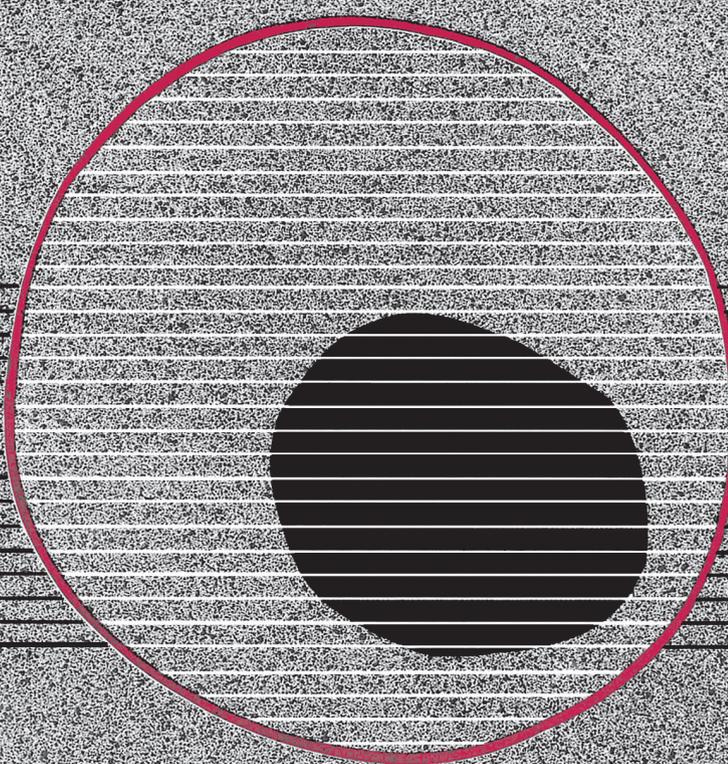


revisiones en

CANCER

**CONSENSO SOBRE EL USO DE FACTORES
ESTIMULADORES DE COLONIAS DE
GRANULOCITOS BIOSIMILARES PARA LA
CORRECCION DE LA NEUTROPENIA ASOCIADA
EN PACIENTES CON CANCER**

VOL. 24, SUPPL. 2, 2010



revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)
Prof. J. Estapé (Barcelona)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)
Prof. M. González Barón (Madrid)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)

Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Prof. A. Matilla (Málaga)
Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Dr. A. Subías (Barcelona)
Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)

© Copyright 2010. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



Consenso sobre el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos biosimilares para la corrección de la neutropenia asociada en pacientes con cáncer

Sevilla, 19 de mayo de 2009

Enrique Aranda Aguilar
*Servicio de Oncología Médica. Hospital Reina Sofía.
Córdoba*

Carlos Camps Herrero
*Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital
General de Valencia. Valencia*

Alfredo Carrato Mena
*Servicio de Oncología Médica. Hospital Ramón y
Cajal. Madrid*

Ana Clopés Estela
Servicio de Farmacia Hospitalaria. ICO Barcelona

Juan Jesús Cruz Hernández
*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico y
Universitario. Salamanca*

Olga Delgado Sánchez
*Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Son
Dureta. Palma de Mallorca*

Eduardo Díaz-Rubio García
*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico y
Universitario San Carlos. Madrid*

Alfonso Domínguez-Gil Hurlé
*Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico
y Universitario. Salamanca*

Benito Dorantes Calderón
*Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital de
Valme. Sevilla*

Pilar García Alfonso
*Servicio de Oncología Médica. Hospital Gregorio
Marañón. Madrid*

Alicia Herrero Ambrosio
*Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital La Paz.
Madrid*

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 24

Supl. 2

La investigación traslacional en la oncología clínica: retos y oportunidades E. Díaz-Rubio	1
Neutropenia inducida por fármacos antineoplásicos: utilización de los factores estimulantes de colonias de granulocitos A. Carrato, C. Guillén-Ponce, E. Grande-Pulido	8
Farmacoeconomía y los costes de los medicamentos contra el cáncer C. Camps Herrero, C. Caballero Díaz, A. Blasco Cordellat	12
Biosimilares: situación regulatoria para su autorización A. Herrero Ambrosio	16
Filgrastim biosimilar: desde el desarrollo al registro P. García Alfonso	19
Biosimilares: balance de eficacia, seguridad y coste A. Domínguez-Gil Hurlé	25
Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales B. Dorantes Calderón, I. M. Montes Escalante	28
Documento de Consenso sobre el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos biosimilares para la corrección de la neutropenia asociada en pacientes con cáncer E. Aranda Aguilar, C. Camps Herrero, A. Carrato Mena, A. Clopés Estela, J. J. Cruz Hernández, O. Delgado Sánchez, E. Díaz-Rubio García, A. Domínguez-Gil Hurlé, B. Dorantes Calderón, P. García Alfonso, A. Herrero Ambrosio	44

La investigación traslacional en la oncología clínica: retos y oportunidades

E. DÍAZ-RUBIO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El objetivo principal de la investigación clínica aplicada en Oncología es trasladar los conocimientos derivados de la investigación básica a la práctica médica lo más rápido posible. Se trata de poner en marcha en toda su dimensión la oncofarmacogenómica y la oncofarmacogenética. Para ello, es preciso que los hospitales comprendan la importancia del desarrollo de unidades de investigación traslacional donde puedan encontrarse y participar los investigadores básicos y los clínicos.

PALABRAS CLAVE: Investigación traslacional. Oncofarmacogenómica. Oncofarmacogenética.

ABSTRACT

The principal objective of the translational research in Oncology is to translate the knowledge derived from the basic research to the clinical practice as soon as possible. The goal is to develop and maximize the concepts of oncofarmacogenomic and oncofarmacogenetic. In this context it will be absolutely necessary that hospitals integrate the basic and clinical research in translational research units with the appropriate resources.

KEY WORDS: Translational research. Oncofarmacogenomic. Oncofarmacogenetic.

INTRODUCCIÓN

El progreso que se ha producido en los últimos años en el campo del conocimiento en la Oncología ha sido verdaderamente impresionante. Sin embargo, dicho progreso no se ha traducido en la mayoría de las ocasiones en un cambio en el tratamiento, la prevención o el diagnóstico del cáncer en general, produciéndose una dicotomía entre lo logrado en el laboratorio y lo conseguido en el paciente. Lo anterior ha venido determinado por un alejamiento entre la investigación básica y la clínica que es preciso superar y, por tanto, pasar desde el estudio a nivel molecular o celular (*bench*) a la cabecera del paciente (*bedside*). Esta aproximación, denominada en inglés *bench to bedside* y en español “del laboratorio a la cabecera del enfermo” está calando en todas las esferas de la medicina y, especialmente, en el campo de la Oncología. En ámbitos científicos, sociales, revistas e incluso prensa general, a lo anterior se le denomina “investigación traslacional” (*translational research*) que tiene como objetivo acelerar el paso de los descubrimientos científicos realizados por la investigación básica hacia su aplicación clínica, es decir, trasladar los conocimientos logrados en el laboratorio hacia una aproximación terapéutica o de prevención de las enfer-

medades. Se ha argumentado que quizá su denominación debería ser la de “investigación aplicada” (*applied research*), pero esta última se utiliza de manera habitual para definir la investigación clínica realizada a través de ensayos clínicos, es decir, evaluando la eficacia y la toxicidad de nuevos fármacos. Aún más en términos de la industria farmacéutica la investigación aplicada es aquella que busca el registro y comercialización de un fármaco.

En esencia, a nuestro modo de ver la investigación aplicada es algo más ya que intenta llevar a cabo además de la evaluación de fármacos con los ensayos clínicos, estudios de pronóstico, predicción de respuesta y estudios farmacodinámicos en muestras biológicas obtenidas de pacientes que reciben terapia antitumoral y de los que se dispone de información clínica sobre su enfermedad y/o respuesta/toxicidad al tratamiento. Dicha investigación clínica aplicada es esencial para que la investigación preclínica y de los modelos animales se validen en un contexto clínico. El objetivo último es avanzar hacia una terapia individualizada, basada en la biología tumoral, que puede mejorar los resultados terapéuticos y optimizar los recursos disponibles. Por el contrario, la investigación traslacional pretende ir más allá y está por encima del ensayo clínico al trasladar

conceptos, ideas y conocimientos de un modo preliminar e incluso utilizando modelos animales. Quizá la definición más apropiada de la investigación traslacional es la admitida por el NIH y establecida por Hörig (1): «Proceso de aplicar ideas, nuevos conceptos y descubrimientos generados a través de la investigación básica al tratamiento o prevención de enfermedades humanas». Aun cuando existen detractores de la denominación “traslacional” por ser un neologismo y prefieren términos como el de “transferencia” o “traducción”, creemos que es la más apropiada y extendida y sólo cabe esperar que la Real Academia Española adopte dicho vocablo en su diccionario. Un excelente análisis del tema ha sido llevado a cabo por M. L. Clark en la revista *Panace@*, órgano de expresión de la Asociación Internacional de Traductores y Redactores de Medicina y Ciencia (2).

EL CÁNCER EN ESPAÑA: MAGNITUD DEL PROBLEMA

La situación del cáncer en España ha sido detalladamente analizada en la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud aprobada por el Consejo Interterritorial en el año 2006 y desarrollada por expertos, sociedades científicas, comunidades autónomas, agentes sociales y el propio Ministerio de Sanidad.

El cáncer constituye uno de los mayores problemas de salud en el mundo desarrollado y su impacto negativo incide de manera especial en los grupos humanos más desfavorecidos. Los últimos 20 años han visto un progreso real en la comprensión y el manejo del cáncer. Desde comienzos de los años 90, la frecuencia de muertes producidas por cáncer ha ido disminuyendo a un ritmo medio de 0,7% anual. Este progreso ha llevado a cifras globales próximas al 50% de curaciones, definidas funcionalmente como supervivencias superiores a cinco años. En todo caso, a pesar de que se ha hecho un progreso real, es clara la necesidad de avanzar hacia un objetivo final, que no puede ser otro que prevenir y curar todas las formas de cáncer (Fig. 1).

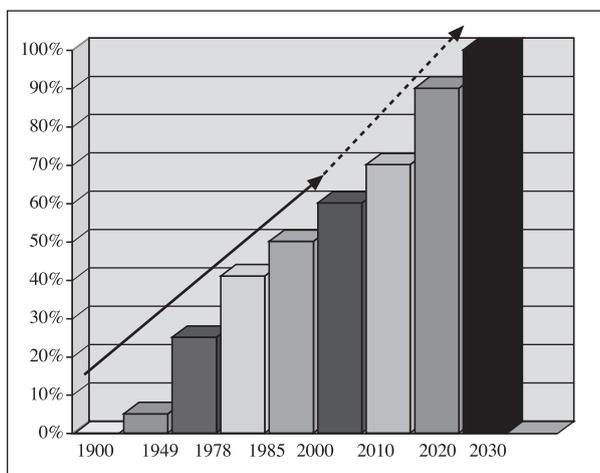


Fig. 1. Porcentaje de curación del cáncer desde 1900 hasta 2008 y proyección para los siguientes años.

El cáncer es una de las enfermedades más prevalentes en España y de hecho la primera causa de muerte. En el año 2000 fallecieron por cáncer en España 91.623 personas (57.382 hombres y 34.241 mujeres), lo que supuso el 25,6% de todas las defunciones (Instituto de Salud Carlos III, Situación del cáncer en España, junio 2003). En nuestro país la incidencia anual de nuevos casos se sitúa en torno a los 155.000. En términos del riesgo individual, uno de cada tres españoles y una de cada cinco españolas serán diagnosticados de cáncer en un momento de su vida.

LA ONCOLOGÍA MÉDICA Y LA INVESTIGACIÓN

La Oncología Médica se ha desarrollado en el último tercio del siglo XX siendo, por tanto, una de las ramas médicas derivadas de la Medicina Interna más jóvenes. A veces se ha criticado a la Oncología Médica por carecer de una tecnología específica que justificara su existencia, hecho que por el contrario ha determinado una mayor solidez, ya que ello ha permitido una mayor concentración en los aspectos asistenciales y de investigación básica y clínica. Hoy nadie puede dudar que los Oncólogos Médicos son extraordinarios clínicos y, sin duda, de los especialistas que mejor conocen e interpretan la incorporación de la biología molecular y la metodología de los ensayos clínicos.

El desarrollo de la especialidad de Oncología Médica en los hospitales ha sido espectacular a pesar de haber nacido con defectos derivados de la falta de diseño específico de infraestructura y de personal. Esta especialidad que desde un primer momento apostó por el desarrollo de los hospitales de día, la medicina basada en la evidencia y la investigación clínica, tiene por delante un importante reto como consecuencia de la enorme demanda social y del gran impacto que el cáncer tiene en la sociedad actual. En el futuro será preciso que los oncólogos médicos estemos preparados no sólo para un planteamiento terapéutico eficaz y seguro, sino también para nuevas áreas de desarrollo en la esfera del diagnóstico y del pronóstico y, desde luego, para la investigación traslacional.

La incorporación de la biología molecular ha cambiado sobremanera el modo de entender el cáncer, creando una nueva panorámica que obliga a que el oncólogo médico sea, además, y al menos en parte, biólogo molecular (3). Efectivamente la aportación de la biología molecular del cáncer ha dado lugar a nuevos conceptos y retos como la oncofarmacogenómica y la oncofarmacogenética. Se conoce con el nombre de oncofarmacogenómica a la aplicación de la tecnología genómica en el desarrollo de fármacos usando marcadores biológicos (DNA o RNA) para predecir la respuesta de un paciente de manera individualizada. En este sentido la biopsia del tejido tumoral puede permitir el análisis del comportamiento de las células tumorales en modelos animales, los análisis de estudio de mutaciones de genes, estudios patológicos más precisos de inmunohistoquímica y M/O y la individualización del tratamiento gracias al mejor conocimiento de los factores

pronóstico y sobre todo de los factores predictivos de respuesta. La oncofarmacogenética es un componente de la oncofarmacogenómica que conlleva estudios del efecto de las drogas en la variación genética sobre la toxicidad, eficacia y metabolismo de fármacos.

TIPOS DE INVESTIGACIÓN

La investigación básica se define de acuerdo con la RAE como aquella que tiene como finalidad ampliar el conocimiento científico, sin perseguir, en principio, ninguna aplicación práctica. Frente a ella se encuentra la investigación orientada al paciente que incluye tanto la investigación clásica con el desarrollo de estudios experimentales y estudios de observación, como aquella otra más moderna que incluye los ensayos clínicos y la propiamente analizada investigación traslacional. No cabe duda de que tal separación es artificial y que en muchas ocasiones sus límites son tremendamente imprecisos. En realidad, la investigación en oncología es preciso verla como un círculo que comienza con la investigación básica, continúa con la investigación preclínica y tiene su máxima expresión con la investigación clínica a través del desarrollo de los ensayos clínicos. Pero, además, esta última a menudo sugiere hipótesis, ideas y conceptos que son trasladados de nuevo a la investigación preclínica e incluso a la básica. Por lo tanto, a todo lo anterior se le puede denominar investigación traslacional siempre que esté orientada a obtener un beneficio para el paciente (4) (Fig. 2).



Fig. 2. Flujo de la investigación. La investigación básica genera investigación preclínica y esta investigación clínica. A su vez, esta última puede generar un nuevo retorno a la preclínica o a la básica. Cuando toda esta investigación está orientada al paciente se denomina investigación traslacional.

DÓNDE, QUIÉN Y QUÉ PRECISA LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

La investigación básica y preclínica tiene su lugar de acción en los centros de investigación (monográficos o

no) y en las universidades; y muy raramente en los hospitales. Esta investigación la desarrollan los investigadores básicos que provienen de muy distintas ramas de la ciencia (biología, química, farmacia, veterinaria, medicina, etc.) y precisa de alta tecnología y de recursos muy sofisticados y por supuesto de una importante financiación.

La investigación orientada al paciente (traslacional) puede realizarse al menos en parte en los centros de investigación ya que las muestras y los datos pueden viajar, pero es deseable que se haga en los hospitales o al menos “con” los hospitales. Una investigación sin participación de los clínicos no será jamás una verdadera investigación traslacional. En esta investigación participan de manera integrada los investigadores básicos, los patólogos, otros investigadores, y los investigadores clínicos ya sean oncólogos médicos, cirujanos, oncólogos radioterapeutas, etc. y, por supuesto, todas aquellas especialidades comprometidas con la investigación. Para esta investigación traslacional se precisa además tecnología, recursos, pacientes y datos. Por último, el ensayo clínico se realiza siempre en los hospitales y se lleva a cabo por investigadores clínicos, precisando recursos, pacientes, datos y la colaboración estrecha de estadísticos, enfermería y monitores de los ensayos. También aquí se necesita un nivel de financiación adecuado, tanto del sector privado como del público.

La colaboración entre todas las instituciones y de todos los agentes que intervienen en la investigación es absolutamente necesaria y prioritaria para la investigación traslacional. A nuestro modo de ver los centros de investigación (monográficos o no y las universidades) deberían tener un programa de investigación traslacional extramural que en su importancia, magnitud y financiación debería ser muy similar al dedicado a la investigación básica intramural. Sólo así se acercará a la sociedad y al paciente (Fig. 3). Es una verdadera pena que en la mayoría de las instituciones no se produzca este flujo bidireccional entre hospitales y centros de

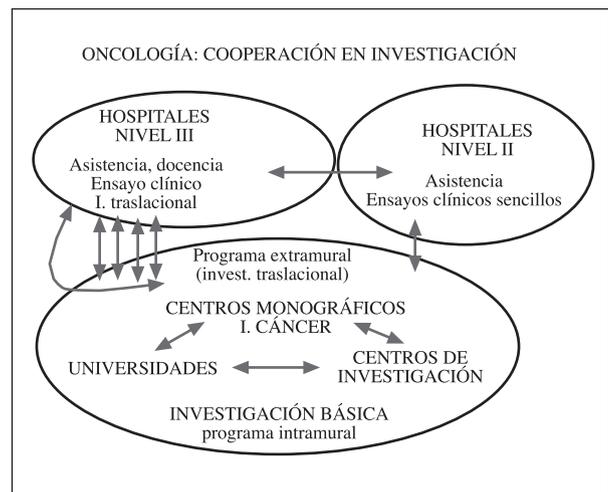


Fig. 3. La cooperación entre los centros hospitalarios y los centros de investigación básica es necesaria para la investigación traslacional. Adicionalmente, los hospitales deben tener unidades traslacionales de investigación.

investigación, aunque la Red de Centros de Cáncer, de la que posteriormente se hablará, puede ser una extraordinaria iniciativa. En todo caso, es preciso resaltar que independientemente de la financiación externa que pueda obtenerse, los centros de investigación básica deben tener entre sus presupuestos un porcentaje fijo destinado a la cooperación con los hospitales. Un magnífico ejemplo a imitar es el del *National Cancer Institute* (NIH) de EE. UU., donde su presupuesto extramural destinado a proyectos de investigación y centros de investigación de cáncer de todo el país es del 85%. El programa de *Cancer Centers* del NCI mantiene actualmente 61 instituciones de investigación localizadas por todo el país que llevan a cabo programas amplios, coordinados, interdisciplinarios y evaluados por pares, de investigación de cáncer. Estas instituciones se caracterizan por su excelencia científica y su capacidad de integración de una gran diversidad de aproximaciones experimentales enfocadas sobre el programa del cáncer y abarca ocho *Cancer Centers*, quince *Clinical Cancer Centers* y treinta y ocho *Comprehensive Cancer Centers* (5).

Por último, nos parece absolutamente crítico y necesario que todos los hospitales del Nivel III tengan Unidades de Investigación Traslacional para lo que deben tener espacio, dotación, tecnología, medios humanos y financiación. En el momento actual en España son muy pocos los centros que la tienen, de modo que es escasa y limitada, habiendo sido en la mayoría de las ocasiones promovidas por la inquietud de clínicos y básicos con escasa participación de la administración. No se trata de hacer unidades de investigación traslacional que abarquen demasiados programas, sino dos o tres líneas de investigación que sean de excelencia. Su importancia no es preciso resaltarla ya que es de sobra conocido que hoy por hoy, una atención de calidad y de excelencia sólo puede darse en aquellos centros que hacen a la vez asistencia, docencia e investigación. Se trata de un trípode inseparable que, sin duda, se traduce en mejores datos de supervivencia en los pacientes y en la calidad asistencial. Sus beneficios se mencionan más adelante.

EL ENSAYO CLÍNICO EN ONCOLOGÍA

El cáncer constituye en la actualidad un importante problema de Salud Pública a nivel mundial, tanto por su alta incidencia, como por su elevada morbimortalidad. Afortunadamente, durante las últimas décadas han surgido numerosos e importantes avances en la lucha contra esta enfermedad, tanto en lo referente a la prevención, como al diagnóstico precoz y al tratamiento. Dichos progresos se deben en gran medida al desarrollo y perfeccionamiento de los programas de investigación clínica. En la actualidad, está universalmente aceptado que la investigación en seres humanos es necesaria para el avance del conocimiento científico y que los ensayos clínicos controlados constituyen la mejor herramienta para demostrar la eficacia de una nueva medida terapéutica.

De este modo, se puede definir el ensayo clínico en Oncología como un experimento científico para valorar la acción, eficacia, tolerancia y características farmacocinéticas de un nuevo compuesto, administrado a un enfermo de cáncer, y que se realiza por procedimientos de observación clínicoanalíticos. Debe ser planificado de manera prospectiva y controlada, para así obtener resultados que den respuesta a las cuestiones planteadas al inicio del estudio y justifiquen las conclusiones. Sólo de este modo será posible extrapolar los datos obtenidos a la práctica asistencial según los niveles de evidencia y los grados de recomendación establecidos (6).

Los ensayos clínicos pueden realizarse en el seno de una institución (un hospital de tercer nivel), o de un grupo cooperativo (por ejemplo ECOG, SWOG, GITSG, COG en Estados Unidos; EORTC en Europa; TTD o GEICAM, en España). Estos grupos cooperativos requieren una sólida infraestructura y un gran soporte económico, y ofrecen una serie de ventajas frente a los estudios institucionales, como son la de poder reclutar a un mayor número de enfermos (evitando así el sesgo de pacientes con una determinada característica que vienen definidos en el caso de un solo centro), y ofrecer mayores garantías en cuanto a seguridad, validez y credibilidad.

Tanto en un caso como en otro, los investigadores participantes deben reunir unos requisitos de solvencia científica muy exigentes, y el proceso de investigación clínica debe estar sujeto a una serie de normas éticas y morales, así como a una regulación legal específica. Dichas normas están recogidas en varios códigos o declaraciones como el Código de Nüremberg (1948), la Declaración de Helsinki (1964), la declaración de la OMS (1966), la Declaración de Tokio (1975) y la carta de los médicos de hospitales de la Comunidad Económica Europea (CEE, 1967). Por otra parte, los ensayos clínicos están regulados por una normativa legal específica, que aunque es diferente en cada país, tiene un trasfondo similar. A nivel europeo podemos mencionar las Normas de Buena Práctica Clínica, que deben presidir la metodología de todo proyecto de investigación clínica, y la normativa sobre el ensayo clínico en oncología, ambas promulgadas por la CEE. A nivel nacional, la Ley del Medicamento de Diciembre de 1990 y el Real Decreto 561/1993, establecen los requisitos para la realización de los ensayos clínicos.

Sobre la metodología de los ensayos clínicos nos hemos ocupado extensamente en diversos artículos donde remitimos al lector interesado (6).

SITUACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

En España se realizan actualmente numerosos ensayos clínicos en diferentes áreas de la Oncología, fundamentalmente en fases II tardías, III y IV, promovidos por la industria farmacéutica, las unidades clínicas de los servicios de oncología y de hematología o grupos cooperativos y financiados en su mayor parte por la industria farmacéutica. Las especialidades que más con-

tribuyen a esta investigación son la Oncología Médica para los tumores sólidos y la Hematología Clínica para los hematomosarcomas. Ambas gozan de un extraordinario prestigio a nivel internacional. En términos generales se pueden apuntar los siguientes aspectos:

1. Dicha investigación está extendida por toda la geografía española y es de excelente calidad.

2. La mayoría de los ensayos se realizan en fases II tardías y III, siendo muy pocos los que se llevan en fase I y II inicial.

3. Los Grupos Cooperativos de Investigación Clínica están muy bien implantados e integran a la mayoría de los hospitales con gran participación en ensayos fase III fundamentalmente. Están desarrollados como entidades sin ánimo de lucro y carecen de financiación pública.

4. Existe una excelente colaboración internacional. Muchos de los estudios son fruto de ensayos multinacionales y multicéntricos.

5. España goza de una excelente posición de liderazgo en el mundo del ensayo clínico debido a la calidad de su investigación clínica.

6. La infraestructura y los recursos humanos de que disponen los hospitales es desigual con centros de un extraordinario nivel junto a otros muy precarios.

7. Toda la financiación de los ensayos clínicos proviene de la industria farmacéutica bien directamente con los hospitales o a través de los grupos cooperativos.

8. Toda la investigación que se realiza en España con seres humanos contempla la legislación actual siendo los ensayos aprobados por los comités éticos de los hospitales y, en su caso, de las comunidades autónomas y, por supuesto, por la Agencia Española del Medicamento.

9. El impacto en revistas científicas es muy elevado, situándose España en una posición de privilegio al respecto.

10. No hay una base de datos que pueda ser consultada sobre ensayos clínicos, acción que está afrontando en el momento actual la Red de Centros de Cáncer del Instituto Carlos III (RTICC) a través de su programa de investigación traslacional.

11. Los hospitales españoles disponen en sus centros de un elevado nivel tecnológico de referencia con equipos multidisciplinarios para la atención de los pacientes con cáncer.

ESTRATEGIA DE POSICIONAMIENTO

En razón de lo anterior la estrategia de posicionamiento en España en relación con los ensayos clínicos debería a nuestro modo de ver ser la siguiente:

1. Potenciación de su papel de fortaleza en los ensayos clínicos fase II tardíos y fase III.

2. Incrementar la captación de los ensayos fase I y fase II iniciales.

3. Mantener su fortaleza en investigación clínica multicéntrica con especial énfasis en los grupos cooperativos nacionales.

4. Desarrollar una investigación traslacional mediante la potenciación de las unidades ya existentes

en los hospitales y la creación de otras en hospitales adecuadamente seleccionados.

5. Impulsar la colaboración con los centros de investigación básica: nacionales, regionales, universidades, etcétera.

6. Captar fondos de investigación privados y públicos para la financiación de la investigación clínica.

7. Fortalecer las unidades clínicas de oncología de los hospitales con dotación de espacios suficientes para la investigación clínica.

8. Dotar a las unidades clínicas de referencia del material humano preciso (oncólogos, estadísticos y monitores).

CENTROS QUE CONTRIBUYEN AL DESARROLLO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA

Aunque no existe una base de datos de los centros que contribuyen al desarrollo de ensayos clínicos en España, se puede estimar un número aproximado de alrededor de 30 hospitales los que tienen una investigación priorizada y otros 30 que ocasionalmente participan en ensayos clínicos. Los servicios que más contribuyen son los de oncología médica y hematología clínica y en menor medida los de radioterapia.

Tampoco existe una evaluación externa o de acreditación de dichos centros, si bien podrían ser clasificados de la siguiente manera:

1. Grupos regulares pertenecientes a la Red de Centros de Cáncer (RTICC): estos centros han sido evaluados positivamente por el Instituto Carlos III y, en general, se encuentran acreditados no sólo por su potencial en el desarrollo de ensayos clínicos, sino además por su capacidad de liderazgo en investigación traslacional en Oncología. Lo anterior permite clasificarlos como de categoría I ya que no sólo son muy solventes y de prestigio en el desarrollo de ensayos clínicos sino en su capacidad de llevar a cabo estudios de patología molecular y genómica del cáncer. Su lugar para el desarrollo de una medicina individualizada es desde luego óptima. Son los centros clínicos por excelencia y, por tanto, los más capacitados para la realización de ensayos clínicos en fases tempranas.

2. Grupos clínicos asociados a la Red de Centros de Cáncer (RTICC): estos centros llevan a cabo preferentemente ensayos clínicos, con poca o escasa investigación traslacional. Su nivel es muy bueno, especialmente para los ensayos clínicos fase II y III. Su aportación a la investigación traslacional como norma es escasa.

3. Centros clínicos no asociados a la Red de Centros de Cáncer (RTICC): estos centros no han pasado el filtro de acreditación para formar parte de la RTICC o bien no lo han solicitado. En general, tienen servicios clínicos muy solventes y capacitados para desarrollar algunos ensayos fase II principalmente en fases tardías y especialmente fase III.

4. Grupos cooperativos: los Grupos Clínicos Cooperativos son asociaciones sin ánimo de lucro cuyo objetivo es el desarrollo de investigación clínica fundamentalmente en el campo de los ensayos fase III. Ejemplo

de estos grupos son en el campo de los tumores sólidos, el grupo TTD (Tratamiento de Tumores Digestivos), GEICAM (cáncer de mama), grupo de cáncer de pulmón, SOLTI (tumores sólidos), GEICO (cáncer de ovario), GEIS (sarcomas), CG (tumores germinales), etc. También existen y están muy bien implantados grupos de hematología clínica como el PETHEMA, y otros grupos sobre linfomas, leucemias y mielomas. Por último, hay que destacar el trabajo del Grupo de Tumores Pediátricos.

RETOS Y OPORTUNIDADES

LA ESTRATEGIA FRENTE AL CÁNCER DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Todo lo anterior subraya la necesidad de mejorar estos resultados, para lo que es preciso llevar a cabo programas de investigación que integren la investigación básica y la clínica y que ha sido puesto de manifiesto por la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. En este documento, se hace un pormenorizado análisis de la situación de la investigación oncológica en España que incluye los antecedentes, los estándares, los puntos críticos, los objetivos y las acciones a emprender (7). Es un documento enormemente extenso donde remitimos al lector interesado.

LA RED TEMÁTICA DE INVESTIGACIÓN COOPERATIVA EN CÁNCER (RTICC)

La Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC) (www.rticcc.org) fue creada en el año 2003 por el Instituto de Salud Carlos III con el objetivo de establecer una estrategia para acortar el intervalo entre la producción de un nuevo conocimiento y su transferencia y aplicabilidad real en la práctica clínica. La evaluación realizada en el año 2006 de la Red fue excelente, motivo por el que se ha desarrollado una segunda fase que va desde el año 2007 hasta el 2010. Con financiación específica abarca programas verticales (mecanismos moleculares, epidemiología, tumores hematológicos, tumores sólidos) y horizontales (banco de tumores, genómica, proteómica y bioinformática, diagnóstico molecular, registro de tumores e investigación traslacional). En su programa traslacional cuenta con varias plataformas dedicadas a: a) nuevas tecnologías en la investigación traslacional del cáncer; b) plataforma de investigación aplicada; y c) plataforma de ensayos clínicos (8).

Además, para el año 2008, el Ministerio de Sanidad a través del Instituto Carlos III ha puesto en marcha una Acción Transversal en Cáncer para fomentar la investigación traslacional. Su objetivo es crear una plataforma que optimice los centros de referencia en la atención de pacientes con cáncer, para consolidarlos como centros punteros en investigación clínico-traslacional, de forma que haya un importante retorno para la población, que

permita el acceso a los mejores tratamientos contra el cáncer, y atraiga a potentes programas de investigación académica, fondos de la Unión Europea y de la industria farmacéutica y biotecnológica. Los programas a poner en marcha son los siguientes:

- Programa de ensayos clínicos e investigación traslacional.
- Programa de diagnóstico molecular.
- Programa de diagnóstico por imagen.
- Programa de genómica, proteómica y biología celular.
- Programa de experimentación terapéutica en modelos animales.
- Programa de epidemiología y registros de tumores.
- Programa de formación en investigación clínica y traslacional de jóvenes investigadores.

APLICABILIDAD Y BENEFICIOS

La implantación de una política de Investigación Traslacional es absolutamente obligada en el momento actual, lo que compromete a la sociedad, al Estado, a las comunidades autónomas, a los profesionales y a todos los agentes que intervienen. En el momento actual, en España, existen centros de investigación de excelencia (monográficos del cáncer o no, estatales, de las comunidades autónomas, universidades, etc.) que están dando excelentes frutos para la investigación básica. Por otro lado, como se ha comentado, existe una red de centros hospitalarios del máximo nivel con la necesaria infraestructura, tecnología y medios humanos para llevar a cabo una investigación clínica de excelencia. La mayoría de los centros están llevando a cabo ensayos fase II en fases tardías y fase III y son pocos los que hacen fase I y fase II iniciales. Los centros de referencia están perfectamente capacitados y preparados para desarrollar estos últimos. La calidad de la investigación clínica es muy alta en España, lo que es reconocido internacionalmente en las instituciones más sobresalientes, siendo su factor impacto muy elevado. Por otro lado, existen las garantías legales y éticas máximas en España lo que nos posiciona en un lugar de privilegio en materia de riesgos y seguridad.

Sin embargo, la comunicación y colaboración científica entre los centros de investigación básica y los clínicos es escasa, y en los hospitales las unidades de investigación traslacional son muy pocas. Lo anterior se traslada en una investigación traslacional muy limitada que es preciso superar y, para ello, se necesita una política bidireccional que determine una mayor concentración de esfuerzos en esta área. El traslado a la mayor rapidez posible de los conocimientos básicos a la mejora de los pacientes es una urgencia y una necesidad. A nuestro modo de ver la solución pasa por una real, transparente y estrecha cooperación de los centros de investigación básica con los hospitales, y por el desarrollo o potenciación de unidades de investigación traslacional en los centros hospitalarios que es donde están los pacientes.

Los posibles beneficiarios de una política basada en la investigación clínica son sin duda la propia sociedad, la ciencia en general, los pacientes, los investigadores y las instituciones. En cuanto a la sociedad la investigación traslacional permite abordar problemas de gran importancia epidemiológicamente, y en el caso del cáncer ya hemos visto su elevada incidencia y mortalidad por lo que se trata de algo urgente. La ciencia, gracias a la investigación traslacional, aumenta su conocimiento y permite iniciar una espiral de programas de desarrollo que pasan por la investigación básica, preclínica y clínica. Además, en el caso de los ensayos clínicos, el paciente tiene la posibilidad de recibir un tratamiento novedoso que puede tener mayor eficacia, tiene las máximas garantías éticas y legales, acceso a un tratamiento de excelencia, saber que hay un equipo de expertos detrás de su proceso, y tener toda la información detallada de los posibles riesgos. En realidad, en oncología el paciente mejor tratado es aquel que está siéndolo dentro de un ensayo clínico. Además, el resto de los pacientes se benefician colateralmente al ser tratados en un centro del máximo nivel, estando probado que en ellos los resultados de la optimización del trata-

miento son sin duda superiores. Para el investigador, el beneficio es también notable en términos de prestigio, *impact factor*, ilusión, complemento de productividad, carrera asistencial, docente e investigadora y acceso a nuevos estudios. El equipo hospitalario tiene, además, una motivación extra, mayor compromiso dedicación y formación. Está claro que también el hospital se beneficia, al darle prestigio, financiar sus fundaciones y ser en el caso de los ensayos clínicos una fuente de ahorro económico importante en fármacos. Por último, la administración se enriquece con todo lo anterior, generando un sistema de atención al ciudadano del mayor nivel.

CORRESPONDENCIA:

E. Díaz-Rubio
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n.
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Hörig H, Marincola E, Marincola FM. Obstacles and opportunities in translational research. *Nat Med* 2005; 11: 705-8.
2. Clark ML. Translational research. *Panace@* 2003; IV(11): 6-8.
3. Díaz-Rubio E. La nueva oncología médica: introducción. En: Díaz-Rubio E, editor. *La nueva oncología médica: aportación de la biología molecular al diagnóstico y tratamiento del cáncer*. Tomo I. Madrid: Editorial You and Us; 2005. p. III-VIII.
4. Arribas J, Martínez A. La investigación traslacional: su situación en España y las oportunidades. En: Díaz-Rubio E, editor. *La nueva oncología médica: aportación de la biología molecular al diagnóstico y tratamiento del cáncer*. Tomo IV. Madrid: Editorial You and Us. 2006. p. 93-104.
5. National Cancer Institute de Estados Unidos (NIH). Available at: <http://cancer.gov/researchprograms>; <http://www3.cancer.gov/cancercenters>
6. García Sáenz JA, Bueno C, Sanpedro T, Díaz-Rubio E. En: Díaz-Rubio E, editor. *La nueva oncología médica: aportación de la biología molecular al diagnóstico y tratamiento del cáncer*. Tomo IV. Madrid: Editorial You and Us; 2006. p. 1-24.
7. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad; 2006. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/estratCancerSNS.pdf>
8. Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC). Disponible en: www.rticcc.org

Neutropenia inducida por fármacos antineoplásicos: utilización de los factores estimulantes de colonias de granulocitos

A. CARRATO, C. GUILLÉN-PONCE, E. GRANDE-PULIDO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

Los tratamientos farmacológicos del cáncer cursan con neutropenia en un elevado porcentaje de casos. La utilización de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) puede evitar las complicaciones asociadas a la neutropenia. Las guías clínicas europeas y americanas recomiendan su uso profiláctico cuando se espera una incidencia de neutropenia febril (NF) mayor del 20% con el tratamiento antineoplásico, o cuando existen factores de riesgo adicionales. Su utilización se recomienda para tratar episodios de NF pero no episodios neutropénicos afebriles. Otras indicaciones aprobadas son la movilización de células madre previa al tratamiento quimioterápico de altas dosis y para la correcta cumplimentación de la farmacoterapia programada en términos de densidad de dosis e intensidad de dosis.

PALABRAS CLAVE: Farmacoterapia antineoplásica. Cáncer. Neutropenia. Fiebre neutropénica. Factores estimulantes de colonias de granulocitos. G-CSF.

ABSTRACT

Neutropenia is a frequent adverse event of the pharmacologic treatment of cancer. Morbidity and mortality-associated neutropenia can be successfully treated and prevented with granulocyte-colony stimulating factors (G-CSF). European and American Guidelines recommend their prophylactic use when the expected percentage of febrile neutropenia exceeds 20% or there are concomitant risk factors. Afebrile neutropenia is not considered to benefit from G-CSF treatment. Other approved indications include stem cell mobilization, and an adequate delivery of dose-intense and dose-dense chemotherapy regimens.

KEY WORDS: Anticancer pharmacologic treatment. Cancer. Neutropenia. Neutropenic fever. Granulocyte colony stimulating factors. G-CSF.

JUSTIFICACIÓN

La neutropenia secundaria al tratamiento antineoplásico es muy frecuente y constituye su toxicidad limitante en la mayoría de las ocasiones. Las infecciones durante un episodio neutropénico están estrechamente relacionadas con la duración y severidad de la neutropenia. La NF es un efecto adverso amenazante de la vida del paciente y se considera una urgencia oncológica. La mortalidad en pacientes hospitalizados asociada a NF está en el rango del 7-11%. Ocasiona reducciones de dosis, retrasos del tratamiento antineoplásico programado, disminuye su intensidad y, en algunas ocasiones, la eficacia del mismo. Resulta en un incremento del coste económico asociado al ingreso hospitalario, utilización de antibióticos, pérdida de productividad laboral y repercusión familiar. Su coste medio está alrededor de 3.800 € (1,2).

Dos metaanálisis han mostrado que la utilización profiláctica del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) reduce el riesgo de NF en un 50%

(3,4). Uno de ellos objetivó una reducción del 45% en el riesgo de muerte asociado a la infección y estableció el umbral de riesgo de neutropenia para la profilaxis primaria en el 20% (4). La utilización de G-CSF disminuye la morbimortalidad asociada a la NF y, consecuentemente, los costes que ocasiona.

PROFILAXIS PRIMARIA

El riesgo de NF, que justifique la utilización de G-CSF, puede estar aumentado en tres escenarios: un régimen de tratamiento que ocasione un porcentaje alto de aplasia medular (quimioterapia ± radioterapia ± terapia dirigida a dianas específicas, o su tratamiento previo), el paciente (edad avanzada, estado funcional ECOG \geq 2, neutropenia previa, hipoalbuminemia, infección por VIH, comorbilidad renal, hepática o medular) y por el propio cáncer (enfermedad avanzada, invasión de la médula ósea).

Las guías de 2006 de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) (5), de 2007 de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (6), de 2008 de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) (7), de 2006 de la EORTC (8), y de 2009 de la Sociedad Española de Oncología Médica (9), recomiendan el uso profiláctico de G-CSF en aquellos tratamientos con un riesgo asociado de NF mayor del 20%. Se basan en los resultados publicados de un metaanálisis con ocho ensayos clínicos randomizados, de 1.144 pacientes en tratamiento con esquemas de quimioterapia, la mayoría de dosis intensa donde la utilización de G-CSF redujo significativamente el riesgo de NF y el riesgo de infección documentada (4) y ensayos clínicos que objetivaron una reducción significativa en el riesgo de NF y en la tasa de ingresos hospitalarios y sus costes asociados (10-13). Se refieren a tratamientos con intención curativa y paliativa siempre que, en estos últimos, la supervivencia global se beneficie como consecuencia del tratamiento. La reducción de dosis es la opción preferente para los pacientes que reciban quimioterapia paliativa que sólo impacte en la calidad de vida.

La utilización de G-CSF en quimioterapia de alta densidad de dosis, en la que se programa la administración de uno o más fármacos quimioterápicos, a intervalos más cortos que los habituales, es necesaria para mantener la dosis original. La hipótesis se fundamenta en que la producción de células tumorales sigue ciertos modelos matemáticos (14). Incrementa la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama con ganglios afectos, en el tratamiento quimioterápico adyuvante, y en pacientes con linfoma de células grandes B de tipo difuso. La utilización de G-CSF permitió la administración del tratamiento cada dos semanas en vez de cada tres semanas, como es habitual, manteniendo la intensidad de dosis, tanto en pacientes jóvenes como mayores, y con una incidencia de NF e infecciones similar o inferior a la incidencia observada en el esquema de cada tres semanas. Se utilizó filgrastim, 5 µg/kg/día, durante 8 días en el ensayo del cáncer de mama adyuvante y durante 10 días, en ensayo del linfoma (15-17).

PROFILAXIS SECUNDARIA

Consiste en el uso de G-CSF en los ciclos siguientes a episodios de neutropenia prolongada o NF. Un episodio previo de NF es un factor de riesgo para la aparición de nuevos episodios neutropénicos en ciclos posteriores y representa la causa más importante de prescripción de CSF.

Los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con G-CSF son aquellos con riesgo de NF e infecciones en ciclos posteriores que puedan suponer una amenaza para la vida, o aquellos en los que se pueda ocasionar una reducción en la eficacia como consecuencia de retrasos, reducciones de dosis o falta de cumplimiento del tratamiento. En pacientes con intención paliativa y sin incremento demostrado de la supervivencia, la reducción y/o retraso del tratamiento es lo recomendable (18-21).

PROFILAXIS EN GRUPOS DE MAYOR RIESGO

La utilización de G-CSF puede ser conveniente cuando se asocian otros factores de riesgo y aumenta la incidencia de neutropenia. Son situaciones como el tratamiento de pacientes ancianos, VIH, y con otros factores de riesgo que puedan incrementar la incidencia de neutropenia.

Los pacientes con edad avanzada tienen una menor reserva medular, una disminución de la funcionalidad orgánica que puede ocasionar una farmacocinética distinta, mayor fragilidad de la piel y mucosas, junto con otras patologías y su medicación, con el riesgo de interacciones farmacológicas. Todo ello constituye un factor de riesgo que puede incrementar la posibilidad de NF (22-24). Apenas hay datos de ensayos clínicos con pacientes ancianos que, generalmente, son excluidos. Las guías recomiendan el uso de G-CSF en pacientes con 70 años o más para reducir la toxicidad asociada a la quimioterapia. En cualquier caso, el riesgo para el paciente debería ser establecido por la edad biológica más que por la cronológica.

Los pacientes VIH, con medicación múltiple, incluyendo inhibidores de la proteasa, y posibles anomalías en la mielopoyesis, cuando reciben tratamientos quimioterápicos tienen un mayor riesgo de neutropenia. Se han descrito, en ocasiones, la presencia de anticuerpos antineutrófilos en estos pacientes (25,26).

VALORACIÓN DEL RIESGO DE NF

Los pacientes con episodios de NF deben considerarse dentro de un determinado grupo de riesgo, mayor o menor, para predecir la posibilidad de complicaciones graves, y diseñar la estrategia terapéutica adecuada (27,28). Son pacientes de menor riesgo los que hayan hecho su NF fuera del hospital, sean menores de 60 años, sin comorbilidades ni infección manifiesta. Son de alto riesgo los que adquieran su NF en el hospital, tengan alguna morbilidad asociada, un estado funcional ECOG > 2, o una neutropenia inferior a 100 neutrófilos /µl o de una duración estimada mayor de una semana.

UTILIZACIÓN DE G-CSF EN NF

El uso del CSF para el tratamiento de episodios de NF en pacientes intrahospitalarios está justificado. El último metaanálisis que compara tratamiento antibiótico más G-CSF con tratamiento antibiótico sólo, en el tratamiento de la NF asociada a la quimioterapia en pacientes con cáncer, incluye 13 ensayos clínicos randomizados. Carece de la potencia estadística necesaria para encontrar diferencias en mortalidad. Su análisis muestra una tendencia favorable al grupo del G-CSF, sin significación estadística. La mortalidad por infección fue más baja en el grupo del G-CSF, sin significación estadística (HR 0,51; p = 0,05; IC del 95% 0,26-1,00). La duración de la hospitalización y la duración de la neutropenia, fueron menores en el grupo del G-CSF,

TABLA I
COMPARACIÓN DE LOS CUATRO FÁRMACOS G-CSF DISPONIBLES EN FARMACIA

	Ratiograstim[®]	Neupogen[®]	Granocyte[®]	Neulasta[®]
Principio activo	Filgrastim	Filgrastim	Lenograstim	Pegfilgrastim
Administración	Una vez al día 5 - 10 días	Una vez al día 5 - 10 días	Una vez al día 5 - 10 días	Una vez por ciclo
Indicaciones	- Neutropenia inducida por QT - Neutropenia causada por tto. mieloablatoivo seguido de TMO - Movilización de células progenitoras de sangre periférica. - Neutropenia severa congénita, cíclica o idiopática.	- Neutropenia inducida por QT - Neutropenia causada por tto. mieloablatoivo seguido de TMO - Movilización de células progenitoras de sangre periférica. - Neutropenia severa congénita, cíclica o idiopática.	- Neutropenia inducida por QT - Neutropenia causada por tto. mieloablatoivo seguido de TMO - Movilización de células progenitoras de sangre periférica.	- Neutropenia inducida por QT
Células	E. coli	E. coli	CHO	E. coli
Glicosilación	No	No	AA 133	No
Modificaciones	Met N-terminal	Met N-terminal	No	Met N-terminal + PEG
Almacenamiento	2 - 8 °C	2 - 8 °C	Polvo liofilizado Solución: 2 - 8 °C	2 - 8 °C

con resultados estadísticamente significativos (HR 0,63; $p = 0,0006$; IC del 95% 0,49-0,82) y (HR 0,32; $p < 0,0001$; IC del 95% 0,23-0,46), respectivamente). No se encontraron diferencias cuando se analizó la duración de la fiebre. El dolor óseo y las artralgias fueron más comunes en el grupo del G-CSF. Los costes económicos no pudieron ser evaluados (29).

Existen en la actualidad cuatro fármacos G-CSF en el mercado: Filgrastim (Neupogen[®]), Pegfilgrastim (Neulasta[®]), Lenograstim (Granocyte[®]), y un nuevo filgrastim biosimilar, Ratiograstim[®]. En la tabla I se muestran sus características e indicaciones.

UTILIZACIÓN DE G-CSF EN NEUTROPENIAS AFEBRILES

Las neutropenias afebriles no se benefician del uso de G-CSF. Los ensayos clínicos sólo muestran una reducción en la duración de la neutropenia cuando se utiliza G-CSF, sin ningún otro beneficio clínico añadido (30).

CORRESPONDENCIA:

Alfredo Carrato
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar Viejo, km 9,1
28034 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106: 2258–66.
2. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, et al. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005; 103: 1916–24.
3. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med* 2002; 112: 406–11.
4. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3158–67.
5. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187–205.
6. Crawford J, Althaus B, Armitage J, et al. Myeloid growth factors. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5: 188–202.
7. Greil R, Psenak O, Roila F. ESMO Guidelines working group. ESMO recommendations for the applications. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl. 2): ii116–8.
8. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433–53.
9. Carrato Mena A, Paz Ares L, Rodríguez Lescure A, et al. Spanish Society of Medical Oncology consensus for the use of haematopoietic colony-stimulating factors in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2009; 11(7): 446–54.
10. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicentre, double-blind, placebo controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1178–84.
11. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7974–84.
12. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 1988; 318: 1414–22.
13. Martin M, Lluch A, Segui MA, et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006; 17: 1205–12.
14. Norton L, Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 163–9.
15. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431–9.
16. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9(2): 84–6.
17. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104: 626–33.
18. Scott SD, Chrischilles EA, Link BK, et al. Days of prophylactic filgrastim use to reduce febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy. *J Manag Care Pharm* 2003; 9(Suppl. 2): 15–21.
19. Almenar D, Mayans J, Juan O, et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Patterns of use and neutropenia related outcomes in cancer patients in Spain: results of the Learn Study. *Blood* 2005; 106(Suppl.): abstract 4263.
20. Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. *Supp Cancer Ther* 2003; 1: 23–5.
21. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004; 100: 228–37.
22. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Supp Oncol* 2003; 4: 18–24.
23. Lichtman SM, Skirvin JA, Vemulapalli S. Pharmacology of antineoplastic agents in older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46: 101–14.
24. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2005; 5: 224–37.
25. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, et al. Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia. *Blood* 2004; 104: 2943–6.
26. Harbol AW, Liesveld JL, Simpson-Haidaris PJ, Abboud CN. Mechanisms of cytopenia in human immunodeficiency virus infection. *Blood Rev* 1994; 8: 241–51.
27. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316–22.
28. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038–51.
29. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4198–214.
30. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced febrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997; 336: 1776–80.

Farmacoeconomía y los costes de los medicamentos contra el cáncer

C. CAMPS HERRERO, C. CABALLERO DÍAZ, A. BLASCO CORDELLAT

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

RESUMEN

El cáncer es una enfermedad de elevada incidencia, lo que condiciona que los sistemas de salud se vean obligados a destinarle un importante volumen de recursos. En la era de la medicina basada en la evidencia, y de las presiones de un gasto sanitario en aumento, es necesario comprender el impacto clínico y económico de las diferentes estrategias disponibles para los pacientes oncológicos.

En la actualidad, los recursos que pueden ser destinados al gasto farmacéutico son limitados, por lo que es necesario racionalizar su consumo y priorizar en la asignación de estos recursos a las opciones que presenten mayores ventajas económicas.

Los estudios de farmacoeconomía nos van a permitir conocer cuál es la eficiencia de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles y, por lo tanto, nos ayudarán a determinar qué opciones terapéuticas deberían emplearse de forma rutinaria.

PALABRAS CLAVE: Farmacoeconomía. Coste-efectividad. Coste-beneficio. Gasto sanitario. Sistema sanitario español. Coste del cáncer.

ABSTRACT

Cancer is a disease of high incidence, which determines that the health systems will be forced to allocation a significant amount of resources. In an era of evidence-based medicine and increasing cost pressures, it is important to understand the relative clinical and economic impact of the many drug treatment strategies available for cancer patients.

Currently, resources that may be spent in pharmacoeconomics expenditure are limited so it is necessary to rationalize their consumption and prioritize in the allocation of these resources to the options with higher economic advantages.

Pharmacoeconomic studies will permit us to know what is the efficiency of different therapeutic alternatives so they will help to determine the therapeutic options that we should use in routine medical practice.

KEY WORDS: *Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness. Cost-benefit analysis. Health care expenditures. Spanish health system. Medical Oncology/economics cancer care.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad de altísima incidencia (en España, en 2002, se registraron más de 145.000 casos nuevos y unas 97.000 muertes, y en 2006 se ha convertido en la primera causa de mortalidad), lo que condiciona que los sistemas de salud se deban ver obligados a destinarle sustanciales recursos (1).

SISTEMA SANITARIO ESPAÑOL Y NUEVOS COSTES DE MEDICAMENTOS CONTRA EL CÁNCER

Es cierto que los recursos son limitados, mientras que las necesidades tienden a ser ilimitadas, a este respecto resulta dramático comprobar cuando se comparan Estados Unidos y Europa cómo podría parecer que existe una relación directa entre el presupuesto asignado a sanidad y la supervivencia de los pacientes con

cáncer (2). En Estados Unidos, país donde mayor esfuerzo se realiza en gasto sanitario, la supervivencia media a los 5 años de los pacientes con cáncer de colon es del 60%, y del 82% en el caso del cáncer de mama (3-5); en cambio, en España donde esta inversión no llega a ser el 50% de la norteamericana (6), posee tasas de supervivencia comparables con media del 46% en cáncer de colon y del 64% en cáncer de mama estando en un lugar privilegiado en Europa, aun a pesar de esta cifra de inversión baja, sólo mejor que Grecia y Portugal (7,8).

El informe Karolinska (2007) nos ha proporcionado información sumamente relevante, así podemos saber como:

- El acceso a los nuevos tratamientos tiene un impacto directo sobre la supervivencia.
- La incidencia del cáncer en Europa está aumentando.
- La tasa de mortalidad está estabilizándose y en algunos tumores claramente disminuyendo.

—Los fármacos representan una pequeña parte del gasto en cáncer (10%) y una mínima parte del gasto total en medicamentos (3,5%).

—Existen diferencias entre los países europeos en el tiempo y el nivel de acceso a las nuevas drogas.

—España es el país junto a EE. UU., Austria, Francia y Suiza con acceso más rápido y más amplio a estos medicamentos.

El gasto sanitario público español es de 42.626 millones de euros (5,72% PIB, sólo un 8,57% de la renta disponible en los hogares) con un crecimiento anual del 8,6% (1999-2003) (9,10).

El gasto sanitario ha ido sufriendo un importante crecimiento en los últimos 15 años, en los que su importancia relativa en el PIB ha crecido en uno o más puntos porcentuales en los diferentes países de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) (11). Esta tendencia ha aumentado en los últimos años, alcanzando niveles del 16% del PIB en EE. UU., del 8,9% en los países de la zona euro y del 8,5% en España (11). En términos de gasto per cápita, significa 1.700 \$ por persona y año en España, 3.000 \$ en Francia y Alemania y más de 5.000 \$ en EE. UU. (12,13).

Los descensos del gasto hospitalario se han producido como consecuencia de una reducción de las causas de hospitalización y un recorte de su duración, que ha pasado en los países de la OCDE de 15 a 10 días en los últimos 10 años (11,14). La Oncología Médica se ve involucrada en estos cambios, ya que ha sido una de las especialidades pioneras en la potenciación de la ambulatorización asistencial. Como consecuencia de las tendencias alcistas del gasto, los sistemas sanitarios públicos están experimentando problemas de financiación y dilemas sobre el futuro de los mismos. Los costes generados por cáncer, parece que suponen un 6,5% de los gastos generales y los relacionados con el gasto en drogas sólo el 3,5%, es decir, unos 500 millones de euros en España; si lo comparamos con otras enfermedades como las cardiovasculares (14,7%) y respiratorias (13,5%) que tienen una mayor repercusión en los presupuestos sanitarios nacionales y, sin embargo, no provocan una mayor pérdida de DALY's. Así, en 2002 en Europa se perdieron 10 millones de DALY's (17%) en enfermedades cardiovasculares y 3 millones en enfermedades respiratorias (6%) versus 9 millones en relación con el cáncer (17%) (9-15).

El hecho de ser considerado el gasto farmacéutico en España como excesivamente elevado (no hay que olvidar que España posee uno de los más bajos PIB per cápita de la UE) ha llevado a la aplicación de medidas de contención. Ante el hecho de que nuestro país posee un gasto de medicamentos por habitante, que no es de los más elevados de Europa, además de situarse en la media comunitaria y acorde a su nivel de renta, y que se comporta como bien de primera necesidad, los responsables de política pública en sanidad deberían considerar estos aspectos a la hora de tomar decisiones, teniendo en cuenta todos y cada uno de los input sanitarios, y no sólo el correspondiente al de los fármacos (9-11).

Sin ninguna duda, disponemos de un amplio margen para que nuestros costes se incrementen sin afectar los

presupuestos de nuestra sanidad, y si estos presupuestos están creciendo de forma preocupante, no parece que su principal origen esté fundado en el consumo de fármacos antineoplásicos.

Podemos citar algunos ejemplos esclarecedores: en el año 2005, el 3,49% de las unidades vendidas al SNS han sido estatinas, que en volumen de ventas PVPIVA han alcanzado el 6,59% del total del mercado del SNS. Asimismo, las unidades consumidas de estatinas en 2005 –25,8 millones de unidades– han aumentado un 5% respecto al 2004, y las ventas en términos de PVPIVA han supuesto un total de 683 millones de euros, una cifra superior en un 30% al consumo total de fármacos en cáncer (10,12,14).

Es inevitable reflexionar sobre los beneficios de nuestros tratamientos, no sólo en supervivencia sino también en la calidad de vida y el elevado número de enfermos afectados (7).

Afortunadamente vivimos en un país democrático, regido por un Parlamento donde se discuten los presupuestos y los fines a los que se destinan las diferentes partidas; compete a la ciudadanía, mediante su voto, definir qué tipo de sociedad prefiere y por tanto qué aspectos sociales son los más relevantes y qué partidas económicas deben destinarse a los mismos. Es, por tanto, crucial resolver la siguiente cuestión, ¿qué piensa el ciudadano español sobre el problema del cáncer? ¿Cómo cree que deben ser asignados los recursos económicos? Sin conocer esta fundamental opinión, ¿cómo conocer si el gasto es excesivo? Esta cuestión tiene solo una respuesta política.

Los costes asociados a la investigación, desarrollo y fabricación de estos fármacos suelen ser sensiblemente más elevados que los fármacos tradicionales; este es uno de los factores que explican el incremento de los costes de los nuevos fármacos, basado en la dificultad de concluir el largo y complejo proceso completo de diseño, experimentación y comercialización de un nuevo medicamento, pues el proceso completo viene a durar 15 años, con una tasa de éxito de un medicamento comercializado por cada 10.000 moléculas analizadas, lo que explica en parte los costes, unos 800 millones de dólares (5,16,17).

El coste de las nuevas dianas contra el cáncer supera con mucho el 10% del gasto farmacéutico de los hospitales, pese a que su empleo sigue siendo reducido, y en el futuro alcanzará valores estimados del 30-40%. La evaluación económica del impacto de su implantación es muy importante (2,18). De hecho, en EE. UU. y otros países, se están tomando medidas para limitar su impacto.

Debemos asumir nuestra responsabilidad a la hora de la asignación de los recursos que nos asignan y debemos participar en una política de incremento de la efectividad y de disminución de los costes (19-21). En nuestras decisiones debemos introducir el coste de oportunidad, es decir, determinar qué acciones se verán limitadas en el supuesto de que hagamos un uso desmedido de los recursos. Debemos hacer nuestras estas palabras: «Presentar la evidencia de la efectividad clínica en una intervención sin referencia a los costes es

como ofrecer artículos en un escaparate sin presentar los precios» y también al revés, utilizar los costes de forma aislada impide analizar el problema, ya que se deben estudiar los beneficios obtenidos.

La idea de la evaluación económica de los medicamentos debería pasar de ser un medio para la contención del gasto farmacéutico a ser una herramienta que contribuya decisivamente a la utilización más racional de los mismos. De esta forma, la elección estaría basada en función, no sólo de sus costes sino también en relación con los resultados. Así, llegaríamos a establecer la alternativa con mejor efectividad y al menor coste para la sociedad (20,21).

Las autoridades sanitarias deberían ser las primeras interesadas en promover este tipo de evaluaciones, así como abrir los cauces para el establecimiento de una metodología que produjera análisis homogéneos y con rigor que les sirviera de sustento para la toma de decisiones posterior.

La toma de decisiones en el sistema sanitario debe guiarse principalmente por la eficacia, la seguridad y la efectividad clínica. La evaluación económica de las intervenciones sanitarias, es decir, el cálculo de la eficiencia (relación entre costes y beneficios) de una opción terapéutica y su comparación con otras, con el fin de seleccionar aquella con una relación más favorable, permite la toma de decisiones más acertadas en función de los recursos disponibles (21,22).

Algunos países están buscando soluciones, así por ejemplo Francia, Dinamarca y Alemania están realizando listas de fármacos innovadores y presupuestos específicos y adicionales, y otros están realizando planes nacionales de cáncer con énfasis en el acceso a estos fármacos.

En España, la estrategia en Cáncer del SNS, dice en el capítulo 5 de Asistencia al paciente adulto: «Establecer en cada comunidad un sistema de financiación específico para el desarrollo de los objetivos [...] que incluya la dotación de nuevas tecnologías y la aplicación de tratamientos nuevos, que garantice su accesibilidad, con equidad...» (6,7,10).

CONCLUSIONES

La mayoría de los nuevos fármacos aúnan un mayor beneficio clínico y unos costes más elevados. La única herramienta de la que disponemos para conocer de forma integral el impacto de estos costes nos la ofrece la farmacoeconomía.

El esfuerzo de racionalización del gasto farmacéutico es una empresa en la que todos los vectores tenemos responsabilidades: las autoridades sanitarias realizando un adecuado control de aprobación de fármacos realmente beneficiosos y asegurando unos precios adecuados a nuestro contexto; las empresas farmacéuticas diseñando estrategias industriales que permitan la minimización del gasto en investigación y, por tanto, dismi-

nuyendo los costes del desarrollo de nuevos fármacos; los clínicos involucrándonos en la participación como gestores de nuestras unidades, formándonos en farmacoeconomía y realizando un estudio responsable de las alternativas de tratamiento intentando realizar un balance muy cuidadoso de los beneficios y sus costes (22).

Sin duda, los futuros avances en los conocimientos de biología molecular que nos permitan el diseño de “tratamientos personalizados”, mediante la selección de la población con más posibilidades de responder a un tratamiento, nos impedirá derrochar recursos en pacientes que no van a responder (23,24).

Es necesario racionalizar el gasto, priorizando la asignación de los recursos disponibles a las intervenciones más eficientes. Los estudios farmacoeconómicos se confirman como la herramienta básica para comprobar que los costes necesarios para obtener unos mejores resultados sobre la salud son acordes a los recursos disponibles.

No existe en la actualidad ningún baremo oficial en términos de soportabilidad para el sistema de salud en términos de coste-efectividad. No sería éticamente aceptable la extrapolación sin más de los criterios establecidos en otros sistemas sanitarios y, además, los mismos deben verse revisados y modificados a lo largo del tiempo. Es, pues, una de las tareas prioritarias de nuestro sistema de salud identificar claramente cuáles son los límites que vamos a aceptar para cualificar a determinada intervención como aceptable dentro de los parámetros de los presupuestos del Estado, y los mismos deberían verse aprobados por el Parlamento dado que los recursos sanitarios proceden de los impuestos dentro de la estructura de un estado democrático y donde el enfermo, además, es un ciudadano. En este momento, es necesario destacar nuevamente que el gasto en productos oncológicos solo supone el 10% del total y que algunos sectores de nuestra sociedad no son suficientemente conocedores del pequeño impacto que suponen y por el contrario, de los enormes beneficios que procuran.

Los verdaderos problemas para los clínicos aparecen cuando la opción más eficaz no es la más eficiente. Es, entonces, cuando el médico debe asumir su responsabilidad en la asignación eficiente de los recursos y ser consciente del coste de oportunidad de sus decisiones. La evaluación económica de los medicamentos nos ayuda a tomar estas decisiones objetivamente y aumenta nuestra libertad.

CORRESPONDENCIA:

C. Camps Herrero
Avda. Tres Cruces, 14
46014 Valencia
e-mail: camps_car@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

1. INE. Anuario Estadístico de España. Principales causas de fallecimientos según CIE 2002. Disponible en: http://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuario05/anu05_5salud.pdf
2. Flowers CR, Veenstra D. The role of cost-effectiveness analysis in the era of pharmacogenomics. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 481-93.
3. Smith R. New BMJ policy on economic evaluations. *BMJ* 2002; 325: 1124.
4. Cutler DM, Rosen AB, Vijan S. The value of medical spending in the United States, 1960-2000. *N Engl J Med* 2006; 355: 920-7.
5. Chang S, Long SR, Kutikova L, Bowman L, Finley D, Crown WH, et al. Estimating the cost of cancer: results on the basic of claims data analyses for cancer patients diagnosed with seven types of cancer during 1999 to 2000. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3525-30.
6. Observatorio SNS. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2003. Madrid: Ministerio de sanidad y consumo; 2004.
7. La situación del cáncer en España. Ministerio de sanidad y consumo; 2005. p. 81.
8. WHO-IART. Survival of cancer patients in Europe: the EURO-CARE-2-study. Lyon: IARC n° 151, 1999.
9. Instituto de información sanitaria. Barómetro Sanitario 2003. Resultados generales. Disponible en: http://www.msc.es/Diseño/sns/sns_sistemas_informacion.htm
10. Ministerio de Sanidad y Consumo, memoria Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INSALUD) 2000. Disponible en: <http://www.msc.es/insalud/home.htm>
11. OECD Health data base 2009. Disponible en: www.oecd.org
12. Observatorio SNS. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2003. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004.
13. Puig-Junoy J. ¿Es la financiación sanitaria suficiente y adecuada? *Gac Sanit* 2006; 20: 96-102.
14. Rodríguez-Monguió R, Antoñanzas F. Healthcare rationing in Spain. Framework, descriptive analysis and consequences. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 537-48.
15. Antoñanzas F, Rodríguez R, Sacristán JA, Illa R. Los medicamentos en la Unión Europea: el tándem comercio-salud. *Gac Sanit* 2005; 19: 151-67.
16. Reeder CE, Gordon D. Managing oncology cost. *Am J Manag Care* 2006; 12: S3-S16.
17. Carin A, Uyl-de Groot. Economic evaluation of cancer therapies: more and better studies will lead to better choices in cancer care. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2862-6.
18. Vernon JA, Johnson SJ, Hughen WK, Trujillo A. Economic and developmental considerations for pharmacogenomic technology. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 335-43.
19. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2ª ed. Oxford: Oxford University Press; 1997.
20. Prieto L, Sacristán JA, Pinto JL, Badía J, Antoñanzas F, Llano J. Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. *Med Clin* 2004; 122: 423-9.
21. Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-Terrés C, Pinto JL, Rovira J. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Med Clin* 2004; 122: 505-10.
22. Rubio-Cebrián S, Rubio-Terres C, editores. Fundamentos teóricos del análisis farmacoeconómico. Madrid: Wyeth-Orfi; 1999.
23. Shah J. Economic and regulatory considerations in pharmacogenomics for drug licensing and healthcare. *Nature Biotech* 2003; 21: 747-53.
24. Philips KA, Van Bebbber SL. A systematic review of cost-effectiveness analyses of pharmacoeconomic interventions. *Pharmacoeconomics* 2004; 5: 1139-49.

Biosimilares: situación regulatoria para su autorización

A. HERRERO AMBROSIO

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

Los medicamentos biotecnológicos representan el futuro en la medicina. Al expirar la patente de algunos de ellos, aparecen las primeras "copias" de los mismos, que son conocidos como biosimilares. Estos son producidos por otro fabricante, utilizando nuevas líneas celulares, nuevos procesos y diferentes métodos analíticos. Por ello, su regulación queda a cargo de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a través del procedimiento centralizado, la cual ha desarrollado unas guías perfectamente establecidas que definen el proceso de autorización que deben seguir los mismos, donde son necesarios estudios preclínicos y clínicos destinados a establecer su perfil de calidad, eficacia clínica y seguridad. Respecto a su denominación, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha determinado que los biosimilares tengan el mismo *International Nonproprietary Name* (INN) que su medicamento de referencia.

PALABRAS CLAVE: Biosimilares. Autorización. EMA.

ABSTRACT

Biotechnological drugs represents the future treatment in medicine. Since the expiry of the patent of the first approved biotech drug, "copying" and marketing of them can be offered by any other biotech company, these new medicines are known as biosimilar medicines. They are approved by the EMA (European Medicines Evaluation Agency) through the European centralised procedure, the EMA issued several stringent guidelines to approve a biosimilar drug on the European market, preclinical and clinical studies are necessary to asses the highest standards in quality, efficacy and patient safety. The World Health Organization has determined that biosimilar have the same INN than the original product.

KEY WORDS: Biosimilars. Approval process. EMA.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos obtenidos por biotecnología constituyen una clase terapéutica emergente y representan el futuro de la medicina; de hecho, cerca del 30% de proyectos de investigación que se están realizando lo hacen con este tipo de medicamentos, principalmente a nivel oncológico, enfermedades infecciosas y autoinmunes.

Estos fármacos se obtienen mediante la implantación de material genético en organismos vivos, mediante la tecnología de ADN recombinante, que se convierten en productores de la sustancia natural que necesitamos, normalmente una proteína con actividad farmacológica.

En la actualidad, ya ha expirado la patente de algunos de estos medicamentos y han aparecido las primeras "copias" de los mismos, que son conocidos como biosimilares. Estos son producidos por otro fabricante, utilizando nuevas líneas celulares, nuevos procesos y diferentes métodos analíticos.

AUTORIZACIÓN: EMA

Como ocurre con cualquier medicamento, los biosimilares necesitan ser autorizados para su comercialización por las autoridades sanitarias correspondientes, que en Europa es la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Una vez autorizados por la misma, las autoridades de cada país regulan otros aspectos más concretos como las condiciones de financiación, el precio o sistemas de trazabilidad.

La EMA se creó en el año 1995 como organismo encargado de coordinar y organizar el sistema de autorización de medicamentos en la Unión Europea (UE). Dentro de su estructura destacan varios comités, entre ellos el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). La EMA tendría su equivalente americano en la *Food and Drug Administration* (FDA), aunque mantienen diferencias importantes.

Dentro de los diversos procedimientos de autorización de medicamentos por la EMA, destaca el que

conocemos como *procedimiento centralizado*, en este, se ponen en común los informes emitidos por dos agencias estatales encargadas de elaborarlos como ponentes, y se produce una única evaluación y decisión consensuada; tras ella se emite el informe final vinculante sobre dicho producto y, por tanto, una única autorización de comercialización para toda la Unión Europea (UE). Si se aprueba el medicamento, se puede comercializar a la vez en todos los países miembros de la UE y asociados, después del proceso de aprobación de precios y condiciones de financiación por parte de las agencias estatales de medicamentos de cada país.

Todos los medicamentos obtenidos por tecnología ADN recombinante requieren, para su aprobación y comercialización, seguir un procedimiento de este tipo, no pueden utilizar la vía de aprobación estatal ni el procedimiento descentralizado. Cada vez, más medicamentos deben seguir esta vía para su autorización, como los medicamentos oncológicos, los del tratamiento del VIH, diabetes, enfermedades autoinmunes y virales, etc. Como vemos, son medicamentos complejos y de amplia utilización y el proceso de evaluación de los mismos requiere de expertos y ofrece más garantías. Podemos decir, por tanto, que requieren una decisión más colegiada y experta para su aprobación.

En estos momentos, los medicamentos biotecnológicos suponen prácticamente la tercera parte de todos los productos aprobados por la EMEA.

Siguiendo las directrices marcadas por la EMEA para la autorización de comercialización de medicamentos biotecnológicos, los biosimilares también deben seguir un procedimiento similar para su aprobación. En este sentido, la EMEA se ha consolidado a nivel mundial como la autoridad con mayor experiencia y conocimiento en el tema de biosimilares, y como la más avanzada en la formulación de políticas y marco regulatorio para este nuevo campo de la investigación y desarrollo de medicamentos. Un marco comparable está todavía siendo actualmente discutido en Estados Unidos, Canadá o Japón.

La autorización de los biosimilares desde el punto de vista regulatorio es novedoso porque no se permite dar una aprobación genérica a un medicamento biológico y, por tanto, la EMEA ha desarrollado unas guías perfectamente establecidas que definen el proceso de autorización que deben seguir los biosimilares donde son necesarios estudios preclínicos y clínicos destinados a establecer su perfil de calidad, eficacia clínica y seguridad.

Por ello, a diferencia de los medicamentos genéricos de síntesis química que para su aprobación únicamente requieren estudios de bioequivalencia con el medicamento de referencia en voluntarios sanos, los biosimilares requieren ensayos clínicos fase III con un elevado número de pacientes que demuestren su eficacia y seguridad en las patologías que la EMEA ha definido en sus guías de autorización; pero cuando la recibe, no es sólo para esa indicación sino para todas las que tenga establecido el medicamento innovador de referencia. Esta extrapolación en las indicaciones autorizadas ha sido objeto de críticas por diversos sectores, si bien la

EMEA considera que si el biosimilar es eficaz clínicamente en una patología principal, lo será también en otras patologías.

Es por ello que el coste de producción de estos medicamentos es elevado, sólo compañías farmacéuticas dedicadas al campo de la biotecnología pueden fabricarlos y el tiempo dedicado a ello puede rondar los 5-10 años.

La Directiva Europea 2001/83/EC, modificada por la Directiva 2003/63/EC y por la Directiva 2004/27/EC, define el proceso regulatorio para los biosimilares. Estas guías específicas para biosimilares parten de una guía de carácter general, luego existe una guía sobre calidad y otras sobre los aspectos clínicos y no clínicos que deben de cumplir los biosimilares. Por último, existen unas guías específicas para cada producto que definen desde el diseño que deben tener los ensayos clínicos a realizar para su registro, hasta cuándo se puede extrapolar una indicación y cómo evaluar la seguridad del fármaco.

Por ello, tanto la EMEA como el CHMP han seguido un procedimiento transparente y científico al orientar a la industria en los requisitos para el desarrollo y la aprobación de medicamentos biosimilares. Todas estas guías están en constante actualización y vemos que estos complejos medicamentos deben cumplir los mismos rigurosos estándares de calidad, seguridad y eficacia que cualquier otro medicamento.

Cada biosimilar debe ser analizado de forma individual y distinta. De hecho, por esta razón, la EMEA ha elaborado anexos específicos para cada una de las moléculas biotecnológicas que han perdido la patente. En abril del 2006, la EMEA aprobó los primeros medicamentos biosimilares de hormona del crecimiento, siguió con biosimilares de eritropoyetina y en el 2008 con biosimilar de filgrastim (Fig. 1).

Los requisitos para la autorización de un biosimilar podríamos resumirlos en:

- Que sea un producto biotecnológico (proteína recombinante).
- Que el producto de referencia haya sido aprobado con anterioridad en la UE.
- Que haya caducado la patente del producto de referencia.
- Que siga un procedimiento centralizado obligatorio por parte de la EMEA.
- Que sea comparable en términos de calidad, seguridad y eficacia.

Desde noviembre del 2005, la EMEA también estableció una guía para la gestión de riesgos aplicable a todo medicamento de uso humano cuya solicitud de autorización sea a través de la misma, incluidos los biosimilares, que deben presentar su propio plan de farmacovigilancia y gestión de riesgos.

DENOMINACIÓN

Los medicamentos siguen para su denominación la nomenclatura establecida por la OMS en los años 50 a través de la INN o de la Denominación Común Interna-

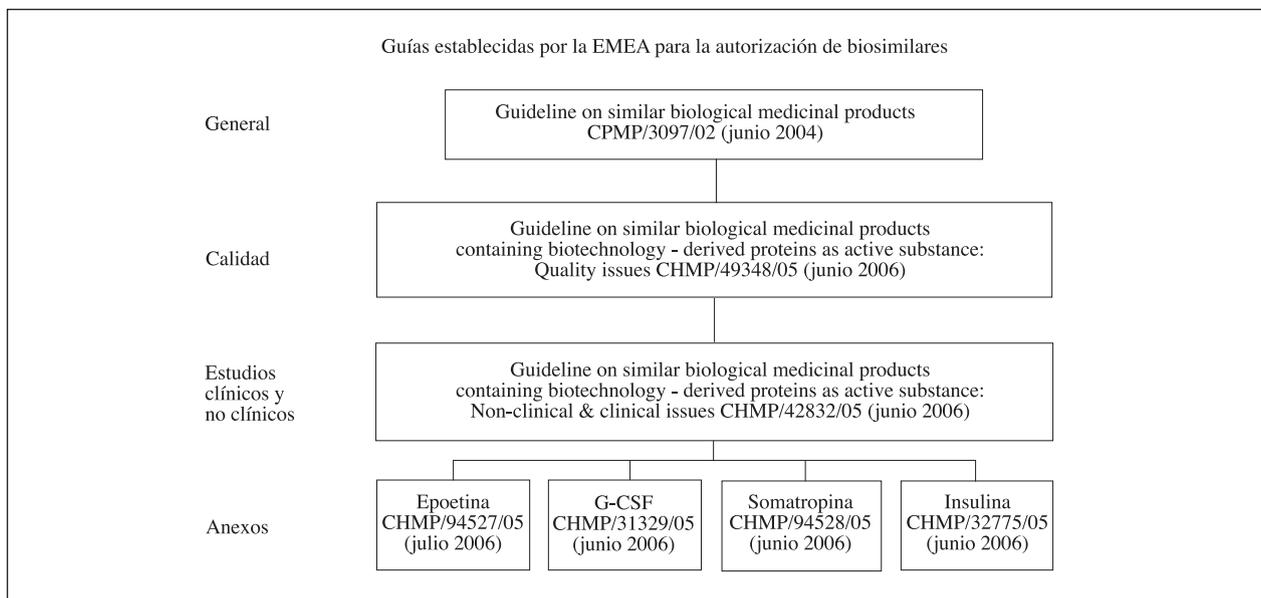


Fig. 1.

cional (DCI); el origen reside en el establecimiento de guías que ayuden a evitar confusiones y establezcan un único nombre para los principios activos.

Esta denominación se ha mantenido con la aparición de los medicamentos genéricos de síntesis química, pero con la aparición de los biosimilares se ha abierto un debate sobre si estos medicamentos deben o no mantener el mismo INN. Se dice con estos fármacos que el proceso de producción define al producto, y puesto que no hay dos líneas celulares iguales, no podemos establecer que el biosimilar sea idéntico al biotecnológico innovador, pero tampoco podríamos establecer con certeza que diferentes lotes de este último lo sean también entre sí.

Respecto a su denominación, la OMS ha determinado que los biosimilares tengan el mismo INN que su medicamento de referencia. Consultado el grupo de expertos sobre INN de la OMS (Ginebra, 4-5 de septiembre de 2006), dice en una de sus recomendaciones que: «Los INN deben estar basados, como hasta ahora, en consideraciones sobre las características moleculares

y la clase farmacológica». No debe llevarse a cabo ningún proceso específico para denominar a los biosimilares. Los INN para estos productos deben ser asignados de acuerdo a los procesos estándar establecidos para nombrar a los biológicos. No debe haber cambios en esta política y no debe darse un INN distinto para indicar que es un producto biosimilar. Por esta razón, los biosimilares mantienen el mismo INN, aunque requieren estudios de eficacia clínica para su autorización.

CORRESPONDENCIA:
Alicia Herrero Ambrosio
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
e-mail: aherrero.hulp@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Guidelines on similar biological medicinal products. Available at: www.emea.europa.eu
- European centralised procedure to approved medicines. Available at: www.ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/
- Procedimientos de autorización de medicamentos. Available at: www.agemed.es
- Declerck P. Biologicals in the era of biosimilars: implications for naming and prescribing. *EJHP Practice* 2007; 13: 51-3.
- Timón M, Ruiz S. Bases regulatorias de los medicamentos de origen biotecnológico. *Revista Española de Economía de la Salud* 2008; 61(6): 346-51.

Filgrastim biosimilar: desde el desarrollo al registro

P. GARCÍA ALFONSO

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

Ratiograstim® es el primer filgrastim biosimilar aprobado por la EMEA, que tiene como producto de referencia a Neupogen®. El principio activo de Ratiograstim® es filgrastim (el laboratorio fabricante, Ratiopharm, ha usado el nombre de XM02). Es un factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano no glicosilado (r-metHuG-CSF) fabricado por ingeniería genética a partir de *E. coli*. Este factor se diferencia del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) humano natural por la presencia de una metionina adicional en el extremo aminoterminal (N-terminal) y por la falta de glicosilación (Fig. 1). Posee las mismas indicaciones que el producto de referencia:

- Neutropenia inducida por quimioterapia.
- Neutropenia causada por tratamiento mieloablativo seguido de TMO.
- Movilización de las células progenitoras de sangre periférica.
- Neutropenia congénica, cíclica o idiopática.
- Neutropenia persistente en pacientes con VIH.

Cumpliendo la legislación de la EMEA sobre biosimilares, ha obtenido la aprobación mediante un procedimiento centralizado, al demostrar en los ensayos pertinentes, calidad, eficacia y seguridad comparable con el producto de referencia Neupogen®.

Se ha realizado un amplio desarrollo clínico fase I y fase III con Ratiograstim® (XM02) que ha incluido 880 pacientes (Tabla I).

PALABRAS CLAVE: Ratiograstim®. Factores estimulantes de colonias. Filgrastim. Biosimilares. EMEA. Comparabilidad.

ESTUDIOS DE TOXICIDAD

Se han realizado estudios en animales de experimentación de toxicidad aguda y crónica. Los estudios de toxicidad aguda realizados en ratas no demostraron alteraciones sobre el SNC.

Los estudios realizados en animales de experimentación dirigidos a evaluar la toxicidad del fármaco con administraciones repetidas mostraron los efectos farmacológicos esperados, tales como aumento de recuento leucocitario, hiperplasia mieloide de la médula ósea, hematopoyesis extramedular o esplenomegalia. Los estudios realizados en ratas y monos, dirigidos a evaluar la toxicidad en el caso de una admi-

ABSTRACT

Ratiograstim® is the first filgrastim biosimilar approved by EMEA. The reference medicinal product is Neupogen®. The active substance is filgrastim (the manufacturing laboratory, ratiopharm, is using the name XM02). Filgrastim is a non glycosylated recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor expressed in E. coli. Differences with human granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) are a N-terminal methionyl extension and be a non-glycosylated protein.

Ratiograstim® has the same indications as the reference product:

- *Cytotoxic chemotherapy induced neutropenia.*
- *Neutropenia caused by myeloablative therapy followed by BMT.*
- *Mobilisation of peripheral blood progenitor cells (PBPC).*
- *Congenital, cyclic or idiopathic neutropenia.*
- *Persistent neutropenia in HIV-patients.*

Authorisation according to the EMEA guidelines for biosimilars by centralized approval procedure, to demonstrate quality, efficacy and safety compared to the reference product Neupogen®. Comprehensive phase I and phase III clinical studies involving 880 subjects and patients have been completed (Table I).

KEY WORDS: *Ratiograstim®. Granulocyte-colony stimulating factor. Filgrastim. Biosimilars. EMEA. Comparability.*

nistración repetida del fármaco (con un estudio de 4 semanas) encontraron en ratas hinchazón de articulaciones y patas traseras y en ratas y monos alteraciones hematológicas (aumento de neutrófilos, de monocitos, linfocitos y disminución de los eritrocitos), alteraciones clínicas (aumento de fosfatasa alcalina, de LDH, transaminasas y proteínas y reducción de colesterol, potasio y glucosa), patología macroscópica (esplenomegalia, aumento de peso corporal y del hígado y aumento de la tiroides) e histopatológicas (aumento de la granulopoyesis, hematopoyesis extramedular, leucocitosis en hígado y ganglios, inflamación en el punto de inyección en monos y aumento de la actividad de osteoclastos y osteoblastos.

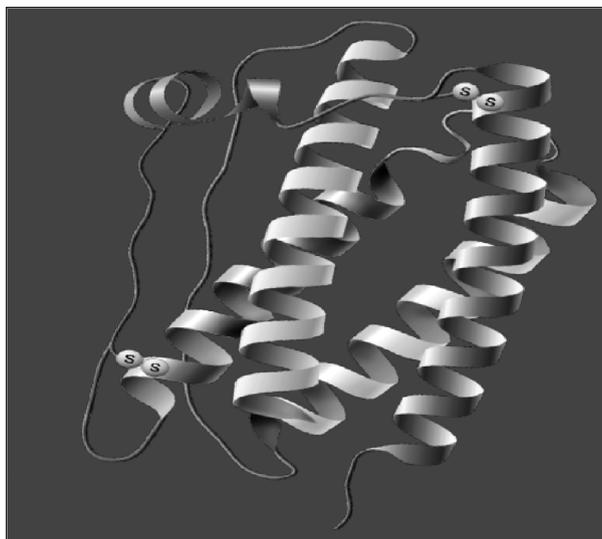


Fig. 1. Ratiograstrim®: primer Filgrastim biosimilar (XM02).

TABLA I
DESCRIPCIÓN DEL DESARROLLO CLÍNICO DEL
RATIOGRASTRIM®

1. *Estudios preclínicos*
 - a. Estudios *in vitro*: propiedades de unión al receptor
 - b. Estudios *in vivo*: farmacocinética, farmacodinamia, inmunogenicidad
2. *Estudios clínicos fase I*
 - a. Estudio XM02-01-LT - farmacocinética, farmacodinamia: Ratiograstrim® vs. Neupogen® en voluntarios sanos sc. n = 56
 - b. Estudio XM02-05-DE- farmacocinética, farmacodinamia: Ratiograstrim® vs. Neupogen® en voluntarios sanos (sc. y iv) n = 144
3. *Estudios clínicos fase III*
 - a. Estudio XM02-02-INT- estudio de eficacia y seguridad; Ratiograstrim® vs. Neupogen® vs. placebo en pacientes con cáncer de mama
 - b. Estudio XM02-03-INT- estudio de seguridad; Ratiograstrim® vs. Neupogen® en pacientes con cáncer de pulmón (NSCLC/SCLC)
 - c. Estudio XM02-04-INT- estudio de seguridad: Ratiograstrim® vs. Neupogen® en pacientes con linfoma no-Nodgkin

ESTUDIOS FASE I

Se han realizado estudios randomizados, cruzados con dosis única y tanto por vía intravenosa como subcutánea, en voluntarios sanos, de farmacocinética y farmacodinamia en los que se demostró la bioequivalencia de Ratiograstrim® con el producto de referencia Neupogen®.

En un estudio fase I (XM02-05-DE) (1) con 144 sujetos sanos se administraron la dosis de 5 µg/kg y 10 µg/kg

en inyección subcutánea o intravenosa en cuatro únicas dosis con cruce posterior de ramas. En cada una de las ramas se incluyeron 36 sujetos sanos. Las concentraciones séricas de filgrastim fueron determinadas usando la técnica de ELISA con un intervalo de 48 horas tras la administración. El recuento de CD34+ y el número absoluto de neutrófilos después de las 96 horas de la dosis fueron determinadas por el analizador hematológico automatizado Beckman Coulter AcT. El primer objetivo farmacocinético fue el área bajo la curva (AUC_{48h}) de las concentraciones séricas de filgrastim. La equivalencia (biosimilaridad) entre los dos fármacos de filgrastim fue evaluada con un límite de confianza del 90% obtenido del análisis de varianza de los objetivos farmacodinámicos y farmacocinética, aplicando un intervalo de equivalencia del 80-125%. Ambos fármacos mostraron similar perfil de seguridad y fueron bien tolerados. La equivalencia entre los dos tipos de filgrastim fue claramente demostrada para los cuatro brazos (2 niveles de dosis y 2 vías de administración). Se confirmó la equivalencia en el perfil de las concentraciones séricas, en el recuento absoluto de neutrófilos, así como en el recuento de CD34+, que es el marcador de la capacidad del factor estimulante de colonias de movilizar las *stem-cells* (Tabla II).

La incidencia de eventos adversos estuvo igualmente distribuida entre las dos dosis y en cada grupo de tratamiento. No se reportaron efectos adversos severos. Los más frecuentes son cefalea, lumbalgia, dolor óseo y mialgia.

Las concentraciones séricas de filgrastim y el recuento absoluto de neutrófilos con las dos dosis entre ambos parámetros son comparables a las obtenidas en otros estudios (2) así como el perfil farmacocinética previamente descrito para el Neupogen® (3).

Este estudio demuestra la bioequivalencia entre los dos tipos de filgrastim, para ambas vías de administración y para las dos dosificaciones, siguiendo los requisitos de equivalencia definidos en la guía de investigación (EMEA) de bioequivalencia para productos biológicos que contienen proteínas como sustancia activa obtenidas por biotecnología (4).

Se ha realizado otro estudio de bioequivalencia del filgrastim XM02 con el de referencia (XM02-01-LT) (5). Es un estudio randomizado de dosis única, con dos periodos de cruce, con dos brazos y con un periodo de lavado de 14 días. Se han incluido 56 pacientes, 28 en cada cohorte de dosis (5 µg/kg y 10 µg/kg), con una randomización 1:1:1:1, de forma que los sujetos fueron randomizados y asignados a uno de cuatro posibles grupos de secuencia de tratamiento. Las concentraciones séricas de G-CSF fueron medidas por ELISA durante 48 horas después de la inyección. El recuento absoluto de neutrófilos (ANC) se determinó por el analizador hematológico automático STKSTM (Beckman Coulter, Inc.) hasta las 96 horas después de la administración. Las variables primarias farmacocinéticas (AUC_{0-48h}, AUC_{0-infinito} y C_{max}) y farmacodinámicas (ANC AUC_{0-96h}, ANC AUC_{0-infinito} y ANC_{max}) son consideradas bioequivalentes con un IC del 90% en un rango del 80-125%. De los 56 sujetos que completaron este estudio, 24 recibieron 5 µg/kg y 26 la dosis de 10 µg/kg. Los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para

TABLA II

Dosis Filgrastim	Parámetro Filgrastim	Filgrastim (XM02) (geom. SD)	Filgrastim (Neupogen®) (geom. SD)	ANOVA	
					Ratio test/referencia
					90% CI ratio
IV 5 (n = 31)	AUC _{48h}	480.201 (1,25)	470373 (1,25)	101,65	96,55/107,01
	AUC _{inf}	481.103 (1,25)	471.431 (1,25)	101,61	95,54/106,95
	C _{max}	129.786 (1,21)	126124 (1,18)	102,37	97,44/107,55
	t 1/2δz	7,75 (1,60)	8,00 (1,54)	97,71	82,03/116,37
IV 10 (n = 30)	AUC _{48h}	1.056.472 (1,23)	990.996 (1,25)	106,62	102,14/111,30
	AUC _{inf}	1.057.420 (1,23)	991.892 (1,25)	106,62	102,15/111,29
	C _{max}	231.142 (1,18)	221.562 (1,20)	104,58	100,88/108,41
	t 1/2δz	6,11 (1,45)	5,98 (1,50)	102,87	88,58/119,48
SC5 (n = 33)	AUC _{48h}	157.585 (1,43)	159.426 (1,41)	98,63	92,05/105,66
	AUC _{inf}	158.975 (1,42)	160.783 (1,40)	98,66	92,15/105,64
	C _{max}	17.976 (1,56)	18.416 (1,56)	97,55	87,22/109,10
	t 1/2δz	7,81 (1,59)	8,94 (1,25)	87,84	77,15/100,01
SC10 (n = 30)	AUC _{48h}	471.148 (1,28)	430.717 (1,33)	109,39	104,02/115,03
	AUC _{inf}	472.239 (1,28)	431.860 (1,33)	109,35	104,01/114,96
	C _{max}	46.239 (1,37)	43.145 (1,47)	107,17	99,30/115,66
	t 1/2δz	5,34 (1,25)	5,67 (1,26)	94,34	87,02/102,27

AUC = área bajo la curva concentración sérica-tiempo (h pg/mL)

AUC_{48h} = hasta 48 h después de la administración

AUC_{inf} = extrapolada a infinito

C_{max} = concentración sérica máxima (pg/mL)

Geom. = geométrica

SD = desviación estándar

t 1/2δz = vida media de eliminación (h)

ambas formulaciones fueron muy similares a los del producto de referencia. La tolerancia fue buena y los efectos secundarios más frecuentes fueron cefalea, eritrocituria y mialgia. La incidencia de eventos adversos tuvo una distribución similar entre dosis y grupos de tratamiento. Por lo tanto este estudio también demuestra la bioequivalencia entre las dos dosis de XM02 y el filgrastim de referencia con respecto a la farmacocinética, farmacodinamia y los perfiles de seguridad.

ESTUDIOS FASE III

Se han realizado tres estudios fase III en pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia citotóxica adicional. Estos estudios incluyen un total de 680 pacientes. En todos ellos la dosis de filgrastim utilizada es la recomendada de 5 µg/kg/día, comenzando 24 horas después de la quimioterapia con un mínimo de 5 días y un máximo de 14 días o hasta que el número total de neutrófilos fuera igual o superior a $10 \times 10^9/L$.

Las quimioterapias utilizadas se administraban en 1 a 3 días, de acuerdo con el protocolo de los distintos esquemas de quimioterapia según la patología (cáncer de mama, linfomas no-Hodgkin y cáncer de pulmón). Los pacientes fueron randomizados después del primer ciclo a filgrastim (XM02), filgrastim de referencia (Neupogen®) o placebo, según el estudio. Después del primer ciclo se cruzaron los brazos de tratamiento. En todos ellos se confirmó la equivalencia entre ambos productos en eficacia y seguridad.

En el estudio de cáncer de mama (6) se incluyeron un total de 348 pacientes en tratamiento con quimioterapia de docetaxel y doxorubicina que fueron randomizados a tratamiento subcutáneo durante al menos 5 días y un máximo de 14, a filgrastim (XM02, Ratiograstim® [n = 140]), filgrastim de referencia (Neupogen® [n = 136]), o placebo (n = 72). El objetivo primario fue la duración de la neutropenia severa en el primer ciclo. La mediana de neutropenia severa fue de 1,1, 1,1 y 3,8 días respectivamente. La toxicidad fue similar entre el XM02 y el filgrastim de referencia. La mediana del recuento absoluto de neutrófilos en el nadir (109/l) fue 0,7, 0,7 y 0,2 res-

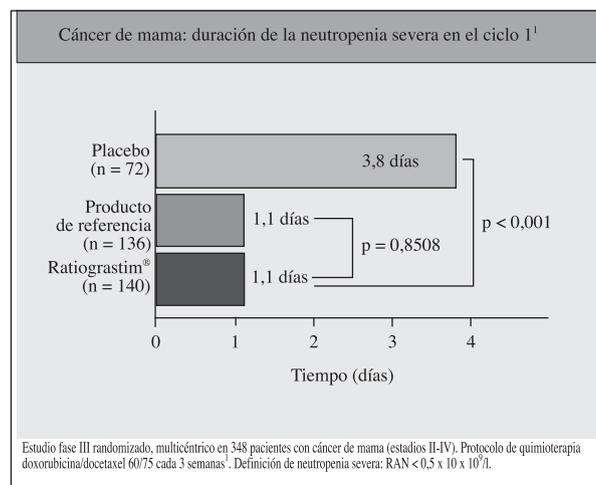


Fig. 2. Eficacia: duración de la neutropenia severa.

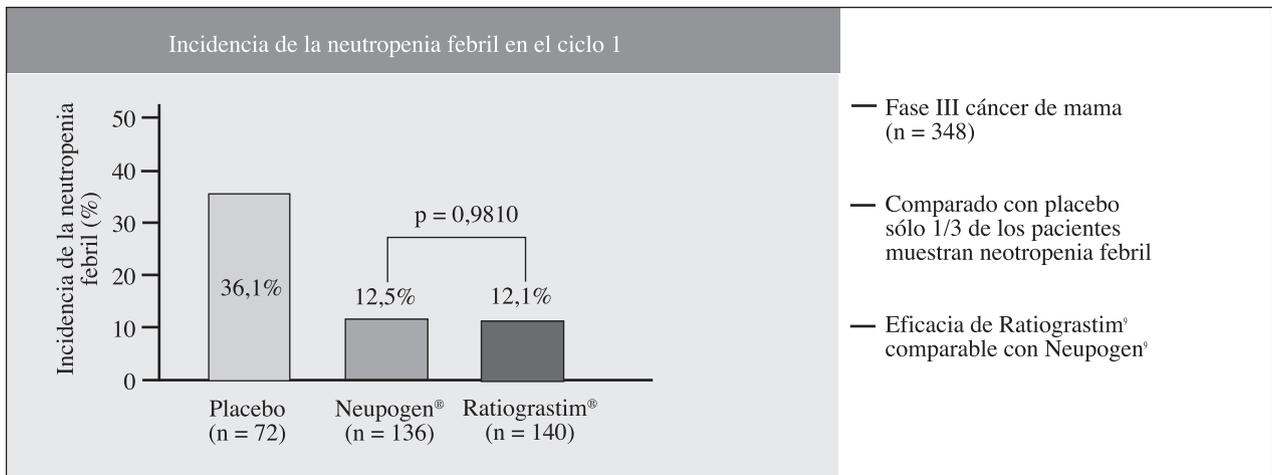


Fig. 3. Eficacia: incidencia de la neutropenia febril.

pectivamente. La mediana de días para la recuperación del recuento absoluto de neutrófilos fue 8, 7,8 y 14 para cada grupo (Fig. 2). La incidencia de neutropenia febril fue de 12,1%, 12,5% y 36,1% (Fig. 3). El estudio demuestra la superioridad del XM02 sobre el placebo y la equivalencia frente al filgrastim de referencia en todos los parámetros evaluados en el ensayo.

En los linfomas no-Hodgkin (LNH) (7) también se ha comparado la eficacia del XM02 con el filgrastim de

referencia en términos de seguridad y de eficacia en prevenir la neutropenia inducida por quimioterapia. Un total de 92 pacientes con quimioterapia fueron randomizados en el primer ciclo a recibir XM02 o filgrastim de referencia, a dosis de 5 mg/kg/día subcutáneo durante un mínimo de 5 días y un máximo de 14 días. En los ciclos siguientes, todos los pacientes recibieron XM02 con el objetivo de maximizar la exposición a XM02 y permitir comparaciones intrapacientes entre Neupogen®

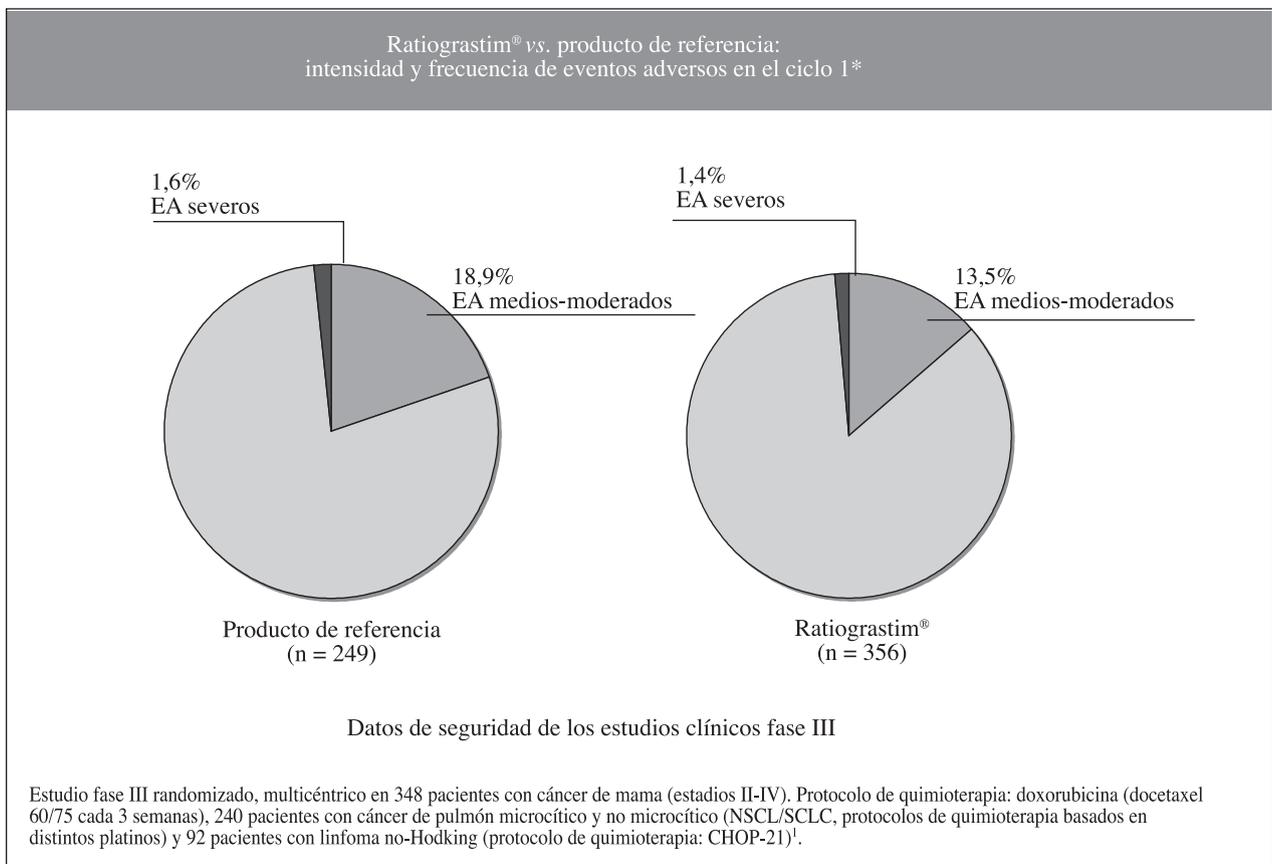


Fig. 4. Seguridad: perfil de efectos adversos.

y XM02. La mediana de duración de neutropenia severa fue de 0,5 y 0,9 días en el primer ciclo para XM02 y filgrastim de referencia respectivamente. La incidencia de neutropenia febril fue 11,1% y 20,7% respectivamente. El perfil de efectos adversos fue similar en ambos brazos. Este estudio también es concluyente a la hora de demostrar que el XM02 es tan eficaz y seguro como el filgrastim de referencia en la reducción de la neutropenia severa y la fiebre neutropénica en pacientes con LNH que reciben quimioterapia.

En el estudio de pacientes con cáncer de pulmón (8) (microcítico [SCLC] y no microcítico [NSCLC]) un total de 240 pacientes que recibían quimioterapia basada en platino fueron randomizados en el ciclo 1 a tratamiento con inyecciones diarias (subcutáneas 5 µg/kg/día) de XM02 (Ratiograstim®) (n = 160) o filgrastim de referencia (Neupogen®) (n = 80) durante un mínimo de 5 días y un máximo de 14 días. En los ciclos siguientes, todos los pacientes recibieron XM02.

La mediana de duración de la neutropenia severa fue 0,5 y 0,3 días en el ciclo 1 para XM02 y filgrastim, respectivamente. No se encontró diferencia estadística significativa para el objetivo de la incidencia de la neutropenia febril en el ciclo 1 entre XM02 y filgrastim (p = 0,2347). El perfil de efectos adversos fue similar par ambos.

Como conclusión, XM02 ha demostrado un perfil de eficacia y seguridad similar al producto de referencia.

MOVILIZACIÓN DE CELULAS PROGENITORAS

Otra de las indicaciones aceptadas por la EMEA es la de movilización de células progenitoras. Como ya se ha comentado, según el estudio XM02-05-DE¹ Ratiograstim® es comparable a Neupogen® en la movilización de células CD34+ tanto con dosis de 5 µg/kg/día como con dosis de 10 µg/kg/día. Además, la guía sobre biosimilares de la EMEA en el apartado para G-CSF (9) concluye que la demostración de la comparabilidad clínica en el modelo de neutropenia inducida por quimioterapia permite la extrapolación de los resultados a otras indicaciones del producto de referencia si el mecanismo de acción es el mismo. Por lo tanto al demostrarse la comparabilidad clínica con el producto de referencia en tres

estudios fase III en cáncer de mama, pulmón y LNH, estos resultados pueden ser extrapolados a la movilización de células progenitoras.

SEGURIDAD

La frecuencia y la naturaleza de los efectos adversos con Ratiograstim® observados en los ensayos clínicos, son comparables al producto de referencia (Fig. 4).

Los efectos secundarios aparecidos más comunes (incidencia > 1%), fueron dolor óseo, astenia, artralgia, diarrea, mialgia, cefalea y pirexia.

El aspecto inmunogénico es un aspecto de seguridad importante para todos los productos biológicos. De acuerdo con las guías de la EMEA no debe ser distinto del producto de referencia en una comparación directa (10).

En el estudio fase III de cáncer de mama (XM02-02-INT) se observa un perfil de inmunogenicidad para XM02 comparable al filgrastim de referencia, cumpliendo con todos los requerimientos regulatorios relativos a inmunogenicidad.

CONCLUSIONES

Como conclusión de estos datos, disponemos del primer filgrastim biosimilar (Ratiograstim®) que ha obtenido la autorización de la EMEA de acuerdo con la estricta normativa que se ha desarrollado para los biosimilares. Se han incluido un total de 880 personas en diferentes ensayos fase I y III que han confirmado que no existen diferencias con el filgrastim de referencia. Los perfiles de calidad, eficacia y seguridad son comparables entre ambos productos.

CORRESPONDENCIA:

P. García Alfonso
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Lubenau H, Bias P, Maly AK, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of new biosimilar filgrastim XM02 equivalent to Marketed filgrastim neupogen. Single-blind, randomized, crossover trial. *Biodrugs* 2009; 23(1): 43-51.
2. Hernández-Bernal F, García-García I, González-Delgado CA, et al. Bioequivalence of two recombinant granulocyte colony-stimulating factor formulations in healthy male volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2005; 26(4): 151-9.
3. Amgen Ltd. Summary of product characteristics: Neupogen 30MU and 48MU solution for injection – electronic medicines compendium 2007 Available at: <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=7907> (Access 2008-Apr-1).
4. European Medicines Evaluation Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. London: EMEA; 2001.
5. Lubenau H, Sveikata A, Gumbrevicius G, et al. Bioequivalence of two recombinant granulocyte colony-stimulating factor products alter subcutaneous injection in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47(4): 275-82.
6. Giglio A, Eniu A, Ganea-Motan D, et al. XM02 is superior to

- placebo and equivalent to Neupogen™ in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy. *BMC Cancer* 2008; 8: 332.
7. Engert A, Griskevicius L, Zyuzgin Y, et al. XM02, the first granulocyte colony-stimulating factor biosimilar, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy. *Leukemia & Lymphoma* 2009; 50(3): 374–9.
 8. Gatzemeier U, Ciuleanu T, Dediu M, et al. XM02, the first biosimilar G-CSF, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with small cell or non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 736-40.
 9. EMEA/CHMP. Biosimilar medicinal products working party (BMPWP). Available at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/bmwpworkprogramme.pdf>
 10. EMEA. Guideline on Immunogenicity Assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Available at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/1432706enfin.pdf>

Biosimilares: balance de eficacia, seguridad y coste

A. DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

RESUMEN

Un medicamento biosimilar es un producto biológico que sucede a un innovador una vez que su patente ha expirado. Se producen por tecnología del ADN recombinante (inserción de un gen en la célula huésped para producir la proteína). El biosimilar debe ser comparable con el innovador en términos de calidad, seguridad y eficacia. El biosimilar es autorizado con las mismas indicaciones que el innovador debido a que presentan el mismo mecanismo de acción.

PALABRAS CLAVE: Biosimilar. Biotecnología. Proteínas terapéuticas.

ABSTRACT

A biosimilar medicinal product is a successor to a biological medicinal product for which patent protection no longer applies. Manufactured by recombinant DNA technology (insertion of gene into the host cell to produce the protein). Comparable with the selected comparator, reference product, in terms of quality, safety and efficacy. The biosimilar product is usually approved for the same indications as the comparator reference product given that they share the same mode of actions.

KEY WORDS: Biosimilar. Biotechnology. Therapeutic proteins.

INTRODUCCIÓN

En el periodo 2004-2008 expiraron en Europa las patentes de los primeros medicamentos biotecnológicos. Ello permite a fabricantes diferentes del laboratorio innovador, desarrollar, producir y comercializar estos medicamentos, una vez que sean autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). La denominación oficial establecida para estos medicamentos en la Unión Europea es la de biosimilares, mientras que en EE. UU., la agencia reguladora, la FDA, adoptó, desde 2004, el nombre de *follow-on protein products*.

Los biosimilares son fármacos de origen biotecnológico, actualmente sólo proteínas recombinantes, producidas de acuerdo a exigencias específicas establecidas por la EMA referidas a calidad, eficacia y seguridad y que han demostrado ser comparables al medicamento innovador de referencia, una vez que su patente ha expirado.

La regulación europea para estos medicamentos culmina en 2006 cuando se publican las exigencias específicas para insulina, hormona de crecimiento, eritropoyetina y factores de crecimiento de colonias de granulocitos. Estas normativas incluyen características generales que deben cumplir los biosimilares, estudios de calidad, estudios no clínicos y clínicos así como anexos aplicables a cada uno de los diferentes productos biotecnológicos.

En el año 2006, la EMA autorizó los primeros biosimilares de acuerdo con la regulación establecida, dos hormonas de crecimiento, una de las cuales ya está comercializada en España. En 2009 el número de biosimilares autorizado por la EMA es de 10 (que corresponden, además de la hormona de crecimiento, a eritropoyetinas y G-CSF). En los próximos años se producirá un incremento progresivo de nuevos biosimilares entre los que se incluyen los primeros biotecnológicos de segunda generación, moléculas pegiladas e hiperglicosiladas y los primeros anticuerpos monoclonales.

Los biosimilares, por tener un coste inferior a los innovadores, tendrán un impacto importante para el control del gasto por los Sistemas Públicos de Salud y además son un estímulo para los laboratorios innovadores en la búsqueda de nuevas alternativas que permitan continuar progresando en la terapéutica farmacológica. Un buen ejemplo son las nuevas alternativas que se están desarrollando a la eritropoyetina y que pueden presentar ventajas significativas en el tratamiento de la anemia (mayor selectividad de acción, biodisponibilidad oral, etc.).

CALIDAD Y EFICACIA TERAPÉUTICA

A diferencia de los fármacos obtenidos por síntesis química, los medicamentos biotecnológicos presentan

una elevada complejidad en su estructura química cuya caracterización completa es, aún hoy, difícil. Además, su proceso de obtención (tecnología recombinante) es tan sensible que pequeñas variaciones en los procesos de fabricación pueden producir cambios en el producto final, incluso entre diferentes lotes del mismo fabricante, tanto si se trata de un innovador o de un biosimilar. En todo caso, estos posibles cambios no deben tener repercusión en la eficacia y seguridad del tratamiento.

Por estas características y por el sistema de autorización seguidos por las agencias reguladoras, los biosimilares no pueden equiparse a los Equivalentes Farmacéuticos Genéricos (EFG). Para la autorización de un genérico por las agencias reguladoras nacionales, el fabricante sólo debe demostrar que se trata del mismo principio activo que el innovador (calidad farmacéutica), que se presenta en la misma dosis y forma de dosificación y que es bioequivalente con el producto de referencia. En el caso de los biosimilares son precisos, además, ensayos clínicos destinados a establecer la eficacia y seguridad en una indicación establecida por el regulador y demostrar que los resultados son comparables a los obtenidos con el medicamento de referencia. Para los biosimilares cumplir la condición de bioequivalencia no es suficiente para conseguir la autorización.

Los criterios de comparabilidad constituyen uno de los puntos de controversia y algunas sociedades científicas han propuesto criterios para comparar la eficacia y seguridad de los biosimilares con los medicamentos de referencia. Así, las sociedades francesas de Nefrología y Diálisis consideran que la equivalencia terapéutica de los biosimilares de eritropoyetina deben tener, como límite, una variación inferior al 10% de la dosis y 1 g/dl en la hemoglobinemia en relación al producto de referencia. Considerando la amplia variabilidad interindividual observada en los tratamientos con la hormona resulta difícil llegar a detectar las diferencias propuestas.

En relación con la eficacia de los biosimilares, es preciso destacar las siguientes características:

—La autorización por la EMEA está apoyada en ensayos clínicos controlados frente al innovador utilizado como referencia.

—Los ensayos clínicos se desarrollan para una indicación determinada entre las autorizadas para el innovador. La autorización por la EMEA se extiende a todas las indicaciones aprobadas para el innovador.

—El número de pacientes incluidos suele ser inferior a los utilizados en el desarrollo del innovador aunque del mismo orden que los incluidos en los biotecnológicos de segunda generación.

—Los biosimilares son autorizados al considerar que son equivalentes terapéuticos en relación a los innovadores. Es decir, que no hay diferencia en los resultados clínicos entre ambos productos.

SEGURIDAD CLÍNICA

En relación con la seguridad, el efecto adverso más destacado es la capacidad inmunogénica que pueden

presentar las proteínas recombinantes, cuyas características son las siguientes:

—Los fármacos biotecnológicos, innovadores y biosimilares tienen riesgo de producir inmunogenicidad, cuyas consecuencias clínicas pueden ser graves.

—No es posible predecir la inmunogenicidad: incidencia, características de la respuesta y consecuencias clínicas.

—El sistema inmune puede detectar alteraciones que no se detectan con los métodos analíticos disponibles.

—Los ensayos clínicos controlados, los programas de farmacovigilancia y de gestión de riesgos son necesarios para establecer el perfil de seguridad de los medicamentos biológicos.

Las causas responsables de la inmunogenicidad pueden estar relacionadas con pequeños cambios en la estructura de las moléculas, p. ej. perfil de glicosilación o de otros factores como impurezas, dosis y duración del tratamiento, características del paciente, vía de administración utilizada. Prever las consecuencias de la posible inmunogenicidad es una de las principales preocupaciones en el desarrollo de biosimilares. Debido a que los estudios clínicos realizados con biosimilares son, en general, más limitados que con los innovadores, el seguimiento del tratamiento es imprescindible. La EMEA exige el desarrollo de un programa de gestión de riesgos que permita definir el perfil de seguridad a largo plazo. Por las características de las moléculas y por un desarrollo clínico, la gestión de riesgos se limita en ocasiones a un programa habitual de farmacovigilancia como ocurre con el Ratiograstim®.

COSTE-EFECTIVIDAD

Un aspecto que está adquiriendo cada vez más importancia dentro de los sistemas públicos de salud es el perfil farmacoeconómico de las intervenciones sanitarias que incluyen, por supuesto, a los tratamientos farmacológicos.

En relación con los factores estimulantes de colonias de granulocitos es preciso hacer las siguientes consideraciones:

—El coste es un componente de la calidad de las intervenciones sanitarias. La relación coste-efectividad es un apoyo en la toma de decisiones terapéuticas.

—En la mayoría de evaluaciones farmacoeconómicas realizadas con filgrastim se valoran principalmente los costes de G-CSF frente a los potenciales costes evitados asociados a la neutropenia febril en el corto plazo.

—Actualmente se admite que el uso de G-CSF es efectivo pero supone costes adicionales en pacientes con cáncer.

—Los estudios de coste-efectividad de filgrastim deberían incorporar los beneficios relacionados con el aumento de supervivencia en neutropenia febril y los atribuidos al mantenimiento del tratamiento citostático (retraso/reducción de dosis).

—La Guía ASCO 2006 incorpora el impacto de los G-CSF en los costes sanitarios.

INTERCAMBIABILIDAD

La intercambiabilidad entre medicamentos biotecnológicos es otro de los aspectos más discutidos en relación con el uso de biosimilares aunque esta es una práctica habitual en la práctica clínica. No obstante, deben destacarse los siguientes aspectos:

—Los medicamentos biotecnológicos no pueden ser sustituidos automáticamente en la dispensación (Ley 29/2006).

—En muchos pacientes renales se cambia la prescripción de Eprex® a NeoRecormon® y Aranesp®.

—Hay programas de intercambiabilidad terapéutica de eritropoyetina en Escocia y Reino Unido. Se han establecido programas de intercambio terapéutico de Eritropoyetina α a Darbepoetina α .

—Actualmente se promueve el cambio de NeoRecormon® por Mircera®.

—No se han comunicado cambios en la inmunogenicidad.

La intercambiabilidad entre innovadores y biosimilares presenta en nuestro país unas características diferenciales en relación con otros países europeos. Las proteínas recombinantes son, en su inmensa mayoría, medicamentos de dispensación hospitalaria a diferencia de lo que ocurre en otros países europeos. Las Comisiones de Farmacia Hospitalaria de los centros sanitarios deberían pronunciarse sobre la introducción de medicamentos biosimilares. En un principio, deberían considerarse para tomar esta decisión los siguientes aspectos:

—Opinión de los prescriptores y de otros especialistas.

—Características técnicas de los biosimilares (estructura molecular, comparador, etiquetado, acondicionamiento, etc.).

—Valoración de los ensayos clínicos (extrapolación de indicaciones, pediatría, cambio de dosis, etc.).

—Implicación del laboratorio en el programa de gestión de riesgos.

—Asegurar la trazabilidad.

—Coste de adquisición del biosimilar frente al innovador.

En definitiva, los medicamentos biosimilares representan una alternativa terapéutica a los medicamentos innovadores producidos por biotecnología. En contra de la opinión de algunos sectores, la expiración de las patentes no frena la innovación terapéutica sino que representa un estímulo para la industria farmacéutica innovadora. La calidad, eficacia y seguridad de los biosimilares está avalada por la autorización centralizada de la Agencia Europea del Medicamento. Se trata de tratamientos costo-efectivos en relación a los innovadores y promover su uso no disminuye la calidad del tratamiento y es solidaria con el Sistema Sanitario Público.

CORRESPONDENCIA:

Alfonso Domínguez-Gil Hurlé
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario de Salamanca
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
e-mail: adgh@usal.es

BIBLIOGRAFÍA

- Rodney JY, Gibaldi M. Biotechnology and biopharmaceuticals. Transforming proteins and genes into drugs. New Jersey: Wiley & Liss; 2003.
- Convergence: Ernst & Young Biotechnology Industry, Millennium Edition, 2005.
- Syska M. Rising tendencies in generic market. The new market segments of biosimilars. Jacob Fleming Conferences. Viena; 2006. Available at: <http://www.biogenerx.com/publications>.
- Knäblein J. Modern biopharmaceutics. Design, development and optimization. Vol. 1. Wiley-VCH; 2005. p. 1-127.
- Crommelin D, Storm G, Verrijck R, de Leede L, Jiskoot W, Hennink WE. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. International J Pharmaceutics 2003; 266: 3-16.
- Steinberg FM, Raso J. Biotech pharmaceuticals and biotherapy: an overview. J Pharm Pharmaceut Sci 1998; 1(2): 48-59.
- Jiskoot W, Crommelin DJA. Method for structural analysis of protein pharmaceuticals. Pharm Res 2000; 17: 1159-67.
- Crommelin DJA, Jiskoot W. What makes protein drugs different? Some considerations on shifting paradigms in pharmacy. EJHPP 2006; 12(5): 14-6.
- Schellekens H. Biosimilar therapeutic agents: issues with bioequivalence and immunogenicity. European J Clinical Investigation 2004; 34: 797-9.
- Macdougall IC. Novel erythropoiesis stimulating factor. Seminars Nephrology 2000; 20: 375-81.
- Thorpe R, Wadhwa M. Protein therapeutics and their immunogenicity. EJHPP 2006; 12(5): 17-8.
- Declerck P. Ensuring the safe use of biosimilars. RAJ Pharma 2006; 10: 636-7.
- Krüger A, Eckardt KU. Pure red cell aplasia induced by antibodies against human recombinant erythropoietin. Transfus Med Hemother 2005; 32: 97-100.
- Thorpe R, Wadhwa M. Protein therapeutics and their immunogenicity. EJHPP 2006; 12(5): 17-8.

Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales

B. DORANTES CALDERÓN, I. M. MONTES ESCALANTE

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria. Hospital de Valme. Sevilla

RESUMEN

La caducidad de las patentes de los primeros medicamentos biotecnológicos comercializados está dando origen a la aparición en el mercado de los medicamentos biosimilares. Estos se definen, según la EMEA, como fármacos de origen biotecnológico que han demostrado ser comparables al medicamento de referencia, una vez que su patente ha expirado. Las modificaciones en el proceso de fabricación de medicamentos biotecnológicos o el cambio de tratamiento de una molécula biotecnológica a otra, no ha sido tema de debate hasta la aparición en el mercado de estos medicamentos biosimilares. Es entonces cuando se ha polemizado, entre otras cuestiones, sobre los posibles riesgos de su intercambio con la molécula de referencia. Las guías publicadas por la EMEA, para la autorización de fármacos biosimilares, aseguran que estos sean tan eficaces y seguros como cualquier otro fármaco nuevo de biotecnología que se comercializa o como cualquier otro que, estando comercializado, cambia su proceso de fabricación. Su entrada en el mercado promoverá la competencia y conseguirá disminuir el alto impacto económico que soportan los sistemas sanitarios, tras la incorporación de nuevas terapias basadas en el uso de medicamentos de biotecnología.

PALABRAS CLAVE: Biotecnología. Biosimilares. *Follow-on proteins*. *Switching*. Intercambio terapéutico.

ABSTRACT

Patent expiry dates for early biotechnological drugs is giving rise to the availability of biosimilar drugs. According to the EMEA, these are defined as drugs with a biotechnological origin that have proven comparable to their reference product once the latter's patent expired. Modifications in the manufacturing process of biotechnological medications or treatment changes from one biotechnological molecule to another have not been debated until these biosimilar drugs have become available. It is then that, among other issues, the potential risks of their substitution for reference molecules became controversial. EMEA guidelines for biosimilar drug approval grant that these will be as effective and safe as any other newly available biotechnological medicinal product, or as any other drug undergoing changes in its manufacturing processes once marketed. Their availability will promote competition and reduce the high financial impact health-care systems endure following the introduction of new therapies based on biotechnological drugs.

KEY WORDS: Biotechnology. Biosimilar. Follow-on proteins. Switching. Therapeutic exchange.

INTRODUCCIÓN

Un medicamento biológico o biofármaco puede definirse como aquel que ha sido elaborado con materiales de partida de origen biológico, tales como los microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, las células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias) (1).

La biotecnología se define como toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación

de productos o procesos para usos específicos (2). La FDA la define como el conjunto de procesos industriales, incluyendo la ingeniería genética, que implica la utilización de sistemas biológicos como bacterias, levaduras, células humanas u otros, para identificar, secuenciar y manipular DNA, con el objetivo de producir medicamentos y sustancias para el diagnóstico (3).

La EMEA define a los medicamentos biotecnológicos como productos medicinales que contienen proteínas de origen biotecnológico como principio activo (4).

A mediados del siglo XIX, cuando Louis Pasteur comienza sus trabajos microbiológicos, se produce la primera revolución biotecnológica y el comienzo pro-

metedor de su utilización en muchos campos de la ciencia y en particular en la medicina (5,6).

Durante el siglo XX siguió desarrollándose la biología y la biotecnología aplicada a la medicina fundamentándose principalmente en la obtención de antibióticos, vacunas e inmunoglobulinas y en procesos extractivos a partir de fluidos orgánicos de humanos o de animales para obtener inmunoglobulinas, albúmina, factores de la coagulación, hormonas tales como la insulina (porcina) y hormona de crecimiento (de cadáveres humanos) (7).

A pesar del desarrollo de estas técnicas, las insuficientes cantidades de medicamentos que se podían obtener y la aparición de efectos adversos, en algunos casos muy graves, provocaron el desarrollo de otras líneas de investigación para la producción de medicamentos biológicos, originando el auge vertiginoso de la biotecnología.

Recordemos, respecto a efectos secundarios graves, las reacciones del suero a la infusión de inmunoglobulinas, los 194 casos del mal de Creutzfeldt-Jakob diagnosticados en pacientes que habían sido tratados con hormona de crecimiento de cadáver en los años 60 o los 196 que sufrieron esta misma enfermedad por la inserción de duramadre de cadáveres (8). Pero sobre todo, debemos recordar las decenas de miles de hemofílicos de todo el mundo, muchos de ellos niños, que se contagiaron con VIH y/o VHC desde finales de los 70 y durante toda la década de 1980 tras haber recibido factor VIII y factor IX que eran fabricados con plasma recogido, procesado y fabricado originariamente en los Estados Unidos (9).

La producción de medicamentos de biotecnología utiliza principalmente la tecnología de recombinación genética como proceso primordial en la producción de medicamentos. Normalmente, la inserción de un gen en una célula hospedadora como bacterias, levaduras o células de mamíferos y su posterior cultivo produce, en dicho medio, la proteína que codifica el gen. Dicha proteína se extrae y se purifica obteniendo, o bien el medicamento, o bien un precursor del mismo (10).

Otra técnica, utilizada para la producción de anticuerpos, es el cultivo de los denominados *hibridomas*, células obtenidas por fusión de un linfocito B productor de un anticuerpo, con una línea celular de mieloma que no produce anticuerpos pero que se multiplica indefinidamente. El hibridoma produce el anticuerpo que se aísla del sobrenadante (11).

Otros elementos a tener en cuenta en la producción de fármacos biotecnológicos son los vectores utilizados para el transporte del material genético, los oligonucleótidos antisentido, la producción de vacunas y otros (12).

LA BIOTECNOLOGÍA COMO NEGOCIO

El auge y desarrollo espectacular de la biotecnología, aplicada a medicamentos, se ha debido a que ha sido, es y va a ser en los próximos años un gran negocio. En 1980 el tribunal supremo norteamericano reconoció que el genoma humano podía patentarse y se promulgó el *Bayh-Dole Act* (también llamada *University and Small*

Business Patent Procedures Act) que permitió a las universidades y pequeñas empresas ser propietarios, patentar y estar directamente involucrados en la comercialización de sus productos. Gracias a ello, las empresas norteamericanas de biotecnología comenzaron a multiplicarse en número, a aliarse tanto entre ellas como con empresas farmacéuticas, universidades e instituciones públicas, a invertir en investigación y desarrollo, a obtener muchas patentes y a comercializarlas (13), a tener cada vez más medicamentos aprobados por las agencias reguladoras y a vender medicamentos a altos precios y obtener altos rendimientos (14).

Así, los medicamentos biológicos autorizados, desde que en 1980 la FDA aprobó la primera proteína recombinante (insulina humulina), se han multiplicado exponencialmente habiéndose autorizado más de 100 moléculas biotecnológicas, tanto por la FDA como por la EMEA. Algunos ejemplos podemos observarlos en la tabla I (15).

TABLA I
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS AUTORIZADOS

Tipo de molécula	Ejemplos
Hormonas	Insulina, glucagón, hormona de crecimiento humano, tirotrópina, hormona foliculo-estimulante, eritropoyetina
Citoquinas	Interferón-alfa, factor estimulante de colonias de granulocitos, interleukinas
Factores de coagulación	Factor VII, factor VIII, factor IX
Anticuerpos monoclonales	Bevacizumab, cetuximab, abciximab, rituximab, infliximab, tocilizumab, adalimumab, certolizumab pegol, denosumab
Enzimas	Glucocerebrosidasa, alteplasa, rasburicasa
Fragmentos proteicos sintéticos	Etanercept, denileukin difitox
Nuevas moléculas conjugadas	Peg-interferón alfa-2a, peg-filgrastim, pegvisomant, ibritumomab, tositumomab, gemtuzumab

Adaptado de: Dudzinski DM, Kesselheim AS. Scientific and Legal Viability of Follow-on Protein Drugs. *N Engl J Med* 2008; 358(8): 843-9.

Respecto a los precios, hay que destacar que son, como mínimo, un 25% mayor que el de cualquier otro medicamento nuevo (16). En los hospitales españoles, lugar donde se administran o dispensan la mayor parte de estos medicamentos, los de biotecnología copan los primeros puestos de consumo.

Sirva como ejemplo la tabla II donde podemos observar la comparativa de los 40 fármacos más consumidos y la tendencia de crecimiento durante los años 2007 y 2008 en nuestro centro, el Hospital Universitario de Valme de Sevilla.

TABLA II

FÁRMACOS MÁS CONSUMIDOS DURANTE EL PERIODO 2007-2008 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE VALME DE SEVILLA

Nº	Fármaco	Consumo año 2008 (€)	% respecto al total de consumo	Consumo año 2007 (€)	Incremento entre 2008-2007 (€)	% incremento entre los años 2008-2007
1	Etanercept	1.868,132	9,11	1.794,376	73,756	4,11%
2	Infliximab	1.158,825	14,75	1.049,732	109,092	10,39%
3	Adalimumab	806,379	18,69	623,814	182,565	29,27%
4	Trastuzumab	789,124	22,53	822,005	-32,880	-4,00%
5	Somatotropina	738,797	26,13	742,375	-3,578	-0,48%
6	Interferón beta-1a	574,028	28,93	521,156	52,871	10,14%
7	Rituximab	573,400	31,73	375,374	198,026	52,75%
8	Emtricitabina + tenofovir	552,708	34,42	464,771	87,937	18,92%
9	Efavirenz	517,016	36,94	544,312	-27,296	-5,01%
10	Peginterferón alfa-2a	515,151	39,45	488,777	26,375	5,40%
11	Interferón beta-1b	485,096	41,82	414,872	70,224	16,93%
12	Filgrastim	454,819	44,03	345,526	109,293	31,63%
13	Inmunoglobulina humana inespecífica	436,064	46,16	394,470	41,594	10,54%
14	Abacavir + lamivudina	415,205	48,18	406,602	8,603	2,12%
15	Lopinavir-ritonavir	413,499	50,20	450,106	-36,607	-8,13%
16	Bevacizumab	382,854	52,06	112,709	270,145	239,68%
17	Atazanavir	372,291	53,88	359,641	12,651	3,52%
18	Tenofovir	357,146	55,62	422,573	-65,427	-15,48%
19	Docetaxel	349,137	57,32	298,767	50,371	16,86%
20	Alglucosidasa-alfa	309,582	58,83	286,650	22,932	8,00%
21	Cloruro sódico	304,112	60,31	291,218	12,895	4,43%
22	Lamivudina	253,970	61,55	312,448	-58,478	-18,72%
23	Imipenem-cilastatina	245,211	62,75	197,386	47,824	24,23%
24	Efavirenz + emtricitabina + tenofovir	234,024	63,89		234,024	
25	Epoetina	230,634	65,01	268,499	-37,865	-14,10%
26	Bortezomib	228,329	66,13	173,577	54,752	31,54%
	<i>Total</i>	20.514.938		19.020.448	1.494.491	7,86%
	<i>Total Biotech</i>	9.751.954	47,54%	8.454.226	44,45%	15,35%

Además, muchos de estos medicamentos se han visto favorecidos, fundamentalmente en Estados Unidos, de su catalogación como medicamentos huérfanos. Así se benefician de subvenciones, préstamos estatales y autorizaciones de precios muy altos aunque, al poco tiempo de su comercialización las indicaciones para las que se habían autorizado se amplían consiguiendo una cuota de mercado mucho más alta (16,17). Hay que indicar que aunque la legislación Europea, al contrario que la de Estados Unidos, contempla la posibilidad de retirada de la condición de huérfano a todo medicamento que al cabo de cinco años se convierta en “extremadamente lucrativo” (17), no conocemos ningún caso en el que esto se haya producido.

Algunos otros medicamentos biotecnológicos, aunque no huérfanos, se benefician, por un lado, de altos precios y, por otro, de ir dirigidos a mejorar la sintomatología de determinadas enfermedades, sin efecto sobre la etiología de la misma, con lo que su utilización se realiza tal y como se presenta la enfermedad, de forma crónica. Además, estos medicamentos difícilmente

entran en competencia de precios (15) a pesar de ser, en muchos casos y como más tarde comentaremos, alternativas terapéuticas equivalentes (ATE).

En la tabla III podemos encontrar una comparativa del coste anual de tratamientos con diversos fármacos biotecnológicos.

Lo cierto es que este mercado está creciendo de forma espectacular y siempre con un incremento muy superior al crecimiento global del mercado farmacéutico. Algunos autores, basándose en informes de la asociación de empresas farmacéuticas *Pharmaceutical Research and Manufactures of America* (PHRMA) indican que el mercado de los medicamentos de biotecnología supuso en 2004 menos de un 20% del mercado mundial pero que se espera pueda crecer hasta el 50% en el año 2010 (18).

El congresista norteamericano Henry A. Waxman, en su *Biosimilars 2007 Conference* (14) comenta muchos aspectos de los aquí tratados. Así, habla de un crecimiento de este mercado en el año 2006 de un 20% mientras que el de medicamentos tradicionales creció

TABLA III

COSTE DE ALGUNOS TRATAMIENTOS CON
MEDICAMENTOS DE BIOTECNOLOGÍA

Fármaco	Coste anual (euros)
Imiglucerasa (enf. Gaucher; 60 mg/kg; 60 kg; 1 año)	345.600
Eculizumab (HPN)	356.000
Alglucosidasa alfa (enf. Pompe)	286.649
Agalsidasa-B (enf. Fabry)	172.320
Miglustat (enf. Gaucher; 100-300 mg/8 h)	86.943-260.829
Bevacizumab (en ca. colorrectal, 10,4 meses)	29.790
Bortezomib (12 meses)	60.800
Cetuximab (con irinotecán, en CCR, 16 semanas)	19.049
Infliximab (250 mg, anual, media de 3 años)	10.193
Abatacept (mantenimiento, 3 viales)	13.092
Adalimumab (artritis reumatoide)	13.450
Panitumumab (12,3 semanas)	12.467
Etanercept (25 mg/2 VXS)	12.840
Rituximab (artritis, 1-2 ciclos al año)	5.136-10.272
Omalizumab (300 mg/2-4 sem)	11.200-22.400
Tratamiento hepatitis C completo (INF + RBV 48 semanas)	8.977

en un 8%. Que los medicamentos de biotecnología son extremadamente caros, que el monopolio para estos fármacos es insostenible, que hasta Biotech, asociación de productores de medicamentos de biotecnología, ha abandonado el argumento de que los medicamentos “biogénicos” son una entelequia y que ahora llevan a cabo propuestas sobre incentivos a la investigación y desarrollo. En la conferencia también habla de patentes. Afirma que las empresas de biotecnología piden periodos de patente cada vez más largos con la excusa de que necesitan recuperar el dinero invertido en I+D+I y que sin embargo, cuando se les ha pedido informes que demuestren dicha afirmación, nunca han sido capaces de presentar datos que sean mínimamente fiables.

En España ocurre igual que en Estados Unidos. Basta ver el crecimiento global del Consumo Farmacéutico Hospitalario del Servicio Andaluz de Salud (SAS) (Fig. 1) y como el crecimiento de pacientes ingresados ha ido disminuyendo o manteniéndose mientras que el consumo de pacientes externos, donde se incluyen fundamentalmente a los medicamentos de biotecnología (incluidos los administrados en hospitales de día) y antirretrovirales, crece a unos niveles muy importantes (19).

Y el futuro nos depara más medicamentos biotecnológicos. Según PhRMA, en 2006 había 418 medicamentos biológicos en varios estados de desarrollo y de ensayos clínicos (20), mientras que en 2008 existen 633 (21) (Fig. 2). Como contrapunto, algunos de los más antiguos han perdido su patente o están a punto de hacerlo. Es curioso observar como la fecha de expiración de patentes es distinta en Europa que en Estados Unidos debido a la distinta legislación en cuanto a patentes, distintos momentos de registro y distinta consideración de algunos medicamentos como huérfanos (Tabla IV).

En países donde el acceso a este tipo de medicamentos no es gratuito, este altísimo coste hace que existan

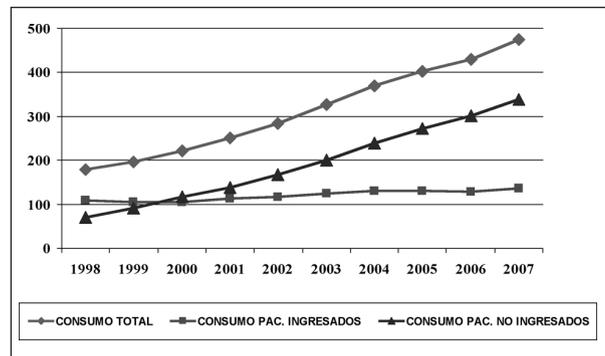


Fig. 1. Consumo de medicamentos en Hospitales SSPA.

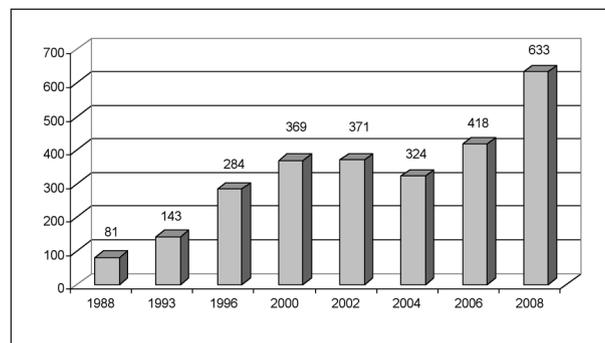


Fig. 2. Medicamentos biotecnológicos en investigación.

Adaptado de: Biotechnology Medicines in Development, Report 2008. Disponible en: <http://www.phrma.org/files/Bio-tech%202008.pdf>

pacientes que no puedan conseguir estos fármacos y en aquellos países con servicios sanitarios públicos, que estos puedan llegar a la bancarrota por el continuo crecimiento de la factura farmacéutica (22).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que el acceso a los medicamentos depende de cuatro factores (23):

— Selección racional y uso adecuado de los medicamentos.

— Precios asequibles.

— Posibilidad de financiación sostenida.

— Sistema de salud y aprovisionamiento fiable.

En países similares al nuestro, para poder seguir utilizando estos medicamentos y los nuevos biotecnológicos en un futuro, debemos actuar sobre dos factores. Uno, la selección de medicamentos para utilizar aquellos que muestren un mejor perfil de eficiencia y seguridad. Otro, no menos importante dado los elevados precios de los medicamentos biológicos, conseguir una disminución del coste de mismos.

Esta disminución de precios puede conseguirse a través de tres procesos, todos ellos consistentes en introducir competencia en el mercado.

El primer proceso es, para medicamentos exclusivos, la llegada de genéricos y la puesta en competición con el original para la disminución de precios. Como ejemplos recientes tenemos el paclitaxel, el oxaliplatino o el levofloxacino, entre otros (Tabla V).

TABLE IV
EXPIRACIÓN DE PATENTES DE ALGUNAS ESPECIALIDADES EN EUROPA Y EE. UU.

Principio activo	Marca comercial	Laboratorio	Fecha de expiración de la patente (EMEA)	Fecha de expiración de la patente (FDA)
Factor VIII	Kogenate FS	Bayer		2005/2011
Factor VIIa	Novoseven	Novo Nordisk		2008/2011
Factor VIII-r	ReFacto	Wyeth		2014
Interleukina-2	Proleukin	Novartis	2007	2002/2012
Darbepoetina alfa	Amgen			2014
Eritropoyetina alfa	Epopen/Procrit/Epex/Erypo	Amgen/Johnson & Johnson	Expirada	2012/2015
Eritropoyetina beta	Neorecormon	Roche/Wyeth/Chugai	Expirada	Expirada
Pegfilgrastim	Neulasta	Amgen		2015
Alefacept	Amevive	Astellas		2013
Etanercept	Enbrel	Wyeth/Amgen	2010	2012
Adalimumab	Humira	Abbott		2010
Infliximab	Remicade	Johnson & Johnson	2011	2018
Rituximab	Mabthera	Genetech/Roche	2013/2018	2015
Cetuximab	Erbix	Bristol-Myers Squibb	2010	2015
Trastuzumab	Herceptin	Genetech/Roche	2014	2014
Bevacizumab	Avastin	Roche	2019	2017
Interferón beta 1-a	Avonex, Rebif	Biogen, Serono	2008/2013	2012

Adaptado de: Ledford H. Biotech go generics: the same but different. Nature 2007; 449: 274-6.

Biotechnology Healthcare august 2006 "Generis biotech products. Are the flood gates open? At whose expense?"

TABLE V
DISMINUCIÓN DE PRECIOS EN EL MERCADO HOSPITALARIO AL ENTRAR EN COMPETENCIA MEDICAMENTOS GENÉRICOS CON ESPECIALIDADES DE REFERENCIA

Medicamento	Precio año 2009	Precio año 2007	Incremento
Quetiapina 300 mg comp	0,8	2,34	- 66%
Irinotecan vial 100 mg	30	83,47	- 64%
Paclitaxel 100 mg	25	416	- 92%
Levofloxacino 500 mg oral	1,1	2,75	- 60%
Levofloxacino iv	4	30	- 87%
Venlafaxina retard 75 mg	0,25	0,84	- 70%
Vinorelbina vial 50 mg	45	76,4	- 41%

El segundo proceso podemos aplicarlo cuando existen en el mercado diversas moléculas que, aun siendo distintas, están autorizadas para una misma indicación y su eficacia y efectos secundarios son similares. Consiste en definir a cada grupo de moléculas con estas características como Alternativas Terapéuticas Equivalentes (ATE), tal y como lo ha hecho el Grupo de la Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria (SAFH) para la Evaluación de la Inclusión de Nuevos Medicamentos en la Guía Farmacoterapéutica de Referencia del Sistema Sanitario Público de Andalucía (GFTRSSPA). Las ATE pueden definirse como "medicamentos con moléculas distintas pero con actividades y efectos secundarios similares, con o sin ensayos clínicos comparativos, frente a una patología para cuyo tratamiento, dichos medicamentos tienen la indicación autorizada".

Gracias a ello en la GFTRSSPA se definieron como ATE a grupos de medicamentos tales como los contrastes iodados de baja osmolaridad, las heparinas de bajo peso molecular, los factores estimulantes de colonias, los interferones pegilados (alfa 2a y alfa 2b) o las eritropoyetinas (alfa, beta y darbepoetina). Desde el año 2002 el SAS acogió esta definición para aplicarla a los concursos públicos, en nuestro caso de determinación de tipo y precio, lo que provocó la ruptura del mercado de forma que entraron en competencia las distintas moléculas, obteniéndose disminuciones de precio de cerca de un 90% en algunos medicamentos (Tabla VI).

TABLE VI
DISMINUCIÓN DE COSTE TRAS COMPETIR UNA ESPECIALIDAD DE REFERENCIA CON SUS ATE

Medicamento	Coste año 2000	Coste año 2008	% aumento del coste
Epoetina (coste/UI)	0,08712	0,01805	-79,28%
HBPM profilaxis de AR	2,70	0	-
Contrastes iodados (coste/gramo de yodo)	1,15	0,26	-77,39%
interferón pegilado	200	143	-28,50%
Factor estimulante de colonias (301)	59,28	44,5	-25,00%
hormonas de crecimiento (coste/mg)	22,4	18,487	-17,47%

No somos los únicos. Quizá fuimos pioneros en el sistema público español pero la utilización del concepto de ATE es común y frecuente por parte de las compa-

ñas aseguradoras norteamericanas y por algunos de los responsables de agencias estatales pagadoras (24).

Por último, para los medicamentos obtenidos por biotecnología existe, desde nuestro punto de vista, un tercer proceso que está entre los medicamentos genéricos y las ATE. Son los llamados en Europa medicamentos biosimilares, en Estados Unidos *Follow-on* o *Follow-on biologics* y en Canadá *Subsequent Entry Biologics*.

Los medicamentos biosimilares pueden definirse como fármacos de origen biotecnológico, actualmente proteínas recombinantes, producidas de acuerdo a exigencias específicas establecidas por la EMEA referidas a calidad, eficacia y seguridad y que han demostrado ser comparables al medicamento de referencia, una vez que la patente ha expirado (25).

La historia de los biosimilares es muy corta, siendo la EMEA la primera Agencia Reguladora que ha establecido todo un proceso de autorización para estos fármacos (26). Fue en el año 2004 cuando el Parlamento Europeo aprobó la primera recomendación para la autorización de los medicamentos biosimilares (27). A partir de aquí, en octubre de 2005 se aprueba la *Guideline on similar biological medicinal products*, también llamada *overarching guideline* (28) que es una guía global sobre los requerimientos generales que debe cumplir un producto para que pueda ser considerado un biosimilar, fundamentalmente que sea un producto biológico cuyo medicamento de referencia haya sido aprobado con anterioridad por la EMEA y haya perdido la patente y que sea comparable al de referencia en términos de calidad, seguridad y eficacia. En junio de 2006 se publica la *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues* (29), en la que se establecen los requerimientos de calidad generales. Además, se habla de la variabilidad de los productos de biotecnología y de la evolución de las técnicas analíticas. Se acepta que un biosimilar no sea idéntico al producto de referencia, pero con diferencias justificadas (cuanto mayor sea la diferencia, mayores requerimientos de datos clínicos y no clínicos requerirá el biosimilar para que sea aceptado). Prácticamente al mismo tiempo se publica la *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical & clinical issues* (30). En ella se indica la necesidad de aplicación de prácticamente todas las recomendaciones generales que se describen para el desarrollo preclínico de los medicamentos biológicos excepto los estudios de mutagenicidad y carcinogenicidad. También se expone la necesidad de llevar a cabo estudios de Farmacocinética y Farmacodinamia (PK/PD) comparativos con el de referencia. Se llega a comentar que, en determinados casos, los ensayos PK/PD pueden ser suficientes para demostrar comparabilidad clínica. En esta guía también se indica que antes de su comercialización, deben aportarse datos de seguridad apropiados y presentar un programa de gestión de riesgos que contemple un plan de Farmacovigilancia. Comenta también temas de inmunogenicidad aunque en abril de 2008 entró en vigor la *Guideline on immunoge-*

nity assesment of biotechnology-derived medicinal products (31), una guía específica para asegurar, al máximo posible, la no existencia de problemas inmunológicos. No obstante en la misma se vuelve a indicar que debe presentarse un plan de gestión de riesgos de acuerdo con la legislación vigente y con las guías de farmacovigilancia. Algo antes había entrado en vigor la última versión de la *Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process: non clinical and clinical issues* (32).

Además de estas guías, la EMEA ha aprobado una específica para cada fármaco, eritropoyetina (actualmente en revisión), G-CSF, somatotropina, insulina (33-36) y acaba de aprobarse la de heparinas de bajo peso molecular (37).

Por último, comentar que se encuentra en proceso de aprobación una guía específica de inmunogenicidad para anticuerpos monoclonales (38).

Con estas guías y hasta ahora, la EMEA ha aprobado dos biosimilares de hormona de crecimiento, dos eritropoyetinas (con cinco marcas comerciales) y dos factores estimulantes de colonias (con cuatro marcas comerciales) (39). Ha rechazado un interferón alfa por no cumplir los criterios de biosimilitud exigidos (40).

La aparición de estos medicamentos en el mercado provocará el mismo efecto que provocaron los genéricos. Así, la OMS, en una de las discusiones llevadas a cabo en la 55ª asamblea de mayo de 2002 (23) concluyó que los estudios habían demostrado inequívocamente que la competencia de los medicamentos genéricos era el camino más efectivo para asegurar una perdurable reducción en los precios. Otro comentario surgido del Consejo de Ministros de la Unión Europea en 2002 indicó que la promoción de los genéricos podía tener un impacto importante en reducir los costes y crear un espacio para ayudar a pagar los nuevos fármacos innovadores. Más tarde, en abril de 2006, recién autorizado el primer biosimilar por la EMEA, la hormona de crecimiento omnitrope, el vicepresidente de la Comisión Europea de Empresas e Industria, Günter Verheugen señaló: «Los medicamentos biosimilares ofrecen nuevas oportunidades tanto para el crecimiento de nuestra propia industria como para el control de los gastos de nuestros países en salud. No obstante, estos productos complejos deben cumplir con los mismos estándares rigurosos de calidad, seguridad y eficacia que cualquier otro medicamento, en beneficio de los pacientes Europeos» (41).

Vamos a tener en el mercado, una serie de fármacos biotecnológicos que han sido comercializados tras un concienzudo proceso de desarrollo, de consistencia en la fabricación, de calidad en la misma, de análisis de similitud y de determinación de su farmacodinamia y de su farmacocinética (PK/PD) comparándolo con el de referencia. Además, han sido objeto de ensayos clínicos comparativos, de estudios que garantizan la no existencia de problemas de inmunogenicidad, hasta donde lo hace cualquier fármaco innovador y un plan de riesgos igual que cualquier otro innovador que cambia su proceso de fabricación, todo ello siguiendo las guías de la EMEA.

Sin embargo, estos fármacos son actualmente objeto de controversias que, sin tener fundamento científico, están poniendo trabas a su comercialización.

Se argumenta que los biosimilares son proteínas muy complejas, difíciles de fabricar, difíciles de copiar, difíciles de purificar, difíciles de caracterizar, y que en biotecnología la molécula es el proceso. La respuesta es que la EMEA garantiza la consistencia de la fabricación, la biosimilitud con el de referencia, la actividad del mismo y la seguridad hasta donde cualquier nuevo innovador o hasta donde lo hace cualquier medicamento biotecnológico con patente cuando cambia su proceso de fabricación. Además, a los biosimilares se les pide y tienen ensayos clínicos comparativos, ensayos que en muchos casos no se llevaron a cabo para los originales o innovadores.

No puede asegurarse que estos fármacos no vayan a tener nunca un problema. La posibilidad existe, pero lógicamente con una probabilidad de ocurrencia igual a la de cualquier nuevo medicamento de biotecnología o a la de cualquier biotecnológico que habiendo estado en el mercado varios años modifica su proceso de producción.

INTERCAMBIO TERAPÉUTICO O *SWITCHING*

Existe un gran debate acerca del intercambio terapéutico o *switching* de medicamentos de biotecnología por medicamentos biosimilares. Tal como irá surgiendo de los datos que aportaremos más adelante consideramos que no existen datos científicos que apoyen que el intercambio terapéutico entre medicamentos biotecnológicos, incluyendo los biosimilares, conlleven problemas de seguridad para el paciente.

Por otro lado hay que señalar que es sorprendente que la discusión nazca ahora, con la aparición de los biosimilares y no se haya producido antes, cuando un nuevo medicamento biológico salía al mercado y los tratamientos se intercambiaban, por causas no siempre achacables a la bondad del producto, a su eficiencia o a la mejora del paciente. Los ejemplos más claros los tenemos con los tratamientos con eritropoyetina alfa, beta y darbepoetina, con el filgastrim y el filgastrim pegilado y con las insulinas humanas y los análogos de la insulina.

Para intentar aproximarnos al conocimiento de la realidad, vamos a describir la base científica en la que se basa el problema, esto es, la inmunogenicidad, a exponer la posición de los organismos oficiales, a discutir qué aportan los datos científicos sobre distintos grupos de medicamentos susceptibles de intercambio terapéutico, a exponer qué se lleva haciendo en Andalucía desde el año 2002 y qué actuaciones hemos llevado a cabo en mi centro de trabajo, el Hospital Universitario de Valme de Sevilla.

EL CASO DE LA INMUNOGENICIDAD

Algunos autores coinciden en que el problema con los medicamentos biosimilares y su intercambiabilidad con el de referencia, proviene de la posible existencia de

problemas inmunológicos (41-44). No obstante, esta situación también se produce cuando se intercambian dos medicamentos biotecnológicos que sean ATE, cuando se intercambia uno de primera generación por otro de segunda (por ejemplo, darbepoetina por eritropoyetina alfa o filgastrim pegilado por filgastrim) o cuando se intercambia un biológico innovador por el mismo biológico que haya modificado su proceso de fabricación.

Las reacciones inmunológicas a los preparados biológicos pueden ser agudas, tales como anafilaxia, exantema, urticaria, angioedema y enfermedad del suero, principalmente y otras, a más largo plazo, que se producen después de muchas administraciones (normalmente después de más de un año) (44) y que están mediadas por anticuerpos que pueden ser o no, neutralizantes. Las primeras suelen ser reacciones inmediatas a la infusión y excepto en el caso de alergia grave y angioedema, los fármacos se manejan con premedicación que incluye paracetamol y antihistamínicos. En los casos graves estas reacciones pueden impedir, desde la segunda o tercera administración del fármaco, la repetición del tratamiento por la severidad de la reacción. En algunos casos de alergia grave los pacientes incluso han podido llevar a cabo tratamientos de desensibilización al medicamento.

Respecto a la producción de anticuerpos neutralizantes, que es el problema que pudiera relacionarse con el intercambio, hay que tener en cuenta que en la mayor parte de los casos la presencia de los mismos tiene poca o ninguna consecuencia (42). Sin embargo, en otros, no sólo pueden disminuir la eficacia del medicamento sino que, en algún caso, pueden reaccionar con la propia molécula endógena provocando serios efectos adversos (45). La probabilidad de crear anticuerpos, así como su repercusión clínica, varían con el tipo de molécula (46) (Tabla VII), su secuencia aminoacídica y glucídica, el tipo de plegamiento, la existencia de impurezas tales como contaminantes y adyuvantes, el estado de agregación y la vía, frecuencia y dosis de administración (42,43). Otros factores que influyen en la aparición de RAM de tipo inmunológico son la idiosincrasia o predisposición genética del propio paciente, la enfermedad de base, los tratamientos concomitantes y la posible sensibilización anterior al producto en cuestión o a productos similares (42).

La aparición de estos eventos adversos de tipo inmunológico puede predecirse con cierto grado de aproximación a través de análisis físico-químicos (determinación de epítopos de células T), de algoritmos informáticos (análisis de secuencia y predicción de epítopos de células T), de determinación de inmunogenicidad en modelos animales (ratones, monos y ratones transgénicos) y de ensayos clínicos en humanos (33,46). En estos dos últimos se determina el tipo de anticuerpos producidos por inmunoensayo, radioinmunoprecipitación, resonancia de plasma superficial (plasmon resonancia), técnicas de Western Blot (*immunoblotting*) y bioensayos que son esenciales para determinar si los anticuerpos producidos son neutralizantes o no (44-47). Todos estos ensayos, llevados a cabo con una estrategia

TABLA VII
 APARICIÓN DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES Y SU REPERCUSIÓN CLÍNICA

<i>Tipo de proteína</i>	<i>Proteína</i>	<i>Origen</i>	<i>Anticuerpos</i>	<i>Anticuerpos neutralizantes</i>	<i>Consecuencias clínicas</i>
Humana	Factor VIII	Natural	Sí	Sí	Pérdida eficacia
	Glucocerebrosidasa	Natural	Sí	Sí	Pérdida eficacia
	Hormona folículo estimulante	Natural	No	No	Ninguna
No humana	Insulina	Natural	Sí	Sí	Raramente pérdida eficacia
	Calcitonina	Natural	Sí	Sí	Pérdida eficacia
Homólogos a proteínas nativas	Interferón alfa 2a	DNAr	Sí	Sí	Pérdida eficacia
	GM-CSF	DNAr	Sí	Sí/no	
	G-CSF	DNAr	Raramente	No	Ninguna
	Interferón-beta	Dnar	Sí	Sí	Pérdida eficacia
	EPO	DNAr	Sí	Sí	PCRA
	IL-2	DNAr	Sí	Sí	Pérdida eficacia
Variación de la secuencia	Interferón-beta	DNAr	Sí	Sí	Pérdida eficacia

adecuada, pueden aportar luz sobre la capacidad de la molécula analizada para producir problemas inmunológicos.

No obstante, en algunos casos, hay sólo un pequeño porcentaje de pacientes que producen anticuerpos y una subpoblación de estos es la que produce anticuerpos neutralizantes. En estos casos, sólo un adecuado plan de gestión de riesgos y de farmacovigilancia posterior a la comercialización puede detectarlos. Pero no sólo para los biosimilares sino para todo aquel fármaco biotecnológico nuevo que sale al mercado o para cualquier otro que estando en el mercado modifica su proceso de producción e incluso de envasado (31,32).

Esto es lo que la EMEA, a la hora de autorizar cualquier medicamento biotecnológico, intenta asegurar a través de sus guías, que el medicamento biosimilar, el nuevo de biotecnología o aquel no nuevo pero que ha modificado su proceso de producción, tengan las mayores garantías posibles de que su administración es segura.

LA POSICIÓN DE LA FDA

La FDA ha autorizado la comercialización como medicamentos *follow-on* (equivalentes a los biosimilares en Europa) de algunas moléculas con una larga trayectoria de uso como la hormona de crecimiento, la insulina, la calcitonina o la hialuronidasa (en este último caso aunque las estructuras proteicas son diferentes) (15,50), no sin una batalla legal previa (48), a través del acta de la *Food and Drug and Cosmetic Agency* (FDCA) que contempla la posibilidad de que estos fármacos, por su antigua regulación, puedan ser autorizados de forma muy similar a los genéricos. Pues bien, aunque la FDA los haya aprobado, no les ha dado autorización como intercambiables. En EE. UU., la intercambiabilidad es un término que se utiliza para describir una situación en la que dos productos tienen datos

científicos que demuestran convincentemente que ambos tienen una composición molecular idéntica (puede variar la sal en la composición), que pueden ser sustituidos con seguridad uno por el otro, que tienen la misma respuesta biológica y que no provocan reacciones adversas tales como respuestas inmunes. Es lo que en España definimos como medicamentos bioequivalentes. Con las proteínas, hasta ahora, la FDA no ha determinado como puede establecerse la intercambiabilidad de estas moléculas (17,24,49).

Sin embargo, el congresista Henry A. Waxman en la conferencia sobre biosimilares que llevó a cabo en septiembre de 2004 afirmó que los científicos de la FDA, cuando han sido preguntados por el Congreso Norteamericano, han asegurado que es factible la creación de un proceso abreviado para la aprobación de medicamentos *follow-on* que sean seguros y efectivos y que con estudios apropiados de inmunogenecidad, será posible establecer la intercambiabilidad de los biológicos, empezando por los más sencillos y progresando, con el tiempo, a los más complejos. Por último el congresista afirmó que la postura oficial de la administración Bush contradecía el punto de vista de los científicos de la FDA, que la posición oficial es mucho más negativa que la de los científicos y que esto no es más que otro ejemplo de politización de la FDA (14).

Algunos directivos de la FDA han declarado en el Congreso Norteamericano que serían necesarios ensayos clínicos en los que se intercambiaran varias veces de producto a los pacientes para poder asegurar que dos fármacos son intercambiables (50).

Actualmente, el debate está centrado en los años de exclusividad que deben tener estos medicamentos cuando salen al mercado. Mientras las empresas de biotecnología proponen que sea más de 12 años, las empresas de genéricos consideran que debería ser de 5 años como para el resto de medicamentos no biotecnológicos (51).

LA POSICIÓN DE LA EMEA

La EMEA, en su documento *Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)* (4), dice textualmente que: «Ya que el medicamento biosimilar y el de referencia son similares pero no idénticos, la decisión de tratar a un paciente con el de referencia o con el biosimilar debe ser tomada siguiendo la opinión de un cualificado profesional de la salud».

Referente a la inmunogenicidad, en su documento *Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins* (31), la EMEA indica, cuando habla de los factores que pueden afectar la respuesta inmune, que: «La previa exposición a proteínas similares o relacionadas puede ayudar a una sensibilización y causar una respuesta inmune. Para ciertas proteínas utilizadas como terapia de reemplazo, terapias previas pueden haber inducido reacción cruzada a través de anticuerpos o memoria inmunológica que afectan a las siguientes terapias».

Esto es, si un paciente se ha sensibilizado a una proteína, la administración de la misma proteína provocará una respuesta inmune mediada por anticuerpos preexistentes o por anticuerpos inducidos por memoria inmune. Si la molécula no es la misma, sino parecida, puede haber reacción cruzada con esta.

Por otro lado, el director ejecutivo de la EMEA Thomas Lönngren ha comentado públicamente: «No es posible poder garantizar que un biosimilar sea intercambiable y esta sustitución es una competencia que debe ser tomada, probablemente, a nivel nacional» (52).

LA POSICIÓN DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMyPS)

La AEMyPS, en septiembre de 2007, modificó la Orden de 28 de mayo de 1986 (53) por la que se recogen los medicamentos que no pueden ser sustituidos en la dispensación por las oficinas de Farmacia e incluyó entre los medicamentos no directamente sustituibles por el farmacéutico a los medicamentos biotecnológicos.

Para ello publicó la ORDEN SCO/2874/2007, de 28 de septiembre (54), por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio (55), de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Pues bien, por un lado, la orden se refiere al artículo 86.4 de la ley de garantías, artículo que se encuadra dentro del título VI, del uso racional de los medicamentos, capítulo IV, del uso racional del medicamento en las oficinas de farmacia.

Por otro, sustituye a la Orden de 28 de mayo de 1986 que se refiere a Oficinas de Farmacia. Queda claro, por tanto, que se refiere, según la ley, a la sustitución por el farmacéutico de Oficina de Farmacia. Además, en esta Orden se incluye a los medicamentos de especial control médico, previamente legislados en la Orden de 13 de mayo de 1985 (56), referida al control de este tipo de medicamentos en el ámbito de las Oficinas de Farmacia.

En los hospitales la política de utilización de medicamentos es llevada a cabo por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica (CFT) por lo que no tiene ningún sentido el intento de aplicación de esta normativa en el ámbito hospitalario.

No obstante, existe una carta enviada a título personal por la directora de la AEMyPS al Presidente de Farmaindustria en la que se pone en cuestión la no aplicabilidad de la norma a los farmacéuticos de hospital.

Existe posteriormente otra carta, enviada por la directora general de Farmacia y productos sanitarios dirigida al presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en la que se posiciona contra lo manuscrito por la directora de la AEMyPS, indicando que la Dirección General de Farmacia considera que el ámbito de aplicación del artículo 86.4 está específicamente circunscrito a la oficina de farmacia.

PUBLICACIONES SOBRE INTERCAMBIO

Un análisis de las publicaciones científicas tras una búsqueda bibliográfica en PubMed con las palabras clave *drug switching*, *biological drug switching* y *biological therapeutic interchange* produjo pobres resultados.

La búsqueda, limitada a los últimos 10 años, con las palabras clave *drug switching* nos devolvió 2.639 documentos de los que 574 eran revisiones. Si el término incluido era *biological drug switching* el número de documentos obtenidos era 233 de los que 53 eran revisiones. Aunque existían varios documentos referentes a tratamientos con anti-TNF, sólo encontramos dos relacionados con el intercambio terapéutico en otros medicamentos de biotecnología. También se obtuvieron pobres resultados con el término *biological drug interchange*.

Por tanto, respecto al intercambio terapéutico en medicamentos biológicos, prácticamente no existen datos objetivos. No hay, actualmente, nada publicado, a excepción del *switching* en medicamentos anti-TNF, que nos hable científicamente del intercambio entre fármacos de biotecnología.

Por ello creo que es lícito preguntar si es sólo el principio de precaución el que nos mueve a tener tanto cuidado con el intercambio terapéutico entre fármacos biotecnológicos y biosimilares y también el por qué no ha ocurrido lo mismo cuando salió al mercado la eritropoyetina beta o la darbepoetina o por qué no tenemos el mismo principio de precaución cuando cualquier biotecnológico cambia su proceso de fabricación y por qué no nos enteramos cuando esto ocurre.

Como ejemplo, podemos citar los cambios que se han ido produciendo en los procesos de fabricación de la darbepoetina. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aranesp/129901en8b.pdf>

Al encontrar escasas publicaciones científicas sobre el intercambio terapéutico entre fármacos de biotecnología, hemos recopilado publicaciones sobre aquellos casos de intercambio terapéutico que consideramos más significativos y que de manera indirecta nos puedan aportar alguna información al respecto.

El caso de las hormonas de crecimiento

Como hemos comentado al inicio, la aparición de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en pacientes que recibían hormonas de crecimiento proveniente de hipófisis de cadáveres, estimuló la investigación para el desarrollo de una hormona de crecimiento de origen recombinante.

La primera hormona, sintetizada en 1985, fue una hormona de crecimiento con un residuo adicional de metionina en el grupo amino final. Desarrollos posteriores consiguieron obtener de *E. coli* y de células de mamíferos hormonas de crecimiento idénticas a la hormona natural (57). La producción de anticuerpos durante el tratamiento fue un problema con la hormona proveniente de la extracción de hipófisis y con la que tenía el residuo de metionina. La hormona idéntica a la natural, no produce anticuerpos o si los produce lo hace en pequeñas cantidades en función de la preparación comercial (58-60).

La hormona de crecimiento es una proteína relativamente sencilla, bien caracterizada, no glicosilada y sobre la que existe un amplio historial de seguridad y de eficacia (36,49,50,61). Sobre estas cuestiones hay un gran consenso a nivel mundial. Por ello ha sido el primer biosimilar que la EMEA ha aprobado así como el primer follow-on autorizado por la FDA.

Dado que la hormona había perdido la patente hacía muchos años, los fabricantes sólo tenían patentes de fabricación y de indicación, existiendo en el mercado europeo cinco marcas comerciales con muchas indicaciones comunes y algunas distintas entre unas y otras.

En España, debido al coste de las hormonas de crecimiento el INSALUD creó en 1989 (62) una comisión encargada de la autorización de cada uno de los tratamientos. Una vez que las competencias sanitarias fueron transferidas, las distintas CCAA crearon a su vez sus propias comisiones, constituyéndose en Andalucía en el año 1992 (63). En abril de 2005, dado el potencial desvío para uso ilícito, las hormonas de crecimiento pasaron a ser de uso hospitalario y a dispensarse desde los hospitales (64).

En 2006, las hormonas de crecimiento fueron definidas por la Comisión Central de Farmacia del SAS como ATE, entraron en competencia en los concursos públicos de determinación de tipo y precio y se llevaron a cabo intercambios terapéuticos entre hormonas en algunos hospitales andaluces. Aunque es cierto que, en algunos casos, las precauciones de las fichas técnicas varían, fruto de las distintas líneas celulares de las que proceden, en la mayor parte de los pacientes pueden ser utilizadas con la única restricción de la indicación autorizada en ficha técnica.

El caso de las insulinas

El caso de las insulinas es, hasta cierto punto, similar al de las hormonas de crecimiento. La insulina es una molécula sencilla, no glicosilada, con escasos problemas de inmunogenicidad. En todo caso, y con las insulinas recombinantes (la insulina de origen porcino era más

inmunógena), la producción de anticuerpos no parece incrementar las necesidades de administración del fármaco (65). La EMEA ha aprobado una guía específica para su autorización como biosimilar y la FDA ha aprobado una insulina como *follow-on*, de forma similar a la hormona de crecimiento, aunque actualmente no existe ninguna autorizada.

En nuestro país, y en muchos países de nuestro entorno, las empresas comercializadoras de insulinas están modificando el mercado de forma que están introduciendo los análogos de insulina y retirando, antes de que aparezcan en el mercado los biosimilares, sus propias insulinas humanas. Para cuando una insulina biosimilar quiera llegar al mercado, su uso será prácticamente nulo pues la mayor parte de pacientes estarán siendo tratados con los análogos.

En la actualidad a un gran número de pacientes se les ha cambiado el tratamiento de insulina rápida, NPH o mixtard a insulina glargina, lispro, detemir, aspart o glulisina, en muchos casos sin que exista un claro beneficio para los pacientes en términos de mejora de la hemoglobina glicosilada (ni, claro está, beneficio en mortalidad) ni incluso en términos de comodidad para el paciente.

El caso de los anti-TNF

En los tratamientos con anti-TNF el *switching* se realiza fundamentalmente por la pérdida de eficacia o por la aparición de efectos adversos de un anti-TNF en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria (66,67). Centrándonos en la artritis reumatoide, hay experiencias de *switching* entre infliximab y adalimumab.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico humano-murino dirigido contra el factor de necrosis tumoral. Contiene aproximadamente un 30% de la secuencia de aminoácidos en la cadena variable de origen murino que es la que se une específicamente y con alta afinidad al factor de necrosis tumoral alfa humano, inactivándolo. En cuanto a la inmunogenicidad, entre un 4 y un 14% de pacientes en tratamiento concomitante con infliximab y un medicamento inmunosupresor desarrollaron anticuerpos mientras que si no tenían el tratamiento inmunosupresor el porcentaje aumentaba hasta el 24%. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a infliximab se evidenció una reducción de la eficacia (68).

Adalimumab es un anticuerpo recombinante similar al de origen humano dirigido contra el factor de necrosis tumoral humano. En pacientes con artritis reumatoide, al igual que en caso de infliximab, el porcentaje de aparición de anticuerpos es mayor cuando a los pacientes se les administra adalimumab sin inmunosupresores (12,4%) que cuando están en tratamiento concomitante con metotrexate (0,6%). La formación de anticuerpos anti-adalimumab se asocia con un incremento en el aclaramiento y una reducción de la eficacia de adalimumab (69).

Para adalimumab se han publicado tres estudios (70-72) observacionales en los que se evaluó su eficacia en pacientes que habían suspendido su tratamiento con etanercept o infliximab por ineficacia o efectos secundarios. En los tres se observaron tasas de respuestas altas aunque menores que para pacientes tratados de novo.

En este tipo de patología, es habitual que los pacientes sean cambiados de un fármaco a otro buscando principalmente la eficacia del tratamiento. El *switching* no ha mostrado en ningún caso mayor número de efectos adversos.

El caso de las eritropoyetinas

El caso de las reacciones inmunes a las eritropoyetinas es el ejemplo que más ha sido utilizado por la industria de biológicos con patentes y por parte de la comunidad científica para poner sobre aviso a los prescriptores sobre los efectos adversos que pueden acarrear la prescripción de medicamentos biosimilares y el *switching* del medicamento biosimilar por el de referencia.

Entre 1988 y 1998 se comunicaron tres casos de aplasia pura de células rojas (PCRA) en pacientes que habían estado en tratamiento con eritropoyetina humana recombinante. Los tres casos estaban provocados por anticuerpos anti-eritropoyetina que no sólo inhibían la acción de la eritropoyetina recombinante sino que también actuaban frente a la eritropoyetina endógena del paciente (73).

Desde enero de 1998 hasta septiembre de 2003 se registraron en el Sistema de Recogida de Reacciones Adversas Norteamericano 448 casos de PCRA de los que 208 pudieron confirmarse como provocados por la administración de eritropoyetina recombinante en pacientes en tratamiento por insuficiencia renal (74). El 58% de los casos eran de Europa, el 13% de Canadá, el 6% de Australia y el resto de diversos países incluyendo EE. UU. En 197 de los 208 casos, el agente causal sospechoso fue la eritropoyetina alfa fabricada por Ortho. De estos 197 casos, 179 estaban en tratamiento con dicho fármaco cuando se diagnosticó la primera falta de eficacia de la eritropoyetina. En 152 casos fue la única eritropoyetina administrada. La eritropoyetina beta fue co-sospechosa en 40 casos, siendo sólo en tres casos la única eritropoyetina administrada. De los 10 casos en los que la darbepoetina estaba involucrada, en ninguno había sido la única administrada. La eritropoyetina omega fue utilizada en cuatro pacientes; en tres había otras eritropoyetinas involucradas y en 1 había sido la única administrada. De todos los pacientes, a 190 se les había administrado por una sola vía de administración. De ellos 164 se trataron únicamente por vía subcutánea y 26 por vía iv.

En España, un estudio de casos en el año 2005 recoge 12 casos de PCRA de los que 10 habían estado en tratamiento sólo con eritropoyetina alfa, uno con alfa y beta y otro con alfa y darbepoetina (75).

Estos hechos coincidieron, local y temporalmente, con el cambio de método de fabricación de la eritropoyetina alfa del laboratorio Ortho, fabricante para Euro-

pa, Canadá y Australia de eritropoyetina alfa. Para cumplir con los requisitos de la EMEA y eliminar el riesgo de contagio de la enfermedad espongiforme bovina, en la fabricación de la eritropoyetina alfa Eprex n.r., fabricada por el laboratorio Ortho, se eliminó la albúmina que actuaba como estabilizante de la preparación y se sustituyó por polisorbato 80 y glicina. Además se modificó la forma farmacéutica de la misma, envasándose en jeringas precargadas.

Una vez constatados estos hechos, las autoridades sanitarias prohibieron la administración de esta marca específica de eritropoyetina por vía subcutánea, dejando sólo autorizada la vía intravenosa. Esta acción provocó la disminución drástica del número de PCRA detectadas. Más tarde en 2003 el fabricante cambió las jeringas que contenían el émbolo de caucho por otras con recubrimiento de teflón. Esto, junto con cambios en el manejo del producto y en su almacenamiento, han conseguido que la incidencia disminuya y que, aunque en ficha técnica se recomiende su utilización vía intravenosa también se indique que puede administrarse por vía subcutánea (76).

De estos hechos, utilizados en todas las publicaciones sobre biosimilares para destacar el potencial de peligrosidad por reacciones inmunológicas a las proteínas, cabe destacar desde el punto de vista que nos ocupa que:

—El 77% de los pacientes con PCRA habían recibido exclusivamente la eritropoyetina alfa de Ortho.

—Que en el 95% de los casos la causa sospechosa de provocar la PCRA fue la eritropoyetina alfa de Ortho.

—Que en la revisión de datos en España los 12 pacientes habían estado en tratamiento con la eritropoyetina alfa y 10 únicamente con este fármaco.

—Que en ningún caso la producción de anticuerpos fue asociada a *switching* entre distintas eritropoyetinas.

—Que según algunos directivos de la empresa Momenta especializada en análisis de proteínas, existe la posibilidad de que se hubieran detectado agregados, posibles responsables de la inmunogenicidad, si se hubiesen utilizado los métodos analíticos adecuados (61).

—Por último hay que indicar que hay un caso publicado de aparición de PCRA en un paciente que cambió su tratamiento de darbepoetina a eritropoyetina beta (77).

Por tanto parece estar claro, y no hay que olvidar que el problema lo produjo un cambio en la fabricación de un medicamento bajo patente, que no hay ningún dato que avale ningún problema con el *switching* y que existen indicios o al menos declaraciones de que la situación podría haberse detectado de haber utilizado o podido utilizar las técnicas analíticas adecuadas.

El caso del factor VIII recombinante

A pesar de que cuando se habla de biosimilares no se habla en ningún caso de hemofilia ni de factor VIII recombinante, es en este tipo de patología y con este tipo de fármacos donde se producen los mayores por-

centajes de creación de anticuerpos inhibidores, es aquí donde se han producido el mayor número de intercambios entre medicamentos de origen biológico y biotecnológico y también es aquí donde mejor están documentados el *switching* y los efectos secundarios producidos al cambiar de preparado antihemofílico.

Como comentábamos al principio de este texto, durante finales de los años 70 y durante toda la década de los 80, muchos pacientes hemofílicos fueron contagiados de sida y de hepatitis C y B por haber recibido factor VIII y factor IX que eran fabricados con plasma recogido, procesado y fabricado originariamente en los Estados Unidos (9).

Este hecho hizo necesaria la pasteurización de dichos factores para eliminar al máximo la posibilidad de transmisión de partículas infecciosas. La administración de algunos de estos tipos de preparados, tratados con calor, se asoció con un incremento en el porcentaje de pacientes con inhibidores al factor VIII (78). Más tarde, el perfeccionamiento de los procesos de pasteurización, la aparición de la doble inactivación viral, la inactivación con solvente detergente, la nanofiltración, y los procesos cromatográficos de purificación, ayudaron a disminuir la transmisibilidad de partículas infecciosas y a la normalización del porcentaje de pacientes en los que aparecían inhibidores.

La necesidad de encontrar productos que disminuyeran al máximo la posibilidad de transmisión de partículas infecciosas llevó al desarrollo y puesta en el mercado de diversos productos biotecnológicos que los podemos encuadrar bajo el nombre de factores VIII recombinantes: Kogenate n.r., Recombinate n.r., Helixate n.r. y Octanate n.r., todos con el principio activo octocog alfa y Refacto n.r. con el principio activo moroctocog (79).

Kogenate, Recombinate, Octanate y Helixate no aparecen actualmente, como tales, en la lista de productos autorizados por la EMEA. Aparecen variantes de estos productos, libres de albúmina, como más adelante veremos.

Kogenate, nombre comercial del principio activo octocog alfa, es una glucoproteína secretada por células de riñón de crías de hámster sometidas a ingeniería genética. La proteína purificada contiene 2332 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 265 kD antes y más de 300 kD después de un proceso de glicosilación (contiene el dominio B). Desde hace poco tiempo la EMEA ha autorizado el producto Kogenate Bayer, libre de albúmina (80).

Helixate era un producto igual a Kogenate. Desde hace unos 2 años, la EMEA autorizó el llamado Helixate NexGen proveniente de Helixate pero que está libre de albúmina (81).

Recombine era similar a Kogenate pero proviene de una línea celular de ovario de hamster Chino (CHO). Desde hace poco tiempo la EMEA ha autorizado el producto Advate n.r., libre de albúmina (82).

ReFacto n.r. es la marca comercial del principio activo moroctocog alfa, que es una glucoproteína secretada por células derivadas de una línea celular de CHO. La proteína purificada posee 1.438 aminoácidos y tiene una

secuencia de aminoácidos comparable con la forma de 90 + 80 kDa del factor VIII (a diferencia del octocog, el dominio B está suprimido). Sobre esta base se realizan modificaciones post-transcripcionales que la hacen similar a la molécula plasmática. Desde hace dos años se encuentra en el mercado una modificación del fármaco, Refacto AF, que está exento de albúmina (83).

Todos estos productos eran fabricados inicialmente con albúmina como estabilizante durante parte del proceso de producción. Posteriormente se eliminó la albúmina del proceso de fabricación cambiando por tanto el proceso de manufacturado. Han existido muchos procesos y muchos cambios en los tratamientos de los pacientes.

En España, la mayor parte de los pacientes hemofílicos han pasado de estar tratados con factores de origen plasmático a factores de origen recombinante. En muchos casos ha habido desabastecimiento del mercado y los pacientes han tenido que pasar de un producto recombinante a otro. Han existido, por tanto, multitud de intercambios de tratamientos en estos pacientes.

En Andalucía y probablemente en el resto de España y Europa, la mayor parte de pacientes en tratamiento con factor VIII recombinante han pasado automáticamente a estar en tratamiento con productos libre de albúmina. Hasta la fecha no conocemos ninguna publicación donde se analicen los resultados de estos últimos tipos *switching*.

Los datos científicos hasta ahora publicados que analizan la existencia o no de efectos secundarios provocados por el *switching* provienen de los resultados de una revisión de cinco ensayos clínicos en los que los pacientes cambiaron de factor VIII de origen plasmático a factor VIII de origen recombinante, de una cohorte de 478 pacientes canadienses que en un momento determinado pasaron, prácticamente a la vez, de estar tratados con Factor VIII de origen plasmático a factor VIII de origen recombinante, del estudio de otra cohorte de 93 pacientes irlandeses que pasaron de estar tratados con moroctocog a octocog y del estudio de otra cohorte de 316 pacientes en la que no hubo intervención, observándose los resultados producidos en función de los diversos tratamientos que recibieron los pacientes.

En la revisión de 5 ensayos clínicos llevada a cabo por Sachrer y Ehlich en 2001 (84) en los que 300 pacientes pasan de estar tratados con factor VIII de origen plasmático a factor VIII recombinante encuentran que sólo 1 paciente desarrolló inhibidores.

En la cohorte canadiense (85), la más extensa y exhaustivamente seguida hasta el momento, se siguieron a 478 pacientes que durante 1994 cambiaron su tratamiento de factor VIII de origen plasmático a Factor VIII de origen recombinante, incluyéndose en un programa de seguimiento intensivo. Después de 1 año no se había recogido ningún incremento en la incidencia de desarrollo de inhibidores.

En la cohorte irlandesa (86) se cambiaron a 93 pacientes en tratamiento con Factor VIII recombinante proveniente de células de ovario de hámster chino (recombine) a factor VIII recombinante proveniente de células de riñón de crías de hámster (Kogenate o

Helixate). Las conclusiones a las que se llegó con el seguimiento de estos pacientes fueron las siguientes:

—De los 93 pacientes a los que se les cambió el tratamiento uno desarrolló, de novo, un bajo título temporal de inhibidores.

—Los datos son consistentes con ensayos clínicos previos en los que se cambió el tratamiento a pacientes previamente pretratados a factor VIII recombinante, octocog.

El estudio de la cohorte CANAL (87) en el que se siguió a 316 pacientes con hemofilia severa nacidos entre los años 1990 y 2000 y en los que no hubo intervención y se encontró que:

—El riesgo de desarrollar inhibidores no fue claramente menor en los pacientes tratados con factor VIII de origen plasmático que en aquellos tratados con factor VIII de origen recombinante.

—Comparados con los pacientes que recibían factor VIII recombinante, el riesgo de desarrollo de inhibidores fue similar entre los pacientes que recibían factor VIII con altos títulos de Factor Von Willebrand y menor entre los que recibían factor VIII plasmático con bajos títulos de Factor Von Willebrand.

—Parece existir un ligero incremento del riesgo, no estadísticamente significativo, en los pacientes tratados con Factor VIII recombinante con delección del dominio B (morococog alfa) que en aquellos tratados con factor VIII recombinante completo (octocog alfa).

—Entre los 2 tipos de octocog (derivado de ovario o de células de riñón), el riesgo fue similar.

—El riesgo de desarrollar inhibidores no fue incrementado después del *switching* de un factor VIII a otro.

Por último, no podemos olvidar la modificación que ha sufrido la ficha técnica de algunos factores VIII recombinantes y que indica que “se han dado casos de desarrollo de inhibidores (de bajo título) en pacientes en los que se había realizado un cambio de tratamiento de un factor recombinante a otro en pacientes previamente tratados con más de 100 días de exposición que habían tenido previamente una historia de desarrollo de inhibidores” (80-82).

Como conclusión creo que podemos indicar que no existe ningún dato que implique un incremento del desarrollo de inhibidores con el *switching* de un factor VIII a otro. Sí parece que cada tipo de factor VIII, por sí mismo, pueda tener distinta capacidad de provocar el desarrollo de inhibidores pero, en todo caso, esta diferencia parece ser baja.

QUÉ HEMOS HECHO EN ANDALUCÍA

Como comentamos en un principio, en el año 2002 la Comisión Central de Farmacia de los SSCC del SAS adoptó la definición de Alternativas Terapéuticas Equivalentes llevada a cabo por el Grupo de la Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria para la Evaluación de la Inclusión de Nuevos Medicamentos en la Guía Farmacoterapéutica de Referencia del Sistema Sanitario Público de Andalucía (88). Desde ese momento, la Comisión Central ha definido como ATE los siguientes grupos de medicamentos:

- Heparinas de Bajo Peso Molecular.
- Contrastes Iodados de Baja Osmolaridad.
- Interferones Pegilados para el tratamiento de la hepatitis C.
- Eritropoyetinas, alfa, beta y darbepoetina.
- Inhibidores de la bomba de protones.
- Antiácidos.
- Factores estimulantes de colonias, filgrastim y lenogastim.
- Estatinas.
- Hormonas de crecimiento.

Hasta el momento y desde 2002, las distintas Comisiones de Farmacia de los distintos hospitales han ido reafirmando estas definiciones, llevándose a cabo los procedimientos negociados reglados de adquisición, adjudicándose a la oferta que, en su conjunto, fuese más ventajosa para el hospital y obteniendo disminuciones de precios muy importantes.

QUÉ HEMOS HECHO EN NUESTRO HOSPITAL

En nuestro hospital, consideramos conveniente que la Comisión de Farmacia y Terapéutica como órgano encargado de asesorar a la dirección médica en cuanto a la política de medicamentos del hospital, se pronunciara sobre estos temas. Así y tras discusiones específicas en cada grupo de medicamentos, dicha Comisión ha aprobado la definición como ATE de todos los grupos de medicamentos antes citados, autorizando su adquisición a través de procesos reglados de contratación administrativa. De esta forma, hemos puesto a competir a todas las ATE obteniendo, en 2008, las disminuciones de precio que se indican en la tabla VI.

Hasta el momento, y teniendo en cuenta que no tenemos unidades de hemodiálisis, no hemos tenido conocimiento de ningún problema de efectos secundarios por *switching* entre los distintos tipos de preparados. Entre los medicamentos de biotecnología que se han intercambiado a los pacientes están las epoetinas, los interferones pegilados para el tratamiento de la hepatitis B, heparinas de bajo peso molecular y hormonas de crecimiento.

CONCLUSIONES

El consumo en los medicamentos de biotecnología se va incrementando cada año muy por encima del IPC y muy por encima de lo que ocurre con el resto de medicamentos. En la actualidad suponen un gran gasto para los hospitales, donde la mayor parte de estos fármacos son administrados y/o dispensados, y para las administraciones públicas que los financian.

Aunque la industria solicita incrementos en el tiempo de patente y precios elevados para revertir los gastos en I+D realizados, no presentan datos sólidos que permitan mantener esta afirmación. Por el contrario, toda la información seria existente apuntan a que los medicamentos de biotecnología son un negocio muy lucrativo.

Hay que dar la bienvenida a la llegada de biosimilares al mercado ya que ayudarán a que el crecimiento de la factura farmacéutica no sea tan elevado, teniendo en cuenta que el consumo de medicamentos biotecnológicos seguirá creciendo en los próximos años a ritmos iguales o superiores a lo que en la actualidad lo está haciendo. A su vez, esta llegada obligará a esta industria a esforzarse en investigar nuevos fármacos para obtener de nuevo altos beneficios.

La autorización de medicamentos biosimilares por parte de la EMEA conlleva el seguimiento de unas guías que hacen que el biosimilar aprobado sea tan eficaz y seguro o incluso más que cualquier nuevo medicamento de biotecnología que sale al mercado. Y así es como hay que pensar en estos medicamentos, como nuevos medicamentos de biotecnología o más acertadamente como medicamentos de biotecnología ya existentes que han cambiado su sistema de fabricación. Hay que felicitar a la EMEA por la carga de sensatez que han puesto en la realización de las guías.

La controversia que existe actualmente sobre los biosimilares es artificial y promovida, probablemente, por la industria de los medicamentos de referencia que ven en la llegada de los biosimilares al mercado una amenaza para sus ingresos.

No hemos encontrado ningún dato científico que apoye que el *switching* entre medicamentos biotecnológicos

o biosimilares produzca más efectos secundarios que los que pueda producir cualquier fármaco por sí mismo. Si existieran, la industria y los partidarios de que no se permita el intercambio deberían aportarlos. Entonces, deberíamos discutir sobre ellos y tomar decisiones que siempre deberían estar referidas a moléculas concretas y no a grupos de medicamentos.

No hemos encontrado que la legislación vigente no permita el *switching* por parte de los Servicios de Farmacia Hospitalarios. No obstante consideramos una buena práctica que el tema sea discutido científicamente por las Comisiones de Farmacia al objeto de que exista respaldo científico y profesional adecuado en el hospital para llevar a cabo los cambios.

CORRESPONDENCIA:

B. Dorantes Calderón
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario de Valme
Ctra. de Cádiz, km 548,9
41014 Sevilla
e-mail: benito.dorantes.sspa.@juntadeandalucia.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Jefatura del Estado. BOE nº 275 de 7 de noviembre de 2007.
2. Convention on Biological Diversity. United Nations. Cartagena Protocol on Biosafety. Frequently Asked Questions on the Biosafety Protocol. Disponible en: <http://www.cbd.int/biosafety/bch-faqs2.pdf>. [Acceso: noviembre 2009].
3. Jhonson PE. Implications of biosimilars for the future. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65(Suppl 6): S16-S22.
4. Committee for Medical Products for Human Use. Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) EMEA/74562/2006 Rev. 1. London, October 2008.
5. Martínez Mogarra A. Introducción a la biotecnología y generalidades sobre cultivos celulares. En: Tresguerres JF. *Biotecnología aplicada a la medicina*. Madrid: Díaz de Santos; 2003: 141-54.
6. Coutouly G, Frings J, Grainger J, Corda Mannino A, Serafimov O, Ucelly S, et al. *Biotechnology: past and present*, European Initiative for Biotechnology Education. Disponible en: <http://www.eibe.info/>. [Acceso: noviembre 2009].
7. The Pharmaceutical Century. Ten decades of drug discovery. ACS Publications. Disponible en: <http://journals.iranscience.net:800/default/pubs.acs.org/journals/pharmcent/Ch1.html> [Acceso: noviembre 2009].
8. Brown P, Brandel JP, Preese M, and Sato T. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. The warning of an era. *Neurology* 2006; 67: 389-93.
9. Lief Cabraser Heimann & Bernstein, LLP. Abogados. Litigio de Hemofilia.com. Disponible en: <http://www.litigiodemofilia.com/>. [Acceso: noviembre 2009].
10. Vendrely C, Scheibel T. Biotechnological production of spider-silk proteins enables new applications. *Macromol Biosci* 2007; 7(4): 401-409.
11. Nowicki M. Basic facts about biosimilars. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30: 267-72.
12. Bueren J, Montellón JL. *Curso de Biotecnología Aplicada*. 7ª ed. Madrid, 13-16 de febrero de 2007. Madrid: Sanidad y Ediciones; 2007 S. L. Madrid. Disponible en: <http://www.amgen.es/es/corporativo2002/libro%20biotecnologia%202.pdf>. [Acceso: noviembre 2009].
13. Gene Patents and Global Competition Issues. Protection of Biotechnology under Patent Law. *Genetic Engineering & Biotechnology News* 2006; 26(1). Disponible en: <http://www.genengnews.com/articles/chitem.aspx?aid=1163>. [Acceso: noviembre 2009].
14. Remarks of Congressman Henry A. Waxman. Biosimilars 2007 Conference September 24, 2007. Available at: <http://www.biosimilarstoday.com/Waxman.pdf> [Acceso: noviembre 2009].
15. Dudzinski DM, Kesselheim AS. Scientific and legal viability of follow-on protein drugs. *N Engl J Med* 2008; 358(8): 843-9.
16. Engel & Novitt, LLP. Potential savings that might be realized by the medicare program from enactment of legislation Such as the access to life-saving medicine Act (H.R. 6257/S. 4016) that establishes a new cBLA pathway for follow-on biologics. A report to pharmaceutical care management association (PCMA) based upon a preliminary assessment of available data 2; 2007. Available at: http://pcmanet.org/assets/2008-03-25_Research_EN%20Paper%20on%20Follow-on%20Biologics%20Jan.%202007.pdf [Acceso: noviembre 2009].
17. Maeder T. Reacción ante los medicamentos huérfanos. *Investigación y Ciencia* 2003; 322: 77-83.
18. Nowicki M. Basic facts about biosimilars. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30: 267-72.
19. Memoria del Servicio Andaluz de Salud, 2006. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=../publicaciones/datos/286/pdf/Memo>

- Salud2006_mod_pag9.pdf [Acceso: noviembre 2009].
20. Biotechnology Medicines in Development, Report 2006. Available at: <http://www.allhealth.org/BriefingMaterials/PhRMA418BiotechMeds-415.pdf>. [Acceso: noviembre 2009].
 21. Biotechnology Medicines in Development, Report 2008. Available at: <http://www.phrma.org/files/Biotech%202008.pdf> [Acceso: noviembre 2009].
 22. Wenzel RG. Biosimilars: illustration of scientific issues in two examples. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65(Supl. 6): S9-S15.
 23. Estrategia farmacéutica de la OMS. Ampliación del acceso a los medicamentos esenciales. Informe de la secretaría. 55ª Asamblea Mundial de la Salud. 28 de marzo de 2002. Disponible en: <http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/estrategiafarmaceuticaoms.pdf> [Acceso: noviembre 2009].
 24. Jhonson PE. Implications of biosimilars for the future. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65(Supl. 6): 16-S22.
 25. Domínguez-Gil A. Los biosimilares llegan a Europa. *Rev Esp Econ Salud* 2007; 6(2): 82-6.
 26. Zuñiga L, Calvo B. Regulatory aspects of biosimilars in Europe. *Trends in Biotechnology* 2009; 27(7): 385-7.
 27. The European Parliament and the Council of the European Union. Directives 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official J European Union* 2004; 34-57.
 28. EMEA/CHMP/437/04. Guideline on similar biological medicinal products. (CHMP adopted Sep 2005).
 29. EMEA/CHMP/49348/05. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (CHMP adopted Feb 2006).
 30. EMEA/CHMP/BMWP/42832/05. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues (CHMP adopted Feb 2006).
 31. EMEA/CHMP/BMWP/14327/06. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutics protein (CHMP adopted Jan 2007).
 32. EMEA/CHMP/BMWP/101695/06. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process: non clinical and clinical issues (CHMP adopted Jul 2008).
 33. EMEA/CHMP/32775/05. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant human insulin (CHMP adopted Feb 2006).
 34. EMEA/CHMP/94528/05. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing somatotropin (CHMP adopted Feb 2006).
 35. EMEA/CHMP/BMWP/301636/08. Similar medicinal products containing recombinant Erythropoietins. (Release for consultation Jan 2010).
 36. EMEA/CHMP/BMWP/31329/05. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant Granulocyte-colony stimulating factor (CHMP adopted Feb 2006).
 37. EMEA/CHMP/BMWP/118264/07. Guideline on similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins (CHMP adopted Oct 2008).
 38. EMEA/CHMP/BMWP/114720/09. Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. (Deadline for comments Jun 2009).
 39. Biosimilars debate heats up at BIO. *Managing IP* magazine. Jun 2008. Available at: <http://www.managingip.com/Article/1958965/Biosimilar-debate-heats-up-at-BIO.html>.f [Acceso: noviembre 2009].
 40. Porter S. Human immune response to recombinant human proteins. *J Pharm Sci*. 2001;90(1):1-11.
 41. Biotech medicines: first biosimilar drug on EU market. Press releases Rapid. IP/06/511. Brussels, 20 April 2006. Available at: <http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/06/511&format=HTML&aged=0&language=EN&guiLanguage=en> [Acceso: noviembre 2009].
 42. Kessler M, Goldsmisth D, Schellekens H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(Suppl 5): v 9-v-12.
 43. Koren E, Zuckerman LA, Mire-Sluis AR. Immune responses to therapeutic proteins in humans-clinical significance, assessment and prediction. *Curr Pharm Biotechnol* 2002; 3(4): 349-60.
 44. Schellekens H. When biotech proteins go off-patent. *Nature Biotech* 2004; 22(11): 1357-9.
 45. Cohen BA, Oger J, Gagnon A, Giovannoni G. The implications of immunogenicity for protein-based multiple sclerosis therapies. *J Neurol Sci* 2008; 275: 7-17.
 46. Wadwa M. Unwanted immunogenicity: Implications for follow-on biologics. *Drug Information Journal* 2007; 41(1): 1-10.
 47. Swann PG, Tolnay M, Muthukkumar S, Shapiro MA, Rellahan BL, Clouse KA, et al. Insiderations for the development of therapeutic monoclonal antibodies. *Curr Opin Immunol* 2008; 20(4): 493-9.
 48. Roberts B. Should the FDA create an expedited approval process for generic biologic drugs? A report to the science, technology and economic policy board of the national research council. 2007; April 11.
 49. Gottlieb S. Biosimilars: Policy, clinical and regulatory considerations. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65(Supl. 6): S2-S8.
 50. U.S. Department of Health and Human Services. Testimony. Statement by Janet Woodcock, MD. Deputy Commissioner for Operations Food and Drug Administration. DHHS on Follow-on Protein Products before the Committee on Oversight and Government Reform United States House of Representatives. March 26, 2007. Available at: <http://www.hhs.gov/asl/testify/2007/04/t20070326a.html> . [Acceso: noviembre 2009].
 51. Engelberg AB, Kesselheim AS, Avorn J. Balancing innovation, access, and profits--market exclusivity for biologics. *N Engl J Med* 2009; 361(20): 1917-9.
 52. U.S. Department of Health and Human Services. Testimony. Statement by Janet Woodcock, MD. Deputy Commissioner for Operations Food and Drug Administration. DHHS on Follow-on Protein Products before the Committee on Oversight and Government Reform United States House of Representatives. March 26, 2007. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm154017.htm>. [Acceso: noviembre 2009].
 53. Orden de 28 de mayo de 1986 por la que se establecen los medicamentos prescritos que no pueden ser sustituidos por otros en la dispensación. Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE nº 135, 6 de junio de 1986, p. 20443.
 54. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 239 de 5 de octubre 2007.
 55. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Jefatura del Estado. BOE nº 178 de 27 de julio de 2006. p. 28122-65.
 56. Orden de 13 de mayo de 1985, sobre medicamentos sometidos a especial control médico en su prescripción y utilización. BOE nº 121 de 21 de mayo de 1985.
 57. Chen SA, Izu AE, Mordenti J, Rescigno A. Bioequivalence of two recombinant human growth hormones in healthy male volunteers after subcutaneous administration. *Am J Ther* 1995; 2: 190-5.
 58. Rougeot C, Marchand P, Dray F, Girard F, Job JC, Pierson M, Ponte C, Rochiccioli P, Rappaport R. Comparative study of biosynthetic human growth hormone immunogenicity in growth hormone deficient children. *Hormone research* 1991; 35(2): 76-81.
 59. Pirazzoli P, Cacciari E, Mandini M, Cicognani A, Zucchini S, Sganga T, et al. Follow-up of antibodies to growth hormone in 210 growth hormone-deficient children treated with different commercial preparations. *Acta Paediatr*. 1995; 84(11): 1233-6.
 60. Mani JC, Bras JM, Agut C, Pau B, Vita N, Ferrara P, et al. Accurate topological comparison of two recombinant human growth hormones by optical surface plasmon resonance. *Analytical Bio-*

- chemistry 1997; 248: 50-62.
61. Ledford H. Biotech go generics: the same but different. *Nature* 2007; 449: 274-6.
 62. Resolución de 29 de marzo de 1989, de la Secretaría General de Asistencia Sanitaria, por la que se crea el Comité Asesor de la hormona de crecimiento y sustancias relacionadas. BOE nº 120 de 20 de mayo de 1989.
 63. Resolución de 16 de julio de 1992, del Servicio Andaluz de Salud, por la que se crea el SIRHOCO (Sistema de información centralizado de información y registro mecanizado de patología del crecimiento susceptible de tratamiento con hormona de crecimiento) y Comité Asesor del Organismo.
 64. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ref: 2005/08. Nota informativa: "Riesgos del uso de hormona de crecimiento en personas sanas y paso a uso hospitalario". 22 de abril de 2005.
 65. Fineberg E, Kawabata T, Finco-Kent D, et al. Immunological responses to exogenous insulin. *Endocrine reviews* 2007; 28(6): 625-52.
 66. Flendrie M, Creemers MC, Welsing PM, Den Broeder AA, van Riel PL. Survival during treatment necrosis factor blocking agent in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: ii30-3.
 67. Laas K, Peltomaa R, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Clinical impact of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 927-32.
 68. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR). Scientific Discussion. Remicade. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/remicade/remicade.htm> [Acceso: noviembre 2009].
 69. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR). Scientific Discussion. Humira. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/humira/humira.htm> [Acceso: noviembre 2009].
 70. Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, Bratt J, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 353-8.
 71. Bennett AN, Peterson P, Zain A, Grumley J, Panayi G, Kirkham B. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 1026-31.
 72. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Venetsanopoulou AI, Georgiadis AN, et al. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 257-60.
 73. Bennett MD, Luminari S, Nissenson AR, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1403-8.
 74. Evens AM, Bennett CL, Luminari S. Epoetin-induced pure red-cell aplasia (PRCA): preliminary results from the research on adverse drug events and reports (RADAR) group. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2005; 18(3): 481-4.
 75. Carracedo J, Madueño JA, Ramírez R, Martín-Malo A, de Francisco AL, Aljama P. Antibody-mediated pure red-cell aplasia (PCRA): the Spanish experience. *J Nephrol* 2005; 18(4): 382-7.
 76. Ficha técnica del producto EPREX revisada en junio de 2008. Titular de la autorización de la comercialización: Janssen-Cilag. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60579&formato=pdf&formulario=FICHAS> [Acceso: noviembre 2009].
 77. Assunção J, Vinhas J. Antibody-mediated pure red cell aplasia (PCRA) on switching from darbopoetin alfa to epoetin beta: what are the implications? *NDT Plus* 2008; 1(14): 230-2.
 78. Rosendaal FR, Nieuwenhuis HK, van der Berg HM. A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused hemophilia patients in The Netherlands: Dutch Hemophilia Study Group. *Blood* 1993; 81: 2180-6.
 79. Catálogo Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2008.
 80. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR). Scientific Discussion. Kogenate. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/kogenatebayer/kogenatebayer.htm> [Acceso: noviembre 2009].
 81. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR). Scientific Discussion. Helixate. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/helixatenexgen/helixatenexgen.htm> [Acceso: noviembre 2009].
 82. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR). Scientific Discussion. Advate. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/advate/advate.htm> [Acceso: noviembre 2009].
 83. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR). Scientific Discussion. ReFacto. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/refacto/refacto.htm> [Acceso: noviembre 2009].
 84. Scharer I, Ehrlich HJ. Lack of evidence for increased inhibitor incidence in patients switched from plasma-derived to recombinant factor VIII. 2001; 7(4): 346-8.
 85. Giles AR, Rivard GE, Teitel J, Walker I. Surveillance for factor VIII Inhibitor Development in the Canadian Hemophilia A Population Following the Widespread Introduction of Recombinant Factor VIII Replacement Therapy. *Transfus Sci* 1998; 19(2): 139-48.
 86. Singelton E, Smith J, Kavanagh M, White B, Nolan B, et al. Survey of factor VIII inhibitor development in the Irish haemophilia A population following the switch from CHO-produced rFVIII to BHK-produced rFVIII-FS. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl. 2): 14.
 87. Abshire T, Gouw SC, van der Bom JG, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109(11): 4693-7.
 88. Guía Farmacoterapéutica de Hospital 2002. Sistema Sanitario Público de Andalucía. Actualización diciembre 2008. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=.../publicaciones/datos/102/html/Home.htm>

Documento de Consenso sobre el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos biosimilares para la corrección de la neutropenia asociada en pacientes con cáncer

E. ARANDA AGUILAR¹, C. CAMPS HERRERO², A. CARRATO MENA³, A. CLOPÉS ESTELA⁴, J. J. CRUZ HERNÁNDEZ⁵, O. DELGADO SÁNCHEZ⁶, E. DÍAZ-RUBIO GARCÍA⁷, A. DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ⁸, B. DORANTES CALDERÓN⁹, P. GARCÍA ALFONSO¹⁰, A. HERRERO AMBROSIO¹¹

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Reina Sofía. Córdoba. ²Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital General de Valencia. Valencia. ³Servicio de Oncología Médica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ⁴Servicio de Farmacia Hospitalaria. ICO Barcelona. ⁵Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico y Universitario. Salamanca. ⁶Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. ⁷Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico y Universitario San Carlos. Madrid. ⁸Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico y Universitario. Salamanca. ⁹Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital de Valme. Sevilla. ¹⁰Servicio de Oncología Médica. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. ¹¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN: OBJETIVOS DEL DOCUMENTO DE CONSENSO

Este documento de consenso surge con los objetivos de, por un lado, debatir sobre los retos y oportunidades que se nos plantean ante la aparición de los biosimilares y llegar a un consenso entre oncólogos y farmacéuticos de hospital, sobre cómo trabajar en equipo, cómo definir e identificar los biosimilares y cómo dimensionar su aporte en los ámbitos de la innovación y la contención del gasto farmacéutico.

SITUACIÓN DEL MERCADO FARMACÉUTICO HOSPITALARIO

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) (1), desde 1995 la esperanza de vida en España se ha incrementado en más de 2 años hasta situarse en 80,23 años en 2005. En una población envejecida como es la española, el 60% de las personas mueren como consecuencia de una enfermedad de origen oncológico o cardíaco. El cáncer es, además, la primera causa de mortalidad prematura. Si se tienen en cuenta las muertes en menores de 75 años, el cáncer causó el 41% del total de esas defunciones en 2006.

A pesar de todo, estamos hablando de enfermedades que son potencialmente curables y de hecho, actualmente, la supervivencia en los pacientes con cáncer es cercana al 60%. Esto es gracias a que la investigación en cáncer sigue avanzando permitiendo un mejor tratamiento de nuestros pacientes. Muestra de ello es que

durante los últimos años se han lanzado numerosos fármacos oncológicos al mercado. Estos nuevos medicamentos son afortunadamente muy eficaces pero también de muy alto coste.

A estos datos hemos de añadir que como todos conocemos, en España el sistema sanitario público ofrece cobertura gratuita para todos los pacientes.

Nuestros recursos son limitados, pero las necesidades y demandas son infinitas, por lo que a pesar de los esfuerzos de la administración estableciendo diferentes políticas sanitarias para la contención del gasto, año tras año los costes sanitarios siguen incrementándose.

Debemos tener en cuenta que no siempre se corresponde un mayor gasto sanitario con una mejor expectativa de vida. España, al igual que otros países como Francia, Italia o Japón, está por encima de la curva de Preston, es decir, que se ha alcanzado una meseta en la curva de inversión en gasto sanitario frente a mayor expectativa de vida (2).

Esto nos lleva a que el análisis del impacto económico en nuestro sistema sanitario sea una necesidad, de hecho no sería ético no hacerlo. Tenemos, por lo tanto, que preocuparnos por la farmacoeconomía y debemos determinar cuál es el nivel de eficiencia para que una intervención sanitaria sea considerada coste-efectiva.

Cuando analizamos el gasto en medicamentos utilizados en los tratamientos para el cáncer (3-9), vemos que suponen el 3,5% del gasto total farmacéutico en nuestro país, pero su crecimiento es prácticamente el doble que el del mercado farmacéutico general (media del 17,8 vs. 8,4% por año).

Los beneficios del empleo de medicamentos oncológicos son evidentes no sólo en supervivencia sino también en calidad de vida. No obstante, dado el elevado número de pacientes afectados, y el alto coste de los medicamentos, la racionalización en la utilización de estos medicamentos es una herramienta fundamental para la contención del gasto farmacéutico.

Capítulo aparte es el papel que representan dentro del gasto farmacéutico los medicamentos biotecnológicos. Los costes asociados a la investigación, desarrollo y fabricación de estos fármacos suelen ser sensiblemente más elevados que el de los fármacos tradicionales, de síntesis química, debido a su mayor complejidad, lo que determina un precio generalmente más elevado. El consumo de fármacos biotecnológicos en España es mayoritariamente hospitalario (90% sobre el total). A esto hemos de añadir que entre los 10 medicamentos que suponen mayor gasto en los hospitales, 8 son fármacos biotecnológicos.

Además, tanto los medicamentos biotecnológicos en investigación (418 medicamentos en 2006, frente a 633 medicamentos en 2008) (10,11), como las autorizaciones de nuevos medicamentos biotecnológicos (desde el año 2002 se autorizan más de 35 nuevos fármacos biotecnológicos por año) aumentan año tras año. El 45% del gasto farmacéutico en los hospitales corresponde a medicamentos biotecnológicos y este porcentaje sigue creciendo cada año. Los biosimilares, al introducir competencia en el mercado, pueden ayudar a contener el gasto, a permitir la adquisición de nuevos fármacos, por tanto, a mejorar el tratamiento a nuestros pacientes.

CORRECCIÓN DE LA NEUTROPENIA ASOCIADA EN LOS PACIENTES CON CÁNCER. OPCIONES DE TRATAMIENTO

La neutropenia es el efecto adverso hematológico más común y también una de las toxicidades limitantes de dosis más comunes en el tratamiento quimioterápico. La duración y la severidad de la neutropenia son los principales factores de riesgo en el desarrollo de infecciones durante un episodio neutropénico. En pacientes en tratamiento quimioterápico, la neutropenia febril es un efecto adverso serio y una de las principales causas de urgencias oncológicas, que puede amenazar la vida. Estudios recientes en pacientes hospitalizados estiman que la mortalidad asociada a la neutropenia febril se encuentra entre el 7 y el 11% (12,13).

Los factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF) aumentan la producción de neutrófilos y se utilizan para evitar las complicaciones asociadas a la neutropenia.

En todos los tipos de cáncer, más del 50% de los episodios de neutropenia febril ocurren durante el primer ciclo de quimioterapia, de ahí la importancia de una adecuada profilaxis. Las nuevas guías, tanto europeas como americanas, recomiendan el uso profiláctico de G-CSF cuando se espera una incidencia de neutropenia febril mayor del 20%, o cuando existen factores de riesgo adicionales para la neutropenia (14-16). El uso profiláctico de G-CSF reduce el riesgo de neutropenia febril en un 50% (17,18). También es muy importante que se inicie el tratamiento

con G-CSF entre las 24 y las 72 horas, ya que un retraso en estos tiempos de administración conlleva un aumento de la incidencia de neutropenia febril.

El uso terapéutico de G-CSF se recomienda para tratar episodios de neutropenia febril pero no para tratar episodios neutropénicos afebriles. Además, el uso de G-CSF se considera efectivo cuando se utiliza para la movilización de células madre previa a quimioterapia de altas dosis. Las consecuencias de la neutropenia y la neutropenia febril son retrasos y reducciones de dosis en la quimioterapia programada comprometiendo su intensidad y, consecuentemente, una probable disminución en la eficacia del tratamiento. Por otro lado, la neutropenia febril conlleva importantes costes económicos derivados de los ingresos hospitalarios, procedimientos de diagnóstico y el uso de antibióticos intravenosos de amplio espectro.

En la actualidad existen cuatro opciones de tratamiento con G-CSF:

1. Filgrastim (Neupogen®).
2. Pegfilgrastim (Neulasta®).
3. Lenograstim (Granocyte®).
4. Filgrastim (Ratiograstim®).

En el caso de Ratiograstim®, es el primer filgrastim biosimilar autorizado por la EMEA, y tiene las mismas indicaciones que su medicamento de referencia Neupogen® (19).

BIOSIMILARES: DEFINICIÓN Y SITUACIÓN REGULATORIA EN EUROPA

El concepto de biosimilar es diferente al de genérico. Los genéricos contienen exactamente el mismo principio activo que el fármaco innovador, los biosimilares no tienen porqué ser totalmente idénticos al original. Esta diferencia se debe a la naturaleza intrínseca de los fármacos de origen biotecnológico, a su variabilidad intramolecular. Cuando expira la patente de un fármaco de síntesis química, el laboratorio que quiere comercializar un fármaco genérico debe demostrar que es bioequivalente al de referencia. En el caso de los biosimilares, aparte de la bioequivalencia, hay que demostrar comparabilidad en cuanto a calidad, eficacia y seguridad, lo que lleva a un desarrollo clínico que incluye estudios preclínicos y ensayos clínicos fase I y fase III (20).

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) nos da la siguiente definición de biosimilar: *Fármaco de origen biotecnológico, generalmente una proteína recombinante, producido de acuerdo a exigencias específicas establecidas por la EMA referidas a calidad, eficacia y seguridad, y que ha demostrado ser comparable al medicamento innovador de referencia, una vez que la patente ha expirado* (21).

La EMA es un órgano descentralizado de la Unión Europea (UE) que tiene su sede en Londres. Su principal responsabilidad es la protección y promoción de la salud pública y animal, mediante la evaluación y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario. Dentro de los distintos comités que la componen, el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) es el comité evaluador para medicamentos de uso humano. El CHMP

está compuesto por un representante de cada estado miembro más un grupo de expertos. A su vez, dentro del CHMP existen una serie de grupos de trabajo expertos en determinados campos. Uno de ellos es el Biosimilar Medicinal Products Working Party (BMWP), un grupo de trabajo experto en el campo de los biosimilares.

La autorización de comercialización de un biosimilar sólo puede obtenerse a través de la EMEA y mediante un proceso centralizado, es decir, es una aprobación única para toda la Unión Europea (UE). Este proceso centralizado es obligatorio (22) para todos los productos desarrollados por medio de algunos de los siguientes procesos biotecnológicos:

- Tecnología ADN recombinante.
- Expresión controlada de los genes que codifican las proteínas biológicamente activas en procariontes y eucariontes, incluyendo las células de mamífero transformadas.
- Métodos del hibridoma y anticuerpos monoclonales.

Además de aquellos fármacos cuya indicación terapéutica sea virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer, desórdenes neurodegenerativos, diabetes y en el caso de los medicamentos huérfanos.

Los requisitos para la autorización de un biosimilar son los siguientes:

— Que sea un producto biotecnológico (proteína recombinante).

— Que el producto de referencia haya sido aprobado con anterioridad en la Unión Europea en base a un expediente completo según lo previsto en el Artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE y enmiendas. El medicamento de referencia se utilizará a lo largo de todo el programa de comparabilidad para los estudios de calidad, seguridad y eficacia durante el desarrollo del medicamento biosimilar con el fin de obtener datos y conclusiones coherentes.

— Que haya caducado la patente del producto de referencia.

— Que siga un procedimiento centralizado obligatorio por parte de la EMEA.

— Que sea comparable en términos de calidad, seguridad y eficacia al producto de referencia.

La EMEA ha desarrollado unas guías perfectamente establecidas que definen el proceso de autorización que deben seguir los biosimilares. La Directiva Europea 2001/83/EC, modificada por la Directiva 2003/63/EC y por la Directiva 2004/27/EC, define el proceso regulatorio para los biosimilares y establece guías específicas (Fig. 1) (18) sobre los datos científicos necesarios para probar la similitud entre el biosimilar y el producto de referencia. Estas guías especifi-

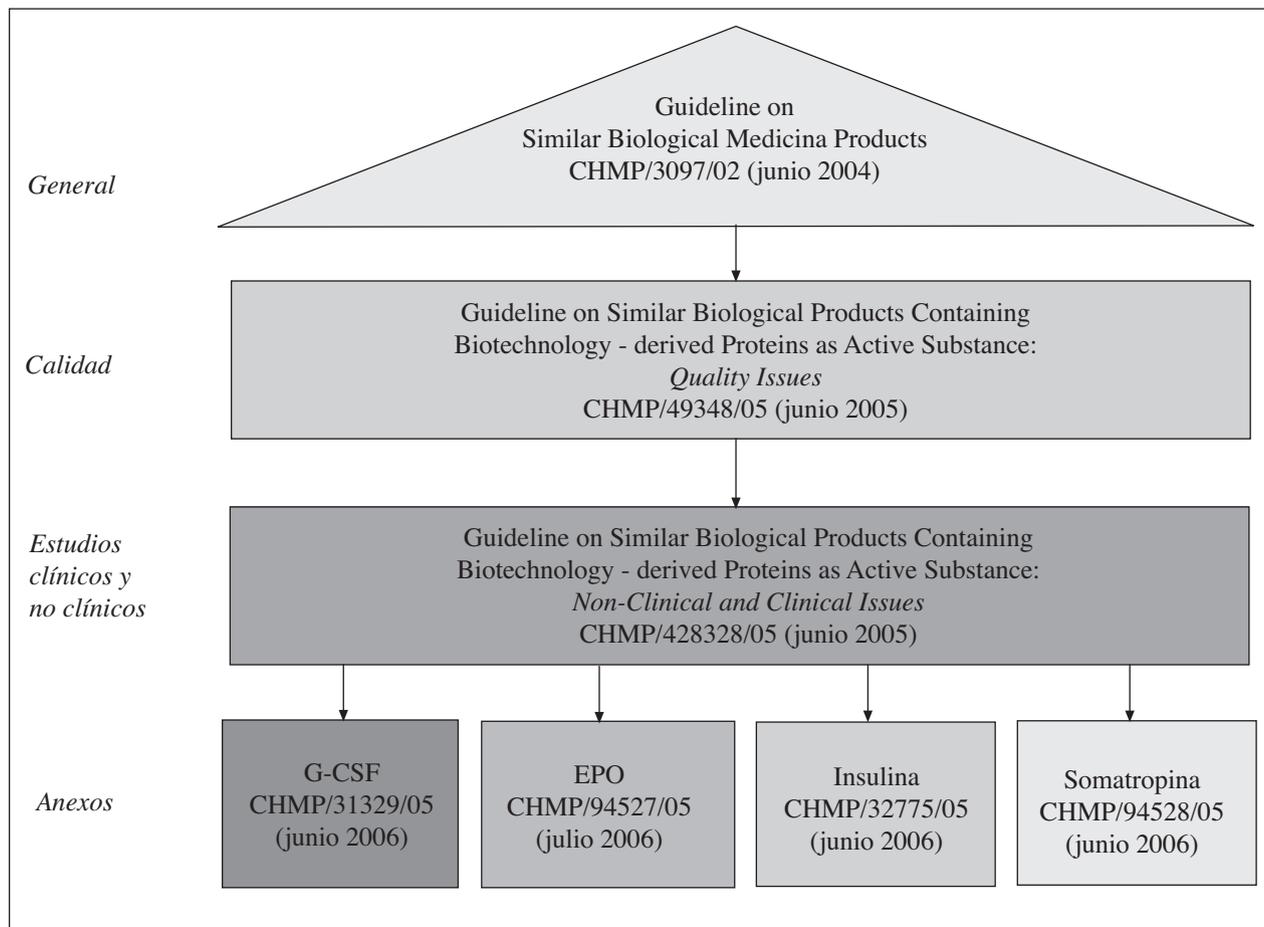


Fig. 1.

cas para biosimilares constan de una guía de carácter *general*, una guía sobre *calidad* y otra sobre los aspectos *clínicos* y *no clínicos* que deben cumplir los biosimilares. Por último, existen unas guías específicas para cada producto (*anexos*) que definen desde el diseño que deben tener los ensayos clínicos a realizar para su registro, hasta cuándo se puede extrapolar una indicación y cómo evaluar la seguridad del fármaco. Todas estas guías están en constante actualización y se prevé la publicación de anexos adicionales a medida que surja la necesidad.

Para una mejor farmacovigilancia, la EMEA definió una guía para la gestión de riesgos (*Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use*) aplicable a todo medicamento de uso humano cuya solicitud de autorización sea a través de la EMEA, incluidos los biosimilares (23). Esta guía está en vigor desde noviembre del 2005. Para aquellos productos en cuya evaluación no han surgido preocupaciones especiales, la farmacovigilancia de rutina es suficiente para monitorizar la seguridad post-autorización, sin la necesidad de acciones adicionales como por ejemplo estudios de seguridad.

En cuanto a la trazabilidad de los biosimilares, como con otros medicamentos, depende de múltiples factores:

- International Non-proprietary Name (INN); Denominación Común Internacional (DCI).
- Nombre comercial.
- Fabricante.
- Número de lote.
- Sistema de farmacovigilancia bien definido.
- Requisitos postcomercialización de información sobre acontecimientos adversos.

Consultado el grupo de expertos sobre INN de la Organización Mundial de la Salud (Ginebra, 4-5 de septiembre de 2006), sobre si los biosimilares deberían tener un INN distinto para una mejor trazabilidad, este grupo de expertos dice en una de sus recomendaciones que: «Los INN deben estar basados, como hasta ahora, en consideraciones sobre las características moleculares y la clase farmacológica. No debe llevarse a cabo ningún proceso específico para denominar a los biosimilares. Los INN para estos productos deben ser asignados de acuerdo a los procesos estándar establecidos para nombrar a los biológicos. No debe haber cambios en esta política y no debe darse un INN distinto para indicar que es un producto biosimilar» (24).

Actualmente, existen los siguientes medicamentos biosimilares aprobados por la EMEA y comercializados en España:

- Omnitrope® (somatropina), Sandoz.
- Binocrit® (epoetina alfa), Sandoz.
- Retacrit® (epoetina zeta), Hospira.
- Ratiograstim® (filgrastim), ratiopharm GMBH.

La razón de ser de los biosimilares es introducir competencia en el mercado mediante un descenso de los precios. En España, el precio de venta de laboratorio (PVL) es un 30% inferior al del original de referencia, esto provocará, en cualquier caso, un descenso en el coste de adquisición del original, con lo que finalmente, habrá un beneficio para el sistema sanitario.

La introducción de biosimilares en Europa será progresiva, y se esperan tres etapas diferenciadas en función de la fecha de expiración de las patentes y del grado de complejidad de los productos:

- Proteínas recombinantes (las que actualmente estamos incorporando).
- Proteínas químicamente modificadas de vida media larga (*long acting*).
- Anticuerpos monoclonales.

CONSENSO: RECOMENDACIONES/CONCLUSIONES

En primer lugar, consideramos que es fundamental seguir con la difusión y formación a médicos y farmacéuticos sobre biosimilares. Es deseable que en la medida de lo posible, esta información sea independiente y que se aprovechen congresos de nuestras sociedades científicas para ampliar nuestros conocimientos sobre esta nueva generación de productos. Sigue existiendo un cierto desconocimiento respecto a los biosimilares que debemos intentar cubrir, ya que seguro que van a desempeñar una importante función dentro de nuestro entorno en el futuro.

Los medicamentos biotecnológicos son fármacos de una complejidad muy superior a la de los medicamentos tradicionales o de síntesis química. Por esta razón, ante la finalización de la patente de los primeros medicamentos biotecnológicos, la EMEA ha desarrollado unas guías que definen el proceso de autorización que deben seguir los biosimilares. Todas estas guías están en constante actualización. Por otra parte, en el desarrollo y fabricación de biosimilares la EMEA exige los mismos estándares de calidad (GMP) que para los medicamentos innovadores. En Europa, los medicamentos biotecnológicos (incluidos los biosimilares) sólo pueden ser autorizados a través de un proceso centralizado que es válido para todos los estados miembros. La propuesta de autorización de los biosimilares corresponde al CHMP de la EMEA, que es el mismo que para los productos innovadores.

Por todo lo indicado, entendemos que la normativa europea establecida por la EMEA asegura la calidad, eficacia, seguridad y comparabilidad con el producto de referencia, y nos proporciona las garantías necesarias para la utilización de los biosimilares en nuestros hospitales de la misma manera que lo hacemos con el resto de los medicamentos biotecnológicos autorizados por la EMEA.

Inherente a los propios medicamentos biotecnológicos, sean originales o biosimilares, es el hecho de no ser “idénticos” lote a lote de producción o el riesgo potencial de producir inmunogenicidad, a diferencia de las pequeñas moléculas obtenidas por síntesis química que no presentan estos problemas. Por esta razón, es por la que la EMEA ha considerado establecer una normativa específica para la autorización de los biosimilares. Cuando se indica que en los medicamentos biotecnológicos el “producto es el proceso”, se debe recordar que desde su lanzamiento los medicamentos biotecnológicos también han sufrido modificaciones en sus procesos

de producción (incluidos vectores y master cell bank). Desde el año 2003, estas modificaciones deben ser comunicadas a la EMEA.

La esperanza de vida en España se encuentra entre las más altas de Europa, pero esto conlleva un incremento de las enfermedades relacionadas con una población más envejecida y, en consecuencia, también del gasto sanitario. Los tratamientos actuales para el cáncer han permitido aumentar la supervivencia de nuestros pacientes así como su calidad de vida, pero el gasto en medicamentos oncológicos crece año tras año al doble de velocidad que el gasto farmacéutico global. Esto se debe a que los nuevos fármacos, en su mayor parte biotecnológicos, son eficaces (incrementan la eficacia de los tratamientos anteriores), pero también muy costosos. Ante esto, la racionalización al emplear los medicamentos que tenemos a nuestra disposición ha de ser una herramienta para la contención del gasto farmacéutico. Como gestores en nuestros hospitales, oncólogos y farmacéuticos, hemos de buscar el mejor beneficio para el paciente, dentro de un sistema que tiene que ser eficiente.

Los biosimilares pueden ayudar introduciendo competencia en el mercado de los medicamentos biotecnológicos ayudando a disminuir los precios y, por lo tanto, al sostenimiento financiero de los sistemas públicos. Esta situación ya se está produciendo en España. En el caso concreto de los factores estimuladores de colonias de granulocitos, la reciente aparición del biosimilar de filgrastim nos proporciona junto a los otros G-CSF ya comercializados (filgrastim, lenograstim y pegfilgrastim) la posibilidad de elegir entre varias opciones de tratamiento, a la vez que nos presenta un entorno más competitivo. Se debe promover por parte de los hospitales la elección del tratamiento más coste-efectivo que asegure la corrección adecuada de la neutropenia. Consideramos importante que se establezcan internamente vías de comunicación para la decisión consensuada entre los departamentos de farmacia, oncología y hematología de los hospitales, que garanticen que el punto anterior se cumpla. El uso de un medicamento biotecnológico, tanto si se trata de un original como de un biosimilar, debería ser comunicado o consensuado con las especialidades implicadas.

La trazabilidad de una molécula en el hospital queda

garantizada, no sólo por su DCI, sino también por su nombre comercial, número de lote y fecha de caducidad. En relación a este tema, consultado el grupo de expertos sobre INN de la Organización Mundial de la Salud (Ginebra, 4-5 de septiembre de 2006), concluye que no debe haber cambios en esta política y no debe darse un INN distinto para indicar que es un producto biosimilar.

Por lo tanto, consideramos que la controversia científica en cuanto a la intercambiabilidad de los medicamentos biotecnológicos (tanto originales como biosimilares), que para todos debe ser tratada con mayor cautela en los tratamientos crónicos, no tiene sentido en los tratamientos agudos, como es el caso de filgrastim.

No todos los fármacos biotecnológicos tienen la misma complejidad. Cada biosimilar debe ser analizado de forma individual y distinta. De hecho, por esta razón la EMEA ha elaborado anexos específicos para cada una de las moléculas biotecnológicas cuya patente ha expirado. Filgrastim es por sus características de los que podríamos considerar más simples. Se trata de una molécula no glicosilada, y en la que nunca se han dado casos de inducción de anticuerpos.

Con los datos recogidos en esta Reunión de Consenso sobre el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos biosimilares para la corrección de la neutropenia asociada en pacientes con cáncer, para oncólogos y farmacéuticos hospitalarios, concluimos que Ratiograstim® es una alternativa terapéutica a Neupogen®.

Por último, no tendría sentido dejar sin opciones de intercambio terapéutico los medicamentos biotecnológicos en nuestros hospitales. Los biosimilares son la única opción de competencia y ahorro en el hospital para aquellos fármacos biotecnológicos que hasta ahora no tenían alternativas terapéuticas equivalentes. Teniendo en cuenta que, en los hospitales, el gasto farmacéutico en medicamentos biotecnológicos es del 45% y este porcentaje sigue creciendo año a año, esperamos que los biosimilares nos ayuden a la contención del gasto en nuestro sistema sanitario, y nos permitan poder seguir progresando en la adquisición de nuevos fármacos y proporcionar el mejor tratamiento a nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. INE. Anuario estadístico de España. Principales causas de fallecimientos según CIE; 2002. Disponible en: http://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuario05/anu05_5salud.pdf
2. World Health Organization (WHO). World Health Report; 2000.
3. Instituto de información sanitaria. Barómetro Sanitario 2003. Resultados generales. Disponible en: http://www.msc.es/Diseño/sns/sns_sistemas_informacion.htm
4. Memoria del Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INSA-LUD). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000. Disponible en: <http://www.msc.es/insalud/home.htm>
5. OECD Health data base 2003. Available at: www.oecd.org (Access 2003 Aug).
6. Observatorio SNS. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2003. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004.
7. Puig-Junoy J. ¿Es la financiación sanitaria suficiente y adecuada? Gac Sanit 2006; 20: 96-102.
8. Rodríguez-Monguió R, Antoñanzas F. Healthcare rationing in Spain. Framework, descriptive analysis and consequences. Pharmacoeconomics 2006; 24: 537-48.
9. Antoñanzas F, Rodríguez R, Sacristán JA, Illa R. Los medicamentos en la Unión Europea: el tándem comercio-salud. Gac

- Sanit 2005; 19: 151-67.
10. Biotechnology Medicines in Development, Report 2006. Available at: <http://www.allhealth.org/BriefingMaterials/PhR-MA418BiotechMeds-415.pdf>
 11. Biotechnology medicines in development, Report 2008. Available at: <http://www.phrma.org/files/Biotech%202008.pdf>
 12. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106: 2258-66.
 13. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005; 103: 1916-24.
 14. Douglas Rizzo J, Somerfield MR, Hagerty KL. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(1).
 15. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *European Journal of Cancer* 2007; 43(2): 258-70.
 16. Cancer -and chemotherapy- induced anemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2009; 3.
 17. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B (2002). Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 112: 406-11.
 18. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. (2007) Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3158-67.
 19. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report for Ratiograstim® (H-C-825).
 20. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance. Non-Clinical and Clinical Issues. EMEA/CHMP/BWP/42832/2005.
 21. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/437/04.
 22. European Commission. Volume 2A. Procedures for Marketing Authorisation. Chapter 4. Centralised Procedure.
 23. EMEA/CHMP/96268/2005.
 24. Who Informal Consultation on International Non-proprietary Names (INN)? Policy for Biosimilar Products. INN Working Document 07.211.

Con la colaboración de:

ratiopharm

▶ direct