

# Equivalencia terapéutica y biosimilares: más que homología

Therapeutic equivalence and biosimilars: beyond homology

► Laura Bernal<sup>1</sup>, Andrés Felipe Cardona<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Sección Investigación Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>2</sup>Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>3</sup>Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC, investigador asociado ONCOLGroup

En las últimas décadas, la humanidad ha gozado de un avance notable en la investigación biomédica; entre el 2008 y 2012, se lanzaron 30 nuevas moléculas/año a nivel mundial, cifra que aumentará a 40 moléculas/año en los siguientes cuatro años<sup>1</sup>. Estos adelantos se asocian a un incremento sustancial en los costos, ya que los gastos en medicamentos pasarán de 955 billones de dólares en el 2011 a 1.3 trillones en el 2016, aumento que representa una tasa aproximada del 3% anual a nivel global<sup>1</sup>. Con el advenimiento de moléculas innovadoras, los profesionales de la salud se han vuelto más exigentes y ávidos de los desenlaces extraídos de los experimentos clínicos. No obstante, la expansión de esta nueva farmacopea exige al sistema por los precios exorbitantes protegidos por la ley de patentes.

Producir mejores medicamentos es cada vez más costoso, haciendo que la relación costo de producción/venta (utilidad) sea cada vez mayor. El crecimiento se concentra en los llamados *pharmerging countries* (China, Brasil, Rusia e India), cuyo gasto farmacéutico tiene un incremento que oscila entre el 12 y 15% anual, cifra que solo representa del 1 al 4% en los Estados Unidos. Estos países doblarán sus gastos en medicamentos en los próximos cinco años, lo que significará más de dos terceras partes del aumento mundial. En el 2016, el 30% de los gastos en medicamentos estará concentrado en estas naciones<sup>1</sup>. Tales diferencias están ligadas al crecimiento económico y poblacional de los grandes emergentes, en asociación con el impacto de la crisis económica originada en el 2008, que ha diezmando el potencial de los Estados Unidos y Europa. Aun así, el gasto per cápita en medicamentos será de 91 millones de dólares en los países farmacoemergentes versus 609 millones en los desarrollados. Para compensar esta enorme brecha, los países farmacoemergentes están apostando a la introducción de medicamentos bioequivalentes con la intención de disminuir los costos en salud.

Cerca del 26% de la investigación biomédica mundial está destinada a develar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas en cáncer. Gracias a la gran inversión en esta área, se han podido financiar un sinnúmero de estudios costosos y dispendiosos que trascienden lentamente desde las etapas preclínicas hasta la fase III y el período aprobatorio en las agencias reguladoras. Para los próximos cuatro años, se estima que 100 nuevas moléculas para el tratamiento del cáncer entrarán a evaluación regulatoria, al tiempo que otras 524 estarán en plena investigación. Estos números condicionan el campo científico con mayor expansión, seguido de lejos por los tratamientos para la diabetes (40 lanzamientos en los siguientes cinco años) y los antibióticos (30 lanzamientos en los siguientes cinco años)<sup>1</sup>.

Proporcionalmente, el gasto en medicamentos oncológicos a nivel mundial se acercará en pocos años a los 90 billones de dólares, lo que representará un 7% del gasto farmacéutico total, hecho que encabeza la lista de las áreas médicas más costosas, doblando a su sucesora, que reporta el 3,5% del valor (terapia anti-diabética con 48 millones de dólares/año). Estas cifras han generado que la inclusión de nuevos medicamentos oncológicos sea heterogénea: de las 22 moléculas nuevas desarrolladas para el tratamiento del cáncer entre el 2006 y 2010, dos terceras partes están disponibles en los países desarrollados, mientras que en el resto solo estarán cerca de 10. Este hallazgo se explica por las prioridades comerciales de los laboratorios farmacéuticos y las enormes diferencias en la legislación de cada nación<sup>1</sup>.

Si bien no parece cuestionable el valor de los bioequivalentes utilizados en atención primaria, el hecho se torna delicado al momento de valorar los oncológicos que presentan ventanas terapéuticas estrechas y una relación dosis/precisión crítica. Es claro que, en los compuestos para controlar el cáncer, las pequeñas variaciones pueden tener un gran impacto, tanto en

la respuesta como en los efectos adversos. Por estos motivos, el uso de los bioequivalentes en oncología ha seguido parámetros más rigurosos y cautos, incluyendo en la actualidad el concepto de equivalencia terapéutica como un desenlace primario. En el presente número de la *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* (RCHO), Vargas y colaboradores presentan un estudio que evalúa la equivalencia de una formulación genérica de imatinib versus Glivec®, destacando su metodología específica, que sigue las directrices dispuestas por la Federal Drug Administration (FDA, EE. UU.) para la determinación de terapias bioequivalentes<sup>2,3</sup>.

A pesar de que la muestra es pequeña, el diseño epidemiológico es preciso, al igual que las técnicas empleadas. Este estudio abre el camino para otros, esperando que el resto siga de forma juiciosa los criterios de calidad aceptados globalmente. Sin embargo, al terminar el artículo, cabe preguntar si la bioequivalencia es sinónimo de equivalencia clínica o terapéutica. Para nosotros, como evaluadores indirectos, es muy importante distinguir que los estudios de bioequivalencia comparan únicamente parámetros farmacocinéticos, buscando establecer la ausencia de diferencias significativas en la tasa y extensión del ingrediente activo en dos equivalentes farmacológicos disponibles en el sitio de acción, al administrar la misma dosis en condiciones similares. Esto no garantiza efectos clínicos equiparables.

Del artículo de los doctores Vargas y Bustamante, nos queda claro su desarrollo; no obstante, está pendiente establecer la equivalencia clínica que deriva de estudios de no inferioridad<sup>4</sup>. Para poder depurar la evidencia obtenida de los estudios de no inferioridad, es esencial reconocer que la equivalencia terapéutica no representa intercambiabilidad, debido a los conflictos éticos que conlleva comparar la hipótesis que supone que un innovador es reemplazable por un medicamento que se probó en personas sanas, solo con el objetivo de moderar los fines económicos. Otro asunto que nos incumbe de forma muy particular en el medio oncológico es el de los biosimilares, medicamentos biológicos no innovadores que demuestran ser comparables en términos de estructura y función (seguridad, calidad, eficacia e inmunogenicidad) a un biotecnológico original<sup>5</sup>. Los biotecnológicos se han convertido en uno de los pilares del tratamiento del cáncer y su costo ha obligado la introducción de compuestos similares para moderar el gasto.

Se ha estimado que, en los siguientes cuatro años, el gasto global en biotecnológicos alcanzará los 110

billones de dólares/año<sup>1</sup>. Es por esto que Brasil y otros países han desarrollado una carrera progresiva para crear biosimilares que permitan reducir el gasto de modo gradual.

Los biosimilares han ido penetrando el mercado farmacéutico desde el 2005, cuando sus ventas fueron solo de 14 millones de dólares/año. Esta cifra aumentó a 693 millones en el 2011 y se espera que ascienda a 6 billones en el 2016. Actualmente, el gasto en biosimilares se concentra en Alemania, España y otros países europeos que aprobaron tempranamente su uso, concentrando en el momento más del 80% del gasto en estos medicamentos a nivel global. Aunque la aceptación y adopción de biosimilares será complicada, en el 2016 tomará ya el 2% del gasto mundial en biológicos<sup>1</sup>. Ello se deberá a que, a diferencia de los medicamentos sintetizados de forma convencional, los biotecnológicos son moléculas con características muy específicas que difieren extensamente de los comunes, requiriendo un fino proceso de producción que nunca podrá reproducirse de forma idéntica.

Este hecho aumenta el riesgo de variabilidad en la manufactura, dejando claro que los biológicos y similares no son intercambiables. Dado que la patente de algunos de los biotecnológicos de primera línea llegará a su final en el 2016, el gobierno de los Estados Unidos ha desarrollado un estricto sistema regulatorio para la aprobación y distribución de biosimilares, favoreciendo que su incorporación se haga de la manera más segura<sup>6</sup>. Esto será acompañado de un endurecimiento en las políticas de farmacovigilancia, en el entrenamiento exhaustivo al personal de salud y a los usuarios, y en el seguimiento minucioso de la comercialización. Aún está por definir si los biosimilares lograrán reducir los costos atribuibles al consumo en presencia de un mayor riesgo de efectos adversos, hospitalización, y valores derivados del tratamiento de complicaciones desconocidas.

Entre tanta controversia, lo único seguro es que países como el nuestro están lejos de tener una legislación clara y efectiva sobre el uso de biosimilares, su equivalencia terapéutica e intercambiabilidad. Es más, la diversidad regulatoria para dichos medicamentos en los distintos países de América Latina parece alarmante. Mientras que en Brasil existe una alta consciencia por parte de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), que ha establecido pautas que deberán cumplir los estudios clínicos para aprobación de estos compuestos<sup>7</sup>, en otros lugares las leyes favorecen el afán de reducir los costos, reflejo de nuestra entropía.

## Referencias

1. IMS Institute for Healthcare Informatics. The global use of medicines: outlook through 2016. 2012.
2. Archives, Code of Federal Regulations, N. Title 21 Food and Drugs. 2011.
3. Chen ML, Shah V, Patnaik R, Adams W, Hussain A, Conner D, et al. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. *Pharm Res.* 2001;18(12):1645-50.
4. Delgado Sánchez O, Puigventós Latorre F, Pinteño Blanco M, Ventayol Bosch P. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. *Medicina Clínica.* 2007;129:736-45.
5. Knezevic I. Evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs): scientific principles and their implementation. *Biologicals.* 2011;39(5):256-61.
6. Zelenetz AD, Ahmed I, Braud EL, Cross JD, Davenport-Ennis N, Dickinson BD, et al. NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9 Suppl 4:S1-22.
7. Castanheira LG, Barbano DB, Rech N. Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil. *Biologicals.* 2011;39(5):308-11.