



Medicamentos biológicos: un nuevo horizonte en innovación terapéutica y su regulación

CÉSAR NOMBELA

Catedrático de Microbiología. Rector de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo.

La introducción de los medicamentos biológicos en los últimos años ha supuesto un cambio de paradigma en el manejo y tratamiento de patologías que hasta ese momento no disponían de un tratamiento eficaz. Estos medicamentos son fuente de innovación y una herramienta eficiente contra las enfermedades graves. Aun así debido a su complejidad en cuanto a estructuras y características requieren de un conocimiento profundo por parte de los profesionales sanitarios en cuanto a su manejo y utilización.

KEY WORDS: biológicos, biosimilares, biotecnológicos, biotecnología, anticuerpos monoclonales, EMA, FDA, ADN, proteínas, intercambiabilidad.

La innovación farmacéutica encontró en los fármacos biológicos una nueva y potente palanca para seguir avanzando en un desarrollo de fármacos cada vez más eficaces y precisos. La investigación biomédica fundamental aportó, en este caso, el fundamento científico para que pudieran surgir los nuevos desarrollos. Como en otras etapas lo hicieron las técnicas de cribado de productos naturales, o la versatilidad de la síntesis orgánica para generar una enorme variedad de entidades químicas en el matraz de laboratorio, la investigación biomédica abrió caminos insospechados hasta poco antes.

En este texto pretendo reflejar que los fármacos biológicos (también se les ha llamado biotecnológicos) constituyen un territorio nuevo. Todo ello desde que en 1982 las autoridades regulatorias juzgaron que se podía aprobar, para el tratamiento de la diabetes, la primera “proteína recombinante” producida industrialmente para aplicaciones farmacéuticas. En concreto se trataba de la insulina humana sintetizada por una bacteria. Viendo estas cuestiones con perspectiva cabe decir que el terreno estaba preparado en este último cuarto del siglo XX. Si hasta 1960 se había progresado notablemente en la identificación de moléculas (naturales o de síntesis) y en la caracterización de sus actividades biológicas, fue a partir de 1960 cuando, consolidado el concepto de receptor farmacológico, cabía ya un diseño racional de fármacos. Por ello, cuando los biólogos moleculares pusieron de manifiesto que era posible, (i) aislar fragmentos concretos y específicos de ADN celular y mantenerlos en el tubo de ensayo; (ii) caracterizarlos e incluso determinar su secuencia de bases (total o par-

Autor para correspondencia:

César Nombela
cnombela@uimp.es



cial); modificarlos de manera dirigida, cambiando específicamente los genes o generando nuevas combinaciones; y (iv) reintroducir el ADN, así modificado, en células logrando que se integre en las mismas de manera funcional, es decir que ejerza su capacidad de codificación, se abrió el camino con firmeza para el desarrollo de fármacos biológicos.

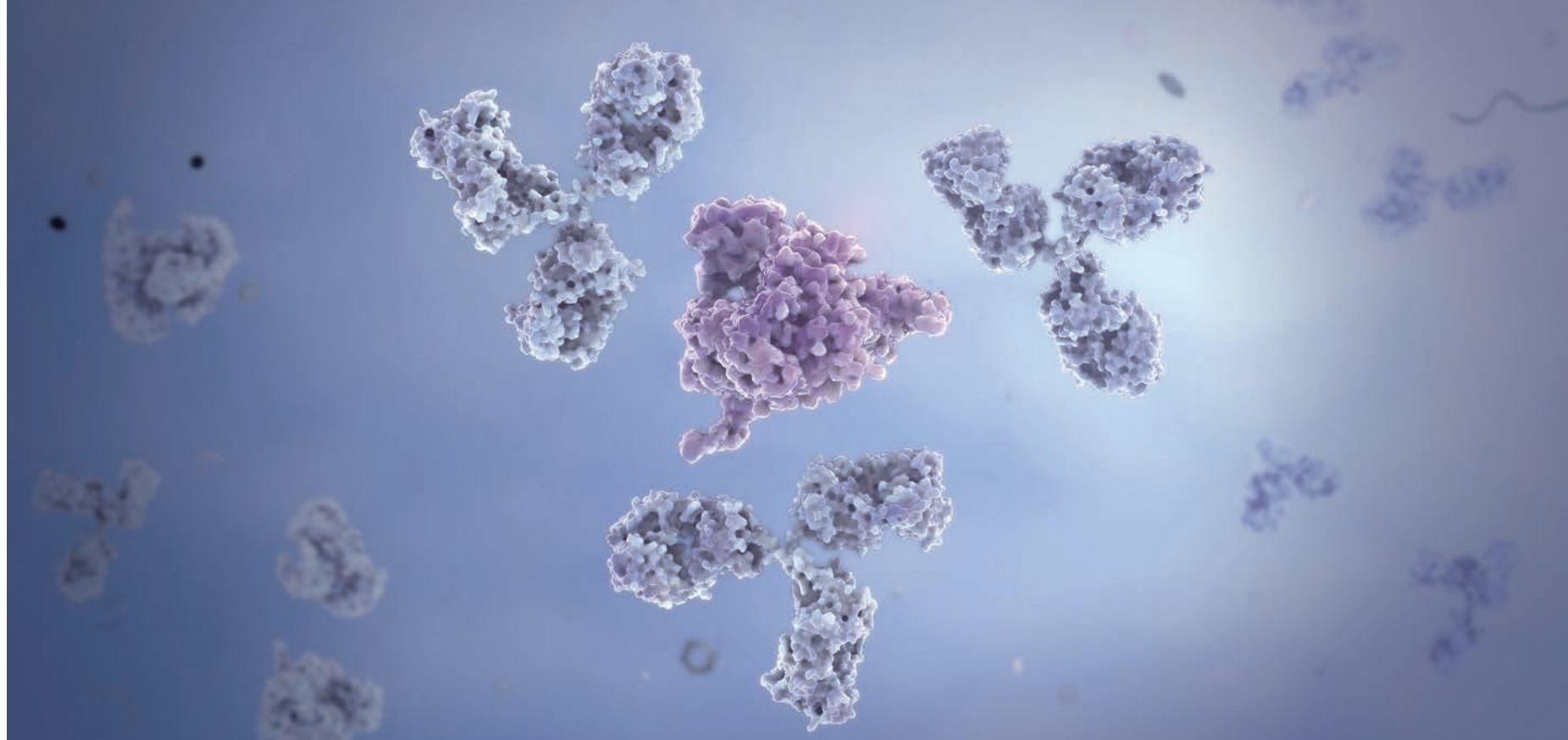
FÁRMACOS BIOLÓGICOS: UN NUEVO PARADIGMA

La introducción de la insulina humana recombinante, una proteína relativamente sencilla constituida por una cadena de 51 aminoácidos, producida en bacterias, abrió paso a la consolidación de un paradigma: se pueden producir fármacos proteicos en auténticas “factorías celulares”. Los pasos subsiguientes no se hicieron esperar. Tanto por el empleo de otros organismos distintos de las bacterias, produciendo insulina humana en levaduras, por ejemplo. Como por la extensión del concepto a otra gran variedad de proteínas distintas de la insulina. La hormona de crecimiento también había de llegar poco después; se solucionaron así los problemas que planteó el tratamiento del enanismo hipofisario con hormona de crecimiento aislada de hipófisis de cadáveres, que podía estar contaminada con priones. El Factor VIII de coagulación, para tratamiento de la hemofilia tardó más pero finalmente se introdujo en 1992, una vez superadas las dificultades para la expresión del gen que lo codifica y que muestra una complejidad mucho mayor.

Buscando una perspectiva temporal, podemos decir que a la altura de 2003 se habían introducido unos 160 medicamentos biológicos y que muchos más estaban de camino. Se dio paso a opciones para el tratamiento de las más

variadas patologías, entre ellas cáncer, enfermedades infecciosas, autoinmunitarias, neurológicas, etc. En esos momentos ya se resaltaba el valor de la Farmacogenética, para prevención de las reacciones adversas y mejora de las posibilidades de desarrollo, así como de la Farmacogenómica, para la identificación de nuevas dianas y desarrollo de nuevos medicamentos biológicos.

Para autorizar productos biosimilares persiste la exigencia de realizar ensayos clínicos



ANTICUERPOS MONOCLONALES: UN OCÉANO DE POSIBILIDADES

Los anticuerpos monoclonales (mAbs en la terminología inglesa) constituyen un territorio muy amplio de posibilidades para la innovación terapéutica más avanzada. La enorme variedad, casi ilimitada, de capacidades de reconocimiento de estructuras biológicas, que caracteriza a las proteínas que conocemos como anticuerpos, permite plantear su utilización en la corrección de numerosas patologías. Tras su conocimiento y obtención al comienzo de la etapa de los ochenta del pasado siglo, se consiguieron numerosas preparaciones de mAbs de gran utilidad para propósitos experimentales.

Pero, ya en la década de los 90, se habrían de dar pasos definitivos para trasladar los mAbs a la clínica. En concreto, mediante procedimientos de cribado de mezclas de anticuerpos (como el llamado “phage display”), se potenció la variedad de anticuerpos

monoclonales específicos que se manejaron en el laboratorio. Además, a través de la modificación de las líneas celulares productoras de mAbs (hibridomas), se pudieron dar pasos firmes para perfeccionar la naturaleza de estos anticuerpos. Las cadenas de proteínas integrantes fueron proteínas humanas de manera gradual y creciente. En efecto, los anticuerpos desarrollados, inicialmente murinos (las proteínas integrantes eran totalmente de la naturaleza del ratón), pasaron a ser quiméricas (65% murinas), humanizadas (95% humanas) y finalmente humanas al 100%. Ha sido el empleo de la técnica “phage display” para seleccionar células productoras de anticuerpos, producidas en ratones transgénicos (productores de anticuerpos humanos), la que permite hoy día producir en ratón mAbs 100% humanos para uso terapéutico. Y fue en 2002 cuando la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, aprobó el primer mAb¹ para uso terapéutico en medicina humana.

El manejo de fármacos biológicos demanda unos criterios claros de utilización



La autorización de nuevos mAbs como medicamentos biológicos ha continuado con un ritmo notable, hasta el punto de que suponen bastante más de la mitad de los productos biológicos innovadores que se aprueban en años recientes tanto por la FDA como por la European Medicaments Agency (EMA). En 2015 la FDA aprobó nueve mAbs para diversas indicaciones² mientras que en 2016 fueron hasta siete los nuevos mAbs aprobados³. En estos momentos están en revisión hasta diez nuevos mAbs entre la EMA y la FDA, otros veinte se hallan en situación de investigación clínica avanzada, para diversas indicaciones de tratamiento de cáncer, además de otros treinta y dos cuyo planteamiento clínico se refiere a otras indicaciones distintas del cáncer⁴.

Además, se abren camino nuevas opciones como el desarrollo de mAbs bi-específicos, conjugados con otros fármacos o, incluso de la utilización terapéutica de fragmentos de los mismos. Por ello, muchas de las terapias más innovadoras de diversos trastornos se basan en el desarrollo de mAbs para tratamientos que van desde cáncer hasta enfermedades infecciosas, pasando por las enfermedades autoinmunitarias, neurológicas, cardiovasculares y respiratorias.

UN CAPÍTULO NUEVO PARA LA REGULACIÓN FARMACÉUTICA

La variedad de proteínas que cabe producir y plantear para terapias biológicas, diversidad que se intensifica y amplía en el caso de la mAbs, como se ha mencionado, constituye una demostración de que estamos ante un capítulo nuevo de la terapéutica que lógicamente debe inspirar todo lo relativo a su regulación. Las proteínas tienen una estructura determinada por la secuencia de aminoácidos, como es bien sabido, es decir su estructura primaria. Pero, como moléculas complejas, variables igualmente en cuanto a su complejidad, adoptan conformaciones y plegamientos de la cadena, que determinan una estructura secundaria y terciaria, amén de sus posibles modificaciones post-traducción⁵ que pueden generar variaciones de los más diversos tipos en preparaciones de proteínas que se utilizan como productos biológicos.

Por todo ello, quedó claro que resultaba muy difícil establecer el concepto de medicamentos genéricos, para aquellos que pudieran responder con claridad a las características de intercambiabilidad que caracterizan a los genéricos. La aproximación al desarrollo de nuevas versiones de medicamentos biológicos que tras un proceso adecuado de desarrollo, pudieran aproximarse a las propiedades y la acción terapéutica del producto innovador original, ha dado lugar al concepto de “medicamentos biosimilares”. Toda la regulación de los biosimilares se basa precisamente en las propiedades y la naturaleza de los biológicos.

La reciente introducción del concepto de biosimilares precisa continuamente de clarificación y aplicación adecuada. En abril de 2006 la EMA aprobó dos somatotropinas biosimilares. Desde el

principio se plantea esta regulación para atender a variaciones en cuanto a plegamiento de la cadena proteica, así como cuestiones glicosilación y modificaciones postraduccionales, que dé lugar a microheterogeneidad, impurezas, inmunogenicidad, etc. De ahí que para autorizar productos biosimilares persista la exigencia de ensayos clínicos si bien en número y extensión variables.

La definición de biosimilares de vacunas, mAbs, factores de coagulación y proteínas multiméricas, determinan el que los procesos de autorización requieran además de una notable especificidad. Cabe señalar que en la experiencia ya existente se han registrado algún caso de reacciones de inmunogenicidad o hipersensibilidad en la utilización de biosimilares, si bien las exigencias regulatorias están haciendo posible una utilización eficaz y segura de los biosimilares en la mayor parte de los casos.

La utilización de fármacos biológicos y biosimilares demanda unos criterios claros de utilización. Atentos a esta cuestión, en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, hemos planteado un foro de médicos y pacientes, para reflexionar sobre tan importante y novedoso capítulo de la terapéutica. Se trata de una aportación cuyo resumen se indica a continuación.



ACLARACIONES

- El nombre de proteína recombinante se basa en que para su producción se emplean células genéticamente modificadas mediante la llamada Tecnología del ADN recombinante o Ingeniería Genética (IG), introducida en los setenta del siglo pasado, en concreto en la segunda mitad de la década. Todo ello, aunque la proteína en cuestión tenga una estructura primaria idéntica a la natural.
- Es oportuno señalar a este respecto que fármacos de origen biológico se venían produciendo y utilizando desde mucho antes. Los materiales empleados para vacunas, sencillas o complejas, o los hemoderivados son ejemplos de productos de origen biológico, anteriores a la IG. Sin embargo, fue tal el impacto de la IG que marcó totalmente la producción de medicamentos biológicos, incorporando también la producción de nuevas vacunas y proteínas de la sangre basada en la tecnología del ADN recombinante.
- Se llama traducción a la síntesis de las proteínas en las células, proceso mediante el cual el ribosoma enlaza los sucesivos aminoácidos siguiendo las instrucciones del ARN mensajero.

BIBLIOGRAFÍA DE REFERENCIA

- Nelson, A.L., Dhimolea, E. y Reichert, J. Nature Reviews in Drug Discovery 9,707 (2010).
- Fresh from de Biotech Pipeline-2015 (Comentario editorial). Nature Biotechnology 34, 129 (2016).
- Fresh from de Biotech Pipeline-2016 (Comentario editorial). Nature Biotechnology 35, 108 (2017).
- Para detalles adicionales sobre la situación de los diversos mAbs en su camino a la clínica, consultar: Janice M. Reichert (2017) Antibodies to watch in 2017, mAbs, 9:2, 167-181, DOI: 10.1080/19420862.2016.1269580.

Resumen de la Declaración Conjunta de Médicos y Pacientes sobre Medicamentos Biológicos (UIMP)

Durante los días 29 de marzo y 26 de abril de 2017, convocadas por la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP), tuvieron lugar sendas reuniones en las que representantes de 19 Organizaciones de Pacientes y de Sociedades Científicas para debatir en torno a los medicamentos biológicos originales y biosimilares, su proyección en el Sistema Nacional de Salud y sus positivos efectos para el tratamiento de enfermedades hasta ahora graves y mortales.

Como resultado de estos encuentros se ha acordado una Declaración Conjunta, que se fundamenta, entre otros principios, en la humanización del sistema sanitario, en el tratamiento personalizado, en el empoderamiento del paciente, en la equidad en el acceso a los medicamentos biológicos, en

la prescripción en función del juicio clínico caso a caso, así como en el contenido básico, protegido por la ley, que tiene la relación entre médico y paciente. En función de todo ello, la Declaración Conjunta, abierta a la adhesión de otras Sociedades Científicas y Organizaciones de Pacientes, incluye 20 líneas de actuación, que, a su vez, incorporan las necesarias garantías para lograr su efectividad.

Dichas garantías se traducen en derechos, deberes y responsabilidades, que tienen su base en la Constitución Española, en la Ley Básica de Autonomía del Paciente y en la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, entre otras disposiciones. Como garantías principales cabe destacar las siguientes:

PARA LOS PACIENTES:

1. Garantía de acceso, en condiciones de igualdad territorial, a los tratamientos con los medicamentos más adecuados para hacer frente a su enfermedad.
2. Garantía de que no se les impondrá ni se les cambiará un tratamiento con biológicos originales o biosimilares sin informarle y/o al margen del criterio de su médico.
3. Garantía de que continuará con su tratamiento si se obtiene la respuesta clínica esperada y está resultando efectivo.

PARA LOS MÉDICOS:

1. Garantía de que se respetará su valoración clínica y su prescripción.
2. Garantía de que su función prescriptora no se verá condicionada por circulares, protocolos, guías o acuerdos de Comités que, bajo el argumento del coste/eficacia, impongan de modo generalizado la sustitución o el cambio automático de medicamentos biológicos.
3. Garantía de que recibirán de la Administración la formación necesaria sobre uso de medicamentos biológicos.

PARA AMBOS:

1. Garantía de que la prescripción se efectuará por denominación comercial, como exigen las normas comunitarias y españolas.
2. Garantía de que se aplicará con criterios estrictos las normas sobre trazabilidad y farmacovigilancia.
3. Garantía de que se regule la intercambiabilidad, desarrollando el artículo 89.5 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, definiéndola como práctica médica que requiere para su ejercicio información y consentimiento del paciente, monitorización de los tratamientos, trazabilidad y farmacovigilancia, al igual que ya han hecho otros países de nuestro entorno.
4. Garantía de mutuo apoyo de las Organizaciones de Pacientes y de las Sociedades Científicas en caso de reclamaciones por irregularidades o problemas relacionados con la utilización de los medicamentos biológicos.
5. Garantía de que las Administraciones Sanitarias velarán por el cumplimiento efectivo de la legislación aplicable a estos tratamientos.
6. Garantía de que se favorezca la competencia entre biológicos originales y biosimilares para reducir precios y así contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario.