

# Medicamentos Biotecnológicos

Un medicamento biotecnológico es único. Los medicamentos biotecnológicos se originan a partir de seres vivos.

Los medicamentos biológicos son aquellos originados a partir de seres vivos. Esto incluye proteínas (como hormona del crecimiento, insulinas y eritropoyetina), enzimas que son naturalmente producidas por el cuerpo, productos derivados de la sangre, sueros y vacunas, así como anticuerpos monoclonales.

Los medicamentos biotecnológicos son aquellos medicamentos biológicos que se producen utilizando sistemas vivos (células animales o vegetales, bacterias, virus y hongos) y modernas tecnologías (como modificación genética) para tratar diversas afecciones de los seres humanos.

<sup>(1)</sup> Ejemplos de medicamentos biotecnológicos son interferones, interleuquinas, factores de crecimiento y anticuerpos monoclonales.<sup>1</sup>

## Cada medicamento biotecnológico es único

Los medicamentos producidos por biotecnología son diferentes a los medicamentos convencionales, de síntesis química, ya que los biotecnológicos son moléculas de gran tamaño (mayoritariamente proteínas) que se refinan y moldean mediante un proceso complejo de cultivo en células vivas, mientras que los medicamentos convencionales son moléculas pequeñas que se fabrican según una fórmula química exacta.<sup>2</sup>

CADA MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO ES PRODUCTO DE UN PROCESO DE ELABORACIÓN ÚNICO y de propiedad exclusiva de una determinada compañía. Un cambio en las etapas del proceso puede derivar en un producto final con características diferentes al original.<sup>3,4</sup>

Los medicamentos biotecnológicos no se sintetizan, sino que se producen por sistemas vivos. Cada fabricante tiene sus propias líneas celulares y desarrolla su propio proceso de manufactura. La producción de medicamentos biotecnológicos involucra procesos como la fermentación y la purificación, y el producto final es una mezcla de varias formas diferentes de la misma proteína.<sup>1</sup> La complejidad del proceso de manufactura de un medicamento biotecnológico es mucho mayor que la de un producto de síntesis. Por ejemplo, hay muchas más etapas críticas de los procesos (>5000 vs <100) y controles de calidad (>2000 vs <100).<sup>1,5</sup>

Los biosimilares no son idénticos al biotecnológico innovador o de referencia. Los medicamentos biosimilares son productos que son similares en términos de calidad, seguridad y eficacia a los productos biotecnológicos de referencia ya autorizados. Es importante tener en cuenta que el uso de los términos "biogénéricos" o "productos biológicos genéricos" es incorrecto porque en el caso de medicamentos biotecnológicos no es posible recrear directamente la misma molécula.<sup>6</sup>

Muchas características de los medicamentos biotecnológicos son exclusivas y dependen de un proceso de fabricación específico. Por eso los productos biosimilares no son copias idénticas.<sup>6</sup>

## Los biosimilares requieren un proceso de aprobación especial

Para que un producto se considere un biosimilar de un producto biotecnológico de referencia debe probar su similitud respecto a éste en cuanto su eficacia, seguridad y calidad, mediante estudios clínicos, preclínicos y de calidad, incluyendo en estos una exhaustiva caracterización fisicoquímica.<sup>7,8,9</sup>

Las diferencias deben ser entendidas, cuantificadas y suficientemente estudiadas antes de que un producto logre la autorización de comercialización como un "biosimilar". Las copias de medicamentos biotecnológicos que no se han sometido a comparaciones directas con un producto de referencia adecuado ponen en riesgo la seguridad del paciente, y no pueden ser considerados biosimilares.<sup>6</sup>

Debido a la naturaleza compleja de estos productos biotecnológicos, que deben demostrar similitud al producto de referencia y monitorearse cuidadosamente su perfil de riesgo/beneficio, se requiere un marco regulatorio transparente y

bien definido que abarque el proceso de desarrollo, aprobación y período post aprobación.

Los organismos internacionales de referencia establecen exhaustivas guías y requerimientos para que un medicamento demuestre la biosimilaridad con el producto original de referencia.<sup>10, 11, 12, 13</sup>

La reglamentación uruguaya sobre Medicamentos Biotecnológicos (Decreto 038/15) establece que en el material informativo que sea entregado a los profesionales médicos referido a un biosimilar, se indique que se trata de un medicamento Biosimilar y que se reseñen los estudios que se hayan llevado a cabo con el mismo, incluyendo también el nombre del medicamento de referencia utilizado para la comparabilidad, y la información específica del Biosimilar.<sup>14</sup>

En el caso de medicamentos biosimilares, la inmunogenicidad debe compararse con la del producto de referencia.

La inmunogenicidad es la habilidad de una sustancia de disparar una respuesta o reacción inmune. El grado de inmunogenicidad depende del grado en que el organismo reaccione a la proteína.<sup>15</sup>

En el caso de los medicamentos biosimilares la inmunogenicidad debe compararse con la del biotecnológico de referencia. Se debe demostrar que cualquier diferencia existente, incluso en las variaciones en la elaboración, no aumentan los riesgos de inmunogenicidad.<sup>7, 8, 9</sup>

## La seguridad del paciente es crucial

Para la aprobación de su uso es necesario que todos los medicamentos biotecnológicos presenten un Plan de Manejos de Riesgos que incluya un adecuado programa de Farmacovigilancia específico, rigiendo este criterio tanto para los medicamentos de referencia o innovadores como para los biosimilares.<sup>14</sup>

Las iniciativas de Farmacovigilancia deben tener la solidez necesaria para garantizar que los eventos adversos se registren con precisión en las poblaciones de pacientes relevantes.

Para contribuir a la solidez del seguimiento de seguridad posterior a la comercialización,

tanto EMA como la FDA recomiendan identificar claramente el medicamento biosimilar y el biotecnológico de referencia o innovador, a fin de permitir que los médicos a cargo del tratamiento puedan vincular cualquier evento adverso con el producto correcto. Incluir las marcas comerciales en los informes de seguridad ayuda a diferenciar y llevar un seguimiento de los eventos adversos que se presenten tanto con el uso del medicamento innovador como de su biosimilar.<sup>8,9</sup>

Asimismo, la Farmacovigilancia por sí sola no puede ser considerada como garante de seguridad en ausencia de evidencia clínica y preclínica durante el desarrollo del medicamento biotecnológico.

## Biosimilar no significa intercambiable

Los medicamentos biotecnológicos no deben intercambiarse automáticamente. La intercambiabilidad se refiere a la posibilidad de intercambiar un medicamento por otro medicamento que se espera que tenga el mismo efecto clínico. *Es importante destacar que la biosimilitud no es equivalente a la intercambiabilidad.*<sup>16</sup>

En cuanto a la intercambiabilidad hay que tener en cuenta y destacar que las respuestas individuales de un paciente pueden variar entre el biotecnológico de referencia y el biosimilar.<sup>17</sup>

Si hubiera múltiples Biosimilares disponibles en el mercado, y se intercambiaran automáticamente entre ellos, se darían cambios entre Biosimilares que nunca se compararon directamente, sino contra el Biotecnológico de referencia.<sup>17</sup>