

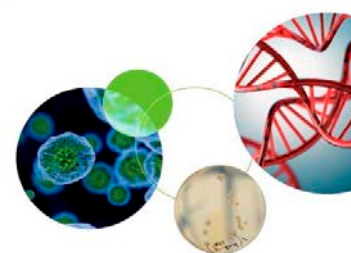
Biotecnología y Medicamentos Biológicos

Importancia de la Biotecnología en el desarrollo de medicamentos

Muchas enfermedades se producen como resultado de defectos o errores en los genes implicados en la producción de enzimas esenciales o proteínas del cuerpo. El Proyecto Genoma Humano fue creado hace varios años para secuenciar el genoma humano, esto ha generado información sobre el papel de la genética en los defectos congénitos, cáncer, trastornos que afectan el sistema inmunológico, y otras enfermedades que tienen un vínculo genético (1).

La base genética de las enfermedades emergentes está proporcionando nuevas oportunidades para el desarrollo de productos farmacéuticos derivados de la biotecnología para el tratamiento de trastornos específicos. El uso de la tecnología del ADN recombinante (ADNr) y su aplicación al desarrollo de nuevos medicamentos ha revolucionado la industria biofarmacéutica (1).

Estos medicamentos tienen un enorme potencial para el tratamiento de la enfermedad en nuevas formas que antes no estaban disponibles para las pequeñas moléculas de fármacos. Las enfermedades consideradas huérfanas presentes en poblaciones raras y desatendidas, han sido blanco de los medicamentos biológicos, siendo la indicación de los mismos en un 54%, por el contrario la tasa de aprobación de moléculas pequeñas para esta indicación es del 20%. Como resultado, la biotecnología, o el uso de materiales biológicos para crear productos biofarmacéuticos específicos, se ha convertido en un importante sector de la industria farmacéutica y representa el de más rápido crecimiento de la clase de nuevos fármacos en el mercado (1,2)



Hospital San Juan de Dios
Centro de Información de
Medicamentos

Volumen 5, N°5

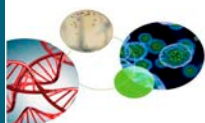
Elaborado por:

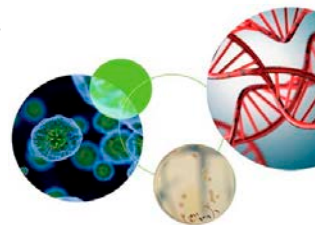
**Adriana Ureña Murillo
(IU)**

**Dra. Cristina Fernández
Barrantes**

Contenido:

Definición de medicamento biológico	2
Fabricación de medicamentos biológicos	2
Medicamentos biológicos en el mercado	3
Medicamentos Biosimilares	5
Consideraciones Económicas	6
Aspectos Regulatorios	6
Referencias	7





¿Qué es un medicamento biológico?

Un medicamento biológico se define como aquel que contiene uno o más principios activos sintetizados o derivados de una fuente biológica, algunos de ellos pueden estar ya presentes en el organismo humano. Los medicamentos biológicos pueden ser divididos en tres categorías: anticuerpos monoclonales, moduladores o sustituciones de enzimas y moduladores o sustituciones de la función del receptor en la superficie celular. A continuación se resumen las principales características de los biológicos y de los medicamentos de moléculas pequeñas, notando la diferencia en cuanto la complejidad de los biológicos, en comparación con los medicamentos de moléculas pequeñas (2,3,4).

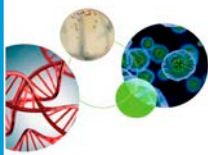
Tabla I. Características de los medicamentos biológicos y de moléculas pequeñas (5)

Propiedad	Biológico (no anticuerpo monoclonal)	Anticuerpo Monoclonal	Moléculas pequeñas
Composición	Hormonas o enzimas	Proteínas-Anticuerpos	Compuestos orgánicos sintéticos
Peso molecular	>700 Daltons	150 000 Daltons	< 700 Daltons
Modo de actividad	Sustitución de una actividad perdida o disminuida de péptidos, proteínas o enzimas	Se une a dianas extracelulares para antagonizar, agonizar o disminuir la actividad	Se une a dianas extracelulares para antagonizar, agonizar o disminuir la actividad
Producción	Mediante células de origen bacteriano, levaduras o mamíferos	Mediante células de origen mamífero	Síntesis química
Producto definido por	Actividad biológica; análisis bioquímico; por el proceso de fabricación	Actividad biológica; análisis bioquímico; por el proceso de fabricación	Químicamente
Especificidad	Alta	Muy Alta	Tiende a ser baja
Vía de administración	Inyección IV o SC	Inyección IV o SC	Usualmente oral

¿Cómo se producen los medicamentos biológicos?

La Biotecnología se sirve de sistemas vivos (células animales o vegetales, bacterias, virus y levaduras) y de modernas tecnologías para producir los medicamentos biológicos (6).

Generalmente se fabrican por fermentación, utilizando ADN recombinante u otros métodos biosintéticos en los que el proceso de fabricación, las líneas celulares, y el proceso de purificación pueden tener un impacto en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento. Estas alteraciones pueden afectar significativamente la unión al receptor, la estabilidad, la farmacocinética y la seguridad. Los pasos a seguir se resumen en la siguiente figura: (1,6,7)



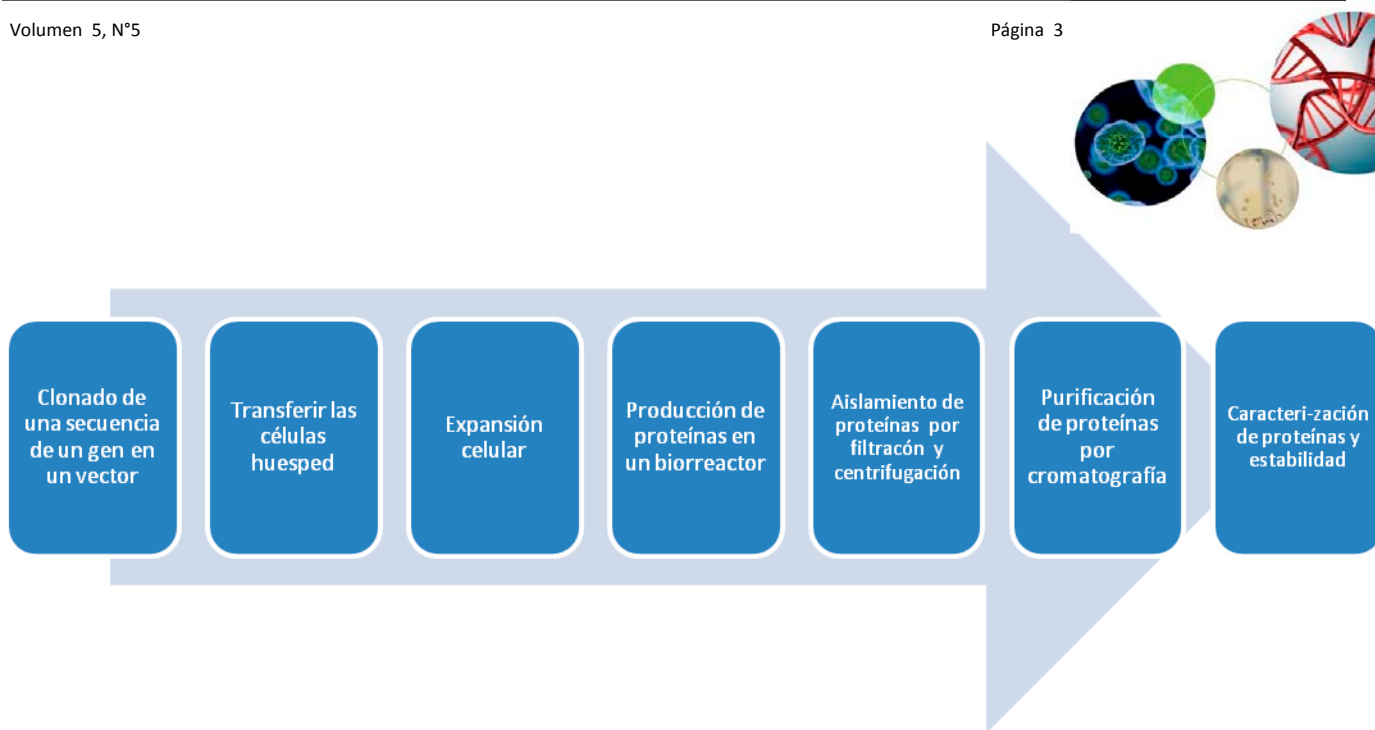


Figura 1. Proceso de fabricación de un medicamento biológico.

Medicamentos biológicos en el mercado

En 1982 se aprobó la insulina recombinante humana la cual fue la primera proteína aprobada para uso terapéutico humano, desde entonces hasta el 2013, un total de 91 nuevas entidades moleculares basadas en proteínas recombinante han sido aprobadas por la FDA como agentes terapéuticos. Los medicamentos biológicos se pueden clasificar de acuerdo a su indicación, de estas los destinados para oncología y trastornos autoinmunes / inflamatorios son los principales en el mercado, seguido de los biológicos para enfermedades metabólicas, cardiovasculares e infecciosas como se aprecia en la siguiente figura, (2)

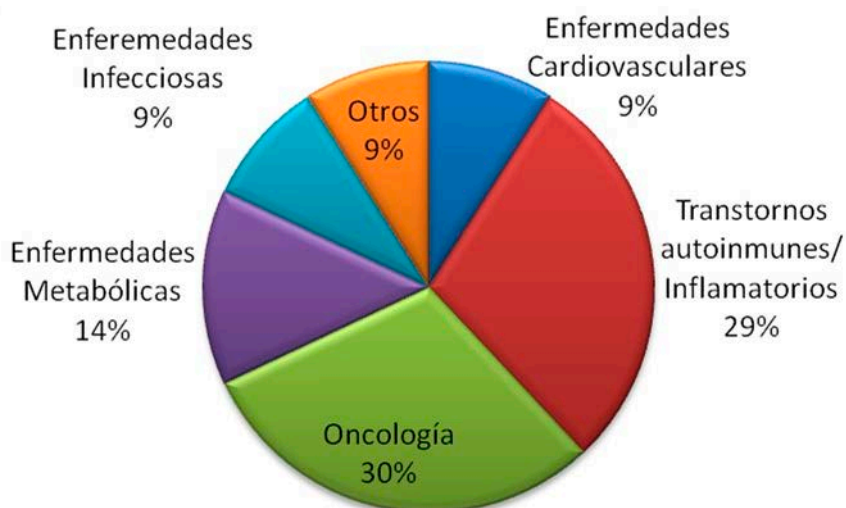
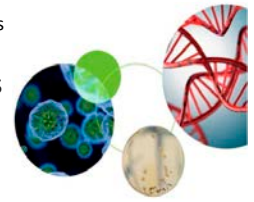


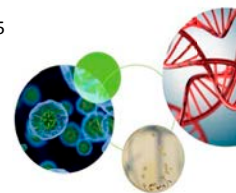
Figura 2. Principales indicaciones de los medicamentos biológicos



A continuación se indica una tabla con ejemplos de los principales medicamentos biológicos aprobados de acuerdo a su indicación clínica (8).

Tabla II. Medicamentos biológicos según indicación (8)

Indicación	Medicamento
Sustitución de enzimas, péptidos o proteínas esenciales endógenas que faltan debido a la deficiencia genética o adquirida o insuficiencia	- Fabrazyme[®] (agalsidasa alfa): A-galactosidasa recombinante humana para la enfermedad de Fabry. - Myozyme[®] (alglucosidasa alfa): ácido α-glucosidasa recombinante humana para la enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo II (enfermedad de Pompe) - NovoSeven[®] RT : factor de coagulación VIIa recombinante humano para la hemofilia A y B - Xyntha[®]: factor antihemofílico recombinante, factor de coagulación recombinante humano VIII para la hemofilia A. - BeneFIX[®] factor de coagulación recombinante IX para la hemofilia B - NovoLog[®] (insulina aspart [origen ADNr] inyectable) insulina recombinante de acción rápida para la diabetes (tipo I y II) - Lantus[®] (insulina glargina [origen ADNr]) insulina de acción prolongada para la diabetes (tipos I y II) - Nutropin[®] (somatropina [origen ADNr] inyectable) hormona recombinante humana del crecimiento para la insuficiencia de la hormona de crecimiento
Enzimas endógenas, péptidos o proteínas para manejar el curso de la enfermedad	Activase[®] (alteplasa) activador recombinante del plasminógeno tisular humano para el accidente cerebrovascular isquémico agudo - Pulmozyme[®] (DNasa hr) desoxirribonucleasa humana recombinante para descomponer las secreciones de las vías respiratorias en pacientes con fibrosis quística - Epogen[®] (epoetina alfa inyectable) eritropoyetina humana recombinante para la anemia - Aranesp[®] (alfa darbepoetina) análogo recombinante hiperglucosilado de la eritropoyetina humana para la anemia - Neupogen[®] (filgrastim) factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante (G-CSF) para estimular la mielopoyesis antes del trasplante o durante la quimioterapia - Neulasta[®] (filgrastim) factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano pegilado de acción prolongada para la estimulación de la mielopoyesis - Elspar[®](asparaginasa) enzima que se utiliza como antileucémico para la leucemia linfocítica aguda pediátrica
Terapias dirigidas contra el cáncer.	- Avastin[®] (bevacizumab) anticuerpo humanizado anti factor de crecimiento endotelial vascular - Bexxar[®] (tositumomab) anticuerpo murínico unido a una subunidad de I-131 anti CD20. - Rituxan[®] (rituximab) anticuerpo quimérico anti-CD20 - Campath[®] (alemtuzumab) anticuerpo humanizado anti-CD52 - Erbix[®] (cetuximab) anticuerpo quimérico anti factor de crecimiento epidérmico - Vectibix[®] (panitumumab) anticuerpo humanizado anti factor de crecimiento epidérmico. - Herceptin[®] (trastuzumab) anticuerpo humanizado anti-HER2
Inmunomodulación selectiva para tratar específicamente diversas enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide esclerosis múltiple y otros	- Remicade[®] (infliximab) anticuerpo monoclonal quimérico anti factor de necrosis tumoral (TNF-α). Se utiliza en artritis reumatoide. - Humira[®] (adalimumab) anticuerpo monoclonal humanizado anti-TNF-α. Se utiliza en artritis reumatoide. - Enbrel[®] (etanercept)): se une a la proteína de fusión Fc del receptor TNF, inactivándolo - Actemra[®] (tocilizumab): anticuerpo humanizado anti receptor de la interleucina 6 - Avonex[®] (interferón beta-1a): interferón humano β-1a - Tysabri[®] (natalizumab): anticuerpo humanizado anti-integrina α 4 - Zenapax[®] (daclizumab) anticuerpo humanizado específico para la subunidad alfa del receptor de IL-2 (CD25), se utiliza como profilaxis de rechazo agudo de aloinjerto renal. - Benlysta[®] (belimumab) anticuerpo humanizado anti estimulador de linfocitos B para el lupus eritematoso sistémico - Stelara[®] (ustekinumab) anticuerpo humanizado específico para la subunidad p40 de las IL-12 e IL-23, para su uso contra la psoriasis en placa - Xolair[®] (omalizumab) anticuerpo humanizado anti-IgE para el asma - Actimmune[®] (interferón [INF] gamma-1b) INF-γ humana recombinante para la enfermedad granulomatosa crónica



¿Qué es un medicamento biosimilar?

Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que se desarrolla para ser similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a otro medicamento biológico que ya está autorizado y por lo tanto basando parte de su desarrollo en lo que ya se conoce del medicamento innovador (9,10).

El término biosimilar fue utilizado por primera vez en Pubmed en el año 2004. Desde entonces se han autorizado en Europa 7 productos biosimilares los cuales se venden bajo 13 nombres diferentes: dos hormonas humanas de crecimiento (somatotropina), tres factores estimulantes de colonias de granulocitos (filgrastim), y dos eritropoyetinas que han recibido diferentes denominaciones comunes internacionales, [epoetina alfa (HX-575) y epoetina zeta (SB-309)]. Sin embargo no fue hasta abril del 2015 que la FDA aprobó el primer medicamento biosimilar con el nombre de Zarxio, el cual es medicamento biosimilar del conocido filgrastim (11,12).

¿Cuáles son las diferencias entre un medicamento biosimilar y un medicamento genérico?

El término medicamento genérico se utiliza para describir moléculas químicas pequeñas de medicamentos, que son estructuralmente y terapéuticamente equivalentes a un producto original cuyo período de patentes y / o protección de datos haya expirado (10, 13).

La demostración de bioequivalencia del medicamento genérico a un producto de referencia suele ser una prueba adecuada y suficiente de la equivalencia terapéutica entre los dos y no son necesarios los estudios preclínicos. Sin embargo, el enfoque establecido para los medicamentos genéricos no es adecuado para el desarrollo, evaluación y autorización de biosimilares, ya que son proteínas relativamente grandes y complejas que son difíciles de caracterizar. Por tanto, para que un medicamento biosimilar sea autorizado tiene que haber quedado probado que la variabilidad inherente a todo medicamento biológico y cualquier otra diferencia con respecto al innovador no tienen ningún efecto sobre la seguridad y eficacia del producto (10, 13).

En la siguiente figura se resumen los múltiples pasos para que un medicamento biosimilar sea aprobado:

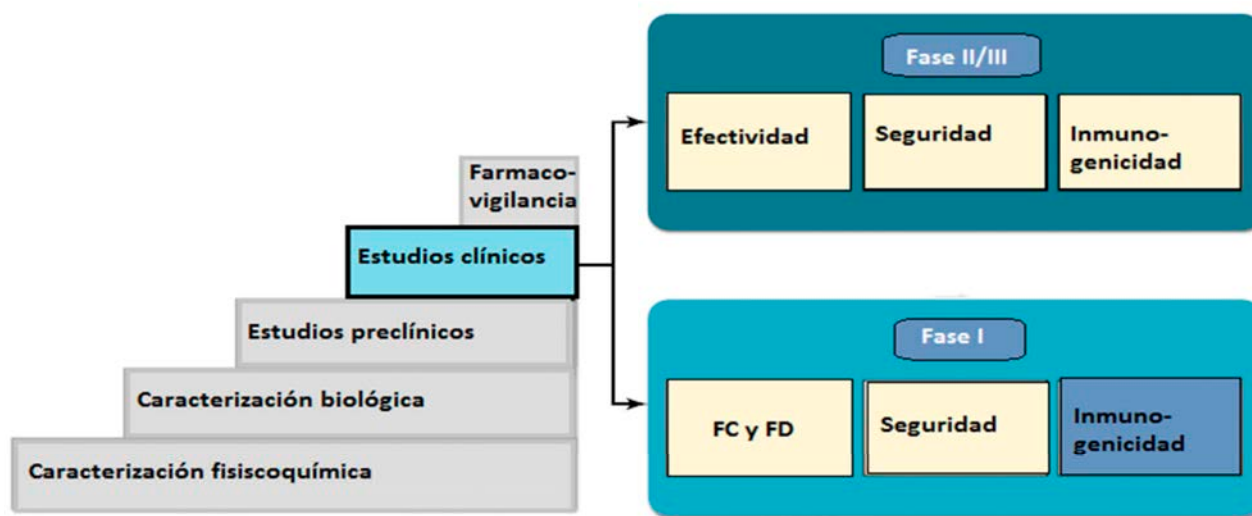
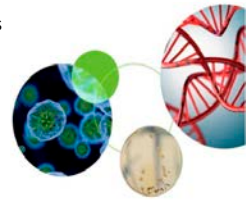


Figura 3. Pasos para la aprobación de un medicamento biosimilar (13).



Consideraciones económicas

Por lo general, los medicamentos biológicos son más caros que los medicamentos de molécula pequeña, y gestionar su uso supone todo un reto para los distintos organismos contribuyentes. Al igual que los medicamentos de referencia originales, los medicamentos biosimilares suelen ser más difíciles y costosos de desarrollar que los medicamentos genéricos de molécula pequeña. Las implicaciones presupuestarias de los medicamentos biológicos han ido aumentando con el paso de los años. Los medicamentos biosimilares pueden ofrecer una alternativa más barata a los medicamentos biológicos existentes que hayan perdido sus derechos de exclusividad y favorecer la competencia. Como resultado, la disponibilidad de los medicamentos biosimilares podría mejorar el acceso de un mayor número de pacientes a los medicamentos biológicos, y podrían contribuir a la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios (6).

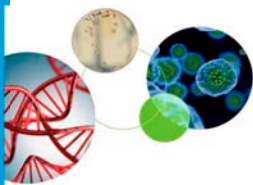


El valor de un medicamento biosimilar se debe de ver desde la perspectiva de los proveedores de salud y pacientes y puede verse afectado por múltiples variables. La concentración en los costos no es suficiente, se debe de hacer un análisis multifactorial para evaluar la contribución de la terapia al bienestar y salud del paciente. Por lo tanto la pregunta a plantearse no debe ser ¿Los biosimilares proveen ahorro de los costos?, sino: ¿Los biosimilares son costo-efectivos comparados con su producto de referencia? (14)

¿Cómo se regulan los medicamentos biológicos en Costa Rica?

Se rigen bajo el Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos (RTCR 440:2010), el cual tiene como objetivo establecer los requisitos y trámites necesarios para la inscripción y control de medicamentos biológicos de uso humano y aplica a todos los productos de este tipo, sean producidos en el territorio nacional o importados (15).

Estos requisitos aplican para el medicamento innovador y en el caso de biosimilares deberán presentar además, el ejercicio de biosimilitud relacionado a la calidad en comparación al medicamento biológico de referencia. El ejercicio de biosimilitud deberá hacerse tanto para el producto terminado como para el principio activo y para ello se seguirán las guías internacionales de la OMS y en ausencia de éstas, se podrán utilizar las emitidas por la FDA, EMA o ICH (15).



ALERTAS DE FARMACOVIGILANCIA



1. El Ministerio de Salud, alerta a la población en general sobre productos ilegales que contienen 2,4- Dinitrofenol (DNP), es un compuesto químico que se prohíbe para el consumo humano debido a que produce muchos efectos nocivos para la salud e incluso puede causar la muerte. Se ha promocionado como agente adelgazante y para la formación de músculo. Recientemente, se han emitido varias alertas y noticias a nivel internacional para alertar sobre el DNP. El DNP se está comercializando en forma ilegal, principalmente a través de internet, en varias presentaciones: polvo, cápsulas o crema.

El Ministerio de Salud de Costa Rica recomienda a la población en general: No adquirir productos por medio de internet, o en la calle, denunciar ante este Ministerio aquellos establecimientos y personas o empresas que se sospeche que están comercializando productos con DNP en el territorio nacional, reportar cualquier problema de salud derivado de la utilización o consumo de productos al médico u otro profesional de la salud y a su vez se insta a dichos profesionales a reportarlo a la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario del Ministerio de Salud.

2. La Agencia Europea de Medicamentos emitió un comunicado donde informa que no se debe utilizar la codeína para tos y resfriados en niños menores de 12 años. Como resultado de estas nuevas medidas el uso de codeína para la tos y el frío está contraindicado en niños menores de 12 años y no se recomienda en niños y adolescentes entre 12 y 18 años que tienen problemas respiratorios.

Los efectos de la codeína son debidos a su conversión en morfina en el cuerpo. Algunas personas convierten la codeína a morfina a un ritmo más rápido de lo normal, lo que resulta en altos niveles de morfina en la sangre. Los altos niveles de morfina pueden llevar a efectos graves, como dificultad para respirar.

Las nuevas medidas siguen una revisión por parte de la Comisión de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia EMA, donde se considera que, aunque puede producir efectos secundarios inducidos por la morfina en pacientes de todas las edades, la forma en que la codeína se convierte en morfina en niños menores de 12 años es más variable e impredecible, por lo que esta población en situación de riesgo especial de estos efectos secundarios. Además, los niños que ya tienen problemas con su respiración pueden ser más susceptibles a problemas respiratorios debido a la codeína. Además de las nuevas medidas para los niños, la codeína tampoco debe ser utilizado en personas de cualquier edad que sean metabolizadores ultrarrápidos, ni en las madres lactantes, ya que la codeína puede dañar al bebé porque pasa a la leche materna.

Referencias consultadas

- Shargel L, Wu-Pong S, Yu AC. Capítulo 18. Targeted Drug Delivery Systems and Biotechnological Products. En: Shargel L, Wu-Pong S, Yu AC. eds. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 6e. New York, NY: McGraw-Hill; 2012. <http://accesspharmacy.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=513&Sectionid=41488036>. Accesado el 02 de mayo del 2015.
- Kinch M. An overview of FDA-approved biologics medicines. *Drug Discovery Today* [serie en the Internet]. (Abril, 2015), [citado el 11 de mayo, 2015]; 20 (4): 393-398, Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135964461400350X>
- Ebbers H. Biosimilars: In support of extrapolation of indications. *Journal of Crohn's and Colitis*. [Serie en Internet]. (Mayo, 2014), [citado el 11 de mayo, 2015]; 8 (5): 431-435. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.02.007>.
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. United Kingdom, 2014. Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
- Strohl W, Strohl L, Johnson B. Capítulo 1. Introduction to biologics and monoclonal antibodies. En: Strohl W, Strohl L. eds. *Therapeutic Antibody Engineering*. Woodhead Publishing, 2012. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781907568374500014>. Accesado el 02 de mayo del 2015.
- Comisión Europea. Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares: Estudio Informativo de consenso 2013. Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_es.pdf
- Misra M. Biosimilars: Current perspectives and future implications. *Indian Journal Of Pharmacology* [serie en Internet]. (Febrero, 2012), [citado el 11 de mayo, 2015]; 44 (1): 12-14. Disponible en: Academic Search Complete.
- Haschek W, Rousseaux's C. Capítulo 25: Biopharmaceutics. En: Halpern W, Hutto D. eds. *Handbook of Toxicologic Pathology*, 3era edición. Elsevier, 2013. <https://www.clinicalkey.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#1/content/book/3-s2.0-B978012415759000025X>
- Hernández-García C. Mitos y realidades sobre los medicamentos biosimilares. *Reumatología Clínica* [serie en Internet]. (Diciembre, 2014), [citado el 11 de mayo, 2015]; 10(6):351-352. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X14001375>
- Organización Mundial de la Salud. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products: Expert committee on biological standardization. Geneva, Suiza, 2009. Disponible en:
- Cuadrado MJ, Sciascia S, Bosch X, Khamashta M, Ramos-Casals M. Is it time for biosimilars in autoimmune diseases?. *Autoimmunity Reviews* [serie en Internet]. (Agosto, 2013), [citado el 11 de mayo, 2015]; 12(10): 954-957. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997213000414>
- Khan Burki T. First biosimilar drug approved in the USA, *The Lancet Oncology* [serie en Internet]. (Abril, 2015), [citado el 11 de mayo, 2015]; 16(4): e161. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204515700884>
- Li E, Abbas R, Jacobs I, Yin D. Considerations in the early development of biosimilar products. *Drug Discovery Today* [serie en Internet]. (Enero, 2015), [citado el 11 de mayo, 2015]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644614004887>
- Henry D, Taylor C. Pharmacoeconomics of Cancer Therapies: Considerations With the Introduction of Biosimilars. *Seminars in Oncology* [serie en Internet]. (2014), [citado el 11 de mayo, 2015]. 41(3): 513-520. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093775414000578>
- Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos