



# FARMACÉUTICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

www.elsevier.es/fap



## REVISIÓN

### Medicamentos biotecnológicos; *from dream to reality*

S. Ruiz<sup>a,\*</sup>, E. Sulleiro<sup>b</sup> y G. Calvo<sup>c</sup>

<sup>a</sup>División de Productos Biológicos y Biotecnología, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid, España

<sup>b</sup>División de Clínica y Farmacología, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España

Recibido 6 de mayo de 2011; aceptado 21 de octubre de 2011.

#### PALABRAS CLAVE

Medicamentos  
biotecnológicos;  
*European Medicines  
Agency*;  
Seguridad;  
Eficacia;  
Biosimilar

#### Resumen

En los últimos 20 años los medicamentos biotecnológicos han ido teniendo un papel creciente en el tratamiento de muchas enfermedades. Presentan numerosas ventajas respecto a otros medicamentos biológicos, como una enorme disponibilidad, excelente perfil de seguridad respecto a la transmisión de virus y otros patógenos, y la posibilidad de disponer de moléculas modificadas o combinaciones de partes de moléculas distintas con diferente especificidad o afinidad, perfil farmacocinético o menor inmunogenicidad. El ámbito de aplicación de los medicamentos biotecnológicos suele ser hospitalario y el impacto de su introducción está determinado por algunas de sus peculiaridades, entre ellas, su gran disponibilidad y su especificidad. Sin embargo, en algunos casos, las expectativas respecto a su eficacia no se han visto cumplidas e incluso se podría cuestionar si el beneficio obtenido es suficiente para justificar la toxicidad asociada a su uso. El proceso de producción y control de estos medicamentos es costoso y complejo, de ahí que su precio elevado y su utilización terapéutica cada vez más amplia supongan un desafío para los sistemas sanitarios.

#### KEYWORDS

Biopharmaceutical;  
*European Medicines  
Agency*;  
Safety;  
Efficacy;  
Biosimilar

#### Biotechnological medicinal products; *from dream to reality*

#### Abstract

In the last 20 years, biotechnological medicinal products have had an increasing role in the treatment of many conditions. These products have several advantages over other biological medicinal products such as potential availability in large quantities, an excellent safety record regarding transmission of viruses or other pathogens and the possibility to have modified molecules or combinations of parts from different molecules to achieve a different specificity or affinity, pharmacokinetic profile or reduced immunogenicity. Biotech medicines are mainly for hospital use and the impact of their introduction is determined by some of their characteristics such as large availability and specificity. However, in some cases, high expectations about their efficacy have not been reached and even their benefit can be questioned considering the toxicity associated with their use. The production process and control of biotech medicines is expensive and complex, therefore, their high price and widespread use is increasingly challenging for healthcare systems.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sruiz@aemps.es (S. Ruiz).

## Introducción

La aplicación industrial de la ingeniería genética en medicina ha permitido disponer de proteínas terapéuticas que han supuesto un enorme impacto en el tratamiento de determinadas enfermedades. Actualmente, el tratamiento de la diabetes mellitus, la deficiencia de hormona de crecimiento, la anemia en pacientes en diálisis o la hepatitis C se basa en medicamentos biotecnológicos. En otros casos han constituido un cambio en el enfoque terapéutico de otras enfermedades para las que se emplean medicamentos no biológicos (por ejemplo, en artritis reumatoide, cáncer). Varias de las vacunas habituales son también de origen recombinante o incluyen en su composición algún componente recombinante (vacuna frente a la hepatitis B, virus del papiloma o frente al cólera).

La tecnología del ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante ha permitido obtener en grandes cantidades proteínas terapéuticas que inicialmente se lograban mediante extracción de fuentes biológicas naturales (órganos animales o humanos), así como también se ha podido mejorar enormemente el perfil de seguridad de estos productos (hasta la fecha ningún medicamento biotecnológico ha sido vehículo de contaminación viral). Además, ha permitido obtener moléculas modificadas para mejorar su actividad, vida media en circulación, su estabilidad o su perfil de seguridad. Así, disponemos de moléculas, como insulina glargina o darbepoetina, moléculas modificadas por la unión a otros componentes, como polietilenglicol (interferón alfa o eritropoyetina) diseñadas para tener un diferente perfil farmacocinético o una inmunogenicidad reducida. Numerosos anticuerpos monoclonales forman también parte de los recursos terapéuticos actuales.

Según información de la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)<sup>1,2</sup>, hasta la fecha (abril de 2011) hay más de 140 medicamentos biotecnológicos autorizados en la Unión Europea (UE), incluidas vacunas con algún componente de origen recombinante, lo que supone aproximadamente el 20% respecto al número total de medicamentos autorizados por procedimiento centralizado coordinado por la EMA.

Actualmente se encuentran en desarrollo tratamientos novedosos basados en terapia celular, génica e ingeniería de tejidos (conocidos en el ámbito regulatorio como *terapias avanzadas*). De momento, sólo uno de ellos (basado en condrocitos autólogos) ha conseguido autorización de comercialización en la UE.

## Proceso de producción y control

La directiva 2003/63/CE sobre medicamentos de uso humano describe los medicamentos biológicos y los requisitos mínimos para su autorización de comercialización<sup>3</sup>. Un medicamento biológico se define como un producto cuyo principio activo es biológico. A su vez, una sustancia biológica se describe como aquella que se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que, para su caracterización y determinación de su calidad, necesita una combinación de ensayos físico-químicos y biológicos, además de su proceso de producción y su control; de ahí que, generalmente, se considere que el proceso de producción es crítico para definir las características del producto. Los medica-

mentos biotecnológicos (es decir, los obtenidos empleando tecnología del ADN recombinante) constituyen un grupo particular de productos biológicos.

Debido a las peculiaridades de estos medicamentos y el tipo de tecnología empleada en su obtención, se desarrollaron requisitos específicos para su evaluación y control, incluso varios años antes de la creación de la EMA (elaboradas por el denominado *Ad hoc Working Party on Biotechnology/Pharmacy*). Los requisitos básicos para su producción y control se describen en el documento guía *Production and Quality Control of Medicinal Products derived by recombinant DNA Technology*<sup>4</sup> (cuya primera versión es de 1987). En guías (*guidelines*) más específicas que se encuentran en la página web de la EMA se recogen recomendaciones más detalladas sobre diferentes aspectos de la producción (caracterización y control de bancos celulares, especificaciones, estabilidad, seguridad viral).

El material de partida para la producción de medicamentos biotecnológicos consiste en una población homogénea de microorganismos (como bacterias o levaduras) o una línea celular establecida (como CHO o NS0) que se han modificado genéticamente para producir la proteína de interés. Esta población celular original constituye el denominado *banco celular*. A partir del cultivo a gran escala (de varios miles de litros) de estos microorganismos o líneas celulares, se purifica la proteína recombinante (empleando principalmente etapas cromatográficas) y, tras filtración estéril, se envasa, con lo que el producto final queda en forma de solución o liofilizado.

La fabricación incluye numerosos *controles en proceso*, es decir, análisis que aseguran que cada etapa de producción se ha realizado de manera adecuada y que, durante el proceso de purificación, se han eliminado las impurezas procedentes del cultivo celular inicial. Además, incluye etapas específicas de inactivación o eliminación de posibles virus contaminantes (por ejemplo, tratamiento ácido o nanofiltración) que pudiesen proceder del material de partida biológico u otros reactivos biológicos empleados en la producción. Junto con el análisis exhaustivo de los bancos celulares y los controles realizados al final del cultivo celular para detectar contaminación viral, estas etapas han dado como resultado el excelente registro de seguridad de los medicamentos biotecnológicos.

Los análisis realizados en la proteína purificada permiten la caracterización exhaustiva de la molécula, incluida la determinación de su estructura primaria, secundaria y terciaria. Las técnicas de caracterización y control de cada lote de estos medicamentos son variadas y complejas, y permiten garantizar su pureza, actividad biológica y estabilidad durante su almacenamiento (generalmente, en nevera y protegido de la luz).

Hay numerosas guías que regulan todas estas etapas de la producción y el control de medicamentos biotecnológicos<sup>1</sup>, así como monografías en la farmacopea europea<sup>5</sup> que establecen los requerimientos mínimos para estos productos.

Aunque, en general, se suele aplicar a los productos biológicos el paradigma “el producto es el proceso”, es muy común que se introduzcan cambios en el proceso de producción durante la vida comercial del medicamento, con lo cual, además del control sistemático realizado en el producto, la farmacovigilancia tiene una importancia fundamental.

## Impacto de los medicamentos biotecnológicos en la práctica clínica

Salvo en algunos casos de tratamiento hormonal sustitutivo, como la diabetes mellitus o de ciertas vacunas, el ámbito de aplicación de los medicamentos biotecnológicos es el hospitalario. Normalmente, reciben una aprobación de uso médico restringido, que en España suele traducirse en medicamentos de “uso hospitalario” o de “diagnóstico hospitalario”. Sin embargo, no puede decirse que su implantación no tenga impacto en la práctica asistencial ambulatoria, ya que el conocimiento de su perfil de eficacia y seguridad es fundamental para un manejo correcto de pacientes con frecuencia polimedificados.

Se podrían considerar numerosas peculiaridades de los medicamentos biotecnológicos, pero a nuestro juicio hay cuatro características peculiares que son inmediatamente evidentes:

1. La primera de ellas hace referencia a la posibilidad de disponer de una fuente ilimitada de materia prima que antes era finita. Ese es el caso de productos como la insulina o la hormona del crecimiento. Hasta hace unos años, la única forma posible de obtención era a través de su extracción y purificación de fuentes biológicas. En aquellas circunstancias, a las limitaciones de producción y los consiguientes problemas de desabastecimiento, a veces críticos, había que añadir el mayor riesgo de inmunogenicidad y de transmisibilidad de agentes patógenos. La disponibilidad de producción mediante técnicas recombinantes permite disponer de una fuente teóricamente ilimitada de materia prima y, con las técnicas y controles adecuados, prácticamente eliminar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. El riesgo de generar anticuerpos, a veces neutralizantes, persiste, aunque con menor frecuencia que en los casos en que la fuente de obtención era animal. La disponibilidad ilimitada de sustancias como la insulina, la hormona de crecimiento o la eritropoyetina, puede parecer hoy día un hecho natural, pero no fue así hasta hace pocas décadas.

2. El segundo elemento importante estrechamente asociado al desarrollo de medicamentos biológicos, y particularmente de los anticuerpos monoclonales, es la identificación de dianas terapéuticas muy específicas. Es lo que se denomina, de forma inadecuada, la “medicina personalizada”, ya que no está diseñada en función del paciente individual, sino en función de algún elemento fisiopatológico esencial de la enfermedad tratada. El conocimiento profundo de las bases moleculares de la enfermedad está permitiendo cada vez más el desarrollo de moléculas biológicas específicas que interfieran en su desarrollo y evolución. Así, puede tratarse de unión a proteínas específicas, que interfiere en el crecimiento de algunos tipos de células neoplásicas (como el antígeno de crecimiento epidérmico en el caso del trastuzumab), o factores de crecimiento (como el bevacizumab con el factor de crecimiento del endotelio vascular). Las posibles dianas son prácticamente infinitas. Así, los hay dirigidos contra la inmunoglobulina E (omalizumab para el tratamiento del asma), factores del complemento (eculizumab para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna), factor de necrosis tumoral (etanercept en enfermedades reumatológicas), integrinas (natalizumab para la esclerosis múltiple), o receptores celu-

lares específicos (denosumab para el tratamiento de la osteoporosis). El número de anticuerpos monoclonales en desarrollo en campos terapéuticos tan dispares como el cáncer, enfermedades reumatológicas y autoinmunes, la artritis gotosa, enfermedades cardiovasculares, enfermedades oculares, o enfermedades neurodegenerativas, es ingente. Hay también en desarrollo anticuerpos monoclonales con finalidad diagnóstica, como los dirigidos a la detección de placas de amiloide en el sistema nervioso central.

3. El tercer elemento que cabría discutir no está tan relacionado con las peculiaridades del diseño y producción de estas nuevas moléculas, sino con las expectativas creadas en torno a algunos de ellos, y hasta qué punto estas expectativas se han visto satisfechas. Intencionadamente o no, la línea de pensamiento dominante establecía que la interferencia con el proceso fisiopatológico de la enfermedad a nivel molecular supondría un avance terapéutico de enorme relevancia para el tratamiento de muchas enfermedades. Hay casos donde estas expectativas no se han visto defraudadas y determinados medicamentos biotecnológicos pueden suponer un cambio radical en la expectativa y en la calidad de vida del paciente. En otros casos, como en numerosos antineoplásicos, podría cuestionarse si el beneficio obtenido es el suficiente como para justificar la toxicidad asociada a su uso.

4. La seguridad es el otro elemento a considerar como una característica peculiar de los medicamentos biotecnológicos. Y dentro de ella hay dos características esenciales que los hacen diferentes. Su naturaleza peptídica los convierte en sustancias antigénicas, no sólo en casos de proteínas ajenas al organismo —como en el caso de los anticuerpos monoclonales—, sino también aun en el caso de sustancias como la insulina o la eritropoyetina de las que hay producción endógena. La detección de anticuerpos frente a los medicamentos recombinantes es un elemento importante de su desarrollo, al igual que lo es la vigilancia del alcance de la reacción inmunológica, que puede ir desde la ausencia de consecuencias clínicas evidentes, hasta la aparición de anticuerpos neutralizantes que pueden bloquear la actividad de la sustancia administrada, que perdería así totalmente o parcialmente su efecto, e incluso neutralizar proteínas de producción endógena. En otras ocasiones, afortunadamente menos frecuentes, las consecuencias de la reacción inmune pueden ser más graves aún, como es el caso de la anemia pura de células rojas asociada a la administración de eritropoyetina<sup>6</sup>.

Como cabría esperar, un segundo aspecto distintivo respecto de la seguridad de medicamentos que afectan de forma específica y profunda a los procesos biológicos a nivel molecular está indefectiblemente ligado al mecanismo de acción. Este fenómeno se da no sólo en casos de reacciones adversas infrecuentes —como el riesgo de tuberculosis asociado al uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral, el riesgo de encefalopatía multifocal progresiva asociada al bloqueo de las integrinas, o el riesgo de infección por bacterias encapsuladas asociado al empleo de anticuerpos que bloquean el complemento—, sino también en reacciones frecuentes que afectan la calidad de vida de un número sustancial de los pacientes tratados, como la toxicidad cutánea asociada al bloqueo del factor de crecimiento epidérmico o la toxicidad gastrointestinal asociada a algunos factores que

antagonizan el factor de crecimiento del endotelio vascular.

### Impacto económico de los medicamentos biotecnológicos en los sistemas de salud

Quizás el “denominador más común” de todos los medicamentos biotecnológicos sea su precio elevado y el impacto creciente que tienen en la factura farmacéutica<sup>7</sup>. Si en todo momento los sistemas públicos de salud deben velar por su sostenibilidad y viabilidad a largo plazo, en tiempos difíciles como los que nos toca vivir este razonamiento adquiere una relevancia capital. Los sistemas de fabricación, radicalmente diferentes a los medicamentos de síntesis química, y la necesidad de establecer múltiples controles de calidad y seguridad, encarecen los costes de producción de forma notable. Además, en algunos aspectos, y fundamentalmente debido a la necesidad de realizar una valoración suficiente del perfil de seguridad del producto, la complejidad y el coste del desarrollo de estos medicamentos es superior a los convencionales. Otro factor que contribuye en algunos casos es el tamaño de la población diana, que en muchos casos se trata de enfermedades raras, en los que el precio elevado es una forma de asegurar el retorno de la inversión realizada. Es muy difícil realizar una valoración global respecto a si los medicamentos biotecnológicos “cuestan lo que valen”, por decirlo de una forma fácilmente entendible. Hay un sin número de factores objetivos y subjetivos que influirían en esta valoración, que habría que realizar de forma individualizada. Lo que sí parece claro es que el sistema público de salud no puede costear la utilización de estos medicamentos, si no es a partir del establecimiento de unos criterios de uso muy selectivos, que deberían considerar el beneficio esperable en cada caso, la toxicidad y las alternativas disponibles. Aun admitiendo que el gasto farmacéutico no es el único elemento a vigilar en la política sanitaria, la utilización no cuidadosamente discriminada —que no discriminativa— de los medicamentos biotecnológicos abocaría probablemente a un punto de no retorno a los sistemas públicos de protección de la salud, tal como los entendemos ahora.

Con el objeto de paliar en parte este problema, en la UE se ha creado la figura del medicamento *biosimilar*. Este concepto no es asimilable a la idea de medicamento genéri-

co, en el que la identidad química de sustancias estructuralmente sencillas puede garantizarse. Para el desarrollo de medicamentos biosimilares es necesario un ejercicio complejo de comparabilidad con el medicamento innovador, respecto a su calidad (estructura molecular, actividad biológica, perfil de impurezas, etc.), como a la farmacocinética, farmacodinamia, eficacia y seguridad, tanto en estudios preclínicos como clínicos. A pesar de que en Europa se ha autorizado ya un buen número de medicamentos biosimilares, todos ellos proteínas recombinantes, su impacto real en la práctica clínica y el gasto farmacéutico está aún por determinar. En ello influirán factores como su capacidad de penetración en los diferentes sistemas sanitarios, las políticas de salud pública y las estrategias de investigación y comerciales de las compañías farmacéuticas innovadoras<sup>8</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. (Acceso 5 de mayo de 2011). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
2. Timón M, Ruiz S. Bases regulatorias de los medicamentos de origen biotecnológico. *Economía de la Salud*. 2007;6:346-51.
3. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Communities*. 2003;159:46-94.
4. Production and Quality Control of Medicinal Products derived by Recombinant DNA Technology (3AB1a) (III/3477/92). 1995 (first adopted June 1987).
5. (Acceso 5 de mayo de 2011). Disponible en: [http://www.edqm.eu/site/page\\_628.php](http://www.edqm.eu/site/page_628.php)
6. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *NEJM*. 2004;351:1403-8.
7. Kelly C, Mir F. Biological therapies: How can we afford them? *BMJ*. 2009;339:666-9.
8. Ruiz S, Calvo G. Similar biological medicinal products: Lessons learned and challenges ahead. *J Generic Med*. 2011;8:4-13.