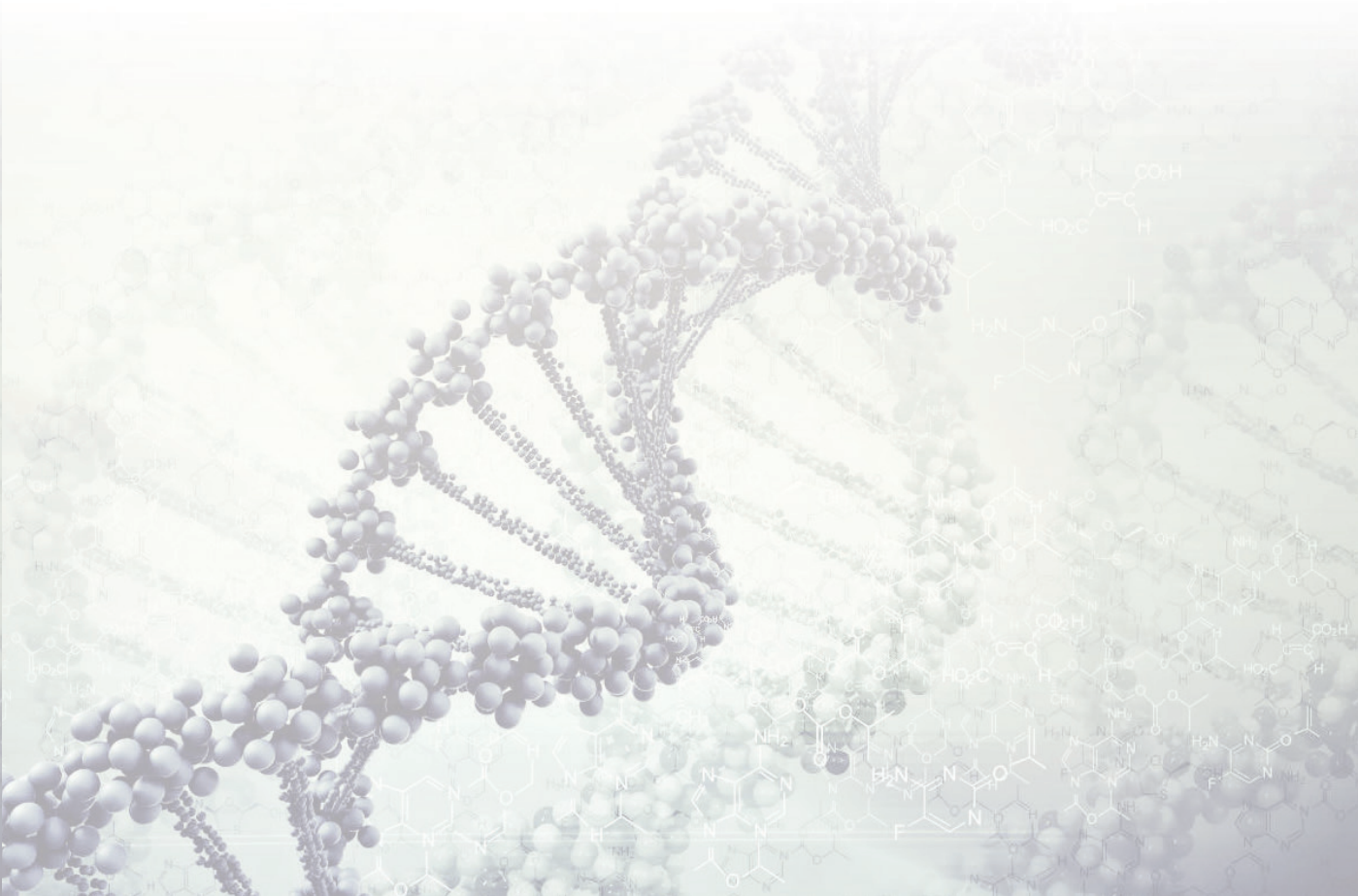




Capítulo: 4

Consideraciones clínicas en la terapia con biológicos y biosimilares. Farmacovigilancia



Consideraciones clínicas en la terapia con biológicos y biosimilares.

Farmacovigilancia

Fabricio González-Andrade, MD, PhD

Profesor titular de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador
Especialista en Genética Médica y en Medicina Interna

Ideas clave:

1. Un medicamento biológico, también denominado medicamento biofarmacéutico, medicamento biotecnológico o producto medicinal bioterapéutico, es la sustancia activa de un producto medicinal biológico, es por lo tanto, una sustancia biológica.
2. La aprobación de biosimilares se realiza gracias a un ejercicio de comparación, el cual incluye evaluación de la calidad, estudios pre-clínicos en animales y estudios clínicos en humanos, para demostrar la equivalencia terapéutica. Si el producto evaluado falla en la comparación en cualquiera de las etapas NO es elegible como biosimilar. Solamente las versiones de las copias que completan exitosamente el proceso pueden ser llamados biosimilares.
3. Los estudios no-clínicos o analíticos in vitro sirven para hacer la caracterización biológica de la molécula, y sus características físico-químicas. Los estudios no-clínicos in vivo se realizan en animales, y se utilizan para evaluar ciertas inconsistencias sobre la seguridad y proveen información adicional antes de iniciar estudios en humanos.
4. Los estudios clínicos en humanos no son para demostrar eficacia clínica *per se*, sino para comparar el original y el biosimilar, y demostrar similaridad, a través de estudios de fármaco-cinética (PK), fármaco-dinámica (PD), e inmunogenicidad, seguidos por estudios comparativos de seguridad y eficacia clínicas. Los ensayos clínicos deben ser realizados en una población suficientemente homogénea y sensitiva.
5. Los ensayos clínicos comprenden estudios de PK/PD en humanos; estudios de eficacia (con desenlaces o endpoints); estudios de extrapolación, de seguridad y de fármaco-vigilancia o post-comercialización.
6. Todos los fármacos pueden producir reacciones adversas (RA) debido a su naturaleza biológica y a su estructura molecular. Los medicamentos bioterapéuticos requieren seguimiento permanente debido a sus características, seguimiento cercano de los efectos secundarios por cada producto individual. El proceso de fármaco-vigilancia permite anticipar, identificar, registrar y notificar estas reacciones, a fin de implementar un plan de acción ante los mismos.

Resumen: Capítulo 4

Esta revisión habla sobre el presente y el futuro de la terapéutica a través de medicamentos biológicos. Los biosimilares tienen datos limitados al momento de su aprobación, las reacciones adversas (RA) indeterminadas o raras a largo plazo pueden no haber sido identificados. Una farmacovigilancia rigurosa es crítica en el seguimiento de biosimilares. Los cambios clínicamente significativos en la inmunogenicidad, incluyendo las RA indeterminadas o raras, a largo plazo pueden empezar a verse en la fase de pos-comercialización. La inmunogenicidad impacta en la seguridad del paciente. La trazabilidad es crítica y permite asegurar la detección de señales pos-autorización, por ello, hay que asegurar la trazabilidad reportando el nombre de marca y el número de lote. La sustitución automática hace efectivo el reto de la FV, la seguridad del paciente es vital cuando hay intercambiabilidad y sustitución automática. Aunque los datos de la indicación podrían ser extrapolados al perfil de seguridad, todavía se requiere confirmación en el escenario post-marketing. La extrapolación de eficacia no implica un perfil de seguridad similar.

Palabras clave: Terapéutica, medicina interna, biológicos, práctica clínica, biosimilares

Los biológicos en la práctica clínica

La terapéutica médica se enfrenta a nuevos retos en el presente, no sólo por los cambios en los enfoques socializados del sistema de salud, sino también por la entrada inminente de nuevos medicamentos cuya estructura y función es nueva para muchos médicos, y que aún no se los entiende de forma completa. Estas moléculas son vitales en el tratamiento de algunas patologías reumáticas, oncológicas y gastroenterológicas, por lo pronto, y en muchas otras enfermedades que pueden tener beneficios potenciales futuros de estos fármacos. El acceso global a los medicamentos biológicos de marca es limitado en muchos países, y se ve limitado por los sistemas públicos de salud que buscan tratamientos menos costosos, de forma independiente de la alta calidad que algunos de ellos puedan tener¹. Por otro lado, los biológicos originales se enfrentan a la caducidad en los derechos derivados para el uso de las patentes de algunos principios activos, esto permitirá la entrada de biosimilares a los mercados locales y emergentes, por lo que el sistema de salud debe estar preparado a enfrentar estos cambios.

Un medicamento biológico es un virus, un suero terapéutico, una antitoxina, vacuna, componente sanguíneo o derivado, un producto alergénico, una proteína natural (excepto las sintetizadas químicamente), o producto análogo aplicable a la prevención, tratamiento o cura de una enfermedad o condición que afecte a los seres humanos². Un biosimilar es un producto biológico que es altamente similar a un producto biológico de referencia a pesar de diferencias menores en los componentes inactivos; no hay diferencias clínicamente significativas entre ambos en términos de seguridad, pureza y potencia del producto. Sin embargo, existen ciertas preocupaciones relacionadas a los biosimilares que no pueden dejarse de lado. En principio, los biosimilares NO son equivalentes a los genéricos, y no deben ser tratados como tales^{2,9}.

La aprobación de biosimilares se realiza gracias a un ejercicio de comparación, el cual incluye evaluación de la calidad, estudios pre-clínicos en animales y estudios clínicos en humanos, para demostrar la equivalencia terapéutica. Si el producto evaluado falla en la comparación en cualquiera de las etapas NO es elegible como biosimilar. Solamente las versiones de las copias que completan exitosamente el proceso pueden ser llamados biosimilares.³ Véase la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de las vías del proceso de aprobación de genéricos, biológicos y biosimilares⁴

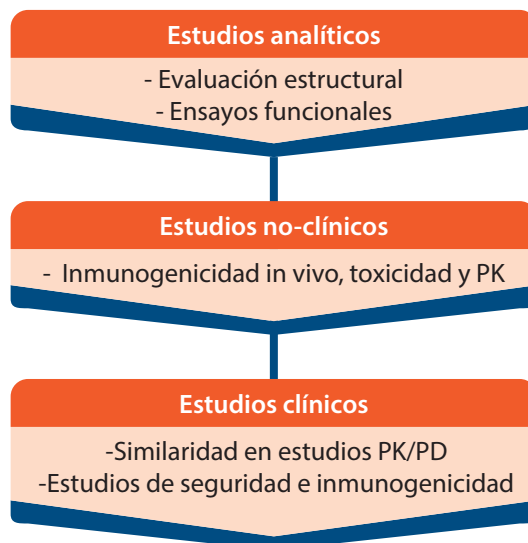
	Genéricos de moléculas pequeñas	Nuevos agentes biológicos (completo dossier)	Biosimilares (dossier reducido)
Estudios analíticos de calidad in vitro	Evaluación de calidad individual. Comparación con el producto de referencia.	Evaluación de calidad individual.	Evaluación de calidad individual. Comparación comprensiva con el producto de referencia.
Estudios pre-clínicos in vivo en animales	No se requieren datos.	Programa pre-clínico completo	Programa pre-clínico abreviado (tolerancia, PK/PD).
Estudios clínicos in vivo en seres humanos	Estudio de bioequivalencia.	Fase I Fase II Fase III en todas las indicaciones Plan de manejo de riesgos	Fase I, estudio PK/PD Fase III, estudio sensitivo en una indicación representativa. Plan de manejo de riesgos.

Elaboración: Autor

Comparabilidad analítica

La aprobación de los entes regulatorios de un medicamento biológico debe completar una evaluación detallada a nivel físico, químico y biológico, en comparación con la droga de referencia o innovadora. Se puede utilizar más de un método de ensayo analítico, como citamos previamente en un capítulo anterior, para medir un atributo de calidad única en particular. Una **evaluación de comparabilidad** se hace para confirmar el perfil de seguridad de la droga y la eficacia de un producto biológico, en especial después de un cambio específico en el proceso incremental realizado por el fabricante del producto, tomando en cuenta el proceso e historia del producto, así como la experiencia clínica con el producto. Por otro lado, una **evaluación de biosimilaridad** se realiza para establecer el perfil de seguridad y eficacia de un producto derivado de un proceso de manufactura diseñado de forma independiente, donde existe la historia del proceso y está ligado a la experiencia clínica del mismo. Un **ejercicio de comparabilidad** luego de un cambio en el proceso de manufactura significa caracterización analítica, y por lo tanto, de la relación estructura-función de las moléculas biológicas producidas⁵.

Gráfico 1. Proceso de evaluación de biosimilares



Elaboración: Autor

El objetivo de un programa de desarrollo de biosimilares es demostrar alta similaridad con el producto de referencia. Debido a la complejidad de las moléculas biológicas y la falta de acceso a los datos de manufactura de los propietarios, los desarrolladores crearon la ingeniería reversa del producto de referencia para hacer un producto biosimilar. Por esta razón, los estudios de comparabilidad deben ser extensos y comprensivos. La tabla 2 muestra los estudios para demostrar similaridad estructural y funcional entre un biosimilar propuesto y el trastuzumab, como modelo de una molécula original.

Los biosimilares son aprobados sobre la base de una vía regulatoria diferente para genéricos y originales. Previamente a ser aprobado, un biosimilar debe demostrar comparabilidad con el producto de referencia en términos de calidad, características, actividad biológica, seguridad, inmunogenicidad y eficacia. Esto se logra solo a través de un ejercicio de comparabilidad paso a paso que incluye tests analíticos *in vitro*, tests comparativos no-clínicos, y uno o más ensayos clínicos⁶.

Tabla 2. Modelo de estudios analíticos para demostrar similaridad estructural y funcional entre un biosimilar propuesto y el trastuzumab, como molécula original.

Estudio	Propósito
Estudios <i>in vitro</i> para demostrar similaridad físico-química	
Mapeo de pépticos por cromatografía líquida y espectrometría de masas.	Comparar la secuencia de aminoácidos que constituye la estructura primaria.
Perfiles de oligosacáridos N-ligados y patrones de glicanos.	Comparar los patrones de glicosilación resultantes de las modificaciones postraslacionales.
Imágenes enfocadas capilares isoelectricas.	Detectar la heterogeneidad de las isoformas cargadas
Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) para exclusión de tamaño.	Comparar el grado de pureza en términos de niveles de monómeros y masas moleculares altas.
Estudios <i>in vitro</i> para demostrar similaridad funcional	
Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos.	Demostrar similar inhibición del crecimiento celular que expresa HER2.
Ensayo de unión a factor de crecimiento epidérmico humano 2 positivo (HER2).	Demostrar habilidad similar para inducir muerte celular por ataduras células natural killers.
Ensayo de unión a receptor de superficie para inmunoglobulina G Fc (FcγRIIIb).	Demostrar que la actividad clínica del biosimilar funciona a través del mismo mecanismo de acción que el original.

Elaboración: Autor

Los estudios no-clínicos o analíticos *in vitro* sirven para hacer la caracterización biológica de la molécula, y sus características físico-químicas. Los estudios no-clínicos *in vivo* se realizan en animales, y se utilizan para evaluar ciertas inconsistencias sobre la seguridad y proveen información adicional antes de iniciar estudios en humanos. Los estudios clínicos en humanos no son para demostrar eficacia clínica per se, sino para comparar el original y el biosimilar, y demostrar similaridad a través de estudios de fármaco-cinética (PK), fármaco-dinámica (PD), e inmunogenicidad, seguidos por estudios comparativos de seguridad y eficacia clínicas^{7, 11}.

Comparabilidad clínica a través de ensayos clínicos

El objetivo de un programa de desarrollo de biosimilares NO es demostrar beneficio en el tratamiento del paciente. Los ensayos clínicos siguen la idea que los pacientes son modelos, y son diseñados para representar el modelo más sensitivo para estudiar diferencias. Solamente los ensayos clínicos de medicamentos innovadores se requieren para demostrar beneficio para el paciente^{8, 9, 11}.

Los ensayos clínicos deben ser realizados en una **población suficientemente homogénea y sensitiva**. La enfermedad metastásica es un estado altamente heterogéneo que puede variar con tratamientos previos, línea terapéutica, límites de la enfermedad, comorbilidades y localización de las metástasis¹¹. Como ejemplo, los tratamientos para el cáncer de mama como radio y quimioterapia se asocian a un efecto inmunosupresor sobre las mujeres enfermas. Esto significa que los tests clínicos en pacientes con cáncer de mama temprano requerirán una evaluación de biosimilaridad más cuidadosa y controlada.^{9, 10}

Los ensayos clínicos comprenden, de acuerdo a las guías de la EMA: estudios de PK/PD en humanos; estudios de eficacia (con desenlaces o *endpoints*); estudios de extrapolación, de seguridad y de fármaco-vigilancia o post-comercialización.

Tabla 3. Estudios clínicos entre un biosimilar versus un innovador usando un modelo de pacientes oncológicos

Aspectos a desarrollar	Biosimilar	Innovador
Población de pacientes.	Sensitiva y homogénea, considerar a los pacientes como modelos.	Cualquiera.
Diseño clínico	Comparativo versus innovador, normalmente equivalencia.	Superioridad versus el estándar de cuidado o standard of care (SoC).
Puntos finales (endpoints) de los resultados o desenlaces del tratamiento	Sensitivo Marcadores de PD clínicamente validados.	Datos de desenlaces clínicos o subrogados aceptados o establecidos como tasa de supervivencia general (OS) o supervivencia libre de progresión (PFS).
Seguridad	Perfil de seguridad similar al innovador.	Perfil de riesgo/beneficio aceptable versus SoC.
Inmunogenicidad	Perfil de inmunogenicidad similar al innovador.	Perfil de riesgo/beneficio aceptable versus SoC.
Extrapolación	Posible si es justificada.	No permitida.

Elaboración: Autor

La EMA sugiere usar que los puntos finales de la respuesta al tratamiento como desenlace para los ensayos clínicos con biosimilares. La supervivencia es un desenlace aceptado en pacientes oncológicos, y no pueden ser siempre realizables en estudios con biosimilares. La tasa de respuesta objetiva (ORR) puede ser un desenlace preferido para detectar diferencias entre productos, no siempre se asocia con mejoramiento a largo plazo del paciente.

La respuesta completa patológica (pCR) ha demostrado que se correlaciona con mejoramientos de la supervivencia libre de progresión (PFS) y de la supervivencia general (OS) en pacientes con cáncer de mama temprano^{9, 12}.

Una evaluación de comparabilidad es dependiente de la historia establecida en la manufactura, para determinar la experiencia pre-clínica y clínica. El producto biosimilar se produce por un desarrollo independiente con un proceso de manufactura significativamente distinto. Las evaluaciones de similaridad requieren datos comparativos de calidad, pre-clínicos y clínicos con el producto innovador.

Si los estudios de eficacia clínica e inmunogenicidad son realizados en la población más sensitiva, podría ser apropiado extrapolar a las otras indicaciones del anticuerpo de referencia. La extrapolación podría ser justificada, si el mecanismo de acción del agente es bien entendido para las mismas indicaciones. La extrapolación a otras indicaciones puede ser posible si el ensayo clínico pivotal del biosimilar se ha hecho en una población sensitiva para la eficacia clínica, seguridad e inmunogenicidad. La biosimilaridad debería ser demostrada científicamente en modelos humanos sensitivos y apropiados, y estudiar las condiciones patológicas. El aplicante debería justificar que el modelo es relevante y sensitivo para demostrar comparabilidad, en relación a la eficacia y la seguridad de la indicación solicitada. El objetivo es demostrar fácilmente las diferencias reales entre el producto biosimilar y el innovador¹³.

Puntos finales en el tratamiento y desenlaces

Cada enfermedad tiene un punto final como resultado del tratamiento recibido o un desenlace, que es distinto para cada paciente y que dependerá de las características de la patología. Por ejemplo, si existe un tratamiento que tan sólo beneficia a un 20% de los pacientes se debería buscar a esa población sensitiva que responde adecuadamente al tratamiento, también llamada **población respondedora**. Esto garantizaría la eficacia del tratamiento. Aquí vale citar la importancia de la Medicina de Precisión en la terapia dirigida. Esto también es importante a la hora de demostrar diferencias entre un biosimilar y un innovador, ya que si usamos la misma población sensitiva y homogénea será más fácil demostrar las diferencias.

Para los agentes eritropoyéticos los puntos finales en el tratamiento son el nivel de hemoglobina y el conteo de leucocitos¹⁴. Sin embargo, para los pacientes oncológicos los puntos finales demuestran la eficacia directamente, los cuales no son reproducibles ya que se estudia la supervivencia. Los marcadores de eficacia de PD nos son válidos en artritis reumatoidea y oncología. Otros desenlaces como PFS, supervivencia libre de enfermedad (DFS) y OS en cáncer, aunque son ideales, pueden no ser útiles ya que se requiere muestras poblacionales muy grandes para demostrar equivalencia. En estos casos puede considerarse puntos finales de actividad como los desenlaces de respuesta: ORR medido en un punto definido de tiempo, respuesta completa (CR) o pCR en ciertos escenarios clínicos¹⁴.

En la otra mano, no todos están de acuerdo en la biosimilaridad. La *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) ha establecido que los biosimilares NO son comparables con las moléculas pequeñas genéricas, debido a que la eficacia y toxicidad son difíciles de predecir debido a los cambios moleculares sutiles que pueden tener efectos profundos en la eficacia clínica e inmunogenicidad¹⁵. La evidencia directa de la seguridad y el beneficio de los ensayos clínicos en la enfermedad intestinal inflamatoria, la fármaco-vigilancia posterior a la comercialización, y la identificación inequívoca del producto como un biosimilar deben ser requisitos antes de su aprobación. El cambio de un biológico establecido a un biosimilar para ahorrar costes es probablemente inapropiado e inefectivo, como la conmutación entre los biológicos actuales que actúan sobre el mismo blanco, excepto cuando hay una pérdida de la respuesta al tratamiento¹⁵.

Diseño de ensayos clínicos

En el diseño de un ensayo clínico¹¹, es importante definir un número de parámetros con el fin de generar resultados significativos. Estos parámetros incluyen la población de pacientes a estudiar, tratamiento para ser investigado, puntos finales, y cómo se llevará a cabo el ensayo (por ejemplo, aleatorizado vs no aleatorio). Al seleccionar la población de pacientes para un ensayo clínico, los investigadores deben incluir a los pacientes que tienen probabilidades de beneficiarse de la intervención que se está probando. La población también debe ser seleccionada, de tal manera que los resultados del ensayo se pueden generalizar a pacientes en la práctica clínica. En general, a más diversa la población de pacientes, los resultados pueden ser más generalizables. Sin embargo, esto no aplica a los biológicos donde las poblaciones deben ser homogéneas y sensitivas. Con el fin de estudiar una población de pacientes del estado de la enfermedad y de un nivel de diversidad, los investigadores definen los criterios de inclusión y exclusión que determinan si un paciente es candidato para un estudio. Los criterios de inclusión y exclusión pueden incluir características de los pacientes, así como las enfermedades y las características de tratamiento específico, por ejemplo, el número y tipo de tratamientos previos.

La eficacia y seguridad en los ensayos clínicos se miden por medio de determinados parámetros predeterminados o de los resultados. Estos pueden incluir los puntos finales clínicos, como la supervivencia, así como los criterios de valoración indirectos, que se espera para predecir un desenlace clínico. El criterio de valoración principal es la medida clave a partir del cual se evalúa el beneficio clínico. El criterio de valoración primario seleccionado por los investigadores es el número de pacientes necesarios para el ensayo clínico y debe determinarse antes que la prueba sea iniciada. Los objetivos secundarios son otros resultados, que proporcionan información adicional y potencialmente valiosa sobre el tratamiento que se evaluó. El protocolo del ensayo clínico debe pre-especificar criterios de valoración secundarios para aumentar la probabilidad de que el análisis estadístico sea válido^{5, 11}.

La selección de la variable principal en un ensayo clínico requiere la consideración de varios factores adicionales. ¿Cuál es la medida clínicamente más significativa de beneficio, que podría guiar la toma de decisiones sobre el tratamiento en este estado de la enfermedad y en esta población de pacientes? ¿Puede el ensayo clínico llevarse a cabo en un marco de tiempo razonable?. ¿Algunos puntos finales requieren un seguimiento más largo que los demás? ¿Se requiere más tiempo para completar los ensayos y obtener resultados significativos? ¿Puede un número suficiente de pacientes ser reclutado para completar la prueba? ¿Algunos puntos finales necesitan ensayos más grandes con el fin de demostrar diferencias estadísticamente significativas entre los brazos, lo que podría crear dificultades en el reclutamiento de pacientes?

Cuando se han identificado y definido la población del ensayo, el tratamiento y criterios de valoración, el diseño de los ensayos todavía no está completo. En la Fase III y algunos ensayos de la Fase II, la población de pacientes puede ser aleatoria y estratificada. El estándar de oro en la investigación clínica es un ensayo científicamente riguroso, aleatorio, y bien controlado.

Por otro lado, en función del diseño del estudio existen tres tipos diferenciados de **ensayos clínicos**: de superioridad, de equivalencia y de no inferioridad. Un **ensayo clínico de superioridad** se diseña para detectar diferencias entre los tratamientos, es decir, para mostrar que el nuevo tratamiento es mejor que otro, habitualmente un placebo. Entonces, el primer paso será rechazar la hipótesis de que no hay diferencia entre los tratamientos para un nivel de significancia estadística (p), que indica la probabilidad de que la diferencia observada se debe sólo al azar.

Así, cuanto menor sea el valor de p , mayor será la probabilidad de que la diferencia hallada se deba al tratamiento y no al azar. Luego se debe evaluar si dicha diferencia es, además, clínicamente relevante. Entonces se analiza si el efecto encontrado, la diferencia entre los efectos de los dos tratamientos analizados, es igual o superior a un valor determinado previamente como relevante clínicamente. Además, el intervalo de confianza al 95% de dicha diferencia no comprenderá el 0. Científicamente es el ensayo más convincente y es el más común.

Un **ensayo clínico de equivalencia** se diseña para confirmar la ausencia de una diferencia entre dos tratamientos, es decir, para evidenciar que el nuevo tratamiento es similar al actual. Para ello se elige un margen de diferencia clínica (Δ) que defina la mayor diferencia que sería clínicamente aceptable; dicha diferencia puede ser a favor, positiva, o en contra, negativa. Entonces, si dos tratamientos son equivalentes, el intervalo de confianza al 95%, que define el rango de posibles diferencias entre los dos tratamientos, debería estar comprendido totalmente en el intervalo entre $-\Delta$ y $+\Delta$. En el caso de los estudios de bioequivalencia se utiliza una probabilidad del 90% para el intervalo de confianza.

Finalmente, el **ensayo clínico de no inferioridad** se diseña para mostrar que un nuevo tratamiento no es menos efectivo, nótese que esto no significa que fuera superior que el tratamiento utilizado actualmente en la práctica, es decir, su resultado indicará que el tratamiento analizado puede ser más efectivo o puede ser similar al actual, pero que no será peor. Para ello se recurre nuevamente a analizar el rango del intervalo de confianza de la diferencia. No obstante, en el apartado anterior, no sabíamos si la diferencia sería mayor o menor, sólo nos interesaba que estuviera dentro de un rango de valores ($-\Delta$ y $+\Delta$), pero en este caso, como no ha de ser inferior al otro, sólo nos interesa que dicho intervalo de confianza no traspase el valor de $-\Delta$, también definido como intervalo de confianza de una cola. Ahora bien, este intervalo de confianza será al 97,5%. En los casos en que el intervalo de confianza de la diferencia de tratamientos no alcanza el valor $-\Delta$ ni tampoco el del 0, se podría testar una hipótesis de superioridad. En este caso, sería aceptable calcular el valor de p asociado al test de superioridad y evaluar si éste es suficientemente pequeño como para rechazar la hipótesis de que no hay diferencia entre los dos tratamientos, no pudiendo refutar entonces la otra hipótesis de que es superior y aceptándolo como tal.

La guía de la EMA dice que un ensayo clínico usando un test de dos colas, en el cual la hipótesis nula es la que el producto biosimilar propuesto es inferior o superior al producto de referencia basado en márgenes de equivalencia pre-específicos, es el método más simple para la comparación. En algunos casos, un test de una cola, o diseño de no inferioridad, puede ser también apropiado. Normalmente, la eficacia clínica similar debería ser demostrada utilizando un poder adecuado, randomizado, ensayos clínicos comparativos con grupos paralelos, doble ciego, usualmente ensayos de equivalencia. El estudio más adecuado para comparar a un biosimilar con un innovador es un estudio de equivalencia, ya que un estudio de no-inferioridad no excluye la posibilidad que un producto biosimilar sea estadística y clínicamente superior a un producto biológico original o de referencia, lo que contradice el principio de similaridad.

Los márgenes del estudio dependen de las consideraciones clínicas y médicas; de las consideraciones estadísticas; de los reguladores que no establecen márgenes pre-específicos. Esto deberá ser analizado caso a caso, considerando todo el paquete de evidencia. Los puntos finales del tratamiento se establecen por regulación, por ejemplo, la EMA para los pacientes oncológicos estableció la supervivencia libre de eventos (EFS), PFS y OS como desenlaces preferidos. Sin embargo, estos no son fáciles de establecer. Por ello, los puntos finales de eficacia a corto tiempo, así como la respuesta del tumor podrían ser aceptables. Por otro lado, la FDA establece que la pCR en la terapia neoadyuvante es un punto de apoyo aceptable para la aprobación acelerada de una nueva droga.

En relación a las poblaciones más sensitivas o sensibles, siempre serán los grupos de pacientes en estadios más tempranos de la enfermedad, donde podemos establecer la respuesta más precozmente. En el cáncer de mama temprano, la población candidata potencial es la que está recibiendo la terapia neoadyuvante, en las etapas iniciales de la enfermedad¹⁵.

La siguiente tabla muestra una serie de variables de eficacia. Cada uno de estos criterios de valoración se asocia con ciertas ventajas y limitaciones. Aunque las definiciones de punto final proporcionados aquí son de orientación de la FDA, hay que tomar en cuenta que los ensayos clínicos individuales pueden utilizar diferentes definiciones.

Tabla 4. Variables de eficacia comúnmente usadas en los ensayos clínicos en oncología: ventajas y limitaciones

Endpoints	Definición	Ventajas	Desventajas
Supervivencia promedio general (OS)	Tiempo de randomización hasta la muerte por alguna causa.	Medida universalmente aceptada de directo beneficio. Medida fácil y precisa.	Puede requerir una muestra poblacional grande y seguimientos a largo plazo para mostrar diferencias entre grupos. Puede ser afectada por cruzamientos o terapias subsecuentes. Incluye muertes no relacionadas con cáncer.
Supervivencia libre de progresión (PFS)	Tiempo de aleatorización desde la progresión de la enfermedad o la muerte.	Requiere tamaño pequeño de la muestra y el tiempo de seguimiento más corto en comparación con el sistema operativo. Incluye medición de enfermedad estable (SD).	Validación como un sustituto para la supervivencia puede ser difícil en algunos ámbitos de tratamiento. No mide con precisión (es decir, la medición puede estar sujeta a sesgo). Definición puede variar entre los ensayos. Requiere radiológico recuente u otras evaluaciones. Requiere tiempo equilibrado de evaluación entre los grupos de tratamiento.
Tiempo a la progresión (TTP)	Tiempo de aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor. No incluye muertes.	No se ve afectado por el cruce o terapias posteriores. En general, sobre la base de una evaluación objetiva y cuantitativa.	
Tiempo hasta la falla de tratamiento (TTF)	Tiempo de aleatorización hasta discontinuar el tratamiento por alguna razón, incluyendo progresión, toxicidad al tratamiento, y muerte.	Útil en entornos en los que la toxicidad es potencialmente tan grave como la progresión de la enfermedad (por ejemplo, el trasplante alogénico de células madre).	No distingue adecuadamente la eficacia de otras variables, como la toxicidad.
Supervivencia libre de eventos (EFS)	Tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad *, la muerte o la interrupción de tratamiento por cualquier motivo (por ejemplo, la toxicidad, la preferencia del paciente, o el inicio de un nuevo tratamiento sin progresión documentada).	Similar a PFS; puede ser útil en la evaluación de terapias altamente tóxicas	La iniciación de la terapia siguiente es subjetiva. Generalmente no se anima por las agencias reguladoras, ya que combina la eficacia, la toxicidad y el retiro del paciente
Tiempo hasta el siguiente tratamiento (TTNT)	Tiempo desde el fin del tratamiento hasta instituir la siguiente terapia.	Respecto a las enfermedades incurables, puede proporcionar un punto final significativo para los pacientes.	No se usa comúnmente como un criterio principal de valoración. Sujetos a la variabilidad en los patrones de práctica profesional. No usado de forma común como punto final primario.
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	Proporción de pacientes con reducción de la carga tumoral de una cantidad predefinida.	Puede evaluarse en los ensayos de un solo brazo. Requiere una población más pequeña y se puede evaluar antes, en comparación con las pruebas de supervivencia.	No es una medida integral de la actividad de drogas.
Duración de la respuesta (DoR)	Tiempo de la documentación de la respuesta del tumor hasta la progresión de la enfermedad.	El efecto es directamente atribuible a la droga, no la historia natural de la enfermedad.	

Elaboración: Autor

La selección del margen de no-inferioridad se basa en una combinación de razonamiento estadístico y el juicio clínico. Un ensayo de tres brazos con la prueba, la referencia y el placebo permite una validación dentro del juicio de la elección del margen de no-inferioridad y por lo tanto presenta menos dificultades. Este es el diseño recomendado y debe utilizarse siempre que sea posible. Una elección adecuada de margen debe dar garantías de que el fármaco de prueba tenga superioridad clínica sobre el placebo correspondiente. Por lo general, el objetivo principal de un ensayo de no-inferioridad es demostrar la eficacia relativa del producto de prueba y de referencia, no simplemente demostrar que el producto de prueba tiene un efecto. En estos casos la elección apropiada de margen servirá, además de demostrar que el producto tiene un efecto, también para proporcionar la seguridad de que el producto de prueba no es sustancialmente inferior a la de referencia, resultando en un margen más ajustado. Para la mayoría de los ensayos de no-inferioridad se debe demostrar que satisface los requisitos del margen. La elección del margen de no-inferioridad debe justificarse en el protocolo de estudio. No es posible llevar a cabo un ensayo de no-inferioridad en todas las situaciones. La decisión de realizar un test de no-inferioridad debe justificarse teniendo en cuenta tanto el área terapéutica y el perfil del producto de referencia. Puede ser posible justificar un margen de no-inferioridad para la eficacia más amplia si el producto tiene una ventaja en algún otro aspecto de su perfil. Este margen no debe, sin embargo, ser tan amplio que la superioridad sobre el placebo se deje en duda. En algunas situaciones extremas puede ser aceptable, para realizar un ensayo superioridad especificando un nivel de significancia mayor a 0,05 como alternativa a la definición de un margen de no-inferioridad.

Variabilidad de los productos e inmunogenicidad

Inmunogenicidad es la capacidad para provocar una respuesta inmune, muchos fármacos pueden tener esta capacidad. En la mayoría de los casos son inocuos pero algunos otros pueden presentar serios efectos adversos. La inmunogenicidad no se puede predecir antes de una evaluación clínica en una población blanco⁶. Los factores que influyen las reacciones inmunogénicas son impredecibles, entre ellos están: las características del producto como la estructura molecular, la variación en la secuencia de aminoácidos relacionada a las proteínas nativas, epítopes noveles, agregados, productos de degradación, oxidación y deamidación; factores relacionados con el proceso de manufactura como proteínas de las células huésped, y otros contaminantes del cambio en el proceso; formulación; propiedades biológicas así como inmuno estimuladores o supresores, se usan como terapia de reemplazo o terapia única; dosificación, inyecciones múltiples o únicas, altas o bajas dosis, periodos cortos o largos; ruta de administración; factores genéticos como HLA clase II y deficiencias genéticas; estado inmune competente o suprimido; edad del paciente; condiciones médicas; estado de la enfermedad: agudo o crónico, inflamatorio u oncológico; relacionados con el blanco celular como contraparte endógena, redundante o única^{16, 17}.

Tabla 5. Causas de reacciones inmunes impredecibles comunes a todos los biológicos

	Biofarmacéuticos como proteínas foráneas	Biofarmacéuticos como auto proteínas
Origen del producto	No-humano, microbiano o animal	Homólogos humanos.
Características de la producción de anticuerpos	Anticuerpos neutralizantes. Rápidos, potencialmente después de una inyección única. Larga duración.	Anticuerpos de unión. Lentos, después de largos periodos de tratamiento. Desaparecen después de suspender el tratamiento.
Inmunogenicidad	La severidad aumenta con la diversidad de las moléculas en sí mismo.	Las células T activan las células B reconociendo proteínas endógenas, llevando a romper la auto-tolerancia de células B.
Causa	Presencia de antígenos foráneos.	Principalmente impurezas y agregados.

Elaboración: Autor

Las regulaciones para los biosimilares son importantes para garantizar la seguridad de los pacientes. Los estudios clínicos apropiados deben conducirse para evaluar biosimilares. Los ensayos clínicos están diseñados de forma diferente para compararlos con productos noveles. La inmunogenicidad debe ser evaluada en todo producto biológico. La extrapolación de datos clínicos es posible, si se justifica con el buen entendimiento del mecanismo de acción del fármaco terapéutico. La seguridad a largo plazo debe ser evaluada para cualquier biológico^{18, 19}.

Extrapolación de indicaciones

Con respecto a los biosimilares, la extrapolación se refiere a la proyección de los datos y desenlaces recolectados en una indicación clínica aprobada, ensayo clínico Fase III en una población sensitiva para una indicación aprobada, para proyectar un beneficio de una droga, eficacia y seguridad, sobre otras indicaciones, sin conducir ensayos clínicos adicionales en dichas poblaciones e indicaciones. Esta extrapolación de un biosimilar sin haber sido probado es posible, de acuerdo a las regulaciones existentes, siempre y cuando exista una justificación científica adecuada²⁰.

La extrapolación de la eficacia clínica y seguridad a otras indicaciones de anticuerpos monoclonales de referencia, no estudiadas específicamente durante el desarrollo de la molécula, es posible sobre la base de la evidencia total de la comparabilidad, provista durante el mismo ejercicio de comparabilidad, y con una adecuada justificación. Si la evidencia del estudio pivotal para la comparabilidad se basa en la PD y las indicaciones reclamadas para los diferentes modos de acción son relevantes o no existe incertidumbre, entonces los aplicantes podrían solicitar la extrapolación a otras indicaciones sobre la base de los datos provistos. Los aplicantes podrían apoyar dicha solicitud con una discusión comprensiva o literatura científica disponible que incluya los receptores de antígenos específicos y el mecanismo de acción²¹. La extrapolación de la eficacia clínica, seguridad o inmunogenicidad para indicaciones adicionales del producto de referencia, requiere justificación científica apropiada que incluya el hecho que las evaluaciones de similaridad clínica respectiva han sido realizadas adecuadamente en una población sensitiva de pacientes. Ejemplos de extrapolación incluyen pero no están limitados a: dentro de un área terapéutica, por ejemplo, de cáncer de mama a cáncer gástrico; dentro de diferentes líneas de terapia, de primera línea a segunda línea; o de cáncer temprano a cáncer metastásico. También puede ser a través de áreas terapéuticas, de oncología a reumatología²².

Aspectos clave a considerar en los ajustes de la enfermedad son: entendimiento del mecanismo de acción de la molécula, eficacia probada, PK y PD estudios, perfil de seguridad e inmunogenicidad. Los marcadores de PD pueden proveer ideas sobre el mecanismo de acción o pueden ser útiles para establecer puentes de estudio, por ejemplo, la hemoglobina o los neutrófilos cuentan tanto en cáncer como en artritis reumatoide, así como otros marcadores aún no validados²³. El mecanismo de acción cumple un rol primordial en este proceso. La contribución neta de este mecanismo in vivo es desconocida o no puede ser precisamente determinada, e incluye la citotoxicidad mediada celularmente dependiente de anticuerpos (ADCC), la citotoxicidad dependiente de anticuerpos, la apoptosis entre otros. Los antígenos de neoplasias malignas originan respuestas humorales y celulares. Se ha detectado la presencia de anticuerpos contra estos antígenos en el suero de pacientes cancerosos. Su papel en el rechazo inmunológico del tumor, es sin embargo, controvertido. En experimentos *in vitro*, estos anticuerpos hacen posible la activación del complemento y también el mecanismo ADCC por parte de células NK. Los linfocitos T CD8+ o citotóxicos parecen ser más efectivos que los anticuerpos en el rechazo inmunológico de células cancerosas.

La especificidad de estos linfocitos a un determinado tumor no está bien clara, ya que pueden reaccionar también con otras neoplasias malignas que no presentan la misma antigenicidad. Las células *natural killer* o NK parecen ser las células efectoras más importantes en la vigilancia inmunológica y en la respuesta inmune efectora a células cancerosas.

Finalmente, los macrófagos pueden participar en la respuesta frente a células cancerosas a través del mecanismo ADCC y de la liberación de enzimas lisosómicas y radicales libres. También se ha descrito la participación de óxido nítrico (NO). Sin embargo, la citoquina más importante en la reacción de macrófagos ante células cancerosas, es el factor de necrosis tumoral (TNF) cuya unión a la superficie celular se manifiesta como toxicidad a través de la generación de radicales libres en ella. Además, el TNF produce alteraciones en la circulación sanguínea las que se traducirían en trombosis y necrosis isquémica del tumor.

Existen varios tipos de células potencialmente citotóxicas que poseen receptores para Fc de anticuerpos, y que pueden por lo tanto participar en la destrucción de células diana o enfermas, recubiertas por anticuerpos. El proceso se da de la siguiente forma: formación de inmunocomplejos, es decir, la célula enferma se recubre de anticuerpos; una célula agresora adecuada, por ejemplo los la NK, interacciona con la célula enferma a través de los anticuerpos, que se adhieren con el receptor para Fc de la célula agresora; finalmente, dicha célula agresora libera por exocitosis el contenido de sus gránulos, y/o secreta productos tóxicos, que tienden a matar a la célula enferma. De este modo, células que son propiamente del sistema inmune natural, y por lo tanto son inespecíficas, pueden llegar a destruir, específicamente mediante el puente de anticuerpos. De hecho, actúan como células efectoras finales del sistema humoral específico, es decir, pueden llegar a ser los brazos armados o verdugos en una respuesta que se inició con la secreción de anticuerpos. Las células NK, monocitos y PMN neutrófilos poseen el receptor Fcγ RIII (=CD16), de baja afinidad, que reconoce las subclases IgG1 e IgG3.

Las contribuciones de los diferentes mecanismos de acción, dependiendo del huésped y de los factores de la enfermedad, son: enfermedades concomitantes, medicamentos como esteroides y quimioterapia; mecanismos efectores intactos como factores de complemento, células NK; y el número de receptores y densidad, carga tumoral, heterogeneidad. El mecanismo de acción en algunas indicaciones no es completamente entendido, aún para el anticuerpo original. La totalidad de la evidencia generada durante la aproximación escalonada del ejercicio de biosimilaridad impacta en la justificación a favor o en contra de la extrapolación.

Los ensayos clínicos comparativos iniciales para establecer biosimilaridad deberían ser conducidos en poblaciones sensitivas para justificar la extrapolación. Una población sensitiva y homogénea es una población suficientemente sensitiva y clínicamente relevante para detectar diferencias clínicamente significativas entre candidatos a biosimilares y el producto de referencia, si hubiera alguno. Por ejemplo, la población HER2+ para los anticuerpos anti-HER2; y el trastuzumab para el cáncer temprano de mama, en la terapia neo-adyuvante y adyuvante. Esto ejemplifica además la medicina de precisión.

En cuanto a la seguridad, las indicaciones diferentes o los ajustes clínicos podrían asociarse con diferencias en el perfil de seguridad, por ejemplo, debido a diferentes comorbilidades y medicaciones concomitantes. Al momento de la aprobación de un anticuerpo monoclonal, no existen datos disponibles en eficacia y seguridad para indicaciones extrapolables. El desarrollo de anticuerpos antidrogas (ADAs), ADAs neutralizantes u otras inmunogenicidades no deseadas como las reacciones de hipersensibilidad, es una preocupación primaria de seguridad para los anticuerpos monoclonales, por lo tanto, también para los anticuerpos de los biosimilares. Las toxicidades cuantitativas y/ o cualitativas pueden ser el resultado de efectos fuera del blanco o de la actividad farmacológica disminuida o aumentada del producto biosimilar comparado con el original²⁴.

Las agencias regulatorias requieren que los perfiles de inmunogenicidad de los biosimilares sean suficientemente caracterizados en general para apoyar la extrapolación. El perfil de inmunogenicidad debería ser estudiado en la población de pacientes que lleva el más alto riesgo para una respuesta inmune, y eventos adversos inmuno-relacionados, por ejemplo, en una población que es lo suficientemente sensitiva para permitir la discriminación de diferencias en la inmunogenicidad. Aún si la extrapolación se justifica, el seguimiento de la seguridad clínica en la etapa post-comercialización o post-aprobación permanece esencial²⁵.

A manera de corolario, no existen dos casos iguales. La población más sensitiva difiere a través y dentro de las indicaciones. En cáncer, la enfermedad temprana versus la metastásica; los pacientes tratados con quimioterapia versus los pacientes con tratamiento *naïve*. En reumatología, las terapias concomitantes y las respuestas inmunes diferente a través de las indicaciones. Las diferentes agencias regulatorias difieren en los criterios necesarios para la extrapolación. Sigue siendo aún un debate abierto. Algunas ideas finales en este tema son, los anticuerpos monoclonales son proteínas complejas que pueden tener diferentes mecanismos de acción en los ajustes clínicos. Los marcadores PD clínicamente validados, si existen, juegan un rol importante en la comprensión de los mecanismos de acción de estos agentes biológicos, y en los estudios de desarrollo puentes para justificar la extrapolación. Los datos en farmacocinética, seguridad, eficacia e inmunogenicidad deberían ser obtenidos en la población más sensitiva para demostrar similaridad a la molécula original, y para extrapolar a otras indicaciones^{24, 25}. La extrapolación de datos clínicos de una indicación a otra requiere consideraciones cuidadosas y una sólida justificación científica, que estará basada en el mecanismo de acción. Las nuevas indicaciones aprobadas son importantes para el prescriptor para evaluar las opciones terapéuticas, y para tomar precaución en el futuro.

Implicaciones para médicos tratantes y prescriptores sobre los biosimilares

Para muchos médicos prescriptores persisten ciertas dudas sobre el uso de los biosimilares, algunas de ellas injustificadas, entre ellas están:

1. Temor a la baja calidad o estándares bajos de los biosimilares. Esto es incorrecto, ya que los biosimilares que han seguido adecuadamente los procesos de control de calidad durante el proceso de manufactura, que incluyan el *estado del arte* del conocimiento científico, tienen igual calidad que un medicamento innovador en cuanto a seguridad y eficacia. Por ello, se debe garantizar los controles de calidad previos a su introducción en el mercado local, de forma obligatoria. Es obligatorio, la estricta necesidad de realizar ensayos clínicos de seguridad y eficacia para cada una de las indicaciones solicitadas en el medicamento biosimilar.
2. El paradigma de *similar pero no idéntico*. Es correcto decir que el medicamento biosimilar es parecido (similar) pero no igual (idéntico) al innovador, la diferencia está en el proceso de manufactura donde pequeñas diferencias en la estructura molecular del mismo, como cambios en los epítomos o en el proceso de ensamblaje de los anticuerpos monoclonales, pueden tener un efecto grande en la eficacia de los mismos. Esto también influye en el nombre de la molécula, que al ser diferentes el biosimilar y el innovador, no deberían llamarse de la misma manera. Un epítomo o determinante antigénico es la porción de una macromolécula que es reconocida por el sistema inmunitario, específicamente la secuencia a la que se unen los anticuerpos, que son los receptores de las células B o de las células T en estado soluble. Aunque se piensa que provienen de proteínas no propias, las secuencias que se obtienen del huésped que pueden ser reconocidas son también clasificadas como epítomos.
3. La seguridad de los biosimilares debido a la inmunogenicidad puede estar afectada. Esto es correcto, y se aplica a todo medicamento biológico sea innovador o biosimilar. Por ello, se requieren ejercicios de comparabilidad extensos entre el biosimilar y el producto de referencia, en cuanto a seguridad y eficacia. El riesgo de detección de nuevos efectos adversos se considera más bajo para un biosimilar, que para un biológico que contenga una nueva sustancia activa o una nueva modificación de la molécula. Para facilitar la farmacovigilancia sobre el producto biosimilar, éste no debería prescribirse bajo una denominación genérica o de principio activo, sino por marca, de manera que su seguimiento se pueda realizar de forma individualizada.

4. Necesidad obligatoria de realizar fármaco-vigilancia pos-marketing. Esta afirmación es correcta, ya que es posible encontrar nuevos efectos secundarios al tratarse de moléculas distintas. Por lo tanto, los estudios poblacionales deberían ser realizados en una población lo más homogénea posible, razonablemente sensitiva a los efectos biológicos y a los puntos finales de desenlace, que refleje la acción farmacológica en un modelo adecuado.
5. El biosimilar es comparable con el innovador en cuanto a su eficacia, en las mismas poblaciones estudiadas en los estudios pivotaes. Esta afirmación es parcialmente correcta siempre y cuando el biosimilar haya demostrado en forma convincente su similaridad, basada en la totalidad de la evidencia científica.
6. Extrapolación de indicaciones inter e intra-poblacional. Esta afirmación es parcialmente correcta considerando que se puede extrapolar ciertas indicaciones de un biológico innovador a otra población u otra patología. Sin embargo, algunos especialistas aún no están seguros de extrapolar las mismas indicaciones de un biosimilar a otra población o patología. Esto requiere aún muchos estudios adicionales. Como sugerencia, solo se deben usar biosimilares que hayan sido autorizados o licenciados para las indicaciones específicas.
7. La intercambiabilidad entre un innovador y un biosimilar no siempre es posible. NO es correcto. La intercambiabilidad o sustitución automática es una práctica que depende de la trazabilidad y de la inmunogenicidad de cada biosimilar, por lo tanto, mientras no haya estudios y conclusiones más claras a este respecto, NO se debe realizar sustitución automática para un biosimilar. Cabe recalcar que la Unión Europea no ha autorizado esta práctica aún. Es considerado un riesgo declarar intercambiables los medicamentos biológicos a priori, sin que existan evidencias de equivalencia en términos de calidad, seguridad y eficacia entre el medicamento biosimilar y su producto de referencia que avalen un intercambio seguro y eficaz dosis por dosis de dos productos biológicos entre sí. La posible intercambiabilidad de un medicamento biológico implica que se pueda cambiar por otro considerado equivalente en un entorno clínico determinado. Dicha intercambiabilidad únicamente debería realizarse bajo criterio y consentimiento del médico prescriptor.

Tabla 6. Elementos para la toma de decisiones por los médicos prescriptores

	Biofarmacéuticos como proteínas foráneas	Biofarmacéuticos como auto proteínas
1	Ensayos clínicos de seguridad y eficacia en todas las indicaciones.	Necesidad de realización de ensayos clínicos y estudios oportunos en cada una de las indicaciones aprobadas para un medicamento biosimilar.
2	Riesgo de la extrapolación de indicaciones sin la realización de ensayos clínicos apropiados.	Se considera un riesgo para la salud de los pacientes.
3	Imposibilidad de libre elección entre un medicamento original y un biosimilar en la elaboración de guías.	Supone una preocupante limitación en la libertad para decidir de los médicos a la hora de prescribir.
4	Consecuencias de la Denominación Común Internacional (DCI) en la fármaco-vigilancia.	La DCI resulta un obstáculo para la fármaco-vigilancia de un medicamento biosimilar.
5	Prescripción más adecuada de medicamentos biosimilares.	Se considera que la prescripción habría de realizarse por marca comercial.
6	Que supone para la sustitución la prescripción por principio activo de un medicamento biosimilar.	La prescripción por principio activo de un medicamento biosimilar de establecer como inaceptable.
7	Autorización del médico prescriptor en la sustitución.	La autorización por parte del médico prescriptor ante la sustitución de un medicamento biosimilar por otro considerado equivalente, es una necesidad obligada.
8	Intercambiabilidad	Es un riesgo considerar intercambiables medicamentos biosimilares.
9	Sustitución de medicamentos biosimilares.	Indispensable la autorización del médico prescriptor, además de ser decisión que ha de ser tomada en el contexto clínico.

Elaboración: Autor

Fármaco-vigilancia

Todos los fármacos pueden producir reacciones adversas (RA) debido a su estructura compleja y naturaleza biológica. Los medicamentos bioterapéuticos requieren seguimiento de las RA por cada producto individual debido a sus características. Algunas RA que pueden ser poco frecuentes para ser detectables durante los ensayos clínicos previos a la autorización de comercialización, pueden causar RA importantes y severos. Por lo tanto, todos los actores del sistema de salud deben entender el valor de notificar los ES, para garantizar la salud de la población, y por lo tanto, es una medida de Salud Pública a nivel mundial. Estas actividades se denominan, en su conjunto, fármaco-vigilancia (FV). Se debe comprender el mecanismo de acción y todo lo relacionado a los medicamentos con el propósito de anticipar, identificar, registrar y notificar las posibles RA primero. Los medicamentos bioterapéuticos requieren una mayor vigilancia y control debido a sus características impredecibles.

La FV adecuada de todos los biológicos es crítica. Los biosimilares son aprobados por un proceso regulatorio abreviado, por lo tanto, ellos tienen datos de seguridad limitados al momento de aprobación. Esto es importante porque un 25% de los biológicos en uso, aprobados entre 1995 y 2008, requirieron algún tipo de acción regulatoria para la vigilancia de la seguridad post-marketing. La Unión Europea (UE) ha puesto 25 advertencias con triángulo negro. La UE ha iniciado un nuevo procedimiento para identificar los medicamentos sometidos a un seguimiento particularmente riguroso por parte de las autoridades de salud. Se trata de medicamentos sujetos a «seguimiento adicional».

Los medicamentos sujetos a seguimiento adicional deberán incluir, en su prospecto y en la información destinada a los profesionales sanitarios, que se conoce como resumen de las características del producto o ficha técnica, un triángulo invertido de color negro acompañado de una frase explicativa, que dice: este medicamento está sujeto a seguimiento adicional.

El triángulo negro se utiliza en todos los Estados miembros de la UE para identificar los medicamentos sujetos a seguimiento adicional. Empezó a aparecer en los prospectos de los medicamentos afectados a partir de 2013. No aparecerá, no obstante, ni en el envase exterior ni en el etiquetado interior de los medicamentos. Una vez comercializados en la UE, todos los medicamentos se someten a un seguimiento riguroso. Cuando un medicamento está marcado con el triángulo negro significará que está sujeto a un seguimiento aún más intensivo que los demás medicamentos. Generalmente ello se debe a que se dispone de menos información sobre estos medicamentos que sobre otros, por ejemplo porque se trata de un medicamento comercializado recientemente o porque la información de la que se dispone sobre su uso a largo plazo es limitada. No significa que el medicamento sea menos seguro. Siempre serán sometidos a seguimiento adicional los medicamentos en los siguientes casos: 1. si contienen un nuevo principio activo autorizado por primera vez en la UE después del 1 de enero de 2011; 2. si se trata de medicamentos biológicos, como las vacunas o los medicamentos derivados de plasma (sangre), autorizados posteriormente al 1 de enero de 2011; 3. si se le ha otorgado una autorización de comercialización condicional (la compañía que lo comercializa debe aportar más datos) o se ha aprobado en circunstancias excepcionales (cuando hay razones específicas por las que la compañía que lo comercializa no puede facilitar datos exhaustivos); 4. la compañía que comercializa el medicamento debe realizar estudios adicionales con el fin de, por ejemplo, aportar más datos sobre el uso a largo plazo del medicamento o bien obtener más información sobre un efecto adverso observado durante los ensayos clínicos.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA también puede tomar la decisión de someter a otros medicamentos a un seguimiento adicional. Los medicamentos sujetos a control adicional, requieren al menos 5 años más de seguimiento.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe la FV como *la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos*. Por lo tanto, todos los sistemas de FV son elementos importantes e imprescindibles en la regulación de medicamentos, a nivel de salud pública y de la atención de la salud individual de los pacientes.

La OMS también propone un sistema nacional de FV nacional, como una herramienta obligatoria para la salud pública del país. Esto se debe a que es imposible determinar el perfil de seguridad de un medicamento nuevo de forma completa, solamente a través de los ensayos clínicos previos a la concesión de la primera autorización de comercialización. La FV es por tanto necesaria y obligatoria porque permite a las autoridades de salud evaluar la relación riesgo/beneficio durante el ciclo de vida de un fármaco, así como detectar potenciales RA graves, y otros infrecuentes que no fueron detectadas antes de la autorización de comercialización. Por otro lado, la FV puede identificar alertas de seguridad vinculadas a la calidad del producto y a los cambios en los patrones de prescripción y uso de la droga. Es necesario establecer un sistema de FV a nivel nacional sólido.

Este requiere la adquisición, integración y análisis de los datos de las RA, de forma sistemática y precisa, que le den solidez al sistema, sin esto las alertas de seguridad pueden parecer ocultas, confundirse o diluirse. Además, es imperativo combinar los hallazgos locales con otros sistemas nacionales de FV. En 1978, la OMS estableció el Programa de Monitorización Internacional de Medicamentos (Program for International Drug Monitoring) que se realiza en el Centro Colaborador de la OMS en Uppsala (Uppsala Monitoring Centre). La trazabilidad del producto farmacéutica es un objetivo central de un sistema sólida de FV, en especial para medicamentos biológicos.

Importancia de la trazabilidad

La trazabilidad también llamada «seguimiento del producto» o también «rastreo de producto», es un proceso de gran utilidad en la industria farmacéutica. El término trazabilidad fue definido por la Organización Internacional para la Estandarización (ISO 9001: 2008), en su *International vocabulary of basic and general terms in metrology* como la propiedad del resultado de una medida o del valor de un estándar donde éste pueda estar relacionado con referencias especificadas, usualmente estándares nacionales o internacionales, a través de una cadena continua de comparaciones todas con incertidumbres especificadas. Según el Comité de Seguridad Alimentaria de AECOC se entiende trazabilidad como el conjunto de aquellos procedimientos preestablecidos y autosuficientes que permiten conocer el histórico, la ubicación y la trayectoria de un producto o lote de productos a lo largo de la cadena de suministros en un momento dado, a través de unas herramientas determinadas.

A la hora de tener que entender la trazabilidad de un producto que se mueve a través de su cadena de suministro o de su rama logística, el concepto de trazabilidad se divide en dos tipos: **trazabilidad interna**, es obtener la traza que va dejando un producto por todos los procesos internos de una compañía, con sus manipulaciones, su composición, la maquinaria utilizada, su turno, su temperatura, su lote, etc., es decir, todos los indicios que hacen o pueden hacer variar el producto para el consumidor final. La **trazabilidad externa**, es externalizar los datos de la traza interna y añadirle algunos indicios más si fuera necesario, como una rotura del embalaje, un cambio en la cadena de temperatura, etc. Como consecuencia se observa que para obtener la trazabilidad de un producto, hay que ir registrando los indicios que va dejando el producto mientras se mueve por la cadena, ya sea en el sentido normal o en el sentido inverso (como la logística inversa). Existen múltiples formas de registrar los indicios, como sensores de temperatura, humedad, etc.; pero existen pocos métodos de transmitir estos indicios de una forma estandarizada entre los diferentes agentes de la cadena, entre los que destacan la codificación GS1-128 y el código electrónico de producto. Una actividad indispensable es la identificación precisa de un medicamento biológico específico, así como del lote producido. Todos estos pueden causar inmunogenicidad, que varía en gravedad y presentación, y que es difícil de identificar con rapidez.

El proceso de producción complejo de un biológico determina las características del producto final, y este proceso debe ser controlado en cuanto a su uniformidad. Cuando hay cambios en el proceso de manufactura, sea de forma intencional o no, estos cambios pueden desencadenar RA hasta varios meses después del inicio del tratamiento. Por lo tanto, el seguimiento post-aprobación del producto biológico individual resulta esencial.

La trazabilidad completa requiere de forma obligatoria el informe detallado de las RA que se asigne a un medicamento biológico determinado y a un lote dado, sino también que se verifique de que se trata del mismo producto que fue originalmente dispensado al paciente. Para lograr la trazabilidad a nivel de producto para los biológicos, se requieren una identificación y un registro de datos claros. Por ello, es esencial para la identificación el uso de un nombre del fármaco distinguible, uniforme en todo el mundo y único para cada medicamento individual. El número de lote es también un identificador importante para la trazabilidad, y resulta útil en la identificación de las RA relacionada con el lote de un medicamento comercial.

Por lo tanto, se requiere que cada medicamento biológico tenga un nombre distinguible y distintivo para diferenciarlo claramente de otros medicamentos bioterapéuticos. Esto garantizará una clara identificación, prescripción y dispensación segura a los pacientes, y permitirá realizar análisis precisos de los datos de RA. Además, es importante que se capacite a los profesionales de la salud a utilizar el nombre distinguible cuando prescriben y dispensan. En un entorno de múltiples fuentes, los nombres distinguibles aseguran la trazabilidad. Usar la Denominación Común Internacional (DCI) puede ser un gran obstáculo en el sistema de fármaco-vigilancia.

La DCI es el nombre oficial no comercial o genérico de una sustancia farmacológica, medicamento o droga, y fue establecida por la OMS en 1950, siendo publicada la primera lista en 1953. La DCI tiene alrededor de 7000 sustancias, agregándose anualmente 120 a 150 fármacos. Una sustancia farmacéutica puede ser conocida por varios nombres químicos, uno o más códigos de investigación, sinónimos, un nombre oficial, como mínimo, y varios nombres registrados o marcas comerciales en distintos países. La precisión, uniformidad y aceptación internacional de las DCI las convierten en el medio ideal de comunicación entre médicos de distintos países, por lo que resultan esenciales en los documentos oficiales y en las publicaciones médicas. Además facilitan la adscripción de los fármacos al grupo farmacológico al que pertenecen o agente activo que contiene, por lo que es recomendable su uso en la enseñanza de la medicina, farmacología, libros de texto y, en general, en la práctica médica. Las marcas son de uso preferente en el mundo de la industria farmacéutica, pero también para los médicos las marcas ofrecen ventajas de tipo no comercial en algunas situaciones concretas. Las DCI constituyen una propuesta más universal para uniformar la nomenclatura de los fármacos.

Registro de reacciones adversas y detección de señales

Una segunda actividad importante en la FV es la capacidad de correlacionar la exposición a una droga con las RA posibles. Esto se realiza a través de un proceso denominado detección de señales. Evaluar en forma continua la relación riesgo/ beneficio durante el ciclo de vida de un medicamento es importante para las autoridades regulatorias. La autorización posterior de un producto biológico tiene como propósito garantizar la seguridad y eficacia, así como el acceso a los mismos.

Es necesario que exista equilibrio entre la cantidad y el tipo de datos que deben estar disponibles con anterioridad a la autorización, y los datos que pueden generarse con posterioridad a la aprobación. Las autoridades reguladoras nacionales y la industria deben fomentar los enfoques basados en el riesgo, que permitan el acceso temprano y aseguren, a la vez, eficacia y seguridad.

Este enfoque se basa en datos adicionales obtenidos luego de la autorización, sobre incertidumbres definidas y reconocidas al momento de la autorización de comercialización, y para confirmar el perfil de la relación riesgo/beneficio en la práctica clínica. Los sistemas de FV deben ser sensibles a la variedad y poca frecuencia de las RA que puedan anticiparse.

La FV utiliza varias técnicas siendo la notificación espontánea o voluntaria de RA la más usada en todo el mundo. Otros métodos un poco más complejos, son los registros médicos o análisis retrospectivos de bases de datos existentes, que pueden ser inaplicables en algunos países como el nuestro.

Varios productos de origen biológico, en especial aquellos destinados a las enfermedades graves, utilizan registros para hacer un seguimiento más detallado de la población de pacientes. Las desventajas de la notificación espontánea son la sub-notificación, la información incompleta y la sensibilidad a factores externos conocidos o desconocidos. Además, la gran cantidad de notificaciones espontáneas recibidas convierten al análisis caso por caso y a la evaluación médica en un desafío y, por lo tanto, se han desarrollado herramientas específicas que ayudan a identificar patrones en los datos.

Ejemplos de bases de datos de FV son:

1. WHO International Drug Monitoring Program Vigibase <http://www.umd-products.com/DynPage.aspx?id=73590&mn1=1107&mn2=1132>
2. US FDA ADR Reporting System for Pharmaceutical Products (FAERS) <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>
3. EudravigilanceDatabase en la UE <https://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.htm>

Por otro lado, un registro de datos es un sistema organizado que utiliza métodos observacionales para recopilar datos uniformes, sobre resultados especificados en una población definida por una enfermedad, afección o exposición determinada. Idealmente, un registro debe tener un grupo control, y no debe incluir solamente pacientes a los que se les receta un producto específico.

En la práctica los datos notificados espontáneamente pueden ser inexactos o incompletos. Además, la participación en un registro es voluntaria y varía en función de la práctica o de la institución. Los registros no siempre son autónomos, ya que utilizan como fuente de datos estudios epidemiológicos previos, y las directrices de buena práctica en fármaco-epidemiología. Además, las RA notificadas en un registro también se tratarán como notificaciones espontáneas y terminarán en una de las bases de datos descritas anteriormente.

Ya sea que las señales se originen en el seguimiento de datos de notificaciones espontáneas o en datos que procedan otras fuentes, pueden estar basadas en una cantidad de RA recibidas durante un período determinado para un fármaco determinado. Se considera una señal que debe ser investigada y validada una mayor cantidad de notificaciones de las esperadas, para un producto de interés. La tasa de notificaciones esperada puede relacionarse con todas las demás sustancias activas/medicamentos de la base de datos. Cuanto más grande sea la base de datos, más representativa será la tasa de notificaciones esperada. Los sistemas de notificación de FV deben ser fáciles de utilizar a fin de permitir la notificación de cualquiera de las partes, incluidos los pacientes y los profesionales, así como deben facilitar el análisis significativo de las RA reportado sobre medicamentos bioterapéuticos.

Las autoridades de salud, los investigadores médicos y la industria farmacéutica deben ser capaces de analizar tanto a nivel de clase de producto como a nivel de producto individual para cada medicamento bioterapéutico. Si se produce una RA inesperada con un producto determinado, la detección temprana y evaluación y validación rápidas posteriores son importantes.

Plan de gestión de riesgos y/o plan de evaluación de riesgos y estrategia de minimización

Cuando se otorga la aprobación regulatoria, la información disponible sobre la seguridad de un determinado medicamento es aún limitada, en comparación con la información disponible que se obtenga en la práctica clínica en los años futuros. La evidencia recopilada para la aprobación regulatoria puede identificar riesgos de seguridad conocidos o potenciales para los pacientes, basados en resultados de estudios pre-clínicos y/o clínicos. Puede también faltar información importante, lo cual se define como brechas críticas en el conocimiento de preguntas de seguridad específica o poblaciones que utilizan el producto comercializado. Usualmente, la compañía responsable de un medicamento bioterapéutico acuerda un plan de seguridad con la autoridad reguladora autorizante, conocido como plan de gestión de riesgos (PGR), para encarar la necesidad de recopilar y analizar aún más datos de seguridad sobre un medicamento dado, sus riesgos conocidos y potenciales y cualquier información que falte.

La EMA definió al PGR *como un conjunto definido de actividades de FV que tiene como objeto caracterizar el perfil de seguridad del medicamento, planificar actividades proactivamente para caracterizar los riesgos, identificar los riesgos nuevos e incrementar el conocimiento sobre el perfil de seguridad del medicamento, y planificar e implementar la minimización y mitigación de riesgos además de evaluar la efectividad de estos esfuerzos.*

En muchos países, los PGR son un requisito para la autorización previa a la comercialización, y se deben actualizar periódicamente. El PGR y la mitigación de riesgos se aplican a todos los medicamentos, pero en el caso de los biológicos existe mayor énfasis en la vigilancia y seguimiento, debido a que estos medicamentos son sensibles a modificaciones pequeñas en el proceso de producción, mientras que cualquier problema identificado post-aprobación está relacionado, con frecuencia, al sistema inmune como resultado del tratamiento.

Las medidas de mitigación de riesgos pueden incluir materiales educativos y programas que incluyen registros. Además, se requiere esfuerzo considerable no solamente para involucrar a los profesionales, a los pacientes y a sus cuidadores para comprender su papel en la gestión de riesgos, sino también para explicar por qué se necesita la gestión de riesgos y cómo deberían considerarse esos riesgos de seguridad en el contexto de su tratamiento. El éxito de un PGR depende de la capacidad para identificar con rapidez problemas potenciales y con ello, en un sistema efectivo de identificación de medicamentos, prescripción clara y registro de la información. Por esto, se debe lograr la participación activa de profesionales, pacientes, autoridades y productores.

Las regulaciones de la UE y USA requieren que los biosimilares tengan un plan de gestión de riesgos y/o plan de evaluación de riesgos con estrategias de minimización respectivamente. Para la EMA/UE el perfil de seguridad en la etapa de post-autorización debería incluir estudios sobre: seguridad en las indicaciones licenciadas para el anticuerpo monoclonal de referencia que se produjo sobre una extrapolación de eficacia; datos de seguridad a largo plazo, a menos que haya otros de forma justificada; notificaciones de reportes adversos raros; serios eventos adversos descritos y predichos basados en la farmacología, para el anticuerpo monoclonal de referencia.

Para la FDA/US este perfil debe incluir: un seguimiento robusto de seguridad post-marketing; cualquier novedad sobre la seguridad y efectividad asociado al producto de referencias, así como el producto en desarrollo y su uso clínico; mecanismos adecuados para diferenciar las reacciones adversas asociadas con el producto propuesto y aquellas asociadas con el producto de referencia, incluyendo las RA no reportadas previamente asociadas con el producto innovador; los riesgos raros necesitan ser evaluados a través de la vigilancia post-marketing o por estudios complementarios.

El PGR de la UE es un documento comprensivo que incluye 6 partes: Parte I, una descripción del producto; Parte II, especificaciones de seguridad que incluye riesgos identificados y potenciales; Parte III, plan de FV; Parte IV, planes para estudios de eficacia post-autorización; Parte V, medidas de minimización de riesgos, incluyendo evaluación de la efectividad de las medidas de minimización de riesgos; Parte VI, resumen del plan de manejo de riesgos.

Este plan de FV de un biosimilar puede incluir actividades adicionales como: identificación de nuevos riesgos de seguridad; caracterización posterior de riesgos de seguridad conocidos incluyendo inmunogenicidad; investigación de si la preocupación por el riesgo es real o no; como la información perdida será buscada en pacientes adultos mayores, pediátricos y en mujeres embarazadas.

Otras actividades de rutina durante la FV son: notificación espontánea o voluntaria de RA; reportes de seguridad periódicos cada 6 meses por los primeros 2 años, cada año para los siguientes 2 años, luego cada 3 años, de forma inmediata a petición de las autoridades, y cada 5 años cuando se renueve el permiso; por último los medicamentos con un triángulo negro son sujetos a vigilancia adicional por 5 años.

Evaluación de la inmunogenicidad para productos proteicos terapéuticos

Tanto la EMA/UE como la FDA/US tienen guías para evaluar la inmunogenicidad. Estas agencias tienen particular interés en los biosimilares. Aunque el primer biológico aprobado por la EMA fue en el 2006, el primer anticuerpo monoclonal biosimilar fue aprobado en el 2013. La respuesta inmune puede ser desencadenada por factores relacionados al proceso del producto y a l producto, como son la inestabilidad del producto, y el proceso de manufactura. La inmunogenicidad en humanos no puede ser predicha de datos de animales, por lo tanto, se requieren datos procedentes de humanos. Si la incidencia es rara entonces se requieren estudios de seguridad post-marketing. La inmunogenicidad puede ser vista en la fase pre-aprobación del fármaco, y puede ser controlada. Por ejemplo, la excesiva inmunogenicidad de la somatotropina biosimilar, fue eliminada por la introducción de un paso de purificación adicional. Los ensayos clínicos encontraron una respuesta inmune en contra de las proteínas de E.Coli presentes en el 100% de los pacientes que recibieron la somatotropina biosimilar, en comparación con el 0% de los que recibieron la somatotropina de referencia. Las proteínas de E.coli tuvieron un efecto adyuvante que llevo a desarrollar anticuerpos anti hormona del crecimiento en 60% de los pacientes con somatotropina biosimilar, en comparación con el 2% de los que recibieron el producto de referencia.

Los anticuerpos anti drogas (ADAs) pueden llevar a tres fenómenos: primero, a la neutralización del biológico llevando a la pérdida de la eficacia, por ejemplo, EPO y aplasia celular pura; segundo, a la pérdida de eficacia de los biosimilares que puede cruzarse con el producto de referencia y otros productos relacionados; tercero, a comportamiento farmacocinético aberrante de los biológicos, llevando a un aclaramiento rápido o lento de los mismos, como es el caso de la insulina y hormona del crecimiento. También se pueden observar reacciones de hipersensibilidad, reacciones en el sitio de la infusión o inyección. Para los anticuerpos monoclonales biosimilares todavía se debe recuperar más evidencia científica a este respecto, en la fase post-aprobación.

La estrategia de ensayos diferenciada para la evaluación de inmunogenicidad comprende tres etapas: el ensayo de tamizaje, el ensayo confirmatorio y la capacidad neutralizante. El ensayo de tamizaje debe ser individualizado para reducir los artefactos, y alcanzar un nivel aceptable de señales, sensibilidad y especificidad.

El ensayo confirmatorio sirve para justificar la estrategia escogida, tomando en cuenta las limitaciones de los respectivos métodos. Y por último, los anticuerpos que neutralizan la actividad biológica del producto biológico pueden disminuir la eficacia clínica del producto.

La inmunogenicidad puede variar ampliamente entre pacientes y medicamentos, a menudo presenta reacciones que son impredecibles en pacientes a los que se les administran proteínas terapéuticas. De esta manera, debe mantenerse un alto nivel de sospecha para los eventos clínicos que pueden originarse en tales respuestas, incluso si la evaluación de riesgo inicial sugiere un bajo nivel de inmunogenicidad. Entre las más importantes reacciones inmunes están: 1. Anafilaxis; 2. Síndrome de liberación de citoquinas; 3. Reacciones a la infusión; 4. Reacciones no agudas (hipersensibilidad retardada y respuesta inmune secundaria a formación de complejos inmunes); 5. Reactividad cruzada a proteínas endógenas.

1. **Anafilaxis:** es una reacción alérgica severa y aguda identificada por ciertas características clínicas. La definición actualmente aceptada se basa en criterios de diagnóstico clínico y no especifica un mecanismo inmunológico particular. Existe la participación de anticuerpos IgE específicos. Sin embargo, una definición tan mecánica puede ser problemática en el contexto del desarrollo de proteínas terapéuticas y en otros escenarios clínicos en los que no siempre es posible identificar un mecanismo inmunológico específico, como base del evento adverso. Para capturar todos los potenciales eventos adversos de interés, se recomienda identificar todos los casos que cumplan con los criterios clínicos de anafilaxis, independientemente de la fisiopatología presumida. Información adicional como la evaluación de la histamina y de la triptasa séricas, así como de las fracciones del complemento luego de una reacción o de la detección de anticuerpos IgE asociados a un producto específico, pueden ayudar a dilucidar la fisiopatología de la respuesta anafiláctica y, por lo tanto, guiar las estrategias de control y mitigación. Más aún, la sola presencia de anticuerpos anti-fármaco (ADA) no es necesariamente predictiva de reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad. Para determinar la relevancia clínica de estos anticuerpos es típicamente requerida una correlación con respuestas clínicas. La determinación del mecanismo subyacente, sin embargo, sigue siendo de interés porque la anafilaxis con confirmación de la participación IgE, tiene ciertas implicaciones pronósticas para exposiciones repetidas y también para potenciales opciones terapéuticas de mitigación.
2. **Síndrome de liberación de citoquinas:** es un complejo sintomático causado por la rápida liberación de citoquinas pro-inflamatorias por células inmunes. Aunque no está directamente relacionado con la inmunogenicidad, la manifestación clínica de dicho síndrome se puede sobreponer a anafilaxis y otras reacciones adversas inmunológicamente relacionadas. Distinguir este complejo sintomático de otros tipos de reacciones adversas es potencialmente útil para propósitos de mitigación del riesgo. En algunos casos el mecanismo parece estar relacionado a la reactividad cruzada de células que activan receptores expresados en la superficie, los cuales son el objetivo de la proteína terapéutica (por ejemplo CD28 expresado en células T). En la fase temprana del desarrollo clínico debe realizarse una evaluación basada en el riesgo, enfocada en el mecanismo de acción de la proteína terapéutica, así como en resultados de evaluaciones en animales³ e *in vitro*, para determinar la necesidad de analizar niveles de citoquinas antes y después de la dosis. En caso de un evento adverso clínico, tal evaluación contribuye a la evidencia para apoyar el diagnóstico clínico del síndrome de liberación de citoquinas y contribuir a distinguirlo de otras reacciones medicamentosas agudas.

- 3. Reacciones a la infusión:** las proteínas terapéuticas pueden provocar un amplio rango de efectos agudos, desde leves reacciones sintomáticas, hasta reacciones repentinas y fatales que en el pasado han sido frecuentemente agrupadas como reacciones de infusión o de administración. Aunque el término implica cierta relación temporal no está bien definido y pueden abarcar un amplio rango de eventos clínicos, incluida la anafilaxis y otros eventos que pueden no estar directamente relacionados con respuestas de anticuerpos, como el síndrome de liberación de citoquinas. En ausencia de una definición consensuada del término reacción de infusión, la categorización de ciertos eventos adversos como éste sin más detalles, es problemática y no se recomienda.
- 4. Reacciones no agudas:** la hipersensibilidad retardada, y las respuestas inmunes secundarias a formación de complejos inmunes tienen típicamente una manifestación subaguda. Como resultado, la asociación entre la administración de la proteína terapéutica y reacciones no agudas, puede ser más difícil de establecer y la evaluación del mecanismo subyacente probablemente requiera el análisis de complejos inmunes circulantes y activación del complemento. Los signos clínicos pueden incluir fiebre, brotes, artralgia, mialgia, hematuria, proteinuria, serositis, complicaciones del sistema nervioso central, anemia hemolítica, frente a una continua respuesta de anticuerpos a la proteína terapéutica. Cuando se sospecha de una reacción como esta, la evaluación de laboratorio de complejos inmunes circulantes puede ayudar a confirmar el diagnóstico. La necesidad y el nivel de detalle de las evaluaciones de laboratorio, dependerá de cada situación individual.
- 5. Reactividad cruzada a proteínas endógenas:** un ADA puede tener consecuencias severas si inhibe y reacciona de forma cruzada con contrapartes endógenas no redundantes de la proteína terapéutica o proteínas relacionadas. Si la proteína endógena es redundante en cuanto a la función biológica, la inhibición de las proteínas terapéuticas y endógenas puede no producir un síndrome clínico obvio hasta que el sistema se estrese, porque no todas las funciones biológicas de una proteína endógena pueden ser conocidas o completamente caracterizadas. Incluso, las consecuencias a largo plazo del uso de tales anticuerpos pueden no ser conocidos. Una consecuencia adicional de la reactividad cruzada a proteínas endógenas resulta en respuestas de anticuerpos a una proteína terapéutica cuya contraparte endógena está en una superficie celular o de una citoquina endógena expresada en una membrana. Tales anticuerpos pueden unirse de manera cruzada a los respectivos receptores de la superficie celular o a proteínas, causando liberación de citoquinas u otras manifestaciones de activación celular. Para las proteínas terapéuticas con contraparte endógena que son críticas para el desarrollo normal de los fetos o los neonatos, la neutralización de tales proteínas endógenas, derivada e anticuerpos generados contra proteínas terapéuticas que reaccionan de forma cruzada con una contraparte endógena, tiene el potencial de impactar negativamente el desarrollo del feto o del neonato, cuando estas respuestas inmunes son generadas o estimuladas durante el embarazo o la lactancia.

Factores específicos de los pacientes y de los productos que causan inmunogenicidad

Los factores que se describen a continuación relacionados con los pacientes pueden incrementar o disminuir el potencial riesgo asociado con una respuesta inmune. Estos son: 1. Estado inmunológico y competencia del paciente; 2. Sensibilización anterior y/o historia de alergias; 3. Vía de administración, dosis y frecuencias de administración; 4. Condición genética; 5. Estado de inmuno-tolerancia a la proteína endógena.

Existen factores específicos de los productos que pueden aumentar o disminuir el potencial de una respuesta inmune y los riesgos asociados con la misma, en especial cuando se hacen cambios en la estructura específica de los productos. Estos son: 1. Origen del producto, humano o foráneo; 2. Estructura molecular primaria y modificaciones postraslacionales; 3. Estructura cuaternaria, agregados del producto y medición de los agregados; 4. Glicosilación y/o pegilación; 5. Impurezas con actividad coadyuvante; 6. Propiedades inmuno-moduladoras de las proteínas terapéuticas; 7. Formulación; 8. Consideraciones sobre el sistema de envase/cierre; 9. Custodia del producto.

Conclusión: Capítulo 4

Los biosimilares tienen datos limitados al momento de su aprobación, las reacciones adversas (RA) indeterminadas o raras a largo plazo pueden no haber sido identificados. Una farmacovigilancia rigurosa es crítica en el seguimiento de biosimilares. Los cambios clínicamente significativos en la inmunogenicidad incluyendo las RA indeterminadas o raras a largo plazo pueden empezar a verse en la fase de pos-comercialización. La inmunogenicidad impacta en la seguridad del paciente. La trazabilidad es crítica y permite asegurar la detección de señales pos-autorización, por ello, hay que asegurar la trazabilidad reportando el nombre de marca y el número de lote. La sustitución automática hace efectivo el reto de la FV, la seguridad del paciente es vital cuando hay intercambiabilidad y sustitución automática. Aunque los datos de la indicación podría ser extrapolada al perfil de seguridad, todavía se requiere confirmación en el escenario post-marketing. La extrapolación de eficacia no implica un perfil de seguridad similar.

Referencias:

1. Li E, Subramanian J, Anderson S, et al. Development of biosimilars in an era of oncologic drug shortages. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Jun 24; 9: 3247-55.
2. Bennett CL, Chen B, Hermanson T, Wyatt MD, et al. Regulatory and clinical considerations for biosimilar oncology drugs. *Lancet Oncol.* 2014 Dec; 15(13): e594-605.
3. Rak Tkaczuk KH, Jacobs IA. Biosimilars in oncology: from development to clinical practice. *Semin Oncol.* 2014 Apr; 41Suppl 3: S3-S12.
4. Agarwal AB, McBride A. Understanding the biosimilar approval and extrapolation process-A case study of an epoetin biosimilar. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Aug; 104: 98-107
5. Lai Z, La Noce A. Key design considerations on comparative clinical efficacy studies for biosimilars: adalimumab as an example. *RMD Open.* 2016 Feb 5; 2(1): e000154.
6. Gunn GR 3rd, Sealey DC, Jamali F, Meibohm B, Ghosh S, Shankar G. From the bench to clinical practice: understanding the challenges and uncertainties in immunogenicity testing for biopharmaceuticals. *Clin Exp Immunol.* 2016 May; 184(2): 137-46.
7. Eleryan MG, Akhiyat S, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Biosimilars: potential implications for clinicians. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016 Jun 17; 9: 135-42
8. Declerck P, Mellstedt H, Danese S. Biosimilars - terms of use. *Curr Med Res Opin.* 2015 Dec; 31(12): 2325-30.

9. Kurki P, Ekman N. Biosimilar regulation in the EU. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015; 8(5): 649-59.
10. De Mora F. Biosimilar: what it is not. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Nov; 80(5): 949-56
11. Alten R, Cronstein BN. Clinical trial development for biosimilars. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Jun; 44(6 Suppl): S2-8.
12. Thill M. New frontiers in oncology: biosimilar monoclonal antibodies for the treatment of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015 Mar; 15(3): 331-8.
13. Ben-Horin S, Castele NV, Schreiber S, Lakatos P. Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: Facts and Fears of Extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 May 20. pii: S1542-3565(16)30212-9
14. Amouzadeh HR, Engwall MJ, Vargas HM. Safety Pharmacology Evaluation of Biopharmaceuticals. *Handb Exp Pharmacol*. 2015; 229: 385-404.
15. Scott BJ, Klein AV, Wang J. Biosimilar monoclonal antibodies: A Canadian regulatory perspective on the assessment of clinically relevant differences and indication extrapolation. *J Clin Pharmacol*. 2015 Mar; 55 Suppl 3: S123-32
16. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015 Mar; 9(3): 211-22.
17. Lievense L, Aerts J, Hegmans J. Immune Therapy. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 893: 59-90.
18. Ben-Horin S, Castele NV, Schreiber S, Lakatos P. Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: Facts and Fears of Extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 May 20. pii: S1542-3565(16)30212-9.
19. Jiskoot W, Kijanka G, Randolph TW, et al. Mouse Models for Assessing Protein Immunogenicity: Lessons and Challenges. *J Pharm Sci*. 2016 May; 105(5): 1567-75.
20. Chan CK, Holroyd CR, Mason A, Zarroug J, Edwards CJ. Are there dangers in biologic dose reduction strategies? *Autoimmun Rev*. 2016 Jul; 15(7): 742-6
21. Shah DK. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for the next generation protein therapeutics. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2015 Oct; 42(5): 553-71
22. Ben-Horin S, Castele NV, Schreiber S, Lakatos P. Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: Facts and Fears of Extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 May 20. pii: S1542-3565(16)30212-9
23. Ben-Horin S, Heap GA, Ahmad T, Kim H, Kwon T, Chowers Y. The immunogenicity of biosimilar infliximab: can we extrapolate the data across indications?
24. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 9 Suppl 1: 27-34.
25. Reinisch W, Louis E, Danese S. The scientific and regulatory rationale for indication extrapolation: a case study based on the infliximab biosimilar CT-P13. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 9 Suppl 1: 17-26.
26. Schellekens H, Lietzan E, Faccin F, Venema J. Biosimilar monoclonal antibodies: the scientific basis for extrapolation. *Expert Opin Biol Ther*. 2015; 15(11): 1633-46.
27. Dörner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Dec; 11(12): 713-24.
28. Gomollón F. Biosimilars: are they bioequivalent? *Dig Dis*. 2014; 32 Suppl 1: 82-7.

Sobre el autor

Fabricio González-Andrade

Filiación: es Profesor Titular a tiempo completo de la Facultad de Ciencias Médicas (FCM) de la UCE, y profesor de investigación de postgrados en especialidades médicas.

Formación: es especialista en Medicina Interna y especialista en Genética Médica. Tiene un PhD en Medicina y Genética obtenido en la Universidad de Zaragoza, España.

Actividades: es Director de la Revista Científica de la FCM y coordina la Unidad de Medicina Traslacional de la misma facultad, sus áreas de interés abarcan también otros campos como la Medicina Científica (MBE), los Ensayos Clínicos, y la Salud Pública.



Publicaciones más relevantes:

1. Sex-specific genetic admixture of Mestizos. Amerindian Kichwas and Blacks Afroamericans from Ecuador (South America). *Human Biol*, 2007, 79(1): 51–77.
2. Two fathers for the same child: A deficient paternity case of false inclusion with autosomic STRs. *Forensic SciInt Genetics*, 2008, 3(2):138-40.
3. Genetic profile of the Ecuadorian Mestizo population by using Power-Plex 16 system kit. *ForensicSciInt*, 2003, 35(1):64-6.
4. Ensayos Médicos en Genética: la genética molecular en la Medicina Ecuatoriana (2006) Published by Noción (ed) and FUNDACYT, Quito. ISBN: 9978-44-646-X.

Contacto: fabriciogonzaleza@gmail.com