

Declaración de la Sociedad Chilena de Reumatología Frente a la Autorización Otorgada por el Instituto de Salud Pública (ISP) de Medicamentos Biosimilares

Los avances en biotecnología han permitido el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas en medicina. Esto es especialmente válido en el campo de la Oncología en el tratamiento de linfomas y en Reumatología en el tratamiento de la Artritis Reumatoide y otras Artritis Inflamatorias, patologías en las cuales las nuevas drogas llamadas biológicas presentan una gran ventaja respecto a las terapias acostumbradas.

Tradicionalmente en la medicina han existido los medicamentos llamados innovadores y los genéricos. Los medicamentos innovadores tradicionales son moléculas pequeñas obtenidas por procesos químicos. Por otra parte, las drogas genéricas son copias de las anteriores que, para ser realmente copias, deben cumplir estrictos requisitos de bioequivalencia con igual sustancia activa, vale decir, con una farmacocinética comparable. Se pueden obtener de muy alta pureza.⁽¹⁾ Basta un adecuado estudio que demuestre que estas características se cumplen, y así aprobar su uso sin necesidad de mayores estudios clínicos de eficacia y seguridad.

Sin embargo, esto no es aplicable a las llamadas drogas biológicas.

Se explica entonces que la EMEA (European Medicines Agency) haya desarrollado el concepto de **biosimilares**.⁽²⁾

Los biosimilares no pueden ser considerados medicamentos genéricos.

La producción de drogas biológicas es desarrollada dentro de las células, a partir de un complejo proceso de desarrollo de una proteína. Este proceso, en el cual participa la maquinaria intracelular, es sólo específico para una línea celular, no pudiendo ser controlado por los fabricantes.

El desarrollo de una droga mediante biotecnología implica una serie de pasos y procesos, por los cuales el resultado final no va a ser necesariamente el mismo entre la droga biosimilar y la innovadora. Se podrían producir diferencias en la estructura proteica debido a numerosas razones, que incluyen oligomerización, modificaciones en

la secuencia de la proteína primaria, patrones de glicosilación y en su conformación espacial.⁽³⁾ Existen técnicas que permiten dilucidar su estructura primaria, pero los análisis para estudiar las estructuras secundarias, terciarias y cuaternarias y su comportamiento clínico y farmacocinético no son suficientemente satisfactorios. De todo lo anterior se desprende que en el momento actual es imposible asegurar que la nueva sustancia producida en otras condiciones sea equivalente a la innovadora.

Desde esta perspectiva adquiere mucha importancia no sólo la eficacia clínica, sino también la seguridad del nuevo medicamento.

Existen varios elementos que deben ser tomados en cuenta para la aprobación de un medicamento biosimilar y que no se consideran en el análisis de un genérico:

- Magnitud de contaminación con virus o toxinas bacterianas (al ser desarrollados en un medio biológico estas toxinas aparecerán y se debe estar seguro de que el nivel de contaminación sea el mínimo posible).^(1,4)
- Una pequeña modificación en la estructura proteica puede resultar en un cambio inmunogénico de gran magnitud. Esta modificación, que puede parecer insignificante, en la práctica podría ocasionar no sólo neutralización de la droga, sino también de la proteína nativa.⁽⁵⁾
- Pequeñas diferencias en estructura o comportamiento farmacocinético o farmacodinámico pueden resultar en cambios en su acción y en diferentes efectos secundarios.⁽³⁾

Dada la trascendencia del tema se ha llegado al consenso en Europa y EE.UU. que la aprobación de **drogas con desarrollo biotecnológico** no puede ser tratada de la **misma forma que la de las drogas tradicionales**. Aparte de la información de similitud química es imprescindible agregar adecuados estudios clínicos y de seguridad que demuestren su eficacia e inocuidad. En este caso, a diferencia de los genéricos, no se puede asegurar que la

droga resultante sea igual a la original. En consecuencia, su acción podría ser igual, mejor o peor que la original, o, inclusive, diferente.

No estamos en contra del desarrollo de biosimilares. De hecho, nos parece que puede ser beneficioso. El menor costo de un tratamiento puede ser de gran importancia para disminuir los gastos en salud y aumentar la cobertura de la población que lo necesita para su bienestar.

Lo primero a considerar es la salud de nuestros pacientes y para ello debemos velar también por la eficacia y seguridad de los medicamentos que les serán prescritos.

Llamamos a las autoridades de salud a tomar en cuenta estas consideraciones antes de aprobar nuevas drogas biológicas con las características de biosimilares, por cuanto asumen responsabilidades de trascendencia.

Directorio Sociedad Chilena de Reumatología

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saavedra I, Quiñones L. Intercambiabilidad de medicamentos de origen biológico (biofármacos): Consideraciones acerca de la aprobación de formulaciones biosimilares (biogénicos) en Chile. *Rev Méd Chile* 2006; 134:1583-1588.
 2. EMEA Guideline on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/437/04 London, October 30, 2005.
 3. Schellekens H. Biosimilar therapeutics — what do we need to consider? *NDT Plus*. 2009 (January); 2(suppl 1):i27-i36.
 4. Locatelli F, Becker H. Update on Anemia Management in Nephrology, Including Current Guidelines on the Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents and Implications of the Introduction of "Biosimilars". *Oncologist* 2009; 14 (Suppl 1):16-62.
 5. Casadevall N, et al. Pure Red-Cell Aplasia and Antierythropoietin Antibodies in Patients treated with Recombinant Erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346(7):469-75.
-