

Los Biofármacos

-Una realidad que requiere rápida acción de las autoridades-

Dr. Thomas Schreitmüller. PhD en Bioquímica

Instituto Max Planck de Bioquímica, Munich, Martinsried e
 Instituto para Química Clínica y Universidad de Bioquímica Clínica de Munich
 Líder del Departamento de Desarrollo e Investigación Analítica y Control de Calidad de Productos Biotecnológicos,
 Líder global para Políticas de Biológicos en Laboratorios Roche, Basilea, Suiza



- Las continuas innovaciones en el área de la salud exigen a los médicos actualizar el conocimiento en forma permanente.
- También para las autoridades sanitarias es un desafío la adaptación de la normativa y los controles a los cambios que continuamente se introducen.
- Ante la inminente necesidad de generar una normativa específica para el registro de los Biofármacos y los Biosimilares, en línea con lo que viene aconteciendo en el mundo y en Latinoamérica, Thomas Schreitmüller desarrolló los siguientes conceptos para Tendencias.
- El Dr. Thomas Schreitmüller* integra los grupos de trabajo sobre Biológicos para la OMS, ICH, IFPMA, EFPIA, BIO y visitó Paraguay con motivo de la realización de talleres y conferencias sobre la regulación y evaluación de biosimilares.

Medicamentos sintéticos y biofármacos

El sector farmacéutico tiene hoy dos grandes categorías de medicamentos: los llamados “**sintéticos**”, y los “**biofármacos**”. Estos aparecieron por primera vez en el año 1982 con la producción de insulina por biotecnología, y desde ese momento han ganado cada vez más participación en el tratamiento de enfermedades. En 2013, los biofármacos representaron el 25% del mercado mundial de medicamentos y siguen creciendo.

Desde fines de los años '90 los científicos y técnicos sanitarios identificaron la necesidad de no considerar más a los medicamentos como un todo, sino que era preciso categorizarlos según su proceso de producción para poder evaluarlos adecuadamente y ofrecer las mayores garantías de seguridad, calidad y eficacia a los pacientes.

Los **biofármacos** son medicamentos cuyos ingredientes activos son o provienen de **proteínas** (como la insulina, la hormona de crecimiento, los anticuerpos monoclonales) y son producidos por organismos vivos (bacterias, levaduras, células).

Son productos estructuralmente más grandes y más complejos que los medicamentos de síntesis, y sus características y propiedades son típicamente dependientes del organismo vivo que los produce y del proceso de manufactura.

Son tantas las diferencias entre un fármaco sintético y un biofármaco (*estructura química, proceso de producción, almacenamiento, mecanismo de acción, forma de administración, beneficios clínicos*) que se ha hecho

necesario establecer **nuevas normas para el registro y el uso de los biofármacos**.

Asimilar los biofármacos a las mismas regulaciones que se usan para los sintéticos es un grueso error técnico regulatorio y sanitario, porque deja abiertas las puertas para la falta de garantías de seguridad a la población. Por eso es tan importante que la Autoridad Sanitaria adopte una regulación para biofármacos rápidamente.

Biosimilares: alternativa de los biofármacos

Definitivamente no puede hablarse de medicamentos genéricos como alternativa a los biofármacos. Así como un sintético y un biofármaco presentan grandes diferencias, también se nombran de manera diferente sus alternativas. Para un biofármaco original, su alternativa se denomina “**biosimilar**”. El medicamento biosimilar adquiere esa categoría cuando vence la protección de patente del biofármaco original de referencia, y además cumple con una serie de importantes requerimientos para su desarrollo y producción.

Un Biosimilar es, como lo define su nombre, un biofármaco similar pero no idéntico al original innovador. En Paraguay no se encuentran disponibles aún medicamentos Biosimilares.

Debido a la naturaleza compleja de un biofármaco, la autorización de un biosimilar precisa vías regulatorias especializadas y normas específicas de desarrollo y de evaluación para considerar su naturaleza única y ofrecer garantías de seguridad comparables al original de referencia.

En este momento, si bien hay biofármacos no originales aprobados y disponibles en el país, creo que ninguno de ellos es asimilable a la definición de “**Biosimilar**”.

* El Dr. Scheitmüller ha actuado en varios Comités Internacionales en representación de Hoffmann - La Roche.

Registro de los Biofármacos y Biosimilares

Teniendo en cuenta que la legislación vigente fue creada para medicamentos de síntesis, es claro que la misma no contempla todos los requerimientos para demostración de biosimilaridad.

Es preciso que la Autoridad Sanitaria se actualice rápidamente para poder viabilizar la llegada de biosimilares, aprobándolos acorde a las normas apropiadas.

Esta necesidad fue reconocida por la O.M.S. y por varias autoridades nacionales (ANVISA de Brasil, ANMAT de Argentina, INVIMA de Colombia y otras) y regionales como O.P.S. que actuaron en consecuencia a fin de salvaguardar la seguridad de los pacientes.

Para demostrar la **biosimilaridad** se requieren herramientas y técnicas más sofisticadas que para los medicamentos de síntesis, demostrando la calidad, seguridad y eficacia con respecto al biofármaco original de referencia (BOR). Esto se debe a la complejidad de los biofármacos, a los procesos de producción y a su potencial para producir reacciones inmunes no deseadas.

Para que un biosimilar sea aprobado como tal, es esencial que demuestre alta similaridad con el biofármaco original de referencia sobre su calidad, eficacia y seguridad. Esta evaluación de biosimilaridad se realiza en un proceso paso a paso.

El **primer paso** es la comparación de las características de calidad del presunto biosimilar con el BOR. Para evaluar la comparabilidad analítica (*también llamada "Química, Manufactura y Controles" o "CMC" por su sigla en inglés*), el productor deberá realizar una caracterización biológica y fisicoquímica integral del producto biosimilar propuesto por medio de comparaciones cabeza a cabeza con el BOR. El desarrollo de un producto biosimilar implica la caracterización exhaustiva de una cantidad de lotes representativos del BOR y el posterior diseño de un proceso de producción que reproduzca un producto altamente similar al BOR en todos los atributos de calidad críticos, principalmente aquellos atributos que pueden producir un impacto sobre el comportamiento clínico, también llamados "*atributos de calidad críticos*".

Una vez que la alta similaridad en la calidad está probada, el **siguiente paso** es la comparación con los estudios pre-clínicos y clínicos para excluir diferencias relevantes en el perfil de seguridad y eficacia con el BOR. Estos estudios deben incluir la evaluación de inmunogenicidad. En definitiva, esta etapa aporta la evidencia de que los pacientes pueden esperar un perfil clínico comparable entre el postulado a biosimilar y el BOR. Se requiere evaluación pre-clínica, como la comparación del producto biosimilar con el BOR en modelos relevantes in vitro y de ser necesario in vivo, antes de proceder a estudios clínicos comparativos, cabeza a cabeza, en seres humanos.

Si estos datos resultan aceptables, los estudios clínicos pueden comenzar a recolectar los datos de eficacia y seguridad necesarios para el producto biosimilar en una población de pacientes relevante, representativa y justificada, previo a la autorización de comercialización.

Proceso regulatorio para un biosimilar

Para la seguridad del paciente es esencial fijar estándares regulatorios con base científica, los que -debido a la naturaleza compleja de los biosimilares- deberán ser diferentes a los que aplican a los medicamentos genéricos.

Estos estándares requieren profunda caracterización analítica y estudios de calidad, así como programas de estudios pre-clínicos y clínicos específicos que muestren alta similaridad con el biofármaco original de referencia (BOR) en términos de calidad, seguridad y eficacia. Un proceso de registro rigurosamente científico debe asegurar que no existen significativas diferencias clínicas entre el biosimilar y el BOR.

Asimismo, debido al número limitado de pacientes involucrados en los programas clínicos, la regulación deberá requerir al biosimilar un programa de farmacovigilancia como herramienta fundamental para una continua evolución del riesgo/beneficio del medicamento a lo largo de su ciclo de vida, y detectar potenciales efectos no deseados raros o serios, que no fueran identificados en el período previo a la autorización de comercialización.

Regulaciones y pruebas para biosimilares

En 2005, la agencia europea EMA implementó una regulación exclusiva para la aprobación de biosimilares. Con este fuerte antecedente, la OMS desarrolló en 2009 sus propias guías para que fueran usadas como base a los países en desarrollo para la evaluación de biosimilares. Con la regulación de OMS como estándares mínimos, la mayoría de las agencias nacionales de Latinoamérica han generado sus regulaciones locales.

La farmacovigilancia no puede reemplazar pruebas de biosimilaridad requeridas para el registro. No puede realizarse la demostración de biosimilaridad con el producto en el mercado, sería exponer a los pacientes a ser conejillos de indias de un medicamento sin seguridad comprobada. La Farmacovigilancia es un elemento más dentro de los requerimientos de la regulación.

Corresponde señalar que científicamente no es correcto extrapolar data de una indicación para aprobar otra. Para que la extrapolación sea válida debe considerarse:

- que los mecanismos de acción en cada indicación sean iguales y suficientemente comprendidos.
- la comparación clínica debe realizarse en la población más sensible para identificar claramente las potenciales diferencias en seguridad, eficacia e inmunogenicidad.
- las diferencias de las poblaciones estudiadas dentro y entre las indicaciones.

Finalmente, no debe considerarse a la regulación específica para biosimilares como una limitante para el acceso de la población a medicación de alto costo. En primer lugar, la seguridad de los pacientes no puede sacrificarse ni ponerse de rehén por argumentos económicos.

La última declaración de la OMS en su 46^a Asamblea Anual deja bien claro que los países deben esmerarse por implementar sus regulaciones para medicamentos biológicos, y asegurar acceso con garantías de calidad, seguridad y eficacia tal como está establecido en la propia guía de la OMS para biosimilares.