

TERAPIAS BIOLÓGICAS INMUNOLÓGICAS: INNOVACION Y CAMBIOS

INDICE

1.- Biotecnología. Antecedentes

2.- Medicamentos biológicos

- ¿Qué son?
- ¿Para qué sirven?
- Tipos de biológicos
- ¿Cómo se producen?
- Anticuerpos Monoclonales (AcM)
- ¿Qué no son?: Fármacos de síntesis química

3.- Medicamentos biosimilares

- ¿Qué son?
- ¿Qué no son?: Genéricos

4.- Eficacia y seguridad de los medicamentos biológicos

- ¿Cómo se comprueba su eficacia y seguridad?
- Aprobación medicamentos biológicos
- Aprobación medicamentos biosimilares
- Seguimiento de un medicamento tras su prescripción

5.- Prescripción de medicamentos biológicos

- ¿Quién prescribe los medicamentos biológicos?
- Sobre la sustitución de medicamentos biológicos y biosimilares
- Sobre la intercambiabilidad de medicamentos biológicos y biosimilares

6.-Glosario de términos

1.- Biotecnología. Antecedentes

La 'biotecnología', término resultante del cruce de las palabras griegas 'bios' (vida) y 'technikos' (conocimientos y habilidades humanas), es el uso de organismos vivos para la fabricación de productos.

El ser humano se ha valido de la biotecnología a lo largo de toda la Historia. E incluso, desde la Prehistoria, con la domesticación por el hombre del Neolítico de plantas y animales. También es bien conocido el empleo de la biotecnología por los sumerios y babilonios hace ya más de 8.000 años para la producción de la cerveza – fermentación– o por los egipcios, allá por el año 4.000 a JC, para la fabricación del pan a partir del trigo.

Sin embargo, no fue hasta el siglo XIX cuando, gracias al nacimiento de la 'biología moderna', se conoció la base de muchos de los procesos biotecnológicos y se posibilitó su aplicación, de una forma científica, a la Medicina.

Desde entonces, los beneficios para la salud que, derivados de la aplicación directa de la biotecnología, se alcanzaron en el siglo XX son tan importantes como numerosos. Entre los mismos cabe destacar:

-Años 40: producción de antibióticos, ácidos orgánicos, esteroides, polisacáridos y vacunas gracias a la combinación de técnicas de ingeniería química, microbiológica y bioquímica.

-Años 50-60: producción en masa de antibióticos y transformación de esteroides y cultivo de células animales para la producción de vacunas antivirales.

-Años 60-70: obtención en el laboratorio de nucleósidos, aminoácidos y vitaminas. Desarrollo industrial de los primeros polímeros microbianos –xantanos y dextranos.

-Años 70: nacimiento de la ingeniería genética, conjunto de técnicas y herramientas que permiten manipular de un modo científico y racional el ADN (el ácido desoxirribonucleico es la molécula que almacena y transmite de una generación a otra la información necesaria para desarrollar las funciones biológicas de un organismo).

Finalmente, las últimas décadas del pasado siglo XX contemplaron una mejora significativa de la ingeniería genética, muy especialmente de la técnica del ADN recombinante. Concretamente, esta técnica permite la manipulación de los fragmentos del ADN para crear nuevos genes no presentes en naturaleza. Y entre otras aplicaciones, el ADN recombinante se emplea en la producción de los fármacos más novedosos y específicos del arsenal terapéutico: los medicamentos biológicos.

2.- Medicamentos biológicos: ¿qué son?

-¿Qué son los medicamentos biológicos?

Los medicamentos biológicos, 'biofármacos' o, simplemente, 'biológicos', son medicamentos muy complejos en cuya fabricación se emplean organismos vivos –células animales o vegetales, bacterias, virus o levaduras– y que se utilizan en la prevención, tratamiento y diagnóstico de diversas enfermedades.

Por lo general, el principio activo de los medicamentos biológicos es una proteína producida de manera natural por el cuerpo humano –por ejemplo, una enzima, un anticuerpo o una hormona– que provoca un efecto terapéutico en el paciente.

Así, estos medicamentos funcionan de manera similar a las proteínas producidas por el organismo, de modo que cuando se administran pueden suprimir los síntomas de la enfermedad y prevenir o retrasar su evolución.

Pero, además, los medicamentos biológicos también pueden contar con productos tecnológicos muy complejos y avanzados para su uso en terapia génica y celular y en el desarrollo de sueros y vacunas.

En este contexto, y si bien el término 'medicamento biológico' engloba a todos los medicamentos que se generan en organismos vivos, debe diferenciarse entre fármacos 'biológicos' y fármacos 'biotecnológicos'. Una distinción que obedece al origen del medicamento. Así, el 'biológico' es aquel que se produce por organismos vivos o se extrae de ellos y, que tras ser depurado, puede administrarse a un paciente². Mientras que el 'biotecnológico' es el fármaco que se obtiene a partir del uso de técnicas de ingeniería genética, es decir, la diferencia radica en la técnica utilizada. Por tanto, todos los fármacos biotecnológicos son medicamentos biológicos, pero no todos los medicamentos biológicos son fármacos biotecnológicos.

-¿Para qué sirven?

A día de hoy, más de 350 millones de pacientes de todo el mundo se han beneficiado del tratamiento con medicamentos creados por medio de la biotecnología. Estos medicamentos ayudan a tratar o prevenir más de un centenar de enfermedades graves, como el cáncer, ataques al corazón, accidentes cerebrovasculares, esclerosis múltiple, diabetes, artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes, entre otras.

-Tipos de biológicos

Existen muchos tipos de medicamentos biológicos. Concretamente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera como biológicos a las vacunas, los alérgenos, los antígenos, las hormonas, las citocinas, las enzimas, los derivados de la sangre y plasma humano, los sueros inmunes, las inmunoglobulinas, los anticuerpos, los productos de fermentación –incluidos aquellos elaborados mediante tecnología recombinante–, los reactivos empleados para diagnóstico *in vitro* y los derivados de la sangre y plasma humano.

A día de hoy, la clasificación más ampliamente aceptada distingue entre tres tipos de medicamentos biológicos:

-Proteínas recombinantes: proteínas obtenidas por la técnica del ADN recombinante y que son prácticamente idénticas a las producidas por el cuerpo de manera natural. Es el caso, entre otras muchas, de la eritropoyetina y de la hormona de crecimiento.

-Anticuerpos monoclonales o policlonales: anticuerpos similares a los que produce nuestro sistema inmunitario para combatir infecciones virales y bacterianas, aunque diseñados para que actúen de forma específica sobre dianas determinadas.

-Proteínas de fusión: proteínas sintetizadas por genes de fusión resultantes de la unión de dos o más genes que originalmente codificaban proteínas separadas. Esta fusión de los genes se produce de forma natural en el organismo o, como sucede en los medicamentos biológicos, mediante el empleo de técnicas de ingeniería genética.

-¿Cómo se producen?

La historia de los medicamentos biológicos ‘modernos’ se inicia en los comienzos del siglo XX con la extracción de sustancias de organismos vivos –seres humanos y animales– para su administración en el tratamiento de distintas enfermedades. Es el caso, entre otros, de la insulina para el tratamiento de la diabetes, purificada ya desde los años 20 a partir del páncreas del perro, del cerdo o del ganado vacuno; del factor VIII de la coagulación, aislado del plasma humano para su empleo en pacientes con hemofilia; o de la calcitonina, extraída del salmón para el tratamiento de patologías como la hipercalcemia maligna o la osteoporosis en la postmenopausia.

Sin embargo, la extracción de estas sustancias no se encuentra exenta de problemas: en condiciones naturales se encuentran en concentraciones muy bajas, por lo que se requiere la manipulación de grandes cantidades de material biológico; al tener un origen animal, puede que no sean exactamente iguales a las humanas, pudiendo provocar reacciones inmunológicas en el paciente; y pueden acompañarse de microorganismos patógenos, tal y como sucedió durante el inicio de la pandemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) los años 80, en la que pacientes con hemofilia contrajeron la infección al ser tratados con concentrados del factor VIII de la coagulación procedente de donantes infectados.

Afortunadamente, las técnicas de extracción y depuración se han mejorado significativamente en las últimas décadas. Desde los años 70, y con objeto tanto de posibilitar la producción ilimitada de medicamentos biológicos como de mejorar su seguridad, se emplean técnicas de ingeniería genética para la producción de proteínas terapéuticas. Es decir, de 'medicamentos biotecnológicos.

Las técnicas empleadas para la producción de estos medicamentos son la técnica del ADN recombinante –con la que resulta posible aislar y manipular un fragmento de ADN de un organismo para introducirlo en otro— y la técnica del hibridoma —que gracias a la clonación permite producir anticuerpos de acción muy específica que reciben el nombre de 'anticuerpos monoclonales.

Así, la técnica del ADN recombinante conlleva los siguientes pasos: en primer lugar, se identifica el gen con la secuencia de ADN que codifica la sustancia terapéutica –por ejemplo, una hormona como la insulina o un producto sanguíneo como el factor VIII de coagulación para la hemofilia– y se aísla la secuencia funcional del gen para su introducción en el genoma –o 'cromosoma'– de una célula huésped –una levadura, una célula animal o, por lo general, una bacteria– que producirá la proteína.

La introducción del gen en la célula huésped se hace a través de un vector, término con el que se denomina a cualquier organismo capaz de mover genes de un organismo a otro. Como vectores se suelen emplear virus modificados genéticamente o 'plásmidos presentes en casi todas las bacterias. Así, la secuencia funcional del gen de la sustancia terapéutica seleccionada se introduce en un plásmido, dando así lugar al ADN recombinante: molécula de ADN artificial constituida por la unión de secuencias de ADN provenientes de dos organismos distintos.

Posteriormente, se elige la línea celular huésped que produce la proteína de manera más eficaz y se la cultiva en unas máquinas llamadas biorreactores –este proceso se denomina 'fermentación'–, en las que además de crecer en número fabricará la proteína en grandes cantidades.

Finalmente, la proteína producida se separará del resto de componentes del biorreactor mediante un proceso de filtración, y se purificará y estabilizará para la fabricación de medicamentos –por ejemplo, inyecciones de insulina.

En este contexto, debe tenerse en cuenta que la identificación de una sustancia terapéutica, la determinación de la secuencia genética y el desarrollo de un proceso para conseguir un tratamiento estable, activo y reproducible conlleva muchos años y una enorme inversión económica. Por ello, las compañías biotecnológicas deben invertir en torno a un 20-25% de sus ingresos en sus programas de investigación y desarrollo (I+D), porcentaje superior al de las compañías farmacéuticas convencionales –aquellas dedicadas a la I+D de medicamentos sintetizados químicamente, cuya inversión se establece en torno al 15% de sus ingresos.

Además, cada uno de los pasos que se llevan a cabo para la producción de un medicamento biotecnológico es específico para cada fármaco. Cualquier mínima alteración puede conllevar cambios en la estructura del principio activo, comprometiendo su estabilidad o su comportamiento terapéutico e incrementando el riesgo de aparición de efectos adversos –entre otros, una respuesta del sistema inmune del paciente.

Por ello, y como consecuencia de su gran complejidad, la fabricación de medicamentos biotecnológicos requiere de un mayor nivel de pruebas de monitorización y de calidad que los fármacos convencionales –origen químico–. Concretamente, durante el proceso de desarrollo de un medicamento biológico se llevan a cabo cerca de 250 pruebas de evaluación, cifra que en el caso de los fármacos de síntesis química se establece en torno a 50.

-Anticuerpos Monoclonales (AcM)

Los anticuerpos monoclonales (AcM) son medicamentos biotecnológicos producidos en el laboratorio mediante la técnica del hibridoma –o ‘célula híbrida’– desarrollada en la década de los años 70. Concretamente, los AcM son anticuerpos que se unen a antígenos específicos (sustancia que provoca que el sistema inmunitario produzca anticuerpos).

La técnica para la producción de un hibridoma es la siguiente: cuando un animal, por lo general un ratón, es inmunizado con un antígeno específico, genera linfocitos-B que producen anticuerpos frente al antígeno. Cada uno de estos linfocitos-B genera anticuerpos distintos (policlonales), por lo que el objetivo entonces es aislar uno de estos linfocitos del bazo del animal y clonarlo para tener así muchas células B que produzcan un único anticuerpo con una especificidad única: un AcM.

El primer problema radica en la clonación de estos linfocitos-B, puesto que su cultivo presenta muchas dificultades. Y para solventar este problema, se utiliza la técnica del hibridoma: los linfocitos-B se fusionan con células cancerígenas (mieloma) para obtener una célula híbrida inmortal, que además de producir el AcM puede multiplicarse rápida e indefinidamente al tratarse de una célula tumoral.

El segundo problema es la naturaleza animal de los AcM –se denominan ‘anticuerpos murinos’ cuando son obtenidos de ratones–. Y con el objetivo de minimizarlo, se emplean técnicas de ingeniería genética para sustituir el máximo de fragmentos del animal por fragmentos humanos.

A día de hoy ya se han aprobado cerca de una veintena de AcM para tratar numerosas enfermedades, entre otras distintos tipos de cáncer, osteoporosis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Además, se trata de uno de los fármacos, biológicos o químicos, con mayor presente y futuro: ya en el año 2005, hasta un 30% de los fármacos en investigación eran anticuerpos monoclonales.

-¿Qué no son?: Fármacos de síntesis químicas

Los medicamentos biológicos no son ‘fármacos convencionales’ –término comúnmente empleado, junto con el de ‘medicamentos de molécula pequeña’, para identificar a los fármacos de síntesis química–, pues en su producción se emplean organismos vivos y no se elaboran a partir de la combinación de sustancias químicas.

Además, y comparados frente a los fármacos convencionales, los medicamentos biológicos son estructuralmente muy complejos y tienen un gran tamaño y peso molecular, resultando entre 200 y 1.000 veces más grandes que los fármacos de síntesis química. A modo de ejemplo, cabe referir que mientras el ácido acetilsalicílico –fármaco convencional– tiene un total de 21 átomos en su estructura, el número de átomos de la inmunoglobulina G1 – medicamento biológico– supera los 21.000.

El mayor tamaño y complejidad de los medicamentos biológicos determina que, en primer lugar y al contrario de como sucede con la mayor parte de los fármacos convencionales, no suele administrarse por vía oral, requiriéndose para ello ser inyectado bien por el propio paciente o por infusión en un hospital.

En segundo lugar, este mayor peso y complejidad determina que los medicamentos biológicos tengan un riesgo de ser identificados por el organismo como ‘sustancias extrañas’, pudiendo desencadenar una respuesta inmune. Un problema que no se presenta cuando se administra un fármaco de síntesis química, pues su tamaño es demasiado pequeño para que sea reconocido por el sistema inmunológico.

De hecho, este potencial de provocar una respuesta inmune en el organismo está considerado como el ‘arma de doble filo’ de los medicamentos biológicos. Es cierto que las vacunas actúan explotando este potencial para desencadenar una respuesta inmune para reconocer y combatir una sustancia invasora –por ejemplo, un virus–. Pero en el caso de otros medicamentos biológicos, estas respuestas deben considerarse efectos adversos. Y si bien en la mayoría de los casos son leves y no tienen efectos negativos para el paciente, también pueden desembocar en efectos graves y perjudiciales para la salud.

Finalmente, y entre otras características diferenciadoras, los medicamentos biológicos presentan, dada la complejidad de su estructura, una menor estabilidad que los fármacos químicos convencionales, por lo que su transporte y almacenamiento debe llevarse a cabo en condiciones especiales –por ejemplo, la mayoría de productos biológicos tienen que ser almacenados en frío.

En definitiva, y como establece la Agencia Europea del Medicamento (EMA): *los medicamentos biológicos no son iguales a los medicamentos de síntesis química, puesto que se trata de medicamentos más complejos y con un grado de variabilidad mayor.*

3.- Medicamentos biosimilares

-¿Qué son?

De igual manera a como sucede con los fármacos químicos convencionales y los medicamentos genéricos, el vencimiento de las patentes de medicamentos biológicos ha dado lugar a la llegada al mercado de los medicamentos 'biosimilares'. Sin embargo, y si bien los genéricos son idénticos a los fármacos químicos originales, no sucede así en el caso de los biosimilares y los biológicos.

Concretamente, un biosimilar es un fármaco biológico que contiene una versión de la sustancia activa de un producto original ya autorizado y que se comercializa una vez concluido el período de patente del biológico original. Un fármaco biosimilar que, para su aprobación, debe haber demostrado que sus diferencias con respecto al medicamento innovador no tienen ningún efecto relevante sobre su seguridad y su eficacia clínica.

Sin embargo, y dado que su estructura molecular es ciertamente compleja y, por tanto, su análisis, caracterización y proceso de producción resulta significativamente más complicada que en los fármacos de síntesis química, los biológicos no pueden replicarse de manera exacta. En consecuencia, el fármaco biosimilar nunca es idéntico al biológico original.

De hecho, y mientras los fármacos de síntesis química pueden ser copiados de manera exacta, la producción de una copia idéntica resulta virtualmente imposible por dos razones:

-Cualquier alteración, aun mínima, en el proceso de producción o en la selección de los materiales empleados conllevará inevitablemente cambios en la estructura molecular del fármaco y, muy seguramente, en los efectos sobre el organismo –ya sea a nivel de la actividad del fármaco o de su metabolismo.

-El proceso de fabricación de un biológico no puede ser duplicado de manera exacta para producir un fármaco biosimilar, pues cada compañía emplea diferentes procesos que dan lugar a las características distintivas de cada producto. Y estos procesos son propios y exclusivos de cada compañía.

En consecuencia, la complejidad del proceso de fabricación así como la naturaleza de cada línea celular conlleva que cada fármaco biológico pueda considerarse como un fármaco único.

De hecho, y dado que resulta imposible producir copias exactas de los medicamentos biológicos, las agencias reguladoras han reconocido que los medicamentos biosimilares requieren un sistema novedoso y riguroso de pruebas, aprobación y regulación que difiera tanto de los medicamentos genéricos como de los empleados en los medicamentos biológicos originales.

En definitiva, y como establece la Agencia Europea del Medicamento (EMA), primera agencia reguladora del mundo en establecer una legislación específica para los medicamentos biosimilares en el año 2007: los *medicamentos biosimilares no son idénticos al medicamento biológico de referencia. Se trata de medicamentos similares. Por tanto, está claro que no puede considerarse igual la relación que existe entre un medicamento genérico y su medicamento de referencia, con la relación que puede existir entre un medicamento biosimilar y su medicamento biológico de referencia. El medicamento biosimilar no es un medicamento genérico.*

-¿Qué no son?: Genéricos

Los medicamentos biosimilares no son iguales a los medicamentos genéricos.

No existen fármacos “biogénicos” sino “biosimilares” porque al ser moléculas muy complejas y sensibles a cambios en los procesos de fabricación no son idénticos a su fármaco original de referencia, que es un medicamento biológico ya autorizado.

Mientras que los medicamentos genéricos son productos que sí tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica y han demostrado además su bioequivalencia con el medicamento de marca u original –denominado ‘medicamento de referencia’ a través de estudios de biodisponibilidad.

Esto es posible, porque tanto el genérico como su fármaco de referencia son fármacos convencionales. Es decir, son productos de pequeño tamaño y sintetizados químicamente, por lo que se pueden fabricar productos exactos al original.

4.- Eficacia y seguridad de los medicamentos biológicos

-¿Cómo se comprueba su eficacia y seguridad?

El desarrollo de un fármaco, tanto biológico como de síntesis química, requiere de la realización de numerosos estudios para evaluar su seguridad y eficacia. Unos estudios, asimismo, en los que también se analiza el proceso de formulación y fabricación del medicamento, resultando en este caso mucho más exhaustivo en los biológicos dada su mayor complejidad estructural y tamaño. Así, mientras en la fabricación de los fármacos químicos convencionales se realizan en torno a 50 pruebas de monitorización farmacológica y de calidad, la evaluación del proceso de producción de un biológico exige aproximadamente 250 pruebas.

La primera evaluación de la eficacia y seguridad de un nuevo medicamento, tanto biológico como químico, se lleva a cabo a través de los estudios preclínicos *in vitro* –cultivos celulares– y en modelos animales. El objetivo de estos estudios es identificar cómo actúa el medicamento y si su administración puede conllevar riesgos para la salud de los seres humanos.

Una vez se ha constatado en los estudios preclínicos que el fármaco no comporta un riesgo para los seres humanos, el medicamento es evaluado en estudios clínicos con humanos. Se trata de los denominados ‘ensayos clínicos’, que incluyen tres fases.

-Fase I: el objetivo es evaluar la seguridad y la tolerabilidad del medicamento, así como identificar las dosis seguras para su administración. Se suelen llevar a cabo con un pequeño grupo –entre 20 y 50 individuos– de voluntarios sanos. La excepción la constituyen algunos ensayos con pacientes oncológicos en los que no se han encontrado fármacos eficaces o en los que el tratamiento puede resultar perjudicial para que participen personas sanas –como sucede con algunos tratamientos quimioterápicos.

-Fase II: el objetivo es determinar la eficacia y seguridad del nuevo medicamento. Se lleva a cabo con un grupo de entre 20 y 80 de pacientes voluntarios que padecen la enfermedad para cuyo tratamiento está destinado el medicamento.

-Fase III: el objetivo es confirmar la eficacia del nuevo medicamento y compararlo frente a placebo o frente a otros fármacos ya comercializados. Los estudios pueden llegar a incluir a millares de pacientes y tienen una duración superior a los 2 años para determinar la seguridad a largo plazo del fármaco.

-Aprobación medicamentos biológicos

Una vez los ensayos clínicos han demostrado la eficacia y seguridad del nuevo medicamento, la compañía presenta los resultados a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para que los evalúe y autorice su comercialización en la Unión Europea. El tiempo que transcurre desde que se inician los estudios hasta que se autoriza el nuevo fármaco, químico o biológico es de 10 a 15 años.

En este contexto, debe tenerse en cuenta, una vez más y a diferencia de como sucede con los fármacos de síntesis química, que los medicamentos biológicos, dada su compleja composición y gran tamaño molecular, pueden ser reconocidos por el organismo como 'sustancias extrañas' y ocasionar reacciones inmunes no deseadas. Por ello, todos los medicamentos biológicos son sometidos tras su autorización a un control continuo de acontecimientos adversos: la denominada 'farmacovigilancia', cuya función y características se analizan en el apartado "Seguimiento del medicamento tras su prescripción".

-Aprobación medicamentos biosimilares

Para su aprobación en la Unión Europea, los medicamentos biosimilares deben ser autorizados por la Comisión Europea a través del procedimiento centralizado europeo supervisado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Concretamente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) establece como requisito indispensable para la aprobación de un biosimilar la demostración de una comparabilidad a nivel de calidad, seguridad y eficacia con el medicamento biológico original. Y para ello, se requiere la realización de estudios de unión a receptor y bioensayos para comparar ambos productos.

Es más; establecida la comparabilidad a nivel de calidad, deberá llevarse a cabo una comparabilidad tanto clínica como no clínica entre el biosimilar y el biológico original, para así garantizar que las posibles diferencias observadas en el nivel de calidad –por ejemplo, a nivel de la estructura molecular– no afectan a la seguridad o a la eficacia del biosimilar con respecto a las del medicamento de referencia –el biológico original.

Finalmente, y de manera similar a como sucede con los medicamentos biológicos originales, los biosimilares deben ser sometidos tras su autorización a un control continuo de acontecimientos adversos tras su autorización –'farmacovigilancia'. Para ello, todos los fabricantes están obligados a implantar un sistema que permita identificar los efectos secundarios de sus fármacos.

-Seguimiento del medicamento tras su prescripción

Dada la complejidad de su estructura y gran peso molecular, los medicamentos biológicos y biosimilares pueden ser reconocidos por el organismo como 'sustancias extrañas' y ocasionar reacciones inmunes no deseadas. Por ello, al igual que el resto de los fármacos, todos los biológicos y biosimilares son sometidos tras su autorización a una farmacovigilancia o control continuo de efectos adversos tras su autorización.

- Farmacovigilancia

Los pacientes deben comunicar a sus médicos, enfermeras o farmacéuticos cualquier efecto secundario causado por un medicamento, tanto biológico como químico. Y no solo los efectos adversos confirmados, sino también cuando exista una sospecha de que el malestar que se padece se relaciona con la toma del medicamento. Además, debe tenerse en cuenta que esta reacción adversa puede presentarse mucho tiempo después de haber tomado el medicamento o, incluso, cuando el tratamiento ya se ha finalizado.

Posteriormente, el médico, enfermera o farmacéutico comunicará la incidencia a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), institución responsable de la recogida de datos sobre efectos secundarios para evaluar si el beneficio de la administración de un fármaco todavía es, tal y como muestran los ensayos clínicos, superior a los riesgos.

Como explica la propia AEMPS, *solo se pueden comercializar aquellos medicamentos en los que se demuestra que sus beneficios son superiores a sus riesgos. Esto garantiza el acceso de los pacientes a los tratamientos que necesitan sin que queden expuestos a efectos adversos inaceptables. Pero mientras los ensayos clínicos suelen incluir a un número limitado de pacientes durante un período concreto y en condiciones controladas, el número de pacientes que utilizan el medicamento en la vida real es mucho mayor y diverso. Además, estos pacientes pueden tener otras enfermedades o pueden estar tomando otros medicamentos.*

En consecuencia, y dado que *algunos efectos adversos menos frecuentes sólo aparecen cuando el medicamento se ha utilizado durante mucho tiempo y por un gran número de personas, es esencial seguir vigilando la seguridad de todos los medicamentos que están comercializados*, destaca la AEMPS.

Por todo ello, los biológicos, igual a como sucede con otros fármacos sometidos a un seguimiento más intensivo, están identificados con un triángulo negro invertido y la frase 'Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional'. Así se hace con todos los nuevos medicamentos que son sometidos a vigilancia rigurosa –farmacovigilancia– porque la información sobre los mismos es menor. Pero ello no implica que sean menos seguros.

- Trazabilidad

Para facilitar la farmacovigilancia en el caso de los medicamentos biológicos y biosimilares y poder identificar el fármaco causante de un efecto adverso, cada medicamento debe poder ser identificado a partir de su nombre comercial (marca), su denominación común internacional (DCI), el nombre del fabricante y el número de lote del producto. Unos datos que, además de por el médico, deben ser conocidos por el paciente –deben estar especificados en la prospecto del fármaco.

Así, y una vez identificado el fármaco, se podrá analizar todo el proceso de su desarrollo –desde los primeros pasos de su producción hasta su almacenamiento y dispensación–. Un sistema de seguimiento denominado 'trazabilidad' para facilitar la localización del producto y que llegado el caso permite, cuando así lo estiman las autoridades reguladoras, la inmovilización o retirada de un lote de fármacos cuando estos son defectuosos.

5.- Prescripción de medicamentos biológicos

-¿Quién prescribe los medicamentos biológicos?

La prescripción de un medicamento biológico debe ser, siempre, llevada a cabo por un médico, que deberá incluir en la receta los datos básicos obligatorios, entre los que se encuentra la denominación comercial del fármaco. Por tanto, la prescripción de un medicamento biológico debe ser por marca, para así facilitar la correcta trazabilidad y farmacovigilancia exigidas en la legislación española.

-Sobre la sustitución de medicamentos biológicos y biosimilares

La mayoría de los medicamentos genéricos son intercambiables con el medicamento químico original o de marca. Esto se debe a que los medicamentos genéricos son bioequivalentes a su original, por lo que pueden ser sustituidos –principio de sustitución– por el medicamento de marca o por otros genéricos por parte del farmacéutico que los dispensa sin necesidad de consultarlo ni con el médico que prescribió el tratamiento ni con el paciente.

En el caso de los medicamentos biológicos, la decisión para permitir o no su sustitución por un biosimilar en las farmacias no es competencia de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), por lo que ha delegado la responsabilidad a las autoridades competentes de cada país de la Unión Europea. Tampoco la Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha pronunciado al respecto.

Por último, y en el caso concreto de nuestro país, la legislación reconoce la especial complejidad de los medicamentos biológicos, complejidad que conlleva que los biosimilares no sean en ningún caso idénticos a los fármacos originales. Y en consecuencia, prohíbe la sustitución en las oficinas de farmacia y en los servicios de farmacia hospitalaria de los medicamentos biológicos prescritos por el médico sin la previa autorización del propio médico prescriptor.

Concretamente, y de acuerdo con lo establecido en el artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, *no podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor los siguientes medicamentos: a) Los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos).*

En definitiva, en España la normativa no permite que los medicamentos biológicos sean sustituidos por el farmacéutico sin consentimiento del médico prescriptor.

-Sobre la intercambiabilidad de medicamentos biológicos y biosimilares

Por su parte, la intercambiabilidad es la práctica médica de cambiar un medicamento por otro del que se espera que tenga el mismo efecto clínico en cualquier paciente. Un cambio que se lleva a cabo por iniciativa o con el consentimiento del médico responsable de su prescripción.

La intercambiabilidad entre dos medicamentos biológicos tiene que ser demostrada y ratificada ante las autoridades regulatorias sanitarias mediante ensayos clínicos realizados con tal fin. Por lo que, hasta que no se acredite esta intercambiabilidad, no se puede decir que dos medicamentos biológicos, sobre todo si son Anticuerpos Monoclonales, son intercambiables.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) no ha establecido ninguna norma en cuanto al posible intercambio entre un medicamento biosimilar y el medicamento biológico de referencia. Si no que ha derivado a las autoridades competentes de los Estados miembros las decisiones entorno a la intercambiabilidad de fármacos biosimilares con sus respectivos fármacos de referencia.

La legislación española de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios indica que cuando se trate de biológicos ya sea originales o biosimilares, se respetarán las normas vigentes en materia de intercambiabilidad. Así, cuando la prescripción se haya realizado por denominación comercial, se deberá administrar el medicamento biológico que ha sido prescrito por el clínico.

6.- Glosario de términos

ADN recombinante: molécula de ADN artificial formada de manera deliberada *in vitro* por la unión de secuencias de ADN provenientes de dos organismos distintos que normalmente no se encuentran juntos.

Anticuerpo monoclonal: anticuerpo producido por una célula híbrida (hibridoma) generada a través de la fusión de un clon de linfocitos B descendiente de una sola y única célula madre y una célula plasmática tumoral.

Antígeno: sustancia por lo general extraña al organismo que desencadena la formación de anticuerpos y puede causar una respuesta inmunitaria.

Biológico: medicamento de estructura muy compleja y gran tamaño en cuya fabricación se emplean organismos vivos –células animales o vegetales, bacterias, virus o levaduras.

Biosimilar: medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a un medicamento biológico ya existente –el medicamento original o ‘de referencia’– y que solo puede comercializarse una vez el medicamento biológico original haya perdido su derecho de exclusividad en el mercado.

Biotecnología: aplicación de organismos, componentes o sistemas biológicos para la obtención de bienes y servicios.

Célula huésped: en biotecnología, célula que se usa para recibir, mantener y permitir la reproducción de un vector de clonación.

Clon: grupo de células u organismos genéticamente idénticas.

Farmacovigilancia: actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos derivados del uso de los medicamentos con el fin de mantener favorable la relación entre sus beneficios y sus riesgos.

Genérico: medicamento de síntesis química que se desarrolla para ser equivalente a otro medicamento que ya ha sido autorizado –el medicamento original o ‘de referencia’– y que solo puede comercializarse una vez el fármaco original haya perdido su derecho de exclusividad en el mercado.

Intercambiabilidad: práctica médica de cambiar un medicamento por otro del que se espera que tenga el mismo efecto clínico en un cuadro clínico determinado y en cualquier paciente por iniciativa del médico que lo prescribe o con su consentimiento.

Principio activo: componente de una vacuna o de un medicamento que tiene las propiedades farmacológicas para prevenir, tratar o curar una enfermedad.

Sustitución: prácticas de dispensar en la farmacia un medicamento equivalente e intercambiable en lugar del fármaco prescrito y sin consultar al médico que ha hecho la prescripción.

Trazabilidad: la capacidad para seguir el movimiento de un alimento o medicamento a través de etapa(s) especificada(s) de la producción, transformación y distribución.

Vector: cualquier organismo, por lo general un virus o una bacteria, capaz de mover genes de un organismo a otro.