



EL PAPEL DE LA INVESTIGACIÓN EN EL SECTOR DE LOS BIOSIMILARES

La búsqueda constante de avances en medicina nos ha dirigido al desarrollo de tratamientos cada vez más sofisticados y eficaces, donde los medicamentos biológicos se han erigido como pioneros en la atención médica, ofreciendo soluciones innovadoras para una dar respuesta, anticiparnos a las necesidades de los pacientes, o incluso prevenir una amplia variedad de enfermedades.



MARCELO ALEJANDRO GUIGINI,
Medical Affairs Manager Biopharma en Fresenius Kabi.

El gran potencial de estos medicamentos, sin embargo, conlleva desafíos significativos, y es en este contexto que la investigación en el sector de los biosimilares desempeña un papel esencial.

La creación de los medicamentos biológicos marca un hito en la convergencia de la biología, la ingeniería y la medicina. Estos fármacos se originan a partir de la ingeniería de estructuras moleculares intrincadas, que a menudo son proteínas complejas o ácidos nucleicos. La producción de estos medicamentos implica un proceso altamente especializado que se aleja de los métodos convencionales de síntesis química utilizados para fabricar medicamentos más simples, que utilizan sustancias químicas pequeñas.

La clave de la fabricación de medicamentos biológicos radica en el uso de tecnologías avanzadas, en particular la biotecnología y el ADN recombinante. En términos simples, la biotecnología involucra la manipulación de organismos vivos o de sus componentes para obtener productos beneficiosos. En el caso de los medicamentos biológicos, esta tecnología se aplica para aprovechar sistemas celulares vivos como fábricas moleculares. Utilizando técnicas de ADN recombinante es posible introducir genes específicos en células hospedadoras, permitiendo que estas modifiquen su maquinaria biológica para producir la proteína deseada o el ácido nucleico

Este proceso se lleva a cabo en cultivos celulares altamente controlados y monitorizados, donde las células modificadas genéticamente actúan como biofábricas para producir las moléculas biológicas específicas que constituyen el medicamento. A través de técnicas de purificación y procesos bioquímicos, se obtiene el producto final con la pureza y la calidad requeridas para su uso terapéutico.

No obstante, esta sofisticada técnica también conlleva desafíos únicos. La necesidad de trabajar con células vivas y modificar su maquinaria genética implica una mayor complejidad en el proceso de fabricación, así como la necesidad de rigurosos controles de calidad y seguridad, y un muy elevado precio.

Es en este escenario donde los biosimilares surgen como una alternativa mucho más económica e igualmente eficaz que ha ganado relevancia en las últimas décadas. Los biosimilares son medicamentos biológicos que comparten una semejanza significativa con otro ya existente en el mercado, conocido como el medicamento de referencia. Dado que los medicamentos biosimilares son un tipo de medicamento biológico, se aplican todas las características pertinentes de los medicamentos biológicos.

La investigación en el ámbito de los biosimilares abarca desde la caracterización molecular hasta la

demostración de equivalencia clínica. La necesidad de establecer una similitud significativa en términos de estructura, función y eficacia entre un biosimilar y su medicamento de referencia subraya la complejidad de esta empresa. Además, la investigación juega un papel clave en la identificación y comprensión de cualquier variabilidad que pueda surgir, asegurando así la seguridad y eficacia del medicamento.

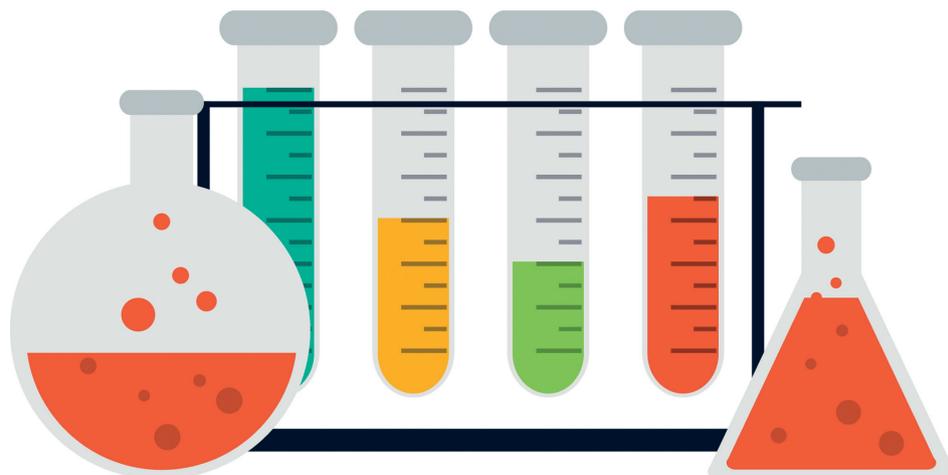
Uno de los aspectos fundamentales en el desarrollo de biosimilares es la demostración de la similitud biológica. Esto implica una comparación detallada de la estructura molecular y las propiedades funcionales entre el biosimilar y el medicamento de referencia. Así, en el caso del principio activo sea una proteína, tanto el biosimilar como el medicamento de referencia deben contener la misma proteína –es decir, la secuencia de aminoácidos– y la misma estructura 3D o plegado de las proteínas.

La secuencia de aminoácidos y la estructura 3D son factores críticos que determinan la actividad biológica de un medicamento. La investigación debe, por lo tanto, proporcionar evidencia sólida que respalde la equivalencia en estos aspectos cruciales. Este proceso no solo implica una comprensión profunda de la biología molecular, sino también el uso de tecnologías avanzadas, como espectroscopia de masas y resonancia magnética nuclear, para caracterizar con precisión las moléculas en cuestión.

Similares, pero también diferentes

Si bien se exige una similitud significativa, la investigación también aborda la variabilidad permitida entre el biosimilar y el medicamento de referencia. Este aspecto es esencial, ya que ciertas diferencias pueden surgir debido a variaciones en la formulación, presentación y sistema de administración. La investigación para el desarrollo del biosimilar debe determinar, en estos casos, cuáles de estas variaciones son aceptables sin comprometer la seguridad ni la eficacia del medicamento.

Los excipientes utilizados en la formulación, el formato de presentación (como polvo para suspensión oral o solución inyectable) y el tipo de sistema de administración (por ejemplo, el diseño del dispositivo de inyección) son áreas en las que se pueden permitir diferencias. La investigación aquí se centra en establecer umbrales de



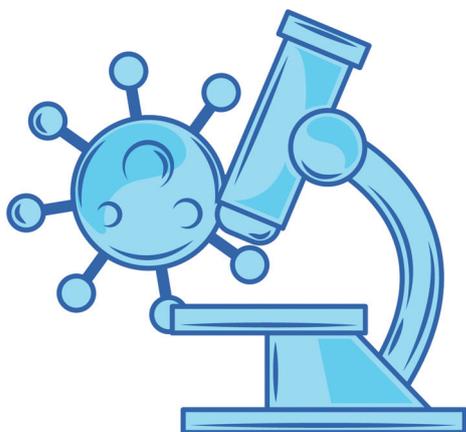
variabilidad que garanticen la consistencia y eficacia del tratamiento, sin afectar negativamente a la experiencia del paciente ni a la seguridad del medicamento.

Biosimilar no es lo mismo que genérico

La distinción entre biosimilares y genéricos es un aspecto crucial que ya se ha puesto de manifiesto, arrojando luz sobre las complejidades inherentes a estos términos que a menudo se utilizan de manera intercambiable, especialmente en el contexto de medicamentos convencionales. Aunque ambos conceptos comparten el objetivo de proporcionar opciones más asequibles, seguras y eficaces para los pacientes, la realidad es que los biosimilares no pueden considerarse genéricos cuando se trata de medicamentos biológicos.

La clave para comprender esta diferencia radica en la naturaleza misma de los medicamentos biológicos. La variabilidad inherente en las estructuras moleculares complejas que constituyen estos fármacos hace que sea imposible replicar exactamente la micro heterogeneidad molecular presente en el medicamento de referencia. A diferencia de los medicamentos convencionales, donde los genéricos buscan imitar exactamente la composición química de los medicamentos originales, los biosimilares, al ser productos biológicos, enfrentan desafíos únicos en términos de complejidad estructural y heterogeneidad.

La investigación desempeña un papel esencial al abordar esta distinción, ya que busca no solo clarificar la terminología sino también establecer enfoques específicos y rigurosos para evaluar la seguridad y eficacia de los biosimilares. En este campo nos centramos en comprender la complejidad estructural de los medicamentos biológicos y cómo esta complejidad afecta a la replicación precisa en los biosimilares.



Además, la investigación de estos medicamentos destaca la necesidad de establecer estándares y directrices claras para la evaluación de biosimilares, reconociendo y abordando las diferencias inherentes a los medicamentos biológicos. Este enfoque específico garantiza que la aprobación de biosimilares se base en criterios científicos sólidos y en la demostración de similitud significativa con el medicamento de referencia, sin comprometer la seguridad y la eficacia.

El balance riesgo-beneficio en los biosimilares

La evaluación de la relación riesgo-beneficio es una piedra angular en la aprobación de cualquier medicamento, y los biosimilares no son una excepción. Sin embargo, la evaluación de los biosimilares presenta desafíos únicos que requieren un enfoque adaptado. La investigación en esta área se enfoca en la acumulación de datos sólidos a través de ensayos clínicos, estudios de calidad farmacéutica y análisis preclínicos.

En el caso específico de los biosimilares, la relación riesgo-beneficio positiva se basa en demostrar la verosimilitud, es decir, la similitud sustancial con el medicamento de referencia. Esta demostración no solo requiere datos clínicos sólidos, sino también un respaldo científico que establezca que cualquier diferencia observada no tiene impacto significativo en la eficacia y seguridad del biosimilar.

Retos de futuro para los biosimilares

A medida que la investigación en el campo de los biosimilares avanza, se abren nuevas perspectivas y, al mismo tiempo, se presentan desafíos continuos. La identificación de biomarcadores y la comprensión más profunda

de los mecanismos de acción son áreas de investigación en crecimiento. Estos avances no solo mejorarán la comprensión de los biosimilares existentes, sino que también allanarán el camino para la próxima generación de tratamientos biológicos.

Además, la educación continua de profesionales de la salud y pacientes sobre la naturaleza única de los biosimilares es fundamental. La investigación en comunicación y educación contribuirá a superar posibles barreras y a garantizar una adopción informada y segura de estos tratamientos.

La investigación desempeña un papel multifacético en el sector de los biosimilares, desde la comprensión de la complejidad molecular hasta la demostración de equivalencia clínica. A medida que avanzamos en la era de la medicina biológica, esta continúa siendo el pilar que sustenta la evolución y mejora de los tratamientos. La complejidad y especificidad de los biosimilares subrayan la necesidad de un trabajo continuo y riguroso que permita comprender y abordar los desafíos únicos que plantea esta clase de medicamentos.

La investigación en los biosimilares no solo es una exploración científica; es una inversión en la salud y el bienestar de la sociedad en su conjunto. Al desentrañar los misterios de la biología molecular y enfrentarse a la complejidad de los medicamentos biológicos, los investigadores allanan el camino para tratamientos más seguros, efectivos y accesibles. A través de la investigación, no solo mejoramos la ciencia detrás de los biosimilares, sino que también elevamos la calidad de la atención médica y brindamos esperanza a aquellos que dependen de estos tratamientos innovadores.

Referencias

- John Conner, Don Wuchterl, Maria Lopez, Bill Minshall, Rabi Prusti, Dave Boclair, Jay Peterson, Chris Allen, Chapter 31 - The Biomanufacturing of Biotechnology Products, Editor(s): Craig Shimasaki, Biotechnology Entrepreneurship (Second Edition), Academic Press, 2020, Pages 447-480, ISBN 9780128155851
- Paul Declerck and Mourad Farouk Rezk, Rheumatology, The road from development to approval: evaluating the body of evidence to confirm biosimilarity, 2017;56:iv4-iv13 doi:10.1093/rheumatology/kex279
- Ahmad AL-Sabbagh MD, Ewa Olech MD, Joseph E. McClellan PhD, MBA, Carol F. Kirchoff PhD, Development of Biosimilars, Seminars in Arthritis and Rheumatism, <http://dx.doi.org/10.1016/j>.
- G. Dranitsaris & K. Dorward & E. Hatzimichael & E. Amir, Clinical trial design in biosimilar drug development, Semarthrit.2016.01.002, Invest New Drugs (2013) 31:479-487, DOI 10.1007/s10637-012-9899-2