

# Boletín Farmacológico

Volumen 3, Número 2 / Diciembre 2012

## Problemas vinculados al uso de medicamentos biológicos

### **Dr. Gustavo Tamosiunas.**

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

Describiremos brevemente lo que a nuestro entender representan los principales problemas a considerar en el uso de los medicamentos de origen biológicos en general y más específicamente a los biotecnológicos.

Los medicamentos biológicos se vienen utilizando desde hace más de cuarenta años pero es a partir de la introducción de la biotecnología (técnicas de DNA recombinante, hibridomas, terapia génica etc) en el proceso de producción de estos medicamentos, que nos encontramos con un grado de incertidumbre muy grande y que es necesario evidenciar, explicitar, debatir y reflexionar para poder tomar las mejores decisiones en los diferentes aspectos o dimensiones de estos medicamentos. Cuando analizamos problemas vinculados al uso de medicamentos, debemos considerar todas sus diferentes dimensiones, ya que de su dinámica interrelación, surgirán los impactos que sobre el individuo y la sociedad en su conjunto dichos medicamentos producirán. Nos referimos pues, no solo a la vertiente clínica (efectividad y riesgo) que habitualmente más nos preocupa, sino a la científica técnica, que aunque vinculadas, no necesariamente equivalentes (nos referimos a la fuerza de la evidencia que sustenta nuestras prácticas), la vertiente económica, de gestión, regulatoria, comercial, industrial, sanitaria y social. Se nos hace cada vez más difícil arribar a conclusiones o decisiones válidas, cuando tomamos en cuenta solo algunos de estos aspectos. Probablemente sea un problema de orden paradigmático, es decir en el paradigma que nos movemos, sin embargo pensamos cada vez con más firmeza que ningún tema es de "propiedad" de nadie, y que todos tenemos la responsabilidad de pensar en contexto, en interrelación y no solo desde nuestra pequeña chacra. Por eso en estas jornadas, hemos convocado a diferentes actores, que nos irán mostrando sus perspectivas.

Intentaremos pues abordar, aunque de forma global estos aspectos que hacen al buen uso de estos medicamentos. Recordemos que al referirnos a medicamentos biológicos, no solo incluimos a las vacunas, factores de coagulación u otros componentes del plasma, extractos de tejidos, insulina, hormonas proteicas (eritropoyetina, somatotrofina), heparinas (tanto fraccionados como no modificadas), factores de crecimiento, sino también a las más modernas proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, policlonales, interferones, interleuquinas y las más recientes terapias génicas. No se trata de una nueva forma de producción, sino que a partir del análisis de los principios activos enumerados, surge la complejidad del espectro de efectos/acciones de tales

proteínas. Recordemos que muchas veces no conocemos aún su real papel en la fisiopatología de la enfermedad a tratar por lo que se complejiza aun más su manejo e impacto. Se tratan pues de una clase diferente de fármacos, con novedosa, compleja y todavía algo misteriosa forma de producción, con un espectro farmacodinámico nuevo (todavía a explorar) y especialmente (luego lo veremos con cierto detalle) con perfil farmacocinético propio, de otro orden al que conocemos de los medicamentos tradicionales de síntesis química. Si tomamos en cuenta que la inmensa mayoría de estos medicamentos son proteínas complejas, comenzaremos a vislumbrar lo que queremos decir sin exagerar: se trata de una nueva farmacología y terapéutica. Es así que con la introducción de los medicamentos de origen biológicos (MOB), se inició una nueva etapa en la terapéutica médica que ha llevado y lleva, a una necesaria actualización y revisión crítica del estado actual de conocimientos. Todos comparten algunas características que serán consideradas a lo largo de la presente jornada, pero en especial, provenir de material biológico. Es decir que los medicamentos que hoy nos reúne presentan la característica fundamental de proceder de organismos vivos, dicho de otra manera, la fábrica de producción por así decirlo, de estos medicamentos, se encuentra en el interior de la célula (eucariotas o procariotas), por lo que buena parte de los diferentes procedimientos, estarían calificados como de "buenas prácticas de la naturaleza". El hombre luego, y a través de múltiples y complejos procesos aislará, purificará modificará dicho componente/s activo/s biosintético con todo lo que ello implica. Estamos más habituados pues, a comprender, a estudiar y a utilizar en terapéutica medicamentos cuyos principios activos provienen de síntesis química y donde está perfectamente caracterizada la molécula y donde los diferentes atributos de la misma son conocidos perfectamente (incluido los controles de calidad farmacéuticos y biofarmacéuticos). La fuente de variabilidad en la respuesta surge principalmente de la interacción con un organismo biológico, el ser humano, que incidirá en las respuestas que desencadenará dicha interacción. En el caso de los MOB se agrega la variabilidad proveniente del organismo biológico del que deriva dicho producto. Los procesos que llevan a la obtención del MOB son mucho más complejos y requieren delicados controles de calidad. Dichos procesos determinan en gran medida el producto final y el impacto que tendrá durante su utilización terapéutica. La mayoría de estos productos, conocidos como biotecnológicos son proteínas, lo que agrega un nivel de complejidad aun mayor por la dificultad de conocer la estructura completa, por su delicada dependencia de sus estructuras primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria para su función, dificultad de producción a gran escala, aislamiento sin impurezas, grado de glucosilación, posibilidad de generar respuestas inmunológicas por parte del huésped, cinética peculiar, entre otras. No olvidemos que estas proteínas biotecnológicas son generalmente moléculas que modularán a su vez como objetivo blanco el sistema inmune. Son en un sentido amplio moduladores de la respuesta humoral e inmunológica a la agresión que a su vez participan de múltiples procesos homeostáticos.

Otro aspecto a considerar se relaciona con la evidencia científica sobre estos productos. Como se verá luego, tenemos problemas a la hora de analizar la mejor evidencia disponible ya que las poblaciones de pacientes habitualmente

son muy especiales ya que están en una etapa de la enfermedad generalmente avanzada, donde otras terapias han fracasado, existen mas comorbilidades y el terreno es más precario (aunque no siempre). En cuanto a los "end point" muchas veces son variables blandas, subrogadas, fisiopatológicas que son mas marcadores de respuesta farmacológica que predictores de evolución. Aparecen aquí otras variables como la sobrevida libre de síntomas, tiempo de remisión, número de recaídas, necesidad de otras terapias, que se usan para valorar respuesta. La llegada de los estudios de no inferioridad, o análisis indirectos, estudios clínicos con pocos casos, abiertos, con controles históricos o sin ellos, cierran el círculo de la limitante metodológica epistémica y hacen de la búsqueda y análisis de tales trabajos una verdadera aventura, aún para los centros de información de medicamentos, en fin, la fuerza de la evidencia que soporta muchos de tales productos tiene un valor diferente al que estamos habituados para los medicamentos de síntesis química.

Otro aspecto para nada menor, se refiere a que el mercado mundial de estos productos va en crecimiento, incluso en proporción mayor que los de síntesis química, si bien hoy la mayoría de los medicamentos prescritos son de este tipo. Sin embargo si tomamos el mercado en relación a ventas la diferencia es aún mayor. La dimensión económica por tanto debe incluirse en todo análisis ya que muchas veces costear un tratamiento es prohibitivo a escala individual y atenta contra la sustentabilidad del sistema de salud a escala social. Es por eso que la discusión anterior debe agregarse a la económica y de alguna manera ética. Nos preguntamos qué costo estamos dispuestos a pagar por estos medicamentos, muchas veces necesarios no siempre imprescindibles y habitualmente con alternativas terapéuticas adecuadas. Especialmente si recordamos que siempre deben adecuarse a las buenas prácticas clínicas de prescripción y protocolos validados, monitorizados y actualizados en términos absolutos y relativos a los resultados **reales** alcanzados. Aquí surge el tema de la necesidad de contar con adecuados sistemas de farmacovigilancia para detectar falta de respuesta o riesgos no conocidos que requieran medidas adecuadas (gestión de riesgo). Este tema va de la mano con la necesaria discusión sobre acceso y sustentabilidad, debemos ser conscientes de que los presupuestos son finitos y a la hora de comprar un medicamento biotecnológico por ejemplo, estamos eligiendo qué no vamos a comprar. La dimensión poblacional y social generalmente no se encuentra en la cabeza o la punta de la lapicera del clínico a la hora de prescribir, pero se hace necesario hacerlo.

El uso de medicamentos biológicos trae además aparejado el riesgo de la inmunogenicidad, tema más determinante en los primeros productos con mayores impurezas y diferentes método de producción a los humanizados con que contamos en la actualidad. De todas formas el problema persiste aunque es difícil establecer números, ya que es muy dependiente de los procesos de elaboración, impurezas, aislamiento de principios activos, producción a escala, sin considerar los efectos propios del medicamento. Caben aquí algunas reflexiones, recordemos que habitualmente estos medicamentos biotec son proteínas que como dijimos, modulan respuesta inmune por lo que este efecto es diferente de las reacciones idiosincráticas tipo B de los medicamentos de síntesis

química. Por este motivo la pueden desencadenar tanto innovadores como biosimilares. Por último es una razón más que hace necesario un sistema de farmacovigilancia con adecuada devolución, manejo de riesgo y desarrollo de programas de seguimiento activo.

La caída de las patentes ya es un hecho, y se aproxima la de algunos biotecnológicos "estrella" por el éxito que han tenido, por lo que las agencias reguladoras, en forma semejante a los dilemas que tuvieron en su momento con los genéricos lo tendrán con los biosimilares. Los aspectos regulatorios así como las evaluaciones y controles de calidad se tornan ahora imprescindibles desarrollar adecuadamente. En este sentido deberán armonizarse las políticas de medicamentos en el marco de sistema de salud local, regional e internacional así como es el momento en donde todos, cada uno desde su lugar de trabajo, debemos participar para alcanzar mejores resultados. Aquí más que nunca los medicamentos deben ser considerados un bien social más que mercancías de intercambio.