

Boletín Farmacológico

Volumen 3, Número 2 / Diciembre 2012

Medicamentos biológicos: intercambiabilidad y biosimilitud

Dr. Gustavo Tamosiunas.

Prof. Director Departamento de Farmacología y Terapéutica. F. de Medicina UdelaR.

Con la caducidad de las primeras patentes de medicamentos biotecnológicos, la discusión de la posibilidad de los llamados biosimilares, comienza a centrar la atención. De alguna manera, este tema tiene mucha similitud con el que seguimos teniendo a nivel de los medicamentos de síntesis química, con relación a los genéricos, nos referimos a la equivalencia terapéutica e intercambiabilidad.

Si tomamos en cuenta, que incluso aún hoy se hace difícil comprender el alcance del concepto de medicamento genérico, e incluso muchas veces, no se comprende en sus aspectos científico técnicos, aún luego de tantos años de debate, entenderemos pues lo difícil que es entrar en los conceptos de similitud, equivalencia, intercambiabilidad en medicamentos cuyos principios activos son de producción biotecnológica. La complejidad del tema la comentamos en nuestra primera participación en estas jornadas.

El primer aspecto a considerar es que cuando hablamos de similares y de genéricos, nos referimos a medicamentos de síntesis química que son equivalentes farmacéuticos y biofarmacéuticos respectivamente. Si analizamos el significado de estos términos, nos daremos cuenta que ninguno de estos términos se ajusta a los medicamentos biológicos. Sin embargo esto no significa a priori, que no pueda haber de cualquier forma una equivalencia terapéutica entre ambos productos (innovador y biosimilar).

Los conceptos teóricos que estamos discutiendo, implican consecuencias prácticas de gran importancia ya que el grado de similaridad de dos medicamentos determinará la capacidad grado, o la posibilidad de su intercambiabilidad. Nos referimos por ejemplo a que frente a la indicación por parte del médico de rituximab, ¿es lo mismo dispensar el innovador o un biosimilar?; si ya viene recibiendo una marca ¿se la puede sustituir por otra?; ¿cuál es el grado de equivalencia o similaridad entre ellos?. Pensamos que estos temas deben ser discutidos y debatidos entre los profesionales médicos que son quienes prescriben y debe de dejar de ser tema de farmacólogos, químicos farmacéuticos, empresas, gestores o autoridades sanitarias. El punto es pertinente, porque muchas veces son los prescriptores quienes "exigen" marcas, esgrimiendo argumentos científicamente poco sustentables, especialmente si no se llevan adelante tales debates, no vienen con la correspondiente evaluación de

efectividad, monitorización del tratamiento, o si falta el correspondiente reporte de sospecha ante los comités de terapéutica respectivo o al sistema nacional de farmacovigilancia por presunta falta de respuesta, problemas de tolerabilidad o mayor inmunogenicidad. Por ello estas jornadas las desarrollamos en el Hospital Universitario, entre otras cosas como ya fue señalado. Si bien es difícil un lenguaje común, al menos pretendemos aproximarnos.

El concepto de intercambiable es complejo porque engloba consecuencias terapéuticas tanto a nivel individual como poblacional (social), pero también es un concepto vinculado a políticas de salud en general y de medicamentos en particular; finalmente, sintetiza las principales dimensiones del medicamento: política, económica y científico técnica. La construcción de este concepto requiere información calificada, no sesgada y adecuada formación profesional. Nos parece importante profundizar y explicar pues, de que hablamos cuando nos referimos a intercambiabilidad.

En realidad nos referimos al estudio de aquellos atributos de estos medicamentos, que permitirán hasta donde es posible afirmar que el grado de similaridad entre dos medicamentos, es tal que sus efectos terapéuticos se alcanzan con uno u otro de ellos. No significan que presenten idénticos efectos sino que existen diferencias, pero estas son "mínimas", y según la perspectiva desde donde se la mira, la selección por una u otra marca comercial no provocarían cambios significativos en la evolución de la enfermedad. Detengámonos a reflexionar sobre esto. Primeramente cuando más próximo al paciente nos encontremos en el análisis, más evidentes podrían ser el impacto de la variabilidad biológica y por tanto nos parecerá que ambas marcas difieren significativamente. La mayor parte de las veces un adecuado monitoreo del mismo nos permitirá establecer la diferencia. Es posible que para el caso de algunos pacientes considerados individualmente sin embargo, existan diferencias medibles al intercambiar una marca por otra y además estas sean de orden, cuando esto ocurra si el paciente y la situación clínica a considerar lo ameritan, nos enfrentamos a un dilema ético asistencial a resolver. A nivel regulatorio el problema es otro, el concepto de intercambiabilidad permite gestionar el medicamento desde otro aspecto, asegurar el acceso al medicamento para la población, ya que y como consecuencia de los elevados costos que generan, produce asimetrías, pueden comprometer la viabilidad de un sistema, su sustentabilidad o generar vacíos terapéuticos en otros sectores; esto también es un dilema ético. La sola posibilidad de contar con biosimilares, ya es un factor que modifica el mercado. Para el caso de los farmaquímicos, la introducción de los productos genéricos intercambiables llevó a reducción de precios de aproximadamente 30%. Probablemente pueda ser algo inferior para el caso de los biotec. De cualquier forma tanto los medicamentos genéricos como los biosimilares son una necesidad, incluso por razones de abastecimiento, por lo que la mirada deber ser como dijimos, mas hacia la monitorización del clínico y los controles de calidad de las agencias o autoridades sanitarias, más que discutir si son posibles o no, dado el estado actual de conocimiento y su llegada al mercado, así como de su aprobación por diferentes agencias. De cualquier forma en el estado actual del conocimiento para los MBO, siguiendo

con el tema de la intercambiabilidad, predomina aún el criterio de no sustituir una vez iniciado el tratamiento aunque para aquellos que inicien podrán hacerlo por una u otra marca cuando existan. Recordemos que esto ocurre también para algunos medicamentos de síntesis química como warfarina, digoxina o algunos antiepilépticos. El análisis de aspectos vinculados a cumplimiento de normas, impacto clínico de esta normativa (nacional e internacional) en relación a cuáles medicamentos son sustituibles y cuáles no, escapa a los fines de la presente reunión.

Conviene recordar que la OMS establece cuatro factores fundamentales para asegurar el acceso a los medicamentos de una poblacional: la selección racional y uso adecuado, accesibilidad de precios, sustentabilidad, sistema de salud y aprovisionamiento fiable. Se encuentra a nuestro alcance actuar especialmente sobre dos de estos factores para colaborar en el acceso de los medicamentos. Por un lado en la selección al utilizar criterios científicos y estrictos sobre eficacia y seguridad y por otro lado trabajando en reducir costos del medicamento. El concepto que nos ocupa pues, la equivalencia terapéutica y la intercambiabilidad sintetiza ambos factores. La noción de similitud que permita la intercambiabilidad se encuentra en la base de toda política de vademécum institucional así como de las recomendaciones clínicas nacionales e internacionales llámese guías, protocolos, consensos en que se fundamentan nuestras prácticas clínicas y la tan mencionada medicina basada en la evidencia. Es más, en el concepto de intercambiabilidad se ha ido avanzando no solo en el concepto de equivalencia terapéutica sino en el de alternativa terapéutica equivalentes, temas estos que por su importancia le dedicaremos un lugar próximamente. La selección deberá basarse en exhaustivo análisis de la evidencia y no alcanza muchas veces con la mejor evidencia disponible, ya que hemos visto que la validez interna de muchos estudios no es muy sólida y la validez externa no alcanza para la extrapolación al caso. Nuevamente aquí nos vemos envueltos en la ventaja del análisis como sistema complejo, es decir, tomar en cuenta cómo afecta en la decisión de la "compra" del medicamento la existencia de protocolos, el análisis farmacoeconómico, así como las diferentes etapas (cumplidas) de las buenas prácticas clínicas de prescripción. Sobre el factor costo también es conocido que la introducción primero de medicamentos genéricos para el caso de los de síntesis química y ahora de los biosimilares reduce costos. Los primeros biosimilares autorizados por el Comité para Medicamentos de Uso Humano de la EMA se realizaron en 2006 y fueron hormona del crecimiento recombinante seguidos de tres biosimilares de EPOa autorizados en el 2007. Recientemente se han aprobado cuatro biosimilares de filgrastim. El problema irá en aumento ya que están como decíamos recién al vencer algunos de los biotec mas "populares" y de gran impacto en la terapéutica clínica. Por ejemplo rituximab (Mabtera) en 2013 (EMA) y 2015 (FDA), el cetuximab y etanercept lo hicieron en 2010, el cetuximab en 2014 (en ambas agencias) y el Bevacizumab (Avastin) en 2017 (FDA) y 2019 (EMA). Este hecho de caducidad de las patentes incide en los costos y por tanto en la accesibilidad del medicamento en alrededor de un 25 a 30 % (promedialmente ya que para algunos medicamentos farmacéuticos, la puesta en marcha de competencias por genéricos a nivel hospitalario ha llegado a ser de hasta un

90%). Una vez más el costo de los medicamentos biológicos se relaciona, como entonces, con la posibilidad de contar con biosimilares.

La discusión no es hoy por tanto, si estamos de acuerdo o des acuerdo en la posibilidad de biosimilares, ellos ya existen. Es más, las grandes empresas farmacéuticas (Pfizer, Sandoz, Merck etc.) tienen en desarrollo de fase clínica biotec, incluso existen muchas alianzas estratégicas al respecto para iniciar su producción, por lo que no se trata de empresas que inicien en el tema, la complejidad y costo de desarrollo así lo ameritan. El tema es qué se les va a exigir, qué se va a eximir, que controles se harán, cuáles serán los atributos a estudiar, como serán evaluados. Mirado desde la perspectiva social los biosimilares son una necesidad, ya que inciden en el acceso y los costos de los medicamentos.

La complejidad de estas moléculas es conocida y lo hemos ido comentando en esta jornada así como las dificultades de caracterización y de adecuados predictores clínicos de evolución. La variabilidad de la respuesta a los MBO también debemos reconocerlo, no es simplemente un tema de innovador vs biosimilar, hay una variabilidad intrínseca a la situación clínica.

Lo que debemos notar que a la variabilidad biológica ya conocida de los farmacoquímicos, es decir resultado de la interacción medicamento sujeto se le agrega aquí, la variabilidad biológica del medicamento cuyo principio activo fue sintetizado por otro sistema biológico. Necesariamente la fuente de variación será mayor, pero propias de dicha interacción. Por otro lado recordemos los criterios de selección de estos pacientes para entrar en protocolo, la comorbilidad que muchas veces acompaña, el estado evolutivo de la enfermedad; en fin no olvidemos que muchas más veces la variabilidad está en lo biológico. Las agencias internacionales han dado pasos en la reglamentación y hoy el análisis "por caso" parece razonable hasta tener más datos. No se trata tampoco de estudios clínicos si o no, o si alcanza con caracterización química. Pensamos que ambos tipos de estudios deben implementarse. Asimismo el seguimiento de la efectividad, la presencia de inmunogenicidad, la aparición de RAMs necesitará de un sólido sistema de farmacovigilancia, que sea eficiente, eficaz y que devuelva información al usuario (paciente, prescriptor, institución) y que gestione riesgos adecuadamente. De esta manera el escenario que proponemos como perspectiva sistémica integrando los diferentes actores con responsabilidad (industria, agencias o autoridades sanitarias, profesionales de la salud, pacientes y la sociedad en su conjunto) sin duda redundará en beneficios, pero el camino que hemos iniciado debe salvar diferentes obstáculos, nuestro país no puede quedar al margen de la situación internacional y menos de la regional, urge la puesta en marcha de los diferentes mecanismos y dispositivos necesarios. Esperamos que estas jornadas colaboren en este sentido y para democratizar la información, para generar el escenario adecuado para la reflexión y el debate honesto. De esta manera sabremos mejor que intercambiamos, como hacerlo, cuando y a qué costo para el individuo y la sociedad en su conjunto.