en determinadas condiciones, puede ser altamente inmunógeno. De ahí que exista cierta preocupación ante la posibilidad que los análogos genéricos, denominados específicamente en este caso biosimilares, puedan presentar este problema de inmunogenicidad al modificar los niveles de glicosilación de forma anómala. Sin duda, el nivel de glicosilación es relevante porque determina, entre otras propiedades, las características de interacción entre la proteína y su receptor funcional en las células precursoras eritroides.

Nuestro grupo comenzó a utilizar la EPO en el año 1987. Uno de los primeros estudios, que sobre este medicamento se realizó en Europa, lo desarrollamos en Córdoba. En concreto, participamos en el estudio inicial que la *Food and Drug Administration* (FDA) puso en marcha antes del registro y de la licencia del fármaco en Estados Unidos para su uso en enfermos renales.

Más de una década después, un artículo de Kai-Uwe Eckardt publicado en el *Nephrology Dialysis and Transplantation* afirmaba que, tras esta dilatada experiencia clínica, la EPO se ha convertido en el tratamiento rutinario de la anemia en la insuficiencia renal crónica y, además, es una de las principales opciones para el tratamiento de otras anemias de origen no renal. Señala asimismo que podría ser el fármaco con mayor impacto en las ventas en los próximos años porque la EPO puede, además de sus indicaciones nefrológicas y oncológicas, estar recomendada en: prematuridad, donación autóloga, UCI, insuficiencia cardiaca, lesiones del sistema nervioso central, enfermedades crónicas, en ancianos, diabetes, etc. Su utilización se va a generalizar sobre la base de que la anemia, por si misma, es un factor determinante de mortalidad, incluso en pacientes con otras enfermedades no nefrológicas, incluso con función renal normal.

En la actualidad existen varias EPOs recombinantes humanas comercializadas: la EPO Alfa, la EPO Beta y la EPO Delta que estará disponible en unos meses. A esta última eritropoyetina, la EMEA le concedió el grado de aprobación rápida así como a su planta de producción en Irlanda.



**Figura 1. Consecuencias de la anemia**

Por otro lado, disponemos de preparados de acción prolongada como la Darbeopetina alfa (NESP, nueva proteína estimulante de la eritropoyesis) y la Mircera (CERA, estimulador continuo del receptor). Se acaban de concluir los estudios en fase III de este último medicamento y se ha presentado a las Organizaciones Estatales Reguladoras de Europa y Estados Unidos, la solicitud de licencia para su comercialización. Esperamos que esté disponible a finales del año 2007. En desarrollo clínico se encuentra el Hematide, un péptido pegilado, el SEP, una proteína de síntesis y los biosimilares. En resumen, en pocos años, tendremos numerosos compuestos con actividad eritropoyética, disponibles en el arsenal terapéutico. Estos preparados, debido a su diversa estructura química, difieren notablemente en su mecanismo de interacción con el receptor; lo cual les confiere propiedades específicas y posiblemente indicaciones diferenciadas.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasias</li> <li>• Prematuridad</li> <li>• Donación autóloga</li> <li>• U.C.I.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Aumento Hb</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia cardíaca</li> <li>• Lesiones S.N.C.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Otros efectos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enferm. crónicas (ACD)</li> <li>• Ancianos</li> <li>• Diabetes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Aumento Hb + otros efectos?</li> </ul>

**Figura 2. Indicaciones no nefrológicas del a rHuEPO**

Entre el NESP, CERA y SEP existen diferencias estructurales. El NESP contiene cinco aminoácidos cambiados que hiperglicosilan la cadena de aminoácidos de la proteína y modifican la farmacocinética de la EPO recombinante. El CERA es una gran proteína, pesa 61.000 daltons, casi el doble de la proteína original debido a la amplia pegilación. En un estudio fase III, en el que hemos participado con esta molécula, no se han de-

tectado reacciones adversas. Por otro lado, el SEP tiene un aminoácido menos, en concreto 164. En este compuesto se han unido cuatro cadenas peptídicas; no posee hidratos de carbono pero sí algunas unidades de pegilación. Es un fármaco que podría a ser muy competitivo porque su fabricación no es costosa y su purificación muy sencilla.

<p><b>Eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Epoetin Alfa (Janssen-Cilag)</li><li>• Epoetin Beta (Roche)</li><li>• Epoetin Delta (Shire)</li></ul> <p><b>Preparados de acción prolongada:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Darbepoetin alfa (Amgen)</li><li>– CERA (Roche)</li></ul> <p><b>En desarrollo clínico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Hematide</li><li>– SEP</li><li>– Biosimilares</li></ul>
--

### Figura 3. Agentes eritropoyéticos

De esta forma en poco tiempo habrá todo un espectro de posibilidades terapéuticas con diferentes particularidades farmacodinámicas y farmacocinéticas que permitirán personalizar el tratamiento con EPO en función de las características de los enfermos. Probablemente cada preparado tendrá algunas indicaciones específicas para subvenir necesidades particulares de los enfermos.

¿Qué hemos logrado con la introducción de la EPO en la rutina clínica? En primer lugar que nuestros enfermos hayan cambiado su apariencia. En efecto, el aspecto pálido-terroso de los enfermos ya no se constata en nuestras Unidades de Diálisis. En segundo lugar, su calidad de vida ha mejorado de manera drástica, con mejor tolerancia al ejercicio. Y en tercer lugar, la corrección parcial de la anemia en los enfermos renales ha disminuido sensiblemente la comorbilidad y ha incrementado la supervivencia por el descenso de las complicaciones cardiovasculares.

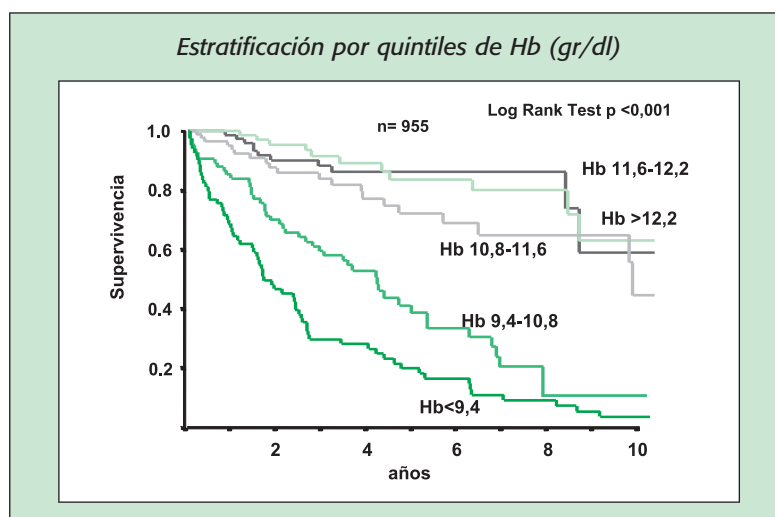
Hace unos años, en 1998, los nefrólogos europeos, a través de la Sociedad Europea Renal- Sociedad Europea de Diálisis y Trasplante, consensuamos las Guías para el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. Tras cinco años estas normas se han vuelto a revisar, en concreto en el año 2004, y se han marcado nuevas pautas, sobre el uso clínico de la EPO y la Darbepoetina; sobre la administración subcutánea o intravenosa de estos medicamentos; cómo actuar ante un enfermo resistente; o que hacer ante una aplasia de células rojas.

Un reciente trabajo, editado en el *New England Journal of Medicine*, ha mostrado que un aumento de las concentraciones de hemoglobina por encima de 13 g/dL se asocia a un incremento de la calidad de vida, pero también a cierto grado de morbilidad car-

diovascular. Ciertamente, la Sociedad Americana de Nefrología, la FDA y nuestras Guías Europeas fijaron la diana de hemoglobina en concentraciones entre 11 y 13 g/dL. Una corrección total de la anemia en pacientes renales podría modificar la fisiopatología de la uremia, e incluso podría inducir efectos cardiovasculares en determinados tipos de pacientes deletéreos al interferir con los mecanismos de compensación.

Se ha comprobado que cuando mejora la anemia desciende el índice cardiaco, mejora la función cardiaca y la sintomatología de insuficiencia cardiaca. Así, en un estudio multicéntrico desarrollado por Juan Carlos Ayus se observa que la hipertrofia del ventrículo izquierdo desciende cuando se administra la EPO y se corrige la anemia mientras que si no se controla aumenta la hipertrofia. Los efectos cardiacos de la corrección parcial de la anemia son obvios y no es precisa la corrección total para obtener efectos beneficiosos cardiovasculares. En otro estudio americano se ha comprobado que los ingresos hospitalarios y el número de días de ingreso están en función del grado de control de la anemia. A raíz de estos datos podría deducirse indirectamente que la morbilidad de estos enfermos se incrementa en la medida que las concentraciones de hemoglobina descienden por debajo de un dintel determinado. En un trabajo, puramente epidemiológico, de Allan Collins, se observa esto mismo: a partir de un hematocrito de 33% no se obtiene una mejoría en el riesgo relativo de muerte de estos pacientes; por lo que se recomienda corregir solo parcialmente la anemia.

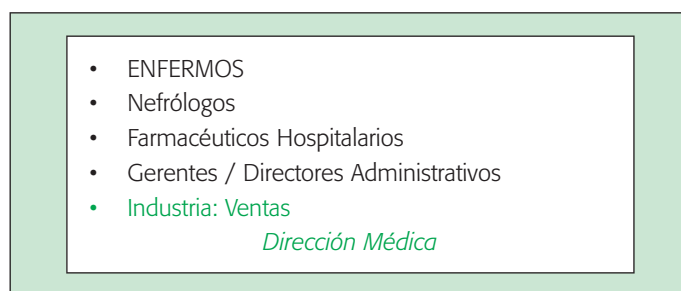
Nosotros hemos estudiado ampliamente todos los factores que determinan la mortalidad en la insuficiencia renal crónica en los pacientes dializados en nuestro servicio. Los datos recogidos muestran, por un lado, que los enfermos que estaban más anémicos vivían menos y, por otro, que subir la hemoglobina por encima de 12 g/dL no supone ningún beneficio en cuanto a la supervivencia. No podemos forzar la corrección total o la normalización de la hemoglobina porque podría ser contraproducente. Lo mejor sería dejar la hemoglobina alrededor de 12 o 12.5 g/dL que es la cifra a partir de la cual no se observa mejoría adicional en la supervivencia. En otro trabajo publicado recientemente se determina que la diana ideal de hemoglobina, como afirmábamos nosotros, se sitúa entre 12 y 12.5 g/dL con el objetivo de obtener los mayores beneficios respecto a la supervivencia de los enfermos.



**Figura 4. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier**

En resumen, todo programa de mejora continua de la calidad en la insuficiencia renal crónica y en diálisis exige un tratamiento óptimo de la anemia ya que si no es tratada de forma adecuada y los pacientes continúan anémicos, puede suponer un descenso importante de la calidad de vida y de la supervivencia con un incremento importante de la comorbilidad. Y en el manejo de la anemia la piedra angular está constituida por los diversos preparados de EPO disponibles.

En el tratamiento de la anemia renal con EPO ¿cuáles son los actores? El enfermo que recibe los preparados de EPO, los nefrólogos que los prescribimos, los farmacéuticos de hospital que los dispensan, los gerentes/administradores que gestionan las adquisiciones y la industria farmacéutica que los suministra y proporciona, en gran parte, el soporte de formación para su uso.



**Figura 5. Actores en el tratamiento de la anemia renal**

El enfermo renal crónico tiene insuficiencia renal toda la vida. La enfermedad nunca se detiene y tiene un carácter progresivo. En el desarrollo de la enfermedad existen tres fases: en la primera, el tratamiento es conservador y generalmente se hace necesario tratar la anemia cuando el filtrado glomerular desciende a 30-40 ml/min. Tras el ingreso en diálisis, el paciente sigue recibiendo EPO que se interrumpe con el trasplante normofuncionante. Sin embargo, a medida que aparece la nefropatía crónica del injerto de nuevo se requiere el tratamiento con EPO por el desarrollo de anemia. En la actualidad solo se trasplantan entre el 25 y el 35% de los enfermos en diálisis y lo habitual es que tras unos años estos enfermos desarrollen insuficiencia renal crónica otra vez requiriendo EPO y más tarde retornen a diálisis. De forma que el enfermo renal crónico, desde que se le diagnostica la enfermedad, prácticamente está siempre con EPO para el tratamiento de la anemia.

El nefrólogo. Hay unos 1.200 en España. Todos son médicos hospitalarios o trabajan en centros de diálisis. El perfil actual del nefrólogo es: gente joven, bien formada, informada y actualizada, con tendencia a la innovación y a seguir a un líder de opinión.

El farmacéutico de hospital que ejerce su responsabilidad, más allá de la simple dispensación, pero con conocimiento de las diferencias y propiedades de cada uno de los preparados de EPO disponibles. La Farmacia Hospitalaria en nuestro país está muy presionada por los costes, y en muchos casos por la política sanitaria. Sin embargo, personalmente creo que los farmacéuticos no deben asumir la responsabilidad del gasto farmacéutico hospitalario. Deben admitir que existen varias opciones de fármacos

con diferentes propiedades farmacológicas y de interacciones con el receptor. De ahí que puedan existir enfermos que requieran tratamientos personalizados. Está claro que nunca deben decidir unilateralmente, en el caso de disponer de varios preparados eritropoyéticos, sino que deberían discutirlo con el nefrólogo y la dirección médica. El nivel de decisión está en función de la relevancia del Servicio de Nefrología y del Servicio de Farmacia junto con la solidez de los planteamientos de ambos y de sus pautas de actuación

Por otro lado, los gerentes. La introducción de estos medicamentos en el hospital debe regularse por la ley de contratos del estado; que permite hacer concursos públicos para que puedan competir las diferentes compañías, o bien a la contratación directa que es otra forma de adquisición competitiva. En la actualidad, existen nuevas formas de negociación, dentro de la nueva versión de la ley de contratos del estado, contemplando contraprestaciones complementarias; que permiten obtener adjudicaciones con notables ventajas económicas para el hospital. Así, sobre un precio establecido por el Ministerio, los gerentes de los hospitales pueden negociar unas mayores ventajas o ciertas prestaciones por la adquisición. Ello origina muchas diferencias entre regiones debido a la complejidad del Estado de las Autonomías y favorece que existan ciertas asimetrías y diferencias entre Comunidades Autónomas, que no pueden ser entendidas por los enfermos ni por los trabajadores sanitarios. Incluso existen diferencias provinciales en el seno de ciertas comunidades.

Y finalmente se encuentra la industria farmacéutica donde el principal agente es el departamento de marketing y de ventas, los cuales parecen tener más relevancia que la dirección médica. En efecto, en ocasiones se da una autentica lucha de precios y ofertas especiales para asegurar las ventas; lo cual es, a todas luces perjudicial a largo plazo.

- **Consejería de Salud de CCAA's**

Determinación de tipos y modelos mixtos

Sigue comprando el hospital: la consejería homogeniza precios

**Fármacos con equivalentes terapéuticos: posible seleccionar**

Central de compras:

Compra la consejería

Una comisión de Farmacia central selecciona los productos

Concursos públicos:

Compra y publica el hospital

- **Hospitales**

Selección por la comisión de farmacia

### **Figura 6. Adquisición hospitalaria de biofármacos**

Pensamos que sería razonable que todos los actores contribuyeran a racionalizar el tratamiento con preparados de EPO, partiendo de la premisa que estamos considerando medicamentos muy caros y de un uso cada día más extendido. De todos es la responsabilidad de conseguir el máximo ahorro razonable. Los recursos económicos, en

términos de salud, siempre pueden ser insuficientes, pero lo que es claro es que son limitados de ahí la imperiosa necesidad de optimizarlos.

Esta optimización tiene que pivotar en los actores que hemos descrito anteriormente. Los enfermos deben contribuir aplicándose o ayudando a aplicar los tratamientos. Es el caso de la autoadministración (autoinyecciones, como la insulina en los diabéticos) y ser fieles y cumplidores con la terapia férrica coadyuvante, tan crucial en la eficiencia del tratamiento de la anemia.

Los nefrólogos eligiendo el preparado más económico disponible, pero usando el adecuado a las características del enfermo siempre buscando la individualización razonable del tratamiento. El farmacéutico debe estar preparado para dispensar todos los preparados y presentaciones de EPO realmente útiles que cubran las necesidades de los diversos tipos de pacientes que tratamos. Ciertamente, no todos los compuestos son iguales, ni siquiera parecidos, a poco que uno considere sus propiedades farmacocinéticas. No olvidemos que estamos ante preparados biológicos heterogéneos, producidos por seres vivos y no ante productos químicos estables y uniformes estructuralmente derivados de síntesis química.

En los gerentes y directores administrativos recae la máxima responsabilidad de los costes brutos de los medicamentos, cuando estos se adquieren a media y gran escala. Pero tenemos que conseguir su sensibilidad a nuestros argumentos de racionalidad y relación coste- beneficio y eficiencia global a largo plazo. La presión sobre los precios a la industria está justificada en tanto que no ponga en peligro la circunstancia de disponer de un determinado preparado con claras indicaciones o ventajas particulares para un tipo determinado de enfermos.

Por último, la industria farmacéutica debe mantener su integridad en la uniformidad de los precios y no entrar en la lucha poco razonable de prestaciones adicionales que resultan siempre perjudiciales, incluso perversas, a la larga. Es claro que la industria persigue la obtención de beneficios y además tiene que conseguir el margen para cubrir los gastos de la formación continuada del personal sanitario (médicos, farmacéuticos y enfermeros). Todas las administraciones sanitarias del viejo continente, sin excepción, han confiado la formación continuada de los profesionales a la subvenciones de la industria. En este aspecto deben ser consecuentes reconociendo esta realidad incontrovertible.

Con todo ello debemos aspirar a una uniformidad de prácticas y procedimientos acorde a las directrices de la ciencia de nuestros días y a las regulaciones del libre mercado bajo el principio de máxima equidad e igualdad de oportunidades de los enfermos. Es poco razonable que los pacientes reciban diferentes preparados de EPO y por tanto diferente estrategia de tratamiento de su anemia, en virtud de la Comunidad Autónoma o provincia donde residan. Se da la circunstancia, incluso, que en ciertos hospitales existen diferentes preparados de EPO en virtud de la dosis o presentaciones que se prescriben. En este sentido todos los actores tenemos nuestra responsabilidad y debemos ejercerla en aras a la razón y a la eficiencia, sin olvidar que siempre los recursos son limitados.

Sin duda los medicamentos biotecnológicos han revolucionado el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal por toda la serie de implicaciones que comportan en términos de ventajas clínicas, relevancia de la farmacia hospitalaria, formas de adquisición, suministro y participación de la industria. El hecho de ser medicamentos biológicos fabricados por seres vivos, no por síntesis química, les dota de toda una serie de connotaciones que les hacen merecedores de un tratamiento diferenciado, implicando algunos aspectos apasionantes en el arsenal terapéutico-medicamentoso disponible en nuestros días. ♦

José Ramón Germà Lluch



## Fármacos biotecnológicos modernos en oncología: presente y futuro

Para hablar de biotecnología en cáncer es preciso conocer los atributos que la célula normal adquiere en su proceso de transformación neoplásica. Describir la complejidad de las aberraciones genéticas asociadas al cáncer está contribuyendo al descubrimiento constante de nuevas dianas, susceptibles de ser inhibidas por fármacos especialmente diseñados para bloquearlas de forma específica. El viejo sueño del bacteriólogo Paul Erlich, la creación de la bala mágica, se ha hecho realidad.

### Biología molecular del cáncer. La transformación neoplásica: los superpoderes de la célula neoplásica

La enfermedad cancerosa podría resumirse en la aparición de una proliferación tumoral incontrolada, que es capaz de crecer localmente, invadir los tejidos de alrededor y, finalmente, penetrando en las estructuras vaso-linfáticas, diseminarse a distancia.

En el inicio, todo tumor es fruto de una expansión clonal (parte de la alteración de una sola célula) y su desarrollo posterior sigue las reglas de la evolución darwiniana, prosperando aquellas células que adquieren unas características fenotípicas que les confieren propiedades ventajosas de crecimiento con respecto a las células vecinas.

Tras el descubrimiento de los oncogenes a mediados de los años 70, los progresos en el conocimiento de la fisiopatología del cáncer ha conducido a definirlo como una enfermedad producida por el cúmulo de alteraciones genéticas en el DNA de la célula, responsables de un crecimiento desordenado de la misma que escapa al control del organismo que lo padece.

Pero, ¿cuáles son los cambios que caracterizan la transición de la célula normal a célula neoplásica? Esto proporciona un terreno en el conocimiento más detallado de la biopatología del cáncer y de aquellos mecanismos que pueden servir como diana de futuras terapéuticas.

### Proliferación anómala

Es fruto de la combinación de dos fenómenos: autonomía de crecimiento e inhibición de las señales represoras del mismo. Tomemos como ejemplos dos de las vías antagónicas más relevantes en las neoplasias: la vía del K-ras y la vía del TGF- $\beta$ . K-ras está mutado en más del 50% de los tumores y la mayoría de las veces una mutación puntual de una sola base es capaz de poner en marcha la transformación neoplásica. Cada vez hay más alteraciones en una ruta de señalización que de un mero gen, y la alteración de diferentes genes puede conducir al mismo significado biológico final. Estos conceptos son igualmente válidos para las vías quinocinéticas inhibitorias.

Pero todavía hay más aspectos más sutiles, pero de una gran importancia, como el anglicismo *Inter-talking*, donde se evidencia interconexiones entre vías proliferativas e inhibitorias comunes. Una mutación puntual como es la de una sola base sería capaz

no sólo de desencadenar el estímulo de proliferación, sino reprimir una de las vías inhibitorias más importantes.

### **Disminución de la apoptosis**

La conservación de la muerte natural programada es un mecanismo substancial para evitar el acúmulo de errores sobre el DNA y, por tanto, de aparición de una neoplasia. La hiperproliferación no neoplásica inmediatamente induce apoptosis para mantener el equilibrio. Cuando existen alteraciones bien en la vía extrínseca (estímulo de receptores pro-apoptóticos) o intrínseca (estímulo mitocondrial de las caspasas), la hiperproliferación asociada a un aumento de las señales de supervivencia facilita la transformación neoplásica.

### **División celular ilimitada**

La teórica inmortalidad de las células tumorales está condicionada por el mantenimiento de la longitud de los telómeros. Estas terminaciones reiterativas de pares de bases son el mecanismo único para que la célula sea capaz de reconocer los 23 pares de roturas de doble cadena fisiológicas. La enzima causante de la estabilidad de los telómeros, denominado telomerasa, prácticamente inexistente en las células normales, aparece hasta en un 75% de las neoplasias.

### **Capacidad para incrementar su aporte de energía y alimentos mediante la neo-angiogénesis**

La formación de nuevos vasos, sean arteriolas, vénulas o capilares linfáticos es necesaria si el tumor quiere crecer por encima de 2 mm. Los neo-vasos generados por un tumor son diferentes a los normales. Son permeables y tortuosos, de diámetro irregular y paredes finas. Parte de sus paredes están formadas por las propias células neoplásicas y expresan moléculas diferentes.

El exquisito equilibrio que existe entre los factores pro y anti-angiogénicos se rompe a favor de los primeros debido a sustancias producidas desde el tumor y desde diversos componentes del estroma y tejido inmunitario. Las células endoteliales activadas por estos mecanismos muestran una gran capacidad de división y proliferación. Es un proceso secuencial y relativamente temprano y debe considerarse como un paso esencial en la velocidad de desarrollo del tumor.

### **La capacidad de infiltrar el estroma vecino y migrar a distancia**

Probablemente es el atributo más decisivo de la célula tumoral y caracteriza su capacidad de conducir a la muerte al individuo que padece el tumor. Se asocia con cambios en la afinidad y aidez por la matriz extracelular que envuelve el tumor, con la alteración de la expresión de diversas integrinas y con la producción de proteasas fundamentalmente las denominadas metaloproteinasas, entre otros fenómenos. Una vez la célula tumoral accede al interior de un vaso generalmente neoformado, es capaz de llegar al aparato circulatorio general y a los diferentes órganos de la economía donde puede anidar de nuevo y metastatizar.

### **Tendencia a la inestabilidad genómica**

Este atributo es el causante primordial de la heterogeneidad del cáncer. Su base fundamental está en la mutación de los propios genes reparadores, mecanismo de gran

importancia en la génesis de algunos tumores como el cáncer de colon hereditario no polipósico, donde las mutaciones de los genes reparadores de los errores de apareamientos de bases, MSH2 y MLH1, son su fisiopatología molecular básica.

### Los fármacos biotecnológicos modernos

Los medicamentos biotecnológicos contemplan un abanico de fármacos extenso dentro de la farmacopea oncológica. Junto a los inmunomoduladores de la familias de las interleukinas y de los interferones largamente utilizados en el melanoma y el carcinoma renal, se encuentra el amplio campo de las denominadas vacunas antitumorales que están obteniendo cierto éxito en cáncer de próstata, melanoma y riñón, o las terapias génicas dirigidas a reparar la alteración de algunos genes supresores mutados de las células tumorales, aunque aún no han acabado de demostrar su utilidad en los tumores del sistema nervioso central y de la cabeza y cuello, entre otros.

Un capítulo aparte con una gran aplicación en el mundo oncológico son las hormonas estimulantes de la eritropoyetina y de los glóbulos blancos. La primera ha sido ampliamente comentada por el anterior ponente. A pesar de los estudios recientes que reclaman prudencia en su administración indiscriminada en enfermos con tumores tratados con intención curativa por la posibilidad de estimular el crecimiento de las células tumorales de tener éstas receptores para la eritropoyetina en su superficie, estas hormonas consiguen efectos muy beneficiosos para paliar y prevenir la anemia en pacientes tratados fundamentalmente con varios ciclos de quimioterapias que contienen platino. La utilidad y efectividad de los factores estimulantes de los glóbulos blancos justifica por si solo un capítulo extenso de la oncología moderna por su triple utilidad: prevenir la neutropenia febril, reducir los riesgos asociados a ésta cuando se produce y, ayudar a mantener las dosis adecuadas de citostáticos, evitando su reducción infra-terapéutica.

De entre las posibilidades que la biotecnología está ofreciendo a la oncología, la familia de los anticuerpos monoclonales es la más satisfactoria, tanto por el número de preparados eficaces ya situados en el mercado, como por el amplio abanico de enfermedades neoplásicas que se están beneficiando con su empleo.

### Mesilato de imatinib (Glivec®): la prueba de un nuevo concepto

Obtener un compuesto capaz de destruir selectivamente a las células tumorales era un viejo sueño de finales del siglo XIX, principios del XX. La quimioterapia generada desde las experiencias marciales con el gas mostaza en ambas guerras mundiales, adolece de una actividad indiscriminada: todas las células en rápida replicación suelen sucumbir con mayor o menor extensión a la administración de la misma. Así, en el cementerio posterior a su uso descansan por igual células tumorales, glóbulos blancos, células epiteliales de mucosas, plaquetas, bulbos pilosos, etc. El descubrimiento de los oncogenes por Varnus y Bishop a finales de los setenta posibilitó desengranar con detalle la fisiopatología de algunos procesos neoplásicos y permitió por primera vez diseñar fármacos específicos contra la reacciones dianas causante de la proliferación tumoral.

La leucemia mieloide crónica (LMC) y los sarcomas del tracto gastrointestinal (GIST de su acrónimo anglosajón) han sido las dos neoplasias en que se ha demostrado la prueba del concepto de eficacia específica. La LMC es fruto de una recombinación

cromosómica entre los cromosomas 8 y 22. Este hallazgo debe ser considerado como fundamental en la historia de la biología molecular, ya que fue la primera ocasión en que se asociaban los cambios moleculares que producía una alteración cromosómica específica con la génesis de una enfermedad tumoral. La consecuencia de esta traslocación es la creación de un gen de fusión llamado bcr-abl situado en el cromosoma 22, el cual es capaz de inducir la producción de una proteína, que provoca la multiplicación selectiva de los glóbulos blancos inmaduros hasta cifras descomunales. Un paso crucial para la activación del gen es el aporte de energía para producir una reacción química imprescindible para la acción estimuladora de la multiplicación indiscriminada de los glóbulos blancos.

Científicos del laboratorio de una importante compañía farmacéutica, tras muchos meses de pruebas y muchas sustancias desechadas, sintetizan un producto que parecía extraordinariamente potente inhibiendo la reacción deseada tanto en los cultivos de células leucémicas como en los animales de experimentación inoculados con células poseedoras del gen bcr-abl. Este fármaco recibió la denominación en clave de CG57148, pronto conocido como STI571, y cuyo nombre químico es mesilato de imatinib, comercializado con el nombre de Glivec®.

Tras la investigación básica, se realiza la clínica en una población de 83 pacientes con leucemia mieloide crónica, probando dosis progresivamente altas del fármaco. Este grupo de enfermos estaba compuesto por pacientes resistentes al tratamiento convencional con interferón o aquellos que no lo toleraban. Los resultados preliminares hacen evidente la extraordinaria eficacia de este medicamento de diseño: no sólo la proliferación excesiva de glóbulos blancos inmaduros mejora progresivamente (un fenómeno que acontece en un número importante de pacientes), sino que además, en muchos de estos enfermos el cromosoma Philadelphia desaparece, y por tanto pueden ser considerados en remisión completa de su enfermedad molecular. Esto solo se había observado en enfermos sometidos a trasplante heterólogo de médula ósea, en los que tras la administración de dosis masivas de quimioterapia dirigidas a destruir toda la médula ósea del paciente, se inyectaba la médula del donante compatible para repoblar con sus células normales el territorio anteriormente ocupado por las células potencialmente malignas. Un pequeño detalle diferencia ambos tratamientos: Glivec® es un tratamiento oral, relativamente bien tolerado y sin mortalidad alguna mientras que el trasplante heterólogo es una técnica terriblemente sofisticada, con alta morbilidad y una mortalidad cercana al 20%.

Pero la historia del CG57148 no concluye aquí. Su gran capacidad de bloquear la acción de la enzima (una tirosin Kinasa) que posibilita la acción nociva del gen de fusión bcr-abl no se limita exclusivamente a este gen, sino que alcanza a otros, como son los responsables de codificar el c-kit o el factor estimulador de la producción de las plaquetas (PDGF). Precisamente estos dos genes son responsables de los sarcomas del estroma gastro-intestinal (GIST) y del tumor desmoide extra-abdominal, respectivamente.

La acción del mesilato de imatinib sobre la LMC y el GIST es una prueba inequívoca de que cuando un proceso específico y esencial para la supervivencia de la célula tumoral es inhibido selectivamente, se producen grandes respuestas de larga evolución.

### Anticuerpos monoclonales activos

Existen cuatro anticuerpos monoclonales especialmente involucrados en el tratamiento del cáncer:

Rituximab. Han tenido que transcurrir más de veinte años para mejorar el tratamiento convencional de los linfomas con la combinación denominada CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). El avance ha sido proporcionado por la asociación de un anticuerpo monoclonal específico contra las células que poseen receptores CD-20 en su membrana. Rituximab ejerce su acción activando la citotoxicidad celular y el complemento o induciendo apoptosis en la célula linfomatosa. Además, incrementa la sensibilidad de la célula neoplásica a la quimioterapia.

- Rituximab, un compuesto biotecnológico de la familia de los anticuerpos monoclonales humanizados, demostró su eficacia a finales del siglo pasado y principios del presente, mejorando la supervivencia en los linfomas B de células grandes tanto en pacientes mayores y menores de 65 años. El estudio aleatorizado publicado por el Grupo GELA, comparando CHOP con CHOP+Rituximab, ha mostrado una clara superioridad en términos de supervivencia para el tratamiento combinado, lo que ha permitido cambiar el tratamiento estándar de los linfomas agresivos de estirpe B. Este anticuerpo también es capaz de aumentar la supervivencia de los enfermos con linfoma folicular, algo que no se había logrado en los últimos cuarenta años. Varios ensayos recientes confirman este hecho.
- Trastuzumab. Otro anticuerpo que ha irrumpido con fuerza dentro de la farmacopea oncológica ha sido el trastuzumab (Herceptin®). En el apartado en el que hablamos de los poderes que conflúan en una célula tumoral, nos referíamos a su extraordinaria capacidad de amplificar los mensajes externos mediante diferentes alteraciones que acontecen a algunos de sus receptores situados en la membrana celular. Una de las familias de receptores mejor estudiada es la denominada receptores del factor Epidérmico, que en número de cuatro se encuentran involucrados en un número importante de procesos que estimulan la proliferación celular. El segundo de ellos, denominado Her-2-neu, ha recibido una enorme atención desde que se obtuvo un anticuerpo específico humanizado contra el mismo.

Al igual que su homónimo, rituximab, cuya acción sobre varias familias de linfomas resulta paradigmática, trastuzumab, nombre que recibe el anticuerpo humanizado anti-her-2-neu, actúa selectivamente contra este receptor, que poseen en abundancia aproximadamente entre un 16 y 25% de las enfermas con cáncer de mama. Los tumores de estas mujeres suelen ser resistentes tanto a las hormonas como a la quimioterapia convencional. La administración del trastuzumab sola consigue alrededor de un 25% de respuesta, y en ocasiones, se logran importantes respuestas en pacientes refractarias a todo tipo de quimioterapia con una duración que llega a alcanzar varios años de vida.

La asociación de este anticuerpo monoclonal con quimioterapia aumenta claramente el número y la duración de respuestas. Quizás el hecho más relevante son los espectaculares resultados iniciales obtenidos con la combinación de quimioterapia y trastuzumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con sobreexpresión de Her-2, lo que respaldado este enfo-

que terapéutico. En pocos años después de su primera utilización, este anticuerpo ha mostrado su efectividad en los estadios más iniciales de la enfermedad, donde existen mayores posibilidades de incrementar la tasa de curaciones. De hecho, es en esta fase donde se sitúa la mayor esperanza de estos nuevos tratamientos, ya que por sí solos difícilmente incrementarán la tasa de curación en patología avanzada. La División de Mama del Institut Català d'Oncologia (ICO l'Hospitalet) ha obtenido un 75% de remisiones completas patológicas en enfermas con tumores tratados inicialmente con la asociación de quimioterapia moderna y trastuzumab, lo que amplía todavía más el terreno de la utilidad de este compuesto.

- Cetuximab. Es otro monoclonal dirigido, en esta ocasión, contra los receptores tipo I del factor epidérmico que impide la unión de éstos con los ligandos naturales que lo estimulan, frenando de este modo la progresión tumoral. Este anticuerpo se utiliza fundamentalmente en el cáncer de colon y el de cabeza y cuello. En la neoplasia de intestino grueso avanzada y resistente a la quimioterapia primaria con irinotecan, la asociación del cetuximab produce hasta un 22% de nuevas respuestas. En este momento, se están desarrollando múltiples ensayos para valorar este anticuerpo en fases mucho más precoces del desarrollo tumoral. En los tumores de cabeza y cuello recientemente se ha demostrado que la adición del cetuximab a la radioterapia radical en pacientes con tumores relativamente avanzados de esta zona produce mejores resultados que la administración de la radioterapia sola.
- Bevacizumab. Dirigido selectivamente para bloquear los receptores del factor vasculo-endotelial, el bevacizumab (Avastin®) ha abierto el gran capítulo de los antiangiogénicos, es decir, aquellos fármacos que actúan indirectamente contra el tumor mediante la inhibición/ destrucción de los neo-vasos formados por el tumor (angiogénesis) para mantener su intendencia. De las diferentes indicaciones de bevacizumab, la más consistente se refiere al cáncer colorectal en la que ha conseguido alcanzar la primera línea de tratamiento asociado a la quimioterapia estándar adyuvante. Otros tumores que se han beneficiado de su acción son los cánceres de mama, pulmón y riñón.

Cualquier indicación de un fármaco o familia de fármacos que se introducen en el tratamiento oncológico debe tener en cuenta los dos platos de la balanza: el beneficio y la toxicidad inducida. La introducción de medicamentos contra nuevas dianas ha aportado un tipo de toxicidad diferente a los que estábamos acostumbrados con la quimioterapia convencional. Los anticuerpos monoclonales globalmente parecen una familia de compuestos con toxicidad relativamente manejable: fenómenos de idiosincrasia y alergia con el retuximab, cardiotoxicidad con el trastuzumab y exantema más o menos severo con el cetuximab. El caso del bevacizumab parece algo distinto, probablemente porque interfiere con mecanismos muy básicos de la naturaleza humana como los responsables de restañar heridas, ayudar a proliferar el endometrio o regular la presión sanguínea. Se explica así las perforaciones intestinales inducidas cuando se indica este monoclonal demasiado cercano a una intervención quirúrgica o la hipertensión que acostumbra a acompañar a su administración.

### El complejo mundo de los fármacos de diseño

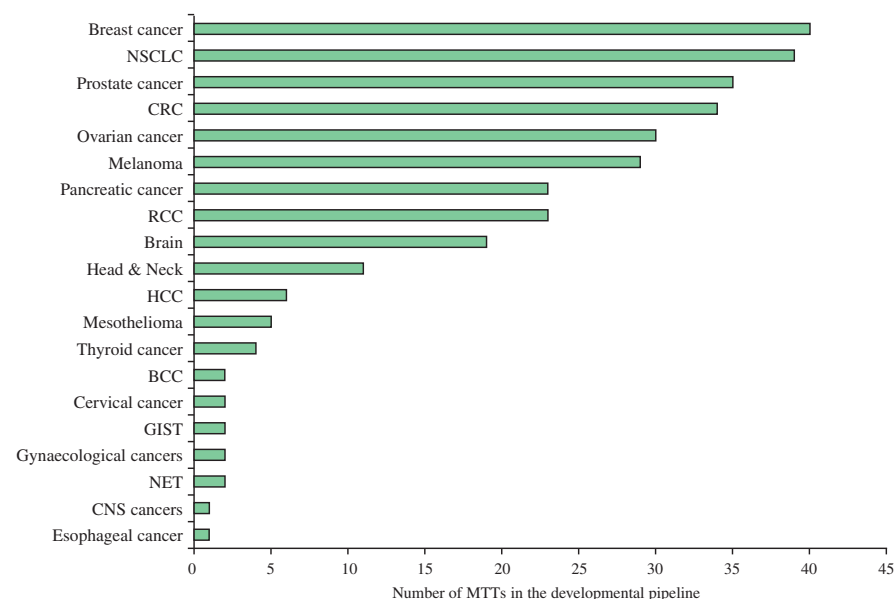
En el informe Datamonitor de octubre 2006, este organismo detectó 274 compuestos dirigidos contra 198 dianas biomoleculares. Nos encontramos ante un mercado de expectativas inusitado, cuyo crecimiento se espera triplicar en los próximos 10 años, pa-

sando de 7,5 billones de dólares en el año 2005 a 25,2 billones de dólares en el 2015 con los medicamentos licenciados hasta ahora. A estos habría que añadir 3,8 billones de dólares producidos por tres nuevos fármacos a punto de ser registrados, lo que lleva a un global de cerca de 30 billones de dólares.

Los anticuerpos monoclonales incluidos en la clasificación ATC como L1X3 aportan el 75% del mercado actual y constituirán el 50% de ventas dentro de diez años. Este mercado ha estimulado un continuo devenir de nuevas y pequeñas empresas biotecnológicas en la búsqueda de un producto estrella que les permita su venta a una de las grandes compañías farmacéuticas que existen hoy en día. El ejemplo de los productos Genentech/Roche (Rituxan®, Herceptin® y Avastin®) ha conducido a la aparición de 153 compañías biotecnológicas que aseguran un futuro inmediato apasionante. Las figuras 1 y 2 muestran el desarrollo por familias de las 274 moléculas que existe en el pipeline actual y su distribución respecto a los tumores contra los que están ensayándose.

	Pre-registration	Phase III	Phase II	Phase I	<b>Total</b>
Angiogenesis inhibitors	0	4	14	26	<b>44</b>
Single-target signal transduction inhibitor	1	6	9	16	<b>32</b>
Multi-targeted inhibitors	1	5	21	20	<b>47</b>
Cell cycle and apoptosis targeted agents	1	4	34	39	<b>78</b>
Epigenetic modulator	1	0	9	6	<b>16</b>
Immunomodulatory/ Immunoconjugated therapeutics	0	2	35	20	<b>57</b>
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>21</b>	<b>122</b>	<b>127</b>	<b>274</b>

**Figura 1. Presente y Futuro de los MTT: 274 moléculas contra dianas específicas según su clase y fase de ensayo**



**Figura 2. Distribución del pipeline actual respecto a los tumores en los que se están ensayando**

Existe un enorme esfuerzo detrás de la incorporación de cada fármaco nuevo en medicina. De cada 5.000 nuevas moléculas de origen natural o creadas bio-tecnológicamente, sólo unas 250 acceden a pruebas toxicológicas en animales, 5 consiguen traspasar la experimentación clínica en humanos, y sólo una obtiene la aprobación definitiva para ser utilizada en indicaciones de rutina por las autoridades reguladoras. Estas cifras permiten imaginarnos la larga carrera de obstáculos que una sustancia nueva tiene que superar antes de su comercialización definitiva, lo que no se produce, en general, antes de los 12-15 años desde su primer descubrimiento. El tiempo invertido y los altos costos de investigación son los principales argumentos de la industria farmacéutica para justificar los altos precios de los nuevos productos antitumorales. La inversión media para poner en el mercado un producto oncológico es superior a los 1000 millones de dólares.

### Reflexiones finales de prudencia

Un gran filósofo francés acuñó: "Del grado de expectativa inicial depende el grado de frustración posterior". La tabla 1 resume algunas de las esperanzas y posibles frustraciones ligadas a este apartado del tratamiento moderno de las enfermedades neoplásicas. En un mundo donde el neocapitalismo domina y el I+D está más ligado a los movimientos de bolsa que a la Academia, la farmacología antineoplásica se ha desplazado peligrosamente hacia los fármacos de diseño, productos anti-nuevas dianas o medicina selectiva como se llama a esta pléyada de compuestos inteligentes.

Las esperanzas...	Las frustraciones...
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gran respuesta en tumores con dianas esenciales: LMC, GIST.</li> <li>• Incrementan las respuestas de la Quimioterapia sola.</li> <li>• Gran número de MTT en ensayo clínico.</li> <li>• Cronifican algunas situaciones tumorales.</li> <li>• Deberán combinarse entre si.</li> <li>• Utilizan dianas más o menos específicas diferentes a la quimioterapia convencional.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dianas esenciales específicas muy escasas.</li> <li>• Solos inducen respuestas escasas y de corta duración.</li> <li>• Necesidad de millones de pacientes para detectar su eficacia.</li> <li>• Desarrollan resistencias como la quimioterapia.</li> <li>• Actúan sobre mecanismos básicos de la vida: Toxicidades inesperadas.</li> <li>• Su costo es muy alto.</li> <li>• No se han registrado todavía curaciones a largo plazo.</li> </ul>

**Tabla 1. Presente y futuro de los MTT**

Incomprensiblemente, la quimioterapia convencional pasa horas bajas dada su acción indiscriminada (bomba indiscriminada) frente a las bombas inteligentes selectivas, pero también es cierto que existen miles sino centenares de miles de pacientes, incluso con cáncer avanzado que deben su curación a la quimioterapia, como aquellos con tumores germinales, diversos tipos de linfomas, cáncer de ovario o mama, entre otros. Una asignatura pendiente, que espero que esté cerca de su aprobación definitiva, es la consecución de curaciones definitivas con la administración de los fármacos biotecnológicos, aunque un desarrollo más armónico entre quimioterápicos y nuevas dianas sería más racional, y probablemente más provechoso. ♦

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
- 2.- Hiddemann W, KnebaM, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomised study of German Low-Grade Lymphoma study Group. *Blood* 2005;106:3725-32.
- 3.- Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:8447-52.
- 4.- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davison NE, et al. trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER 2 positive breast cancer. *N Engl J med* 2005. Oct 20; 353 (16): 1673-84.
- 5.- Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2005 oct 20;353 (16): 1734-6.
- 6.- Wilson Ec. Trastuzumab for early breast cancer raises important issues. *BMJ* 2005 oct 29;31 (7523): 1023.
- 7.- Vogel CL, tan Chiu E. Trastuzumab plus chemotherapy; convincing survival benefit or not? *Clin Oncol* 2005 Jul 1; 23 (19): 4247-50.
- 8.- Hellman S. Promise, promise, paradigm and prophesy. *Nat Clin Pract Oncol* 2005 Jul;2 (7) 325.
- 9.- Daniel J, Hicklin, Lee M. Ellis. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005;23:1011-27.
- 10.- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-42.
- 11.- Kabbinavar F, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: The addition of bevacizumab to Fluorouracil/Leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3706-12.
- 12.- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
- 13.- Booner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22:5507.
- 14.- Albanell J. Nuevas perspectivas terapéuticas. En: *Medicina Interna (Farreras-Rozman, Sección Oncología)*. XV edición. Pàg. 1160-2; 2004.
- 15.- Germa Lluch, JR. Aspectos generales y evaluación de la eficacia de los nuevos fármacos. *Revisión en cáncer* 16 (suppe.1) pp1, 2002.



Albert J. Jovell



## Biosimilares: la visión de un paciente experto

### Diferencias entre paciente y ciudadano sano

A pesar de ser un tema sobre el que no se ha escrito mucho, existen diferencias sustanciales entre la condición de ciudadano afectado por una enfermedad, al que nos referiremos con el término de paciente, y la de ciudadano que no está afectado por una enfermedad, al que nos referiremos con el concepto de sano, sin que ello suponga su exclusión como potencial usuario de los servicios de salud. Esta matización entre el hecho de padecer una enfermedad -realidad- y el poder padecerla -potencialidad- delimita las preferencias que tienen las personas a la hora de desear un tratamiento adecuado para una enfermedad.

De hecho, el verbo enfermar es un verbo que se conjuga sólo en primera persona del singular y del plural en todos sus tiempos verbales. La conjugación plural incluye la concepción familiar de la enfermedad, ya que no sólo es el paciente el que sufre las consecuencias de la misma, sino también el entorno familiar. Tener o no tener una enfermedad marca una gran diferencia en las actitudes y percepciones humanas. Así, la noción de paciente también podría incluir a aquellos que se sienten afectados por la enfermedad sin padecerla en primera persona, como serían los familiares directos, los cuidadores o los voluntarios.

La diferencia entre sujeto paciente y sujeto sano determina distintas preferencias cuando se tiene que escoger un criterio de prioridad en la decisión de prescribir una terapia. Así, mientras que las personas sanas suelen adoptar una actitud conservadora hacia los riesgos potenciales de la terapia, que les llevará a decantarse preferentemente por el criterio de seguridad frente al de eficacia, los pacientes optarán por este último, dado que la enfermedad ya afecta a su seguridad vital.

Para los pacientes, el hecho de sufrir ya los efectos indeseables y primarios de la enfermedad les lleva a tomar una posición más proclive a aceptar innovaciones terapéuticas que los ciudadanos sanos. Estas innovaciones pueden aportar un potencial incremento de la eficacia marginal, sobre los potenciales efectos secundarios de naturaleza indeterminada.

Esta actitud diferenciada permite entender por qué los pacientes, y las asociaciones que los representan, son más proclives a la innovación terapéutica y, por tanto, a la aceleración del proceso regulador que autoriza la aprobación o uso comercial de dichas innovaciones. En contraposición, suelen ser más escépticas frente a la comercialización de moléculas que no aportan un valor terapéutico mayor en el tratamiento de su enfermedad. De hecho, es posible que tengan una medida diferente del valor terapéutico. Por esta razón, los pacientes no se sienten adecuadamente representados por las organizaciones de consumidores y usuarios, que establecen la seguridad de una innovación como un criterio prioritario para decidir su comercialización, frente a la potencial ventaja competitiva, medida en términos de eficacia, que prefieren los pacientes. En este sentido, se tendría que reflexionar sobre el hecho de que las asociaciones de pacientes representan

teóricamente a los ciudadanos sanos, aparte de a los enfermos, ya que algunos de ellos se convertirán en pacientes a lo largo de su vida. En la biografía vital de un enfermo siempre hay un antes y un después de la enfermedad. De esta forma, resulta más probable pasar de la condición de sujeto sano a paciente que realizar el proceso inverso.

### La percepción de la biotecnología

El concepto de biotecnología, en ausencia de estudios específicos, se percibe de forma distorsionada por parte de la población. Así, este término tiene una importante connotación mediática y se asocia muchas veces a productos alimenticios, e incluso a aquellos de naturaleza transgénica. Es, en este sentido, un concepto confuso ya que, por un lado, no distingue los medicamentos biotecnológicos de los preparados nutricionales ni de los alimentos denominados transgénicos. Por otro lado, no se les identifica con medicamentos que tienen un efecto farmacológico beneficioso sobre distintos procesos fisiopatológicos. De esta forma, la relación entre biotecnología y salud ubica en la percepción de la población a los medicamentos biotecnológicos como unos fármacos más, sin tampoco diferenciarlos de los convencionales.

Una encuesta específica realizada por el Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS) en el año 1997 ha permitido conocer la percepción de la población general sobre estos medicamentos. Los resultados de la misma indicaron la existencia de dos tendencias complementarias que podrían representar valoraciones de esperanza y cautela. Así, los productos biotecnológicos se contemplan con esperanza, valorándose como un producto beneficioso del progreso científico con capacidad para mejorar el pronóstico vital de los enfermos. Sin embargo, se urge a las administraciones a que sometan a estos productos a una regulación específica, con el propósito de garantizar su seguridad y evitar utilizaciones inadecuadas.

Esta combinación de esperanza y cautela ante la incertidumbre, avalaría la necesidad de promover actividades de alfabetización biotecnológica de los pacientes y de aquellos colectivos más sensibles a este tipo de intervención educativa, como son los estudiantes. Esta necesidad de acercar la innovación biotecnológica a la población es lo que pretende promover el aula AMGEN de Biotecnología de la Universidad de los Pacientes [www.universidadpacientes.org](http://www.universidadpacientes.org).

### ¿Cuál es la percepción sobre los biosimilares?

La introducción de los biosimilares podría reproducir una situación semejante a la que está pasando actualmente con los genéricos. En este sentido, habría que considerar que los genéricos pueden representar una pérdida de coste-oportunidad en el desarrollo de innovaciones. El hecho de que muchas compañías comercialicen un mismo medicamento podría sustraer recursos potenciales que podrían ser dedicados a investigación innovadora. Además, cuesta entender cómo, en una sociedad donde impera un discurso político que promueve la innovación, se puede a la vez defender la utilidad de medicamentos con más de diez años de antigüedad. Es por ello comprensible que el grado de penetración de los genéricos sea escaso en nuestro país, ya que no fomenta la innovación y encaja mal con el compromiso con el progreso propio de la profesión médica. En el caso de los biosimilares, este sistema puede llegar a ser aún más ineficiente, dadas las particularidades de los productos biotecnológicos.

En términos generales, no existe entre la población una percepción sobre la posible problemática asociada con los productos biosimilares ni tampoco entre los profesionales sanitarios. Por ello, sería conveniente aumentar la concienciación entre este último colectivo sobre cuáles deben ser los criterios apropiados para la regulación y utilización en uso humano de los biosimilares.

Respecto al paciente experto, los biosimilares plantean una serie de cuestiones. La primera se refiere al valor terapéutico asociado a su adopción para fines terapéuticos. Es difícil justificar la introducción de un biosimilar si no aporta un incremento marginal en la eficacia terapéutica con respecto al estándar al que quiere imitar. Estos medicamentos requieren, al menos, la realización de un ensayo controlado y aleatorizado con suficiente poder estadístico para demostrar, como mínimo, que su eficacia es igual al producto biotecnológico estándar u original.

Una segunda cuestión, y segundo criterio en orden prioritario, es el tema de seguridad. El producto biosimilar debe demostrar que es tan o más seguro que el original. Dado que el carácter biológico del producto implica un riesgo de inmunoseguridad y una mayor incertidumbre en su potencial perfil de efectos secundarios, la aprobación de un biosimilar debe cumplir dos criterios básicos: una aceptable relación riesgo-beneficio en comparación con el original, y la comercialización por empresas que garanticen las oportunas actividades de farmacovigilancia y reparación legal ulterior de daños potenciales. En este punto, se plantea el dilema de cómo justificar ante el paciente, que, en el mejor de los casos, les vamos a dar un producto con igual eficacia y del que desconocemos los efectos adversos a largo plazo. En una sociedad democrática, se debería permitir al paciente participar en el proceso de decisiones que determina las políticas terapéuticas ajenas a la decisión de un profesional de la medicina legitimado por una formación especializada y que goza de la confianza del paciente. Quizás, muchos enfermos estarían dispuestos a pagar la diferencia de precio entre innovación-biosimilar, lo que no es un argumento baladí si se tiene en cuenta que la salud de uno pertenece a la persona y no a los demás.

La tercera cuestión atañe al tercer criterio de prioridad o eficiencia. Si el objetivo de introducir los biosimilares es crear un mercado en condiciones de competencia perfecta para el tratamiento de patologías específicas, debería valorarse el coste asociado a la pérdida de oportunidades de innovación y, por tanto, del potencial beneficio social terapéutico no conseguido al dedicar el esfuerzo productivo y el conocimiento a duplicar terapias ya existentes. Todo ello, debería considerar el coste asociado a la introducción de una industria paralela productora de productos biosimilares.

Dado el elevado coste de I+D asociado al desarrollo de los productos biosimilares y la necesidad de cumplir los criterios de eficacia terapéutica y de relación riesgo-beneficio aceptable, la introducción de los mismos puede promover un mercado oligopolístico más que uno basado en la competencia perfecta. Este oligopolio puede desincentivar la innovación en torno a nuevas moléculas y promover un mayor desarrollo de productos biosimilares, en los que el coste y riesgo del proceso es menor.

Finalmente, existe un problema respecto al precio del producto biotecnológico. Esta cuestión quizás podría tener una mejor solución si las compañías que producen medi-

camentos biotecnológicos y los gobiernos compradores de servicios sanitarios pactarán periodos de amortización y riesgos compartidos de los procesos de investigación y desarrollo. Estos podrían incluir un descenso progresivo del precio y una valoración más precisa del coste de I+D incluido en el precio final del producto. De esta forma, las nuevas inversiones podrían ir dirigidas hacia la verdadera innovación.

### Qué quieren los pacientes

El Foro Español de Pacientes, asociación de federaciones y asociaciones de pacientes y voluntarios que representa 637 asociaciones y 267.528 miembros, estableció en el año 2006 una "Agenda Política" de la cual se pueden derivar las siguientes demandas relacionadas con la probable introducción de productos biotecnológicos:

- 1.- Un incentivo a la innovación que implique una aceleración en el proceso de aprobación de nuevas técnicas diagnósticas y tratamientos que mejoren la vida de los pacientes y sus familiares.
- 2.- Una definición social del concepto de valor terapéutico que adopte la perspectiva del paciente afectado.
- 3.- Una mayor transparencia del proceso de regulación que incluya la participación de los representantes de los pacientes.
- 4.- La realización de estudios clínicos de fases I, II y III en España.
- 5.- Una valoración de la equidad en el acceso a tratamientos y en los resultados clínicos obtenidos.

Emili Esteve



## Biotecnología: la vanguardia de la innovación farmacéutica

La industria farmacéutica lidera el proceso de investigación de nuevos medicamentos. La práctica totalidad de los fármacos que se comercializan por primera vez en el mundo proceden de la investigación y desarrollo que realizan las compañías farmacéuticas. A ellas les corresponde desde hace décadas el rol, el reto y los riesgos de proporcionar herramientas para la mejora de la salud de las personas. Los medicamentos biotecnológicos se estima que representan entre un 10 y un 15% del mercado farmacéutico actual, con perspectivas claramente en alza ya que uno de cada cinco nuevos medicamentos es de origen biotecnológico<sup>(1)</sup>.

El futuro en terapéutica parece decantarse cada vez más hacia la innovación biotecnológica, en mi opinión, por dos razones fundamentales:

1.- El importante deterioro comercial de los medicamentos innovadores convencionales tras el agotamiento de su protección industrial (patentes) y registral (protección de datos del dossier de registro). Estos fármacos son rápidamente expulsados del mercado por los medicamentos genéricos, lo que desincentiva una mayor investigación y favorece el abandono de líneas de I+D, debido al escaso interés de los laboratorios farmacéuticos en competir en áreas terapéuticas "quemadas" por sus bajos precios.

2.- La segunda razón es, a diferencia de la anterior, positiva y optimista. La industria que investiga no desaprovecha ninguna vía que lleve al avance terapéutico, al descubrimiento de nuevos medicamentos y, como señala el título esta exposición, a la *vanguardia de la innovación farmacéutica*. Es el fundamento de la existencia de la industria innovadora que repercute en beneficio de la sociedad en general (por el progreso que aporta), de los pacientes en particular (por los tratamientos) y de la viabilidad empresarial de los propios laboratorios (por los retornos a la I+D).

La investigación en biotecnología se encuentra, no obstante, en la cima de las dificultades del descubrimiento de nuevos medicamentos, pues a las conocidas valoraciones de tiempo (10-12 años) y dinero (800 millones de €), en el caso de los medicamentos biotecnológicos debe añadirse la complejidad del escalado y fabricación de este tipo de medicamentos<sup>(2)</sup>.

Los tres actores que a mi entender juegan un papel esencial en este sector son:

- las industrias biotecnológicas,
- los medicamentos que éstas comercializan y,
- el entorno en el que han de desenvolverse industrias y productos.

### Las industrias biotecnológicas

La biotecnología tiene, por sí misma, una importancia capital. Por esta razón, la mayor parte de las compañías farmacéuticas que se interesan en la investigación y desarrollo

de nuevos medicamentos han constituido divisiones biotecnológicas o han adquirido empresas ya especializadas en este campo como punto inicial de su futura andadura.

Las numerosas partes interesadas en los medicamentos biotecnológicos y algunas de sus características diferenciales han precipitado también la creación de asociaciones para representar, difundir y defender las actividades y legítimos intereses de las industrias biotecnológicas. En este sentido, la representación europea de las industrias farmacéuticas biotecnológicas es ostentada por EBE (*European Biopharmaceutical Enterprises*), integrada por más de sesenta empresas de todos los tamaños. EBE se estableció en el año 2000 como un grupo especializado de EFPIA (Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas) con sede en Bruselas. Es una asociación abierta a todas las compañías que empleen biotecnología para descubrir, desarrollar y comercializar nuevos medicamentos.

A pesar de los esfuerzos de las compañías radicadas en la UE, la dimensión global de la industria farmacéutica hace inevitables las comparaciones. Como es conocido, Europa resulta menos atractiva que Estados Unidos tanto en lo que se refiere a la localización de las inversiones en este terreno, como respecto a las condiciones de mercado o a los incentivos para la creación de nuevas compañías biotecnológicas. En el año 2005, la industria biotecnológica americana invirtió 12.800 millones de €, lo que representa un 79% del total de las inversiones globales, con un crecimiento del 2,3 %. Las cifras de la industria biotecnológica europea son otras, con una inversión de unos 2.600 millones de €, lo que representa un 16% de las inversiones globales en I+D con un crecimiento negativo de -10.9%<sup>(3)</sup>.

Las razones de esta asimetría se han analizado, entre otros por Europabio, la asociación europea de bioindustrias que agrupa a las compañías biotecnológicas farmacéuticas, a industrias dedicadas a la producción de alimentos (biotecnología verde) o a la gestión medioambiental (biotecnología blanca). Los factores relevantes que se argumentan son la fragmentación de la UE, que se traduce en una pérdida de masa crítica tanto de los mercados de producto como en los financieros sin olvidar la existencia de distintos marcos reglamentarios. Otro capítulo importante es la denominada "*business attitude*"; una falta de decisión en las inversiones hacia proyectos de riesgo, lo que sumado al *gap* de una década que nos separa de Estados Unidos y la ausencia de formas de financiación pública, nos conducen a la necesaria reflexión y a la adopción de soluciones.

Un ejemplo de la imprescindible *reacción europea* lo encontramos en la denominada Iniciativa Medicamentos Innovadores (IMI). Una interesante y novedosa plataforma de colaboración entre el sector público y privado en la que participan organizaciones de pacientes, universidades, hospitales, autoridades y empresas o asociaciones farmacéuticas o relacionadas con la salud. El objetivo de esta iniciativa es acelerar el descubrimiento de mejores medicamentos, con menores efectos adversos. Pero, además, se enmarca entre los objetivos de competitividad de la agenda de Lisboa y materializa una acción coordinada entre el sector público y privado para aumentar la I+D biomédica europea contribuyendo a corregir así la carencia relativa de fondos en su apoyo respecto a otras regiones.

IMI requerirá una inversión de unos 460 millones de € por año durante un periodo de 7 años, compartidos entre la Comisión Europea y la EFPIA. Supondrá una inyección de más de 3.000 millones € para obtener mejores medicamentos para los pacientes y un entorno profesional más atractivo en la UE para los científicos. Además, favorecerá un hábito en el manejo de las nuevas tecnologías, lo que atraerá la inversión en I+D para Europa y la consolidación de pequeñas y medianas compañías sostenibles y competitivas, que dinamicen la economía comunitaria.

### Los medicamentos biotecnológicos

Desde hace dos décadas, la biotecnología juega un importante papel en el desarrollo de nuevos productos en diversas áreas como los medicamentos, la agricultura, la producción de alimentos, la obtención de energía o la protección del medio ambiente. La percepción de la sociedad respecto a la biotecnología difiere según el campo. Las aplicaciones médicas obtienen el mayor soporte, posiblemente por la percepción que existe del camino que sigue cuando el tradicional se ha agotado.

Los grandes pilares de la biotecnología en materia de nuevos medicamentos son:

- El desarrollo de medicamentos que de otra forma no hubieran podido obtenerse.
- Nuevos métodos más eficientes para la producción a gran escala de sustancias que anteriormente se hallaban restringidas por su origen u obtención.
- Nuevos ensayos diagnósticos altamente sensibles y específicos.
- Desarrollo de vacunas más seguras.
- Instrumento imprescindible para un conocimiento nuevo y fundamental sobre los procesos normales y patológicos de los seres vivos.

Los medicamentos de origen biológico que en estos momentos se comercializan están destinados a múltiples tratamientos y se basan en la administración de proteínas. La síntesis y purificación de estas proteínas humanas recombinantes, procedentes de genes clonados, constituye una de las más importantes aplicaciones médicas de la manipulación genética.

Estos medicamentos, empleados en el tratamiento de patologías tan diversas como la diabetes, la anemia asociada a fallo renal crónico, la esclerosis múltiple o la hemofilia, entre otras muchas, procedían anteriormente de tejidos de origen animal o humano, o de fluidos orgánicos con las consiguientes limitaciones de suministro por razón de su origen natural. Además de una producción a gran escala, se han mejorado otros aspectos como la supresión de eventuales efectos adversos derivados de transmisión de enfermedades procedentes de los donantes, como hepatitis, HIV y Creutzfeld-Jakob.

Las técnicas recombinantes están resultando la vía más atractiva y útil para el desarrollo y producción de vacunas. En la fabricación tradicional de éstas, se estimulaba la inmunidad del sujeto empleando vacunas vivas o virus atenuados del organismo causante de la infección. Las limitaciones de la producción en masa, tiempo y algunos elementos de seguridad han derivado a una alternativa de ingeniería genética. La primera vacuna de origen recombinante introducida fue frente a la hepatitis B. Otra, ha sido la vacuna frente al virus del papiloma humano. Por otro lado, se están estudiando distintos patógenos

como el HIV, o la conocida *Helicobacter pylori* para obtener "vacunas terapéuticas" no sólo para la prevención sino también para su tratamiento.

El futuro de los medicamentos y las vacunas obtenidas por procedimientos biotecnológicos añadirá más pacientes a los que actualmente están siendo tratados con estos medicamentos. Un informe que periódicamente encarga la patronal americana de los laboratorios farmacéuticos innovadores (*PhRMA*) correspondiente a 2006<sup>(4)</sup> relaciona 418 medicamentos biotecnológicos en desarrollo para el tratamiento de más de un centenar de enfermedades. El principal foco de atención con 210 medicamentos biotecnológicos se dirige al tratamiento del cáncer, 50 para enfermedades infecciosas, 44 para enfermedades autoinmunes y 22 para HIV/SIDA, que pueden añadirse a la lista de 125 medicamentos biotecnológicos ya disponibles para los pacientes.

Otra gran área de esperanza en el campo del descubrimiento en medicamentos biotecnológicos es el desarrollo paralelo de herramientas informáticas y de ingeniería de diseño que permiten desarrollar medicamentos inconcebibles hace unos años, especialmente en el ámbito de los medicamentos huérfanos.

Por otro lado, el empleo de animales transgénicos abre nuevas expectativas en la producción de proteínas humanas para uso terapéutico. Un ejemplo es la alfa-1-antitripsina, producida en la leche de cabras transgénicas que está siendo estudiada en ensayos clínicos para el tratamiento de la fibrosis quística y el enfisema.

Nuevos medicamentos aparecerán, asimismo, con el desarrollo de la genómica o la proteómica. Si la terapia actual se basa en menos de 500 dianas terapéuticas, el estudio de la estructura y función de los genes puede producir varios miles de nuevas dianas tanto para el tratamiento de enfermedades raras como para problemas de salud comunes.

Tenemos un gran potencial que debe traducirse en nuevas terapias, vacunas y mejores pruebas diagnósticas. Este es, sin duda, el gran reto para la industria que conducirá al mejor uso de los medicamentos, especialmente con el desarrollo de la farmacogenética, que permitirá entender la correlación entre un individuo (su genotipo) y la respuesta al medicamento. Por tanto, los tratamientos serán mucho más selectivos, lo que incrementará la eficacia y reducirá las reacciones adversas optimizando los recursos sanitarios.

### El entorno para medicamentos e industrias biotecnológicas

La biotecnología es el futuro y existen múltiples iniciativas y soluciones para impulsar la proliferación de empresas y el descubrimiento en esta materia.

Pero hay que considerar que a la dificultad intrínseca de todo desarrollo científico, se añaden además varios elementos:

- Los aspectos éticos, morales y sociales de la información. Nos hallamos ante una tecnología que ofrece un profuso conocimiento de un individuo concreto. La información generada por los estudios genéticos, útil para el diagnóstico y tratamiento

de enfermedades, puede ser utilizada fuera del contexto de las necesidades del paciente. Es más, puede enfrentar los derechos individuales frente a los colectivos y dar lugar a un debate sobre una regulación, a veces difícil, en ocasiones tardío, y raramente homogéneo cuando es incipiente.

- El apoyo a las empresas. En el sector farmacéutico se produce una continua división entre la administración que impulsa la I+D y la administración que condiciona los beneficios de las compañías innovadoras con precios discretos y el fomento de prácticas que favorecen la dispensación de genéricos, incluidos los biotecnológicos, conocidos como biosimilares. Estas dos variantes actúan en muchas ocasiones de forma independiente, cuando el regulador es común. Por un lado, deseamos tener un sector dinámico, emprendedor, que fije los científicos en nuestro territorio y que adopte iniciativas y, por otra, queremos mantenernos distantes, pensando que la industria investigará sola y obtendrá escasos beneficios por ello. Afortunadamente, la Comisión Europea ha reaccionado y la plataforma IMI es una muestra clara de que sólo romperemos el “que inventen ellos” si existe una perfecta colaboración de todos los agentes.
- El costo de las expectativas. La sociedad continuamente requiere novedades. Estas son cada vez más costosas, con el añadido de las cautelas recientes en materia de seguridad y el condicionante de estar destinadas a grupos cada vez más reducidos de población. Los costos de I+D aumentan, pero el mercado no. Tal como concluye un documento reciente de la EFPIA<sup>(5)</sup> (*Medicines for Mankind. Biotechnology Promise to Human Healthcare*): “Es una difícil situación en un mundo donde los servicios sanitarios tienen recursos finitos pero que deben hacer frente a una demanda potencialmente infinita. No es un tema popular para políticos, médicos o pacientes, ni tampoco para la industria farmacéutica, pero es obligado abordarlo”.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- European Biopharmaceutical Enterprises (EBE). The voice of Biopharmaceuticals in Europe. (<http://www.ebe-biopharma.org/>).
- 3.- SRA The Innovative Medicines Initiative (IMI). Strategic Research Agenda *Creating Biomedical R&D Leadership for Europe to Benefit Patients and Society* pág. 16 ([http://www.efpia.org/4\\_pos/SRA.pdf](http://www.efpia.org/4_pos/SRA.pdf)).
- 4.- PhRMA: 418 Biotechnology Medicines in Testing Promise to Bolster the Arsenal Against Disease ([http://www.phrma.org/new\\_medicines\\_in\\_development\\_for\\_biotechnology](http://www.phrma.org/new_medicines_in_development_for_biotechnology)).
- 5.- Medicines for Mankind. Biotechnology promise to human Healthcare. ([http://www.ebebiopharma.org/index.php?option=com\\_publications&task=section&Itemid=115&lang=en](http://www.ebebiopharma.org/index.php?option=com_publications&task=section&Itemid=115&lang=en)).

Gonzalo Trincado



## Implicaciones de las CC.AA. en la investigación biotecnológica y la promoción de la innovación terapéutica. Experiencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco

### Introducción

La innovación constituye un factor principal de competitividad y desarrollo y se concentra en áreas donde se proporcionan ventajas competitivas frente a otro tipo de actividades empresariales. Sobre esta premisa se basa el desarrollo de la industria biofarmacéutica innovadora.

Con objeto de ofertar a esta industria un entorno "amigable", la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) ha desarrollado una estrategia en biociencias que ha sido bautizada como BIOBASK 2010. Esta aúna la estrategia empresarial en biociencias con la estrategia de innovación en la investigación sanitaria con el objetivo de crear un nuevo sector industrial.

La investigación biomédica puede considerarse de interés cuando, por un lado, supone una alternativa generadora de valor tanto en los productos como en los procesos y, por otro lado, cuando los productos son adoptados por el sistema sanitario público, permitiendo el acceso de los ciudadanos a las innovaciones.

En la CAPV el acceso de los ciudadanos a las innovaciones terapéuticas está garantizado tanto a nivel hospitalario como a nivel extrahospitalario a través de receta médica, tal y como lo demuestran las siguientes cifras recogidas en la Figura 1:

	Unidades	Gasto €
Nivel hospitalario	176.725	48.336.757
Nivel extrahospitalario	16.120	3.766.334
TOTAL	192.845	52.103.091

**Figura 1: Medicamentos de origen biotecnológico 2005.**

**Fuente: elaboración propia.**

Estos datos reflejan la especificidad de estos medicamentos, al ser mucho mayor su utilización en el medio especializado (hospital) que en el generalista (primaria, consultas externas).

Las ventas de especialidades farmacéuticas en la CAPV aumentaron un 9% en 2005 alcanzando la cifra de 615 millones de euros, de los cuales 482 millones (78,35%)

se realizaron a través de oficinas de farmacia y 133 millones (21,65%) en hospitales. Los crecimientos registrados respecto al año anterior fueron del 7,8% en el canal de oficinas de farmacia y del 13,6% en el canal hospitalario. En cuanto al mercado farmacéutico a través de oficinas de farmacia, el 96% corresponde a los productos de prescripción cuyo incremento sobre el año anterior fue del 7,8%.

Por grupos terapéuticos, se registró una alta concentración de las ventas, tanto en unidades como en valores, en cuatro (Digestivo, Cardiovascular, Sistema Nervioso y Respiratorio) de los catorce grupos terapéuticos. Estos cuatro representan el 57% en valores y el 61% en unidades en el CAPV, un hecho que también sucede en el resto del estado español.

España continúa siendo uno de los países con los precios de los medicamentos más bajos de Europa, no obstante es evidente el progresivo acercamiento a los niveles europeos. Del mismo modo que sucede en el estado español, en Europa se distinguen dos segmentos de productos con características y desarrollos muy diferentes. Por un lado, están los medicamentos innovadores que se encuentran protegidos por una patente y, aunque el rango de diferencias de precio se va estrechando gradualmente entre los países miembros de la Unión Europea, el precio de estos productos en España sigue siendo uno de los más bajos. Y por otro lado, existe un creciente mercado de genéricos cuyo desarrollo es objetivo prioritario para la mayor parte de los gobiernos europeos. En esta línea está trabajando el estado español y, aunque la cuota de mercado de las EFGs es todavía modesta (14.10% del mercado en unidades, 12% en la CAPV), está creciendo a un ritmo muy fuerte. De los 1.254 nuevos medicamentos en España en el 2005, el 49% fueron EFGs.

La innovación debe considerarse como un proceso continuo y con un carácter multidimensional, cuanto mayor sea la mejora en más dimensiones, mayor será el grado de innovación.

La innovación tiene lugar en todos los ámbitos de la actividad económica. En los mercados de consumo efectivos son los consumidores finales de productos y servicios los que deciden si es o no innovador. La novedad por sí sola no implica innovación. Tiene que combinarse con la disposición de los consumidores a pagar por ella, por lo que, en condiciones normales de mercado, es el consumidor el árbitro final del valor de ese producto y de su grado de innovación. El es el usuario final y el pagador.

En el mercado farmacéutico, el usuario final (el paciente) no suele ser el que paga, puesto que, por lo general, hay un tercer actor responsable de ese pago y que actúa en nombre de los consumidores. Este tercero debiera tener en cuenta los deseos y la disposición a pagar de los pacientes cuando decide qué medicamentos debe reembolsar.

Una política que está ganando terreno entre las autoridades sanitarias europeas es la financiación selectiva de medicamentos. Con ese tipo de política, la obtención de la condición de fármaco reembolsable, es decir, su inclusión en un formulario o lista positiva, dependerá del grado de "innovación" del medicamento. Por tanto, un factor funda-

mental en este sentido es la manera en que los pagadores y las autoridades sanitarias caracterizan la “innovación”.

En esta situación específica, el consumidor o paciente no es, en muchos casos, el principal responsable de tomar la decisión de consumir un producto —es el médico quien suele decidirlo—, ni tampoco suele pagar el medicamento o sólo abona una parte de su precio. El pagador es normalmente un tercero que actúa a través de servicios de salud financiados vía impuestos o a través de seguros sociales o privados. En consecuencia, resulta más difícil utilizar las fuerzas del mercado para determinar el grado de innovación de los nuevos medicamentos. Por lo que, el principio que siempre se cumple en una innovación es que el consumidor final, el paciente, encuentra más útil el nuevo producto que los ya existentes.

### **Biociencias**

La innovación en la industria farmacéutica es un fenómeno complejo que realiza una contribución muy importante al bienestar y al estado de salud de la sociedad e implica a diferentes agentes (industria, pacientes, médicos, académicos, gobiernos, organizaciones internacionales), y cuya influencia no se restringe al sector farmacéutico, sino que es crucial para el conjunto de la economía.

Las características que han de tenerse en cuenta al hablar de innovación en la industria farmacéutica son:

- Comodidad para los pacientes.
- Subpoblación tratada.
- Interacción con otros fármacos.
- Seguridad (Reacciones adversas, tolerabilidad).
- Tratamiento más rápido.
- Resultados de salud (Calidad y esperanza de vida).
- Tratamiento de nueva enfermedad o indicación.
- Liberación de otros recursos sanitarios.
- Mejora en la productividad.

Estos atributos pueden agruparse en tres categorías:

- Efectos beneficiosos para la salud.
- Comodidad para los pacientes (con frecuencia se vincula a mejores resultados de salud)
- Otros efectos beneficiosos para la sociedad.

La “visión” de la estrategia en biociencias de la CAPV (BIOBASK 2010) se centra en la generación de una actividad empresarial reconocible a escala internacional, generadora de empleo y riqueza y promotora de una mejor calidad de vida, siendo su “misión” la creación de un biocluster con masa crítica, con investigación de excelencia, con capacidad de explotación y comercialización e insertado en el espacio europeo.

En 2005, los resultados de esta estrategia en el entorno empresarial pueden cuantificarse con la siguiente dimensión:

- > 216 M€ en facturación.

- 1.050 empleos directos en empresas.
- > 1.500 empleos en la comunidad investigadora
- 65 empresas (bioempresas y proveedoras)
- Número indeterminado de empresas usuarias: impacto indirecto.

La importancia de las biociencias se resume en el convencimiento generalizado de que los avances futuros en este ámbito constituyen la verdadera revolución del siglo XXI en términos tecnológicos, de negocio y por su previsible impacto en la calidad de vida.

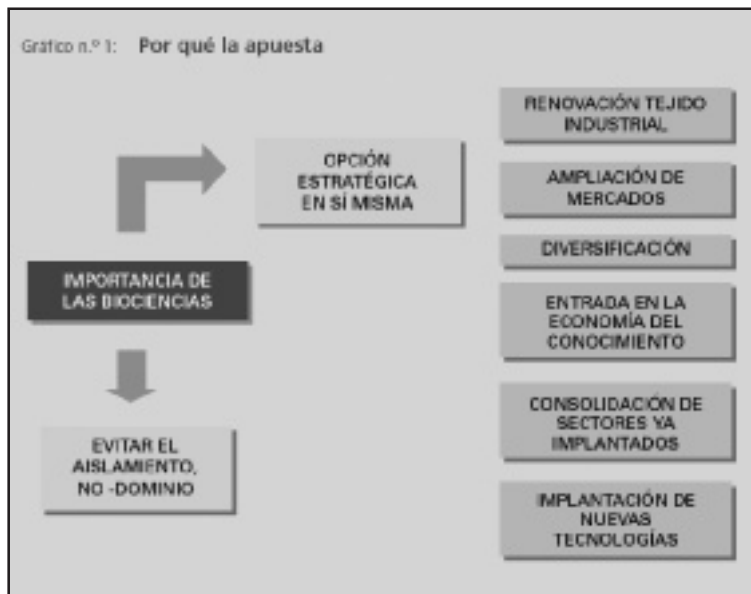
Más que ningún otro sector, la industria basada en las biociencias se caracteriza por la estrecha relación entre investigación, innovación y competitividad. Descansa en gran manera en la aparición de un nuevo tipo de empresas, cuyo objetivo es la explotación de tecnologías avanzadas relacionadas con las ciencias de la vida y con el objetivo de dar respuesta a múltiples necesidades en varios ámbitos industriales, entre los que, por ahora, destaca el farmacéutico.

Actualmente, Europa estima que la industria biotecnológica en su conjunto podría suponer el 20% del PIB europeo, el 17% del empleo y el 30% de las exportaciones en el año 2010. Una industria con un indudable impacto y, según se espera, con un creciente protagonismo como vector económico en sí mismo, creando nuevos nichos de mercado y aplicándose en otros sectores más tradicionales.

### **BIOBASK**

La apuesta por las biociencias en el País Vasco descansa en el convencimiento de su importancia como elemento estratégico clave y generador de indudables beneficios para el país. En concreto, BIOBASK surge del convencimiento de que la promoción de las biociencias en la CAPV es doblemente interesante:

- En primer lugar, como opción estratégica representa una oportunidad para renovar el tejido industrial, ampliar mercados y oportunidades de negocio para el País Vasco, y mejorar las perspectivas de cara a las nuevas variables de la economía del conocimiento (cuya principal materia prima es el capital intelectual, en principio un recurso no ligado a restricciones geográficas).
- En segundo lugar, la práctica totalidad de los países avanzados y otros en vías de desarrollo están apostando por las biociencias y el País Vasco no podía quedarse al margen si pretendemos evitar la mayor "dependencia externa" que previsiblemente supondría no estar presente de alguna manera en este ámbito.



**Gráfico 1: Por qué la apuesta. Fuente: Estrategia BIOBASK 2010**

La convergencia tecnológica ha incrementado aún más el carácter horizontal de las biociencias, cuyo mercado actual comprende múltiples sectores: medicina y farmacia, alimentación, agricultura, ganadería, acuicultura y silvicultura, química no farmacéutica, manufactura, y energía y medio ambiente.

Por su dimensión empresarial y sus implicaciones, destaca el cuidado de la salud caracterizado por un mayor riesgo pero también por más retornos financieros. De hecho, el análisis de la industria biotecnológica está fuertemente sesgado por el sector farmacéutico-sanitario, verdadero tractor de desarrollo.

La dinámica del mercado, caracterizada por movimientos en busca de masa crítica (fusiones y adquisiciones), es la que marca el sector farmacéutico y las empresas biotecnológicas que desarrollan fármacos o servicios para las farmacéuticas. Muchos de los actuales debates sobre regulación, patentabilidad y bioética giran en torno a este sector, cuyos avances no están sujetos al mismo grado de rechazo social que las aplicaciones relacionadas con la agroalimentación.

En este contexto, las principales tendencias tecnológicas para los próximos años (y/o décadas) son:

- Bioinformática: convergencia de la biología y tecnologías de la información. Es la herramienta que intenta transformar ingentes volúmenes de datos (generados por la genómica y proteómica) en información utilizable.
- Micro- y nanobiotecnología: convergencia aún emergente de la biología y las tecnologías de miniaturización, micro y nanoelectrónica, que está consiguiendo

que las dimensiones de los chips y sus componentes se acerquen a las de las moléculas biológicas.

- Genómica funcional: es la principal plataforma tecnológica hoy día relacionada con el conocimiento de lo que cada secuencia génica y sus variaciones implican.
- Proteómica: completa la información genómica mediante el estudio de las proteínas (de sus funciones e interrelaciones).
- Post-genómica: en estado muy embrionario aún. En esta categoría se incluyen un conjunto de plataformas tecnológicas:
  - La farmacogenómica
  - La farmacogenética
  - La fisiómica
  - La metabolómica y la celómica

Todo ello está orientado al cuidado de la salud (humana y animal) por ser el mayor campo de aplicación de la biotecnología y otras tecnologías complementarias, y están permitiendo, entre otros aspectos:

- proporcionar herramientas para entender los mecanismos de las enfermedades
- producir medicamentos con menos efectos secundarios
- desarrollar mejores métodos diagnósticos
- favorecer una acción más específica y eficaz que el simple tratamiento de síntomas.

Además de los sistemas sanitarios regionales o nacionales, que serán los compradores finales de las nuevas tecnologías, el principal motor actual del mercado es la industria farmacéutica, puesto que su dependencia de la biotecnología para el descubrimiento y desarrollo de productos aumenta gradualmente.

Dentro del sector farmacéutico existen dos segmentos principales: el terapéutico y el diagnóstico. El primero está asociado a un mayor riesgo pero también a mayores retornos financieros, mientras que los desarrollos diagnósticos presentan menores barreras de entrada y menor tiempo de comercialización.

Actualmente se comercializan más de 50 productos terapéuticos biotecnológicos y un número superior a 500 se encuentra en diversas fases de ensayos clínicos. La mayoría están dirigidos a tratar enfermedades para las que no existe tratamiento o éste es deficiente:

- Diversos tipos de cáncer.
- Enfermedades neurológicas (Alzheimer).
- Enfermedades cardiovasculares.
- Esclerosis múltiple.
- SIDA.

La lista de nuevos productos está encabezada por los anticuerpos monoclonales (20% de todos los biofármacos, y con expectativas de crecimiento).

En el ámbito de las biociencias, la propiedad intelectual constituye uno de los mayores activos ya que está considerada la mitad del valor de la industria, y su protección mediante patentes permite la explotación por un tiempo limitado, libre de competencia, durante el cual se obtiene el retorno necesario para continuar las actividades de I+D.

Por otro lado, la industria de las ciencias de la vida está fuertemente regulada por diversas agencias, según el sector del cual se trate. De manera similar a la protección de la propiedad intelectual, el hecho clave es la necesidad de armonizar y agilizar los procesos regulatorios y las políticas relacionadas, como las relativas a los precios de los fármacos.

### Situación de las Biociencias en Euskadi

Comparado con otros países e, internamente, con otras áreas de conocimiento y desarrollo empresarial dentro de la CAPV, las biociencias adolecen de escasa tradición. Por ello, las actividades empresariales han sido reducidas, aunque recientemente se ha iniciado un proceso de crecimiento significativo.

Dentro del área de las biociencias, las principales capacidades científico-tecnológicas existentes se localizan en la universidad, 6 centros tecnológicos y/o de investigación, y los principales centros de la red sanitaria vasca.

En la universidad pública existen alrededor de 20 grupos en 14 departamentos activos en biociencias, aunque existe un número mayor de grupos (52) considerados capacitados para desarrollar actividades en biotecnología. Por otra parte, 10 grupos están clasificados como "Grupos Consolidados", con una estructura y producción científica sostenida y reconocida en términos absolutos a escala internacional. Por áreas, son destacables las actividades en neurociencias, farmacología, inmunología, biofísica, y polímeros, así como algunas en bioquímica y genética.

En el ámbito farmacéutico, las actividades incluyen la síntesis química de nuevos compuestos, estudios farmacocinéticos y metabolismo de nuevos fármacos, microencapsulación y mecanismos de liberación controlada de medicamentos.

Según un reciente análisis DAFO sobre la situación de las biociencias en la CAPV se puede concluir que:

**FORTALEZAS:** Una comunidad emprendedora que avanza en biociencias.

**DEBILIDADES:** Un sector en ciernes sin coordinación.

**OPORTUNIDADES:** Un entorno favorable.

**AMENAZAS:** El retraso de partida y un desarrollo lento.

## BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Asociación Española de Bioindustrias. Informe Asebio 2001.
- 2.- European Commission, COM (2002). Life Sciences and biotechnology- A strategy for Europe.
- 3.- Gambardella, A, Orsenigo, L, and Pammolli, F. (2001). Industrial competitiveness in pharmaceuticals. A european perspective.
- 4.- Inasmet (1999). Estudio de Identificación de oportunidades de negocio en el sector biomédico de la CAPV.
- 5.- Socintec (2001). Informe de situación «Análisis de las biociencias desde la perspectiva internacional».
- 6.- Socintec (2001). Las biociencias en el País Vasco.
- 7.- Ohe-Farmaindustria (2005). Las múltiples facetas de la investigación en medicamentos.
- 8.- Eusko Jauriaritza-Gobierno Vasco (2003). Estrategia de desarrollo empresarial basado en las biociencias en Euskadi. Biobask 2010.



## Debate

Los medicamentos biotecnológicos han constituido un avance fundamental en el tratamiento de distintas enfermedades. En nefrología, las eritropoyetinas y en oncología los anticuerpos monoclonales han permitido no sólo prolongar la supervivencia de los pacientes sino mejorar su calidad de vida e incluso curar la enfermedad. En un futuro muy próximo se espera la aparición progresiva de nuevos medicamentos biotecnológicos, cada vez más específicos. Hoy en día, uno de cada cinco fármacos ya es de origen biotecnológico. Estos medicamentos innovadores van a coexistir en el tiempo con los primeros biosimilares. La Agencia Europea del Medicamento ha aprobado la comercialización de los dos primeros. Estos fármacos están suscitando numerosas controversias, muchas de las cuales se reflejaron en el debate. Los problemas de inmunogenicidad, la falta de datos a largo plazo sobre la eficacia de los biosimilares, los riesgos que su utilización suponga para el paciente, el hecho de que se puedan utilizar en varias indicaciones aunque sólo se haya demostrado la eficacia en una indicación concreta, el peligro de que se identifiquen con los genéricos siendo diferentes son, algunos de los aspectos controvertidos que generan los biosimilares.

### Inmunogenicidad

#### Albert Jovell

Durante este foro se ha hablado de forma amplia sobre los medicamentos biosimilares y, en este sentido, quería saber ¿si es ya un problema real o lo va a ser? Porque si ya lo es, tendremos que enfrentarnos a corto plazo con el problema de la inmunogenicidad que nos preocupa de manera especial, así como con el hecho de que para la aprobación de estos productos se precisa el estudio de cientos de pacientes. Por otro lado, nos inquieta que los laboratorios que comercializan estos fármacos tengan que realizar un plan de gestión de riesgos, por lo que esto implica de potencial alarma a los colectivos afectados.

#### Gonzalo Calvo

El problema ya existe. La Agencia Europea del Medicamento ya ha aprobado la comercialización de dos medicamentos biosimilares, en concreto dos hormonas de crecimiento. Una solicitud para un interferón ha sido rechazada. En nuestro país, todavía no están disponibles. La aprobación de estos biosimilares ha requerido la puesta en marcha de estudios rigurosos con la participación de miles de pacientes que han sido seguidos al menos durante un año. Los laboratorios han realizado un plan de gestión de riesgos que, en definitiva, es un informe periódico de seguridad donde se incluye el perfil de riesgo potencial del medicamento. Para ello, las compañías deben promover estudios específicos y cuantificar el riesgo.

#### Pedro Aljama

Cuando administramos un medicamento a un paciente siempre tenemos presente la seguridad, que puede cambiar dependiendo de la formulación, la vía de administración e inclusive con las características del paciente. Por ello, añadir a estos factores el riesgo no conocido de posibles efectos adversos a largo plazo me parece contradictorio. Considero que el sistema regulador está actuando en contra de su propia filosofía de aprobación de fármacos eficaces pero que además tienen que ser seguros.

### **Gonzalo Calvo**

En un principio, no se espera que un medicamento biosimilar sea más inmunogénico que el innovador. No obstante, las autoridades sanitarias requieren que las compañías sean responsables de esos posibles riesgos, hecho que no sucede con los genéricos.

### **José Ramón Germà**

Los medicamentos biosimilares representan un reto ya que ¿cómo puedo justificar ante mi paciente que le voy a administrar un antineoplásico que puede ser igual o parecido al que ya tengo y del que todavía no se ha demostrado su seguridad a largo plazo? ¿Cómo se lo podría plantear? Lo que realmente queremos son fármacos que incrementen su eficacia y seguridad. En este sentido ¿puede ser un medicamento biosimilar más seguro que un medicamento innovador?

### **Alfonso Domínguez-Gil**

Pero la ley lo permite, y hace referencia explícita a los programas de farmacovigilancia y gestión de riesgos.

### **Albert Jovell**

Pacientes y usuarios no entendemos como el sistema regulatorio permite medicamentos que van a actuar, en el mejor de los casos, como el que ya tenemos y con el que, por el contrario, pueden aumentar los riesgos. No podemos aceptar la utilización de estos productos basada simplemente en argumentos económicos de disminución de costes porque éstos se han de demostrar mediante estudios económicos específicos y en relación a los riesgos potenciales.

### **Gonzalo Calvo**

Con los medicamentos biosimilares, el objetivo es proporcionar productos que no van a ser menos eficaces que el original. No es descartable que puedan tener una mayor calidad a un precio más económico. Con ello, se pretende poner a disposición de los sistemas públicos de salud alternativas que abaraten el coste de los medicamentos.

### **Albert Jovell**

En mi opinión, no se puede justificar la utilización de los medicamentos biosimilares en base a una mera cuestión económica de ahorro de costes, cuando se tiene la capacidad de actuar sobre las condiciones de mercado y, de esa forma, promover innovaciones. Por otra parte, los costes siempre se han de valorar en comparación con los resultados clínicos obtenidos.

### **Emili Esteve**

Los medicamentos biosimilares tienen una entidad propia y, por ello, comparto la necesidad de establecer la trazabilidad de los mismos, que se necesiten estudios para su autorización y que se exijan planes de gestión de riesgo.

Otro aspecto que me gustaría analizar es la polémica que existe en la actualidad sobre definir a los medicamentos biosimilares con una denominación común internacional diferente a la de los productos originales. Hay un sector que defiende que si un medicamento no es exactamente igual se debería aceptar una denominación común internacional diferente para que no se atribuyan al medicamento biosimilar aspectos del medicamento original cuando se realice la farmacovigilancia.

Por otro lado, un hecho que quería dejar claro es que estos medicamentos pueden llegar a prescribirse por principio activo como sucede con los fármacos genéricos. Esto no es algo lejano. El Ministerio de Sanidad y Consumo ya incluye a los medicamentos biosimilares en una lista de principios activos ¿Hasta que punto esto no es contradictorio?

### Cuestión económica

#### Alfonso Domínguez-Gil

En mi opinión, creo que no va a ser posible, por el momento, cambiar la denominación. Tenemos el ejemplo de varios interferones distintos pero que comparten el mismo nombre. Con los medicamentos biosimilares se ha luchado en este sentido, para que tuvieran una denominación diferente, pero, por el momento no se ha logrado. Una INN es una denominación internacional dada por la OMS que establece el nombre oficial de los principios activos.

Por otro lado, quería puntualizar que todos los medicamentos biosimilares son de prescripción o dispensación hospitalaria por lo menos en nuestro país, a diferencia de lo que sucede en casi todos los países europeos. Son los hospitales los que decidirán si autorizan los medicamentos biosimilares o no. Desconozco la influencia política en las distintas autonomías, pero, en Castilla y León no creo que las autoridades nos impongan tener que adquirir medicamentos biosimilares.

En otro sentido, creo que el coste más bajo de los medicamentos biosimilares generará una disminución del precio de los originales, por lo que los argumentos económicos no justificarán la elección de un medicamento u otro. Previsiblemente, la respuesta inmediata de los laboratorios que comercializan medicamentos innovadores, como ha sucedido con los fármacos genéricos, será bajar el precio con el ahorro importante que representa para el hospital. Por ejemplo, en mi centro se gasta un millón de euros al año en eritropoyetina. Si pudiéramos reducir en un 30% ese coste, esto redundaría en la gestión del hospital. En este supuesto, la decisión de optar entre dos medicamentos, uno que está acreditado por una utilización clínica prolongada durante años con otro que tiene un precio parecido y que no ha demostrado esa eficacia, está clara. Entre el original y el genérico al mismo precio nos decantamos por el original.

Por otro lado, quería plantear que me parece injusto que a los medicamentos biosimilares con una sola indicación demostrada en ensayo clínico se amplíe su utilización a otras indicaciones en las que se utiliza el innovador. Será legal pero me parece injusto porque el innovador está abriendo caminos en cáncer, sida, traumatología y resulta que el similar con demostrar su eficacia en enfermedad renal cubre todas las indicaciones.

#### Gonzalo Calvo

Con los genéricos sucede lo mismo, aunque hay que reconocer que las compañías innovadoras frecuentemente lo consideran inaceptable.

#### Jesús Honorato

Respecto al tema de precios, creo que la diferencia entre innovadores y biosimilares será menor que en el caso de los genéricos, donde el margen se sitúa entre el 30% y 40%.

### José Ramón Germà

Retomando el tema de la eficacia quería comentar que en el caso de los medicamentos biotecnológicos terapéuticos indicados en una enfermedad específica, lo fundamental es la bioequivalencia, el tiempo y el seguimiento. En este sentido, ¿cómo podemos plantear un ensayo terapéutico de bioequivalencia entre un medicamento con una eficacia claramente demostrada y algo que no ha demostrado todavía nada?

En mi opinión, lo interesante sería que se regulará que, tras un tiempo de patente, se bajará el precio de los medicamentos. De esta forma no estaríamos poniendo en riesgo los pacientes.

### Gonzalo Calvo

Si a los diez años, una vez caducada la patente, pudiéramos exigir a una compañía que bajará el precio, quizás éstas no podrían desarrollar medicamentos innovadores, por lo que lo único que podemos hacer es decidir qué criterios podemos aplicar.

### Gonzalo Trincado

La existencia de los medicamentos biosimilares pivota en un aspecto fundamental: reducción de gastos. Las Comunidades Autónomas tenemos que pagar la factura sanitaria (en este sentido, quería puntualizar al profesor Domínguez-Gil que en el País Vasco existe una central de compras que se circunscribe a la selección y adquisición de medicamento para uso en los hospitales de la red pública). Los costes de los medicamentos se disparan y a medida que disponemos de un arsenal terapéutico más caro debemos decidir hasta dónde y para qué se financia.

Por otro lado, como sociedad civil no podemos impedir que transcurrido el periodo de patente, una compañía se embarque en la aventura de un mercado que, en mi opinión, presenta muchas incógnitas. El mercado de los medicamentos biosimilares no es tan fácil y sencillo como el de los fármacos genéricos. Además, los gobiernos necesitan que exista esa iniciativa privada para poder reducir costes. Legislativamente se podría llegar a una bajada de precios como ha sucedido con la ley de garantías. Se podrían buscar fórmulas bajo el amparo legal, pero no se puede evitar que vencida la ley de patentes haya compañías que quieran introducirse en este mercado.

Lo importante es que los organismos públicos, bien sea la EMEA como mecanismo regulador, el Ministerio de Sanidad como autoridad sanitaria o la Comunidad Autónoma regulen todos los aspectos relativos a trazabilidad, seguridad e inmunogenicidad de estos nuevos medicamentos.

### Pedro Aljama

Los laboratorios que están desarrollando fármacos biosimilares justifican su inversión si tan solo logran el 3% del mercado. Nuestro país plantea, no obstante, un problema de partida para estos laboratorios ya que, en España los biofármacos son más baratos que en ningún otro país de Europa. Ciertamente estamos utilizando aquí las eritropoyetinas a un precio casi de genéricos en Europa. Quizás no les sea rentable de entrada venderlas en España pero en Europa sí.

## Riesgos asociados

### Albert Jovell

Introducir un fármaco porque va a reducir precios supone ignorar los costes de oportunidad que se pierden en innovación. No podemos prohibir a nadie, en un sistema de economía de libre mercado la posibilidad de producir fármacos, pero si puedes crear un sistema de incentivos y puedes pactar con la industria los precios. Michael Porter, un investigador de la Universidad de Harvard, ha escrito recientemente un libro en el que explica que introducir copias de medicamentos simplemente para disminuir precios fomenta la creación de una estructura paralela de costes, que deberían tenerse en cuenta. Simplemente con que se publique una reacción secundaria a uno de esos productos biosimilares, desaparecería esta industria paralela y la posible ventaja competitiva asociada a una interpretación simplista de las leyes de mercado.

### Pedro Aljama

Estamos en el viejo continente con un sistema sanitario público universal que es muy caro. Si los políticos quieren mantener este sistema tienen que rebajar los costes. Casi uno de cada cuatro euros del presupuesto andaluz se emplea en salud. Es decir, hay que economizar. Tenemos que proteger nuestro sistema sanitario dada su eficacia y equidad. En igualdad de condiciones y de efectos terapéuticos, habrá que ir al fármaco más barato. Pero, por otro lado, tendremos que estar absolutamente seguros de que la introducción de estos medicamentos biosimilares no supone un riesgo para los pacientes.

### Emili Esteve

Coincido en que hay que buscar fármacos más baratos, pero no se puede admitir lo que está sucediendo por ejemplo en Andalucía donde se dispensa el más barato por que es el más barato. Predomina que sea el más económico frente a aspectos de continuidad de tratamiento, intercambiabilidad, etcétera. En Andalucía, la prescripción por principio activo tiene muchos detractores.

En el caso de los productos biosimilares se puede reproducir esta misma situación. Quizás si todos fueran de uso hospitalario, este posible efecto quedaría minimizado. Cada medicamento biotecnológico posee unas características de similitud frente a otros, pero cada uno tiene una identidad propia. De hecho, cuando la EMEA autoriza un medicamento biotecnológico innovador afirma que es insustituible. No obstante, me preocupa que por esta similitud se empiecen a utilizar unos u otros considerando que son iguales.

Se puede realizar una prescripción económica prescribiendo medicamentos genéricos o biosimilares. Es absolutamente cierto que contribuyen a la sostenibilidad del sistema. Ahora bien, no se puede justificar solo por lo más barato.

Estoy a favor de la utilización racional de los medicamentos, de una prescripción sabiendo lo que prescribes y lo que cuesta, pero no comparto que se decida estructuralmente que hay que ahorrar, y que para ello, se recurra a aspectos teóricos, todavía no demostrados, considerando además que detrás de toda decisión está el paciente.

### Gonzalo Calvo

Es simplista argumentar el aspecto económico como justificación para prescribir un genérico o biosimilar. Existen otros condicionantes y el coste económico no puede ser el único criterio que determine una prescripción. Los genéricos/biosimilares no son la solución a los problemas de la sostenibilidad del sistema, si no van acompañados de otras medidas correctoras.

En mi opinión, no se está perdiendo coste-oportunidad de innovación por la existencia de los fármacos genéricos. Quizás, la existencia de los mismos estimula a las compañías innovadoras a buscar nuevos medicamentos.

Por otro lado, los medicamentos biosimilares no son necesariamente intercambiables, mientras que los fármacos genéricos sí.

### Emili Esteve

Respecto a la cuestión de innovación de las compañías farmacéuticas, existe una iniciativa que ha unido a la Comisión Europea, la industria farmacéutica y a otras entidades (universidades, centros de investigación, etc) con el objetivo de encontrar nuevas dianas, desarrollar nuevos medicamentos y aportar conocimiento en esta materia.

El motor de este proyecto es la industria farmacéutica a través de la EFPIA (Federación Europea de Laboratorios Farmacéuticos), que integra a las grandes empresas farmacéuticas europeas. Esta entidad lo ha considerado como un elemento prioritario dentro de su política, lo que nos hace tener esperanzas de que esta iniciativa siga adelante. El problema puede provenir de que lo macro no tenga nada que ver con lo micro. La fragmentación de Europa es un desafío constante en este sentido.

### Gonzalo Calvo

La administración puede ser a veces ineficiente, pero no tiene la culpa de todo. Por un lado, se está rechazando el paternalismo de la administración, pero, por otro, cuando se quiere un proyecto como el *innovative medicine* se busca el patronazgo de la administración. Hay un doble lenguaje: cuando a la industria le interesa afirma que la administración es demasiado paternalista, cuando no, busca que la administración sea ciertamente paternalista. Admitiendo las deficiencias de la administración, también tendríamos que ver cuales son los problemas del otro lado.

A la industria le falta un poco de credibilidad porque no ha sabido construir un mensaje fiable. Maneja un doble lenguaje: asegura que su objetivo es la promoción de la salud pública cuando su primer fin son sus accionistas.

Nuestro sistema no es competitivo y difícilmente lo va a ser. No creo que podamos competir directamente con Estados Unidos porque la situación es diferente. El mercado farmacéutico californiano es mayor que todo el mercado europeo y contra eso no podemos luchar. Pero quizás lo que tendríamos que preguntarnos es si queremos aquel sistema sanitario. En España, con todas las deficiencias que queramos, tenemos un sistema que garantiza una cobertura al 100% la población.

En mi opinión, el mercado no será ni para los estadounidenses ni para los europeos sino para los chinos, ya que reclutar un paciente para un estudio en insuficiencia renal

en China cuesta la décima parte que en Europa. Está sucediendo lo mismo que ocurrió hace unos años con el este de Europa. La cuestión es si la población reclutada en estos países es representativa de nuestra realidad.

Respecto a los pacientes, coincido con un aspecto comentado por Albert Jovell sobre que los pacientes tienen que tener un mayor protagonismo, pero el problema es definir ¿qué pacientes son los que deben opinar? La EMEA convoca a las asociaciones de pacientes de forma periódica e inclusive cuenta con un grupo con el que habitualmente trata distintos temas, pero es difícil saber a qué pacientes se tiene que convocar en cada momento.

Por otro lado, considero que la industria de genéricos y de medicamentos biosimilares es tan ineficiente como la administración. De nada nos sirve tener 80 omeoprazoles. Pero también tendríamos que valorar qué medicamentos innovadores representan realmente una innovación. Algunos aportan mucho, pero otros no tanto ¿Hasta qué punto un medicamento es una innovación? Nadie discute sobre los fármacos que aportan mucho, ni la administración, ni la industria, ni los pacientes. En el caso de los biosimilares sabemos que no constituyen una aportación en términos de eficacia y seguridad, pero bajan los costes de los medicamentos. Se debe asegurar, eso sí, que estos medicamentos sean eficaces y razonablemente seguros y demostrarlo en los estudios.

### **Pérdida de innovación**

#### **Albert Jovell**

En mi opinión, la administración tiene una función muy clara en las sociedades modernas de producir normas y hacer que se cumplan, pero otro aspecto diferente es la política científica. En España, hay un déficit importante de política científica. Las autoridades hacen el trabajo que tiene que hacer y, además, con recursos más bien escasos. En el ranking del diario Times de octubre del año 2006, entre las 100 mejores universidades del mundo no se nombraba ninguna española ni en el campo de biociencias, medicina o ciencias sociales. Asia se encuentra a la cabeza. Esto refleja que nos enfrentamos a un problema importante. Esta falta de proyección científica también se produce en el resto de Europa.

Tendríamos que establecer una política mucho más crítica sobre en qué puntos podemos destacar en innovación, porque una cosa es que no tengamos cuota de mercado y otra que no podamos innovar, ya que disponemos de centros universitarios con capacidad para realizar innovación.

Respecto al tema de los pacientes, mi visión es más aristocrática que popular. Las agencias europeas y nacionales del medicamento deben empezar a convocar a personas capaces de ofrecer un discurso simétrico con los técnicos. En la actualidad, muchas de las personas que están participando en los comités éticos, por ejemplo en España, no son las adecuadas para hablar y opinar sobre determinados temas y se sienten en condiciones de asimetría de conocimiento con respecto a los profesionales.

#### **Gonzalo Calvo**

Los pacientes sí saben lo que quieren. Hay asociaciones de pacientes que tienen muy claro lo que quieren pero entre ellas puede haber intereses contradictorios. Todas tie-

nen establecidos sus objetivos y poseen un nivel científico, técnico e intelectual de discusión alto, pero pueden representar intereses absolutamente contrapuestos. Entonces ¿cómo saber quién representa a la mayoría de la población? Es una cuestión de percepción subjetiva.

### **Albert Jovell**

Durante el foro se ha hablado en varias ocasiones sobre el valor terapéutico del medicamento y me sorprende escuchar que un fármaco puede no tener valor. Pienso que debe ser el paciente que toma el tratamiento el que afirme hasta que punto tiene valor terapéutico. Cinco meses adicionales de vida para un enfermo con cáncer posiblemente tiene mucho más valor que si ese mismo enfermo tuviera diabetes y le garantizarán un año adicional a 20 años de vida. Las métricas, desde la perspectiva del paciente, cambian y no comprendo como se puede asignar arbitrariamente un valor a ese valor terapéutico desde un despacho.

En línea con el tema de la innovación, Michael Porter señala en un estudio publicado recientemente que si se admite la innovación lo más pronto posible, se amortiza antes y se obtiene un mayor beneficio. Así, innovación promueve innovación. Esto no sucede en nuestro país, lo que constituye, en mi opinión, un error de nuestra política científica. En economía, se afirma que la amortización de un producto esta asociado a una rápida introducción. El valor disminuye con el tiempo y lo que estás dispuesto a pagar hoy, que puedes considerar excesivo, dentro de cinco años será menor que si lo incorporas dentro de tres años.

Tenemos que promover la innovación y evitar las copias. Estas suponen derivar recursos que se podrían destinar a la innovación. Este es parte del discurso macroeconómico que se esconde tras lo que hemos hablado.

### **Gonzalo Calvo**

No creo que estemos desaprovechando un coste de oportunidad para la innovación. La innovación es extremadamente cara y dudo que las empresas de fármacos genéricos aunaran esfuerzos y los destinaran a la innovación. Tampoco podemos pretender que empresas cuya meta es hacer genéricos se unan para hacer innovación. Para la sociedad puede ser una pérdida de recursos, pero es el sistema que tenemos.

Por otro lado, la industria de genéricos no produce una disminución de la innovación. Por el contrario, estimula la nueva investigación por parte de las empresas innovadoras que necesitan tener medicamentos bajo patente. No logro entender que la industria innovadora necesite para sobrevivir proteger un medicamento durante más de diez años. Entonces, es poco innovadora.

### **Pedro Aljama**

Tampoco veo la incompatibilidad de innovación con la comercialización de fármacos genéricos o biosimilares.

Respecto a la política científica, quería puntualizar que esta depende del dinero. ¿Y quién está pagando la política de biotecnología en este país? ¿Quién apoya al Ministerio

de Sanidad en este sentido? La industria farmacéutica. Pero, además, las administraciones sanitarias, sobre todo en el viejo continente, han cedido la formación médica continuada a la industria. Todo ello conlleva un coste que debe ser tenido en cuenta o se debería inventar otras formas de financiación de la investigación farmacéutica y la formación continuada. No debemos olvidar que ambas actividades son absolutamente necesarias para el progreso científico y social.

### **Emili Esteve**

A lo que te refieres es a las aportaciones que, por ley, la industria farmacéutica está obligada a realizar al sistema nacional de salud en función del volumen de ventas de las compañías y que puede oscilar entre el dos o tres por ciento. Estas aportaciones las gestiona la propia administración y la industria no interviene en nada.

Por otro lado, respecto al problema de Europa considero que no sólo es un problema de parecernos a Estados Unidos, sino que cada año estamos perdiendo poder, por lo menos en el área de la biotecnología, con una tasa de crecimiento negativa, en concreto del -10.09. Por este motivo, se está insistiendo en el tema de los medicamentos innovadores y los políticos parecen que se han concienciado sobre la importancia de la misma.

### **Alfonso Domínguez-Gil**

La ley de patentes estimula la innovación, según han afirmado hasta premios Nobel. No podemos asociar el freno de la investigación con la aparición de fármacos genéricos o biosimilares. Algunas compañías que están investigando en medicamentos biotecnológicos quizás están más motivados por la finalización de la patente de alguno de sus medicamentos. Todavía no existe evidencia sobre la relación entre mayor penetración de genéricos en un país y menor investigación.

Por tanto, debemos apoyar a las industrias farmacéuticas y biotecnológicas porque aportan salud, pero no debemos frenar los procedimientos que establece la legislación para la aparición de fármacos genéricos o biosimilares. Podemos disponer de genéricos y desde los poderes públicos estimular la investigación. En este sentido, en una reciente reunión de ASEBIO (Asociación Española de Bioempresas) se destacó el escaso apoyo que se está dando a la biotecnología en España y en Europa, en general.

Respecto al servicio de Farmacia Hospitalaria, quería precisar que este servicio gestiona los recursos farmacéuticos disponibles intentado controlar la factura farmacéutica. La adquisición de medicamentos es bastante más complejo que comprar productos de consumo.

### **Pedro Aljama**

En Andalucía, como en otras Comunidades Autónomas la última decisión en la adquisición de un medicamento para su uso hospitalario corresponde a la Administración, quiero decir a los gestores. Se constituyen y se escuchan las Comisiones de Farmacia y Terapéutica en cada centro, pero el peso de cada estamento (médicos, farmacéuticos, directores, etc) es variable, como no podría ser de otra manera. Ciertamente existe poca uniformidad y se encuentran grandes asimetrías y diferencias entre centros y Comunidades Autónomas.

### **Alfonso Domínguez-Gil**

Mi visión es distinta. Desconozco la situación en Andalucía, pero, en mi hospital, el gerente no participa en la decisión sobre que medicamentos se deben comprar. Por

supuesto, la factura farmacéutica nos importa pero estamos especialmente interesados en los resultados. Por ello, me sorprende que en un hospital los pacientes no pueden acceder a los inhibidores de la angiogénesis por la oposición del farmacéutico.

### José Ramón Germà

Los farmacéuticos nos habéis liberado a los clínicos de la presión de discutir sobre estos temas.

Respecto a los medicamentos biosimilares, considero que hay dos peligros: por un lado, la expansión de una indicación al resto de indicaciones aprobadas para el medicamento innovador. El segundo peligro es la disminución de los tiempos para poner en el mercado un fármaco. Es un aspecto que todos deseamos siempre y cuando se sigan las normativas habituales. No podemos admitir lo que ha pasado con algunos medicamentos en los que hemos tenido que llegar a estudios con miles de pacientes para confirmar su ineficacia. Reducir el tiempo de investigación de 15 a 10 es positivo, pero pasar de 15 a 4 como ha sucedido con algunos ensayos puede ser contraproducente.

### Grupos EMEA

#### Gonzalo Trincado

En una de las ponencias, creo que la de Sol Ruiz, se ha comentado que dentro del comité de medicamentos humanos de la EMEA existen varios grupos satélites. ¿Cómo nacen? ¿Quién forma parte de ellos? ¿Qué funciones desarrollan además de asesoramiento?

#### Sol Ruiz

El grupo de biotecnología procede de un grupo creado en el año 85 antes de la creación de la EMEA. Ese grupo continúa en la EMEA y es uno de los que cuenta con un representante por cada país. El resto ha ido surgiendo en diferentes momentos para dar apoyo al CHMP en determinadas tareas. Por ejemplo, el grupo de terapia génica se creó hace varios años y después se le ha dado un carácter más oficial. El grupo de terapia celular es un grupo de reciente creación al igual que el de medicamentos biosimilares. Han ido surgiendo para apoyar en esas áreas terapéuticas o específicas al CHMP. Todos ellos dependen de este comité. Se trabaja mediante reuniones mensuales de representantes, bien un representante de cada país o bien grupos expertos en esas áreas terapéuticas. Estos grupos reportan al CHMP que finalmente es el que aprueba las recomendaciones.

#### Gonzalo Calvo

Añadir en este sentido que tradicionalmente los grupos que ya existían eran los de calidad, biotecnología, seguridad, eficacia y farmacovigilancia. Estos grupos cuando se creó la EMEA en el año 95 como una red de agencias tenían representatividad geográfica estricta, es decir, participaban uno o dos miembros por cada estado miembro. El resto de los grupos se han ido creando a medida que han surgido las necesidades, pero ya no es posible crear grupos con un representante por país porque somos 25 países.

## Conclusiones

### Jesús Honorato

Los fármacos obtenidos por biotecnología son una clase terapéutica con características diferenciales muy determinadas en relación con los fármacos convencionales que se obtienen por síntesis química o los que se extraen de productos naturales.

La expiración de las patentes de los primeros medicamentos biotecnológicos ha posibilitado la comercialización de los medicamentos biosimilares. Sin embargo, dadas sus características la comercialización de un medicamento biosimilar no puede realizarse con los mismos requerimientos que exige la de un fármaco genérico sino que es preciso realizar ensayos clínicos destinados a establecer su eficacia y seguridad en una indicación definida así como desarrollar un programa de farmacovigilancia y gestión de riesgos después de su comercialización. Conviene tener en cuenta que pequeñas modificaciones estructurales en estos medicamentos pueden cambiar sustancialmente su eficacia y seguridad. Tanto el desarrollo preclínico como el clínico de un medicamento biosimilar exige unas características muy concretas y detalladas prestando una atención muy especial al posible desarrollo de inmunogenicidad. Esta posibilidad hace que de entrada se desaconseje la sustitución automática de un medicamento innovador por un medicamento biosimilar.

La legislación comunitaria actual permite la autorización de medicamentos biosimilares mediante procedimiento centralizado coordinado por la Agencia Europea del Medicamento dentro de la que se encuentra el grupo de medicamentos biológicos o BWP (Biologics Working Party) y el grupo de biosimilares BMWP (Similar Biological Medicinal Products) que se encarga de aspectos de seguridad y evaluación clínica de medicamentos biológicos o biotecnológicos que se presentan como equivalentes a otro ya autorizado. Hasta ahora se han autorizado dos medicamentos a través de esta vía.

El producto de referencia con el que se compara el medicamento biosimilar ha de ser un medicamento innovador disponible en el ámbito de la Unión Europea, es decir, no es posible autorizar un medicamento biosimilar que utilice como referencia a otro biosimilar. El medicamento biosimilar debe presentarse en la misma forma farmacéutica y pauta de dosificación que el medicamento innovador.

Los medicamentos biotecnológicos, en España, han supuesto un notable avance en el tratamiento de algunas enfermedades muy problemáticas como es el caso de la anemia de distinto origen por la eritropoyetina o del tratamiento de varios tipos de cáncer por el imatinib o anticuerpos monoclonales. Tampoco hay que olvidar el campo de la profilaxis con el desarrollo de nuevas vacunas. En estos momentos las perspectivas de futuro son extraordinariamente prometedoras ya que se están estudiando numerosas moléculas que pueden tener una aplicación práctica dentro de un espacio corto de tiempo.

Los medicamentos biotecnológicos son de uso hospitalario y los clínicos están preocupados por los procedimientos que utilizan algunas administraciones para adquirirlos. Estos procedimientos de compra hacen que un paciente pueda no recibir el mismo medicamento en una determinada comunidad autónoma que en otra o que incluso el cambio de hospital dentro de una misma comunidad autónoma exija un cambio del fármaco que se venía utilizando, con un claro perjuicio para el paciente.

Desde el punto de vista de los pacientes no existe una percepción clara sobre los problemas que puedan representar los medicamentos biosimilares pero en conjunto tienen una posición más proclive a aceptar innovaciones terapéuticas que a fármacos que no aportan incremento de eficacia. Por otro lado, entre los pacientes más expertos preocupa seriamente la seguridad de los medicamentos biosimilares. Los pacientes serían partidarios de que se incentivara la innovación y de que existiera una equidad real en el acceso a los tratamientos que no dependiera de factores geográficos, sociales o políticos.

El desarrollo de nuevos medicamentos biotecnológicos representa notables complicaciones en relación con el desarrollo de fármacos convencionales. La mayor parte de las industrias farmacéuticas que se interesan por la innovación han creado divisiones biotecnológicas. En Europa las inversiones en I+D+i en medicamentos biotecnológicos es prácticamente la quinta parte de lo que se invierte en Estados Unidos, debido a diversos factores entre los que se incluye la existencia de diversos marcos reglamentarios, el escaso apoyo por parte de las administraciones a las empresas innovadoras y el elevado coste de las expectativas.

En conjunto las perspectivas futuras de las aplicaciones terapéuticas y profilácticas de los medicamentos biotecnológicos es extraordinariamente prometedora pero la inversión por parte de las empresas exige inversiones muy elevadas y sería bueno incentivarla convenientemente para fomentar su desarrollo. La aparición de medicamentos biosimilares representa numerosos problemas de los que el más destacado es la seguridad. Convendría valorar este aspecto de una forma muy detallada antes de que se produjera su comercialización. ♦



Los participantes en el Foro INESME de izda a dcha: Pedro Aljama, Jesús Honorato, José Ramón Germà, Gonzalo Calvo, Sol Ruiz, Alfonso Domínguez-Gil, Emili Esteve, Albert Jovell y Gonzalo Trincado.



Paseo de la Castellana, 201 - 3º  
28046 MADRID  
Teléfono: 91 787 03 00  
Fax: 91 323 13 90





**INESME, Instituto de Estudios  
Médico Científicos**

Paseo de la Castellana, 201 3º. 28046 Madrid  
Telf. 91 787 03 00. Fax: 91 323 13 90