

# Biosimilares: otro reto de la medicina del futuro

Largo camino para reglamentar biotecnológicos en Colombia. Nunca antes el mundo de la investigación en medicamentos había presenciado un escenario tan próspero. En los últimos años el desarrollo de la biología y la medicina han abierto el espacio para la innovación terapéutica a través de la biotecnología. ¿Cómo va la regulación en Colombia? ÁMBITO MÉDICO analizó el panorama.

Lina Caicedo N.  
Periodista

**Bogotá.-** La biotecnología llegó para quedarse. Ella ha permitido por primera vez en la historia, que la ciencia sea capaz de producir, mediante manipulación genética, bioingeniería y procesos transgénicos, medicamentos vanguardistas en sus propiedades terapéuticas. Gracias a los biotecnológicos se han podido desarrollar anticuerpos humanizados, o pequeñas moléculas de síntesis orgánica con múltiples efectos curativos y preventivos. El reto de la producción de estos compuestos está en potenciar la innovación y la calidad en su aplicación, lo que ha generado una serie de cuestionamientos que distan de ser resueltos a corto plazo. Durante los últimos 10 años, los aspectos de mayor importancia que han rondado a los biotecnológicos son los elevados costos de investigación y producción, las exigencias de fabricación, los fenómenos de la extinción de patentes, la protección de la propiedad intelectual, el aumento de las innovaciones mundiales, la reducción del gasto público en salud con biosimilares, y la discusión correspondiente a los ensayos clínicos en humanos. Es de importancia resaltar que en el contexto mundial, los expertos han conceptualizado que en esta nueva era de la biotecnología no existen genéricos, pues de igual manera que nacen nuevas moléculas en la biociencia, también aparecen sus compuestos similares o que pretenden seguir la senda de los innovadores, los cuales son denominados biosimilares.

Qué es un medicamento biotecnológico?: Un biotecnológico es el producto que resulta del uso de organismos vivos (proteínas modificadas, de origen vivo, por ejemplo: de bacterias, de vegetales o de otras proteínas humanas derivadas) con el fin de obtener un medicamento y que por sus características no pueden ser copiados (como una receta de ingredientes). Para la Food Drug Administration (FDA) un biosimilar es un término usado para definir un medicamento considerado equivalente terapéutico de un producto de origen biológico original. Actualmente en el mundo se adelantan acciones para abordar el tema de los biosimilares, en búsqueda de garantizar la seguridad, la calidad y la eficacia de estos productos, vigilados por las agencias regulatorias mundiales con celo. Entre los principales procesos de evaluación y verificación están los de fabricación, las condiciones y reacciones de inmunogenicidad ( propiedad que permite a una sustancia inducir una respuesta inmune detectable). Sin embargo, los esfuerzos mundiales no reflejan para nada lo que se hace en Colombia, donde es claro que no existe ni se avisa una reglamentación clara sobre biosimilares, el país no cuenta con personal idóneo experto y especializado para la fabricación, ni plantas de producción especializadas.

## Patentes e innovaciones

Frente al tema de extinción de patentes la regulación es clara y se requiere que se cumpla la norma en Colombia, que es el decreto 2085 de 2002, por el cual se reglamentan aspectos relacionados con la información suministrada para obtener registro sanitario respecto a nuevas entidades químicas en el área de medicamentos y que respalda los acuerdos internacionales establecidos por Colombia. La norma establece que los estudios clínicos (datos de prueba), que se han entregado al Invima, no sean revelados hasta después de 5 años, eso es protección a los datos de prueba, a los ensayos y a los estudios realizados por los investigadores del medicamento, para proteger su investigación; en el tema de reducción de gasto en salud y de innovaciones, datos de la industria global de medicamentos, aseguran que para el 2007 existen en investigación, 418 medicamentos biotecnológicos, que representan una inversión aproximada de \$ 1,2 billones de dólares. El mercado de los medicamentos biotecnológicos tendrá una proyección para el 2012 cercana al 12% del mercado, siendo muy posible que para el 2020 el 50% del mercado mundial se centre en este tipo de medicamentos, que sin lugar a dudas solucionarían las demandas de los problemas de salud en el mundo.

Frente a reducción de gastos en salud se deben establecer mayores estudios que evidencien los beneficios que ofrecen las nuevas moléculas y que justifiquen sus costos. La implementación de biosimilares traerá, sin duda, ganancia de años en la vida de las personas, disminución en las complicaciones, en los gastos de hospitalizaciones y logrará mayor calidad de vida. Buscar que estos medicamentos sean más baratos, será siempre una utopía, ya que los esfuerzos iniciales de producción representan elevados costos.

### **Los estudios en humanos**

Los ensayos clínicos en humanos se convierten en el pilar del proceso regulatorio, pues de un lado se hacen necesarios para crear las condiciones de seguridad del medicamento, a la vez que se convierten en una barrera de acceso para la fabricación de similares de dudosa calidad, esto quiere decir que cuando se desarrolla y se descubre un nuevo medicamento biológico, debemos de probar su seguridad y su eficiencia sobre la salud humana, cumpliendo una de las etapas de la investigación clínica, que son los ensayos y estudios clínicos, los cuales se realizan en seres humanos en su fase final, demostrando su seguridad y eficacia, de esta manera sabemos los efectos benéficos y las reacciones adversas al nuevo medicamento. Los principales científicos del mundo en materia de biológicos, creadores de medicamentos biológicos innovadores, se han pronunciado sobre la inexistencia de confiabilidad de los resultados de los productos biosimilares sin estudios clínicos propios, al respecto han dicho que se requieren para la aprobación de biosimilares, estudios clínicos para demostrar la eficacia y seguridad. Una discusión adicional ha sido la profundidad de esos estudios en lo referente a cuántos pacientes deben participar de estos. Además, exigen que estos ensayos resuelvan los problemas de inmunogenicidad y que existan procesos de farmacovigilancia y evaluación postmarketing, esto es, que luego de que se comercializa el medicamento se deben de evaluar las reacciones que cada paciente presenta, ya que existen diversas reacciones que influyen en ello debido a distintas estructuras inmunes de razas, sexos, edades, etc; entre ellos, las reacciones a los mismos, los usos inadecuados, las interacciones. La complejidad de estos productos significa que la calidad, semejanza y/o comparabilidad no pueden ser asegurados solo por medios analíticos (condiciones de ambiente, temperatura adecuada, luminosidad adecuada, disolución, pruebas que se hacen a los medicamentos

de origen químico). Finalmente explican que los efectos y resultados sobre el sistema inmune de los productos, exigen que se realicen estudios clínicos y se ejecute extrema farmacovigilancia.

### **Bio & Bio en biosimilares, otro problema**

Otra de las grandes discusiones mundiales gira entorno a si los biosimilares serán intercambiables con el original. El consenso en Europa hecho por Agencia Reguladora de Medicamentos Europeos (EMA) apunta hacia que es imposible, o al menos muy difícil y costoso, probar la similitud o equivalencia vitales para demostrar seguridad y eficacia entre medicamentos biotecnológicos, y que por eso no existen copias o genéricos, sino biosimilares. Para la industria farmacéutica es de particular interés disponer de una reglamentación adecuada que permita integrar al mercado de la salud estas nuevas moléculas, por esa razón hacen un llamado urgente a las agencias regulatorias mundiales y a los gobiernos a reglamentar la tecnología de biosimilares. Antonio Rodrigues, gerente de laboratorios Roche para Colombia, afirma que la industria en general está muy preocupada con el tema de reglamentación y protección de las moléculas que utilizan anticuerpos monoclonales: “Estamos hablando de un producto biosimilar y es importante que cuando esos productos lleguen al mercado sean respaldados por estudios clínicos de bioequivalencia y biodisponibilidad antes de que las autoridades autoricen moléculas de ese tipo”. La industria farmacéutica en Colombia, reconoce que el tema de biosimilares es uno de los más importantes en el ámbito de la investigación mundial de medicamentos y describe como preocupante que la normatividad frente a estos productos sea tan compleja o como en el caso latinoamericano prácticamente inexistente. “Esa discusión en el país apenas comienza y debe estar mediada por el interés que la nación tiene, un interés que debe tener en cuenta la protección de la propiedad intelectual por eso es claro se requiere y se debe reglamentar el tema de los biosimilares”, asegura Francisco de Paula Gómez, presidente de la Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación (AFIDRO).

### **El panorama mundial**

Hoy las agencias mundiales realizan grandes esfuerzos para consolidar adecuadas normas y evaluaciones a productos de origen biológico, entre ellas, la Agencia Reguladora de Medicamentos Europeos (EMA), con su Comité para Productos Medicinales Humanos (CHMP), a través del cual ejecutan las evaluaciones con grupos de trabajo especializados, entre ellos uno especialmente dedicado a biosimilares. En Europa, Francia tiene definida una legislación especial para biotecnológicos. En América Latina la experiencia más cercana está en Brasil y México. Estos últimos denominan biofármaco a la sustancia activa de un biosimilar y se propone la adopción de nombre de biomedicamentos para todas las medicinas realizadas con procesos de biotecnología. En la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA) hay un cierto grado de conciencia de las autoridades regulatorias sobre las exigencias a biosimilares y define que para su aprobación deben existir estudios clínicos de “no inferioridad” a los originales. En Centro América, Ecuador, Venezuela, Argentina y Chile, hay conciencia, pero falta decisión política, allí se presentan autorización de biosimilares sin exigencias tales como estudios clínicos y farmacovigilancia.

De esta manera, podríamos comparar la necesidad urgente de disponer en Colombia de un espacio más acorde en la Comisión Reguladora de Medicamentos, la cual aunque cuenta con una sala especializada, no atiende de manera individual las particularidades que requieren este tipo de medicamentos.

### **Datos de interés**

Actualmente las farmacéuticas que disponen de investigación y tecnología para producir biosimilares son: Merck Sharp & Dohme, GlaxoSmithKlein, Sanofi, Wyeth, Merck-Serono y Bayer-Shering, Novartis-Sandoz.

Los primeros medicamentos biosimilares que salieron al mercado en el 2006 fueron: Omnitrope® (somatropina), Valtropina® (somatropina), Cangene® (somatropina). La EMEA autorizó la comercialización de Valtropina®, una versión biosimilar de la hormona de crecimiento humana (somatropina). Valtropina® es el segundo biosimilar comercializado en Europa tras la aprobación de Omnitropea de laboratorios Sandoz. Cangene® es un laboratorio que tiene su propia hormona. ([www.nelm.nhs.uk](http://www.nelm.nhs.uk)).

### **El caso colombiano**

El país cuenta con un decreto (677 de 1995) que regula la biodisponibilidad y bioequivalencia para fármacos comunes pero no existe una especial para biosimilares. ÁMBITO MÉDICO consultó al Invima, sin obtener respuesta del desarrollo actual de normas y regulaciones sobre esta materia en Colombia, evidenciándose además que no existen en los cargos del Estado personas con experiencia y experticia para este tipo de evaluaciones. Estas condiciones permiten pensar que Colombia no podrá contar con una legislación al respecto a corto plazo.

ÁMBITO MÉDICO también conoció que aunque el Ministerio de la Protección Social, el Invima y la industria local de medicamentos trabajan sigilosamente en la conformación de un grupo de trabajo para reglamentar el tema de biofármacos y que dicho grupo ha tenido contacto con el gobierno cubano con el fin de construir y trasladar a Colombia la tecnología para el desarrollo de estos medicamentos, hasta el momento no se ha oficializado el proyecto.

### **Francia, el modelo en reglamentación de biosimilares**

El Parlamento francés adoptó el 6 de marzo de 2007 una nueva ley de medicamentos, adaptando la directiva europea 2004/27/EC -lineamiento establecido por la Comunidad Europea para medicamentos de uso humano- a la Ley de Francia. La legislación reconoce que no se puede sustituir un medicamento biológico por otro y establece el término 'medicamento biosimilar' como la opción no original de estas medicinas, exige para la autorización de medicamentos biotecnológicos, datos pre-clínicos y clínicos y explica que no se puede clasificar como 'genérico' porque al igual que los componentes químicos, eventualmente sus efectos varían según las características propias de su elaboración. "Como los biosimilares nos son copias exactas, no pueden tener la misma efectividad del medicamento biotecnológico original", indica. Francia dio así un paso adelante sobre toda la Comunidad Europea, en cuanto a requerimientos concernientes a garantizar que las autorizaciones comerciales en este tema también incluyan la protección a la propiedad intelectual.

La reacción de la industria biotecnológica europea ha sido favorable a la nueva ley francesa. “Por fin hay directrices claras en el tema y los pacientes -por primera vez- están seguros”, afirmaron fuentes de la *European Biopharmaceutical Enterprises (EBE)*. ([http://www.ebe-biopharma.org/force-download.php?file=/media/biosimilars/biosimilars\\_substitutionpos](http://www.ebe-biopharma.org/force-download.php?file=/media/biosimilars/biosimilars_substitutionpos))

Proceso para registrar un biosimilar:

Los biosimilares requieren de:

Documentación minuciosa.

Excelencia en buenas prácticas de manufactura (BPM).

Los factores que afectan la eficacia y/o seguridad que no pueden ser detectados analíticamente.

Cuando se requiera es necesario una rigurosa prueba de eficacia y seguridad clínica con estudios clínicos diseñados adecuadamente.

Se busca que se realicen los estudios clínicos en condiciones específicas y no generalizar con estudios o información del mercado.

#### **EMEA:**

El proceso de inclusiones regulatorias en la EMEA, inicia en el año 2001 y en el 2006 se establecen las guías para la aprobación de productos.

Esta guía inicia el proceso de comparabilidad, exige la presentación de información clínica y no clínica de la comparación con el producto original.

El ejercicio de comparabilidad es el procedimiento para demostrar que dos productos tienen el mismo perfil de calidad, seguridad y eficacia.

En el año 2006 se producen las primeras aprobaciones: Omnitrope® (somatropina), Valtropin® (somatropina).

Existen casos de rechazos de solicitudes de productos por carecer de información suficiente de seguridad clínica.

#### **FDA:**

Se encuentran dos productos también aprobados: Omnitrope® (somatropina), Cangene® (somatropina).

Se establecen los mismos principios de la EMEA, en especial las exigencias de los métodos de análisis diferentes a los tradicionales.

La FDA reconoce la factibilidad de la intercambiabilidad para medicamentos (JUAN QUE ES ESTO?), pero no se han encontrado los estándares mundiales que puedan ser cumplidos y aprobados.

-----

**418 medicamentos biotecnológicos están en investigación por parte de la industria mundial en el 2007, representan una inversión aproximada de \$ 1,2 billones de dólares.**

Foto: Archivo Información en Salud, Legis

Fuente: Ambito Médico, Afidro.