

El Farmacéutico y el uso racional de los productos biológicos terapéuticos*

The Pharmacist and rational use of biological therapeutic products

MAGALY PEDRIQUE DE AULACIO**

Resumen

Este artículo describe conceptos básicos importantes sobre los productos biológicos terapéuticos, sus diferencias con los medicamentos convencionales obtenidos por síntesis química y las tendencias regulatorias aplicadas a este tipo de producto. También destaca la contribución del farmacéutico, en su calidad de profesional experto en medicamentos, para el uso racional de los productos biológicos terapéuticos.

Palabras clave: Productos biológicos terapéuticos, tendencias regulatorias, uso racional, farmacéutico.

Abstract

This article describes important basic concepts about therapeutic biological products, the difference with conventional drugs obtained by chemical synthesis and the regulatory trends applied to these products. It also highlights the pharmacist's contribution, as a medication expert, on the rational use of therapeutic biological products.

Key words: Therapeutic biological products, regulatory trends, rational use, pharmacist.

Introducción

Los productos biológicos terapéuticos constituyen la categoría de productos farmacéuticos que marca el mayor crecimiento anual en el mercado farmacéutico mundial. El arsenal terapéutico de los productos biológicos incluye una gran variedad de fármacos, entre los cuales podemos citar: eritropoyetinas, interferones, factores estimulantes del crecimiento de colonias de granulocitos, anticuerpos monoclonales, insulina recombinante humana, somatotropina, heparinas de bajo peso molecular, etc.

Los productos biotecnológicos, como también se les denomina, constituyen la esperanza de encontrar nuevas curas y tratamientos para enfermedades graves. Sin embargo, la complejidad de los procesos de fabricación y control exigen estrictas normas para su producción y comercialización. En efecto, para obtener la aprobación de comercialización de un producto bioterapéutico, la autoridad regulatoria del país donde será comercializado exige una serie de recaudos, tales

como: evidencias clínicas convincentes que demuestren la seguridad y la eficacia del producto, información que demuestre la consistencia lote a lote, la estabilidad del producto, etc.

A medida que se van venciendo las patentes de los productos biotecnológicos, comienzan a surgir productos con efectos similares. A éstos se les denomina biosimilares o productos biotecnológicos similares, y en muchas ocasiones los fabricantes de dichos productos pretenden que las autoridades apliquen una vía de aprobación abreviada, como suele suceder con los productos farmacéuticos de síntesis química. Sin embargo, el deber ser es que los fabricantes de biosimilares proporcionen datos preclínicos y clínicos pertinentes para la autorización de comercialización, además de un conjunto completo de datos de calidad y datos comparativos. Este es el caso en Europa, donde las autoridades son bastante exigentes con los fabricantes de productos biosimilares.

Hay múltiples razones por las cuales el nivel de exigencia asociado a los productos biosimilares debe

* Artículo publicado bajo el auspicio de Sanofi de Venezuela, S.A.

** Facultad de Farmacia - Universidad Central de Venezuela. Apartado 40109. Caracas, Venezuela.

mantenerse elevado. Entre éstas podemos resaltar el hecho de que los productos biotecnológicos son estructuras complejas, con un alto peso molecular, involucrando a menudo no sólo una secuencia precisa de aminoácidos (estructura primaria), sino también un plegamiento tridimensional (estructura secundaria y terciaria) y una disposición específica de las subunidades (estructura cuaternaria). Adicionalmente, muchos productos biológicos sufren modificaciones posteriores a la traducción, tales como la glicosilación, para producir la forma biológicamente activa (Kuhlmann y Covic, 2006). Otro aspecto a considerar es el hecho de que su producción involucra la manipulación de células vivas. Esto hace que los procesos de producción comprendan muchos pasos críticos y su caracterización completa resulte difícil. Finalmente, a pesar de que tanto los productos originales como los biosimilares pueden presentar impurezas, éstas no son necesariamente las mismas (Prugnaud, 2007).

EL PRODUCTO ES EL PROCESO

La fabricación de productos bioterapéuticos es un proceso de múltiples pasos y cada paso está asociado a una variabilidad inherente. Además, los procesos utilizados en la fabricación de productos bioterapéuticos son muchísimo más complejos que los que se usan en la elaboración de productos genéricos tradicionales (Kuhlmann y Marre, 2010). Pequeñas diferencias en el proceso de fabricación pueden dar lugar a productos diferentes. Por eso, las características de los productos biotecnológicos están en gran parte determinadas por su proceso de fabricación. Diferencias menores en la clonación, fermentación o purificación pueden conducir a variaciones de las estructuras terciarias y cuaternarias, así como de los patrones de modificación post-traduccionales de las proteínas (WHO; 2009).

Por otra parte, los productos biológicos terapéuticos procedentes de diferentes fabricantes pueden ser similares en apariencia, sin tener los mismos perfiles de calidad, seguridad clínica y eficacia. Esto se debe a que los sistemas de expresión pueden ser diferentes entre los biosimilares y los productos biológicos originales, de modo que los pasos de cultivo y de producción de proteínas serán diferentes.

La tecnología actual no permite una caracterización completa de las diferencias moleculares, por lo cual la variabilidad en pureza y estabilidad es inevitable. Estas variaciones pueden modificar de manera importante la actividad, la estabilidad, la especificidad y la inmunogenicidad, haciendo diferir significativamente el producto biosimilar del producto original.

Por estas razones las vías abreviadas de aprobación para el registro de moléculas químicas sencillas

no deben ser aplicadas a los productos biotecnológicos. Si bien las pruebas que se le aplican a los medicamentos genéricos de síntesis química son necesarias, éstas son insuficientes para evaluar la eficacia de los productos biosimilares. Es necesario realizar ensayos clínicos para comparar la seguridad de los biosimilares con los productos bioterapéuticos originales (Prugnaud, 2007).

En la literatura científica existen múltiples casos que nos ayudan a comprender la importancia del proceso de fabricación sobre los perfiles de seguridad y eficacia de los productos. A título de ejemplo, dos casos fueron seleccionados.

Caso de las insulinas Marvel

Un ejemplo de cómo el desarrollo y registro de los biosimilares es más complejo que el de los genéricos de moléculas pequeñas se puede encontrar en el caso de Marvel Life Sciences Ltd. Este caso ilustra, tanto los efectos de las variaciones en los procesos de fabricación, como las exigencias de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) para la aprobación de un producto biosimilar. Marvel presentó una solicitud a la EMA en Marzo de 2007 para la aprobación de tres formulaciones diferentes de insulina recombinante: insulina humana rápida Marvel (insulina soluble), insulina humana de larga duración Marvel (insulina isofánica) y la mezcla de insulina humana 30/70 Marvel (30% soluble/ 70% de insulina isofánica) (Kuhlmann y Marre, 2010).

La EMA encontró que el expediente Marvel estaba incompleto en muchos aspectos relacionados con la calidad, incluyendo detalles en los procesos de fabricación y purificación, controles en proceso, ensayos de impurezas y la elección de un producto de referencia. Los datos clínicos presentados por Marvel tampoco incluyeron los estudios farmacocinéticos recomendados, y por otro lado, los resultados de los estudios farmacodinámicos de clamp euglicémico sugirieron que los productos diferían, de una manera clínicamente significativa, del producto de referencia. Por ejemplo, el producto "rápido" mostró una absorción más rápida, un efecto más potente sobre la glucosa en plasma y un tiempo de eliminación más rápido que el producto de referencia (European Medicines Agency, 2007, 2008a, 2008 b).

Un ensayo clínico fue realizado para probar la seguridad y eficacia de las tres insulinas. Era un ensayo comparativo, doble ciego de 12 meses de duración, que comparó las tres formulaciones de insulina Marvel contra sus respectivos productos de referencia, seguido por una extensión abierta del estudio durante 6 meses. Este estudio incluyó 526 pacientes con

diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2. Los resultados mostraron una tasa de discontinuación en los grupos de insulinas Marvel significativamente mayor que en los grupos de insulinas de referencia. Además, la eficacia a largo plazo (medida por el efecto sobre la hemoglobina A1C) mostró tendencias consistentes en favor de los productos de referencia.

Entre las objeciones de la EMA a la solicitud destacan, la evaluación incompleta de la inmunogenicidad y el incumplimiento a las exigencias de la EMA en el plan de manejo de riesgos. En enero de 2008, la EMA anunció que Marvel Life Sciences había retirado sus solicitudes de las tres formulaciones de insulina (Kuhlmann y Marre, 2010).

Caso de la eritropoyetina Eprex

Este caso ilustra cómo un cambio en la formulación de un producto biotecnológico tuvo consecuencias graves en pacientes tratados con el producto reformulado. Se trata del producto biológico original Eprex®/Erypo®. Kuhlmann y Marre (2010), hacen una completa descripción de este caso, que representa un ejemplo de la complejidad del proceso de fabricación de un producto biológico original.

En los años 2000 a 2002, hubo un aumento del número de casos reportados fuera de los EE.UU. de aplasia pura de glóbulos rojos, (PRCA, por sus siglas en inglés) con anticuerpos contra la eritropoyetina positivos, entre los pacientes que recibieron eritropoyetina humana recombinante. Estos casos de PRCA coincidieron con la sustitución de albúmina sérica humana (HSA, por sus siglas en inglés) por polisorbato 80 en jeringas prellenadas de Eprex®/Erypo® y distribuidas fuera de los EE.UU. (Krämer y Vulto, 2008).

El mecanismo preciso del efecto provocado por el cambio en el proceso de fabricación todavía está en debate. Se ha sugerido que el polisorbato 80, un surfactante que tiende a formar micelas, puede haber promovido la formación de micelas conteniendo eritropoyetina, y que éstas pueden parecerse a patógenos extraños, lo cual podría haber desencadenado una ruptura de la autotolerancia inmune. Una explicación alterna es que el polisorbato 80 podría haber reaccionado con los tapones de goma no recubiertos de las jeringas prellenadas, produciendo lixiviados que pueden haber actuado como adyuvantes provocando una respuesta inmune. Por otra parte, la nueva formulación podría haber sido más vulnerable a la desnaturalización o la agregación bajo condiciones inadecuadas de almacenamiento o manipulación. En el 2003, el fabricante reemplazó los tapones de goma no cubiertos por tapones de goma recubiertos con teflón, mejoró la cadena de frío del producto y emitió

directrices e instrucciones detalladas enfatizando la importancia del almacenamiento entre 2 y 8°C. Además, recomendaron hacer la administración por vía intravenosa en lugar de vía subcutánea. Después de tales cambios, la incidencia de casos de PRCA disminuyó a niveles similares a los vistos antes de la aparición del problema.

TENDENCIAS REGULATORIAS PARA LA APROBACIÓN DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS

Las exigencias regulatorias son muy variadas en los diferentes países. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha sido pionera en la regulación de la aprobación de los productos biosimilares que aparecen en el mercado luego de vencidas las patentes. Para la aprobación de esos productos se ha tomado como marco legal la Directiva 2001/83/EC de la Unión Europea, modificada por la Directiva 2003/63/EC y llamada Anexo I, así como la 2004/27/EC, que entró en vigor en Octubre de 2005. Estas directivas establecen que un producto biológico similar a otro de referencia, generalmente no reúne todas las condiciones para ser considerado como genérico, debido al proceso de fabricación. También hace referencia a los aspectos de calidad, seguridad y eficacia.

Los grupos de trabajo de la EMA han desarrollado diferentes directrices generales y específicas para facilitar los procesos regulatorios. De ahí que haya sido en Europa donde nació el concepto de biosimilitud. Éste se sustenta en la demostración de una calidad, seguridad y eficacia comparables entre el biosimilar y el producto de referencia. De esta manera, para que un producto pueda ser considerado como biosimilar, se debe realizar un ejercicio de comparabilidad, así como estudios no clínicos y clínicos apropiados. Si el medicamento innovador tiene diferentes indicaciones, el medicamento que se estudia debe justificar que es biosimilar en cada indicación. En algunos casos puede extrapolarse la similitud terapéutica, en función de la evidencia disponible, según el mecanismo de acción o el receptor de unión sean o no el mismo en todos los casos. Además, la legislación de la Unión Europea exige al fabricante un plan de manejo de riesgos diseñado para identificar y cuantificar los aspectos de seguridad.

En vista de que en muchos países ya existe una amplia gama de Productos Bioterapéuticos Similares en desarrollo o ya autorizados, la Organización Mundial para la Salud (OMS) reconoció formalmente, en el año 2007, la necesidad de elaborar directrices para su evaluación y reglamentación general. En octubre de 2009, este organismo publicó las Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos

Similares (PBS). El documento tiene por objeto proporcionar orientación para el desarrollo y la evaluación de los productos bioterapéuticos. Los principios generales afirman que el enfoque establecido para medicamentos genéricos de moléculas pequeñas no puede ser aplicado a los biosimilares. Estas directrices indican la necesidad de un proceso de comparación para establecer la similitud en calidad, seguridad y eficacia. También contemplan que las recomendaciones constituyen un documento dinámico que continuará siendo desarrollado, ajustándose al progreso del conocimiento y la experiencia científica.

Del citado documento existen versiones en español y portugués, realizadas por el Grupo de Trabajo de Productos Biotecnológicos de la Red PARF (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica) en 2011. Éstas constituyen el Documento Técnico N° 7 de la Red PARF que tiene por objeto facilitar la divulgación de su contenido en países de habla hispana y portuguesa de la Región de las Américas, de manera que dichas recomendaciones puedan ser adoptadas total o parcialmente, o ser empleadas como bases para el establecimiento de marcos normativos nacionales para la autorización de comercialización (registro sanitario) de productos biotecnológicos similares.

A título informativo, la Red PARF tiene como objetivo armonizar la regulación de medicamentos en las Américas, e incluye la participación de todas las autoridades reguladoras de la región, junto con representantes de la academia, la industria y otros expertos. El punto de encuentro principal es la Conferencia Panamericana en Armonización de la Regulación de Medicamentos, donde participan también otras organizaciones de interés como CARICOM (*Caribbean Common Market*), MERCOSUR (Mercado Común del Sur), NAFTA (*North American Free Trade Agreement*) y SICA (Sistema de Integración Centro Americano). En enero de 2010, la Red PARF creó un Grupo de Trabajo de Productos Biotecnológicos cuya misión es «promover el desarrollo de la reglamentación de productos biotecnológicos en los países de la Región de las Américas, generando mecanismos más eficaces y armonizados para la regulación de esta categoría de medicamentos». Como producto de las reuniones de este grupo de trabajo se realizó una revisión de la reglamentación de productos biológicos y biotecnológicos en países de Latinoamérica y del Caribe, la cual fue publicada por Pombo y col. (2009).

En Venezuela, el tema de la regulación de los productos biológicos data de muchos años, como lo indica el Boletín 27 de las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos (MSAS, 1993). Este documento contempla un capítulo para productos biotec-

nológicos, lo cual muestra que Venezuela es pionera en contar con una normativa específica para este tipo de medicamento. En la actualidad, la evaluación para la comercialización de un producto biotecnológico en Venezuela está basada en la Norma para el Registro, Liberación de Lotes y Control de Los Productos Biológicos (Documento Aprobado por el Consejo del Instituto Nacional de Higiene «Rafael Rangel», en Sesión N° 36/2008 de fecha 09/12/08). En esta norma, las exigencias son las mismas sin importar el origen del producto (innovador o no). Además, la reglamentación hace énfasis en el método de fabricación, control de calidad, exigencia de estudios clínicos y en un plan de farmacovigilancia. En la actualidad, se está comenzando un proceso de revisión de la citada norma, a fin de incorporar el término de Biosimilar y los recaudos específicos para estos productos, de acuerdo a las sugerencias de la Guía para la Evaluación de similares bioterapéuticos emitida por la Organización Mundial de la Salud en Octubre de 2009 (Ibarz, 2011).

PLAN DE MANEJO DE RIESGO Y FARMACOVIGILANCIA

Dado el limitado programa clínico de los biosimilares, no sólo en términos de número de sujetos, sino también en el tamaño y tipo de ensayos, es posible que las reacciones adversas poco frecuentes y los problemas de inmunogenicidad no puedan ser detectados antes del lanzamiento de un producto biosimilar. A veces es necesario que el producto sea utilizado por muchos pacientes antes de la aparición de problemas.

Por lo tanto, a todos los fabricantes de biosimilares se les exige proporcionar un plan de manejo de riesgos o plan de farmacovigilancia, con el fin de recoger los datos de seguridad e inmunogenicidad de manera permanente después del lanzamiento. La inmunogenicidad siempre debe ser tratada en el plan, teniendo en cuenta todos los riesgos identificados durante el desarrollo del producto y todos los posibles riesgos y consecuencias para los pacientes en el caso de una respuesta inmune no deseada. Sin embargo, la utilización de datos post-comercialización para complementar los datos de seguridad previos a la comercialización de los biosimilares, sólo puede ser realizada en países que cuentan con sistemas de farmacovigilancia bien establecidos.

INMUNOGENICIDAD COMO EL GRAN RIESGO

Es importante estudiar la inmunogenicidad potencial de un producto biotecnológico de manera exhaustiva. Debido a las limitaciones de la metodología analítica disponible y a la carencia de pruebas estándar para la inmunogenicidad, así como a la carencia de datos consistentes sobre la inmunogenicidad provenientes

de diferentes laboratorios analíticos que estén utilizando las mismas pruebas, los datos de inmunogenicidad sólo pueden ser evaluados mediante el análisis de los datos clínicos después del lanzamiento del producto. Cambios frecuentes de productos podrían aumentar el riesgo de inducir inmunogenicidad o producir confusión en las evaluaciones retrospectivas de reacciones adversas.

Las directrices sobre inmunogenicidad del Comité de la EMA de los Medicamentos para Uso Humano (CHMP) (EMA; 2007a) proporcionan recomendaciones generales para la realización de una evaluación sistemática de la inmunogenicidad. Desde el punto de vista de la autorización de comercialización, deben recogerse los datos de un número suficiente de pacientes.

El programa de muestreo para la detección de una respuesta inmune debe ser adaptado y definido de forma individual para cada producto. En caso de un tratamiento crónico continuo, los datos de inmunogenicidad obtenidos generalmente durante un año, deben estar disponibles antes de la autorización. Además, deben recogerse datos sobre la eficacia y la seguridad para entender plenamente las consecuencias clínicas de la respuesta inmune. Por ejemplo, en el caso de los biosimilares de insulina soluble, la EMA exige que la inmunogenicidad de estos productos haya sido estudiada clínicamente en ensayos con una duración mínima de 12 meses y con incorporación de una fase comparativa de al menos 6 meses.

Algunos autores coinciden en que el problema de la intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares con el producto de referencia proviene de la posible existencia de problemas inmunológicos. No obstante, esta situación también puede ser observada cuando se intercambian dos medicamentos biotecnológicos innovadores. Por ejemplo, cuando se intercambia un producto de primera generación por otro de segunda (como es el caso de darbepoetina y eritropoyetina alfa o de filgastim pegilado y filgastim) o cuando se intercambia un biológico innovador por el mismo biológico modificado en su proceso de fabricación.

Las reacciones inmunológicas a los productos biotecnológicos pueden ser agudas, tales como anafilaxia, exantema, urticaria, angioedema y enfermedad del suero, principalmente. También existen reacciones a largo plazo que se manifiestan después de muchas administraciones (normalmente después de más de un año) y que son mediadas por anticuerpos (neutralizantes o no). Las agudas suelen ser reacciones inmediatas a la infusión y, excepto en el caso de alergia grave y angioedema, los fármacos se manejan con una premedicación que incluye paracetamol y an-

tihistamínicos. En los casos graves, estas reacciones pueden impedir la repetición del tratamiento desde la segunda o tercera administración del fármaco, a causa de la severidad de la reacción. En algunos casos de alergia grave, los pacientes incluso han podido llevar a cabo tratamientos de desensibilización al medicamento.

Con respecto a la producción de anticuerpos neutralizantes, la cual puede ser atribuida al intercambio de productos biosimilares, es importante tener en cuenta que, en la mayor parte de los casos, la presencia de estos anticuerpos tiene poca o ninguna consecuencia. Sin embargo, en algunos casos, no sólo pueden disminuir la eficacia del medicamento sino que pueden reaccionar con la propia molécula endógena, provocando serios efectos adversos. La probabilidad de crear anticuerpos, así como su repercusión clínica, varían con el tipo de molécula, su secuencia aminoacídica y glucídica, el tipo de plegamiento, la existencia de impurezas tales como contaminantes y adyuvantes, el estado de agregación y la vía, frecuencia y dosis de administración.

Otros factores que influyen en la aparición de reacciones adversas a medicamentos (RA) de tipo inmunológico son la idiosincrasia o predisposición genética del propio paciente, la enfermedad de base, los tratamientos concomitantes y la sensibilización previa al producto en cuestión o a productos similares.

La aparición de estos eventos adversos de tipo inmunológico puede predecirse, con cierto grado de aproximación, a través de análisis físico-químicos (determinación de epítomos de células T), de algoritmos informáticos (análisis de secuencia y predicción de epítomos de células T), de determinación de inmunogenicidad en modelos animales (ratones, monos y ratones transgénicos) y de ensayos clínicos en humanos. En los dos últimos análisis, se determina el tipo de anticuerpos producidos por inmunoensayo, radioinmunoprecipitación, resonancia de plasma superficial (plasmon resonancia), técnicas de Western Blot (*immunoblotting*) y bioensayos que son esenciales para determinar si los anticuerpos producidos son neutralizantes o no. Todos estos ensayos, llevados a cabo con una estrategia adecuada, pueden dilucidar si la molécula analizada producirá problemas inmunológicos. No obstante, en algunos casos, sólo un pequeño porcentaje de pacientes producen anticuerpos, y entre éstos, una subpoblación produce anticuerpos neutralizantes. Estos casos sólo pueden ser detectados con un plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia adecuado, posterior a la comercialización. Esto aplica, no sólo a los biosimilares, sino a todo fármaco biotecnológico nuevo que sale al mercado, así como a cualquier producto biológico ya co-

mercializado, para el cual se modifique el proceso de producción e incluso de envasado. Estas son las exigencias de la EMA en materia de medicamentos biotecnológicos.

AHORROS POTENCIALES EN EL USO DE BIOSIMILARES

Actualmente, los precios de los biosimilares se encuentran alrededor de 20-30% por debajo del precio del producto original. Un aumento en la competencia del mercado podría conducir a reducciones adicionales, pero debido a los costos de producción y control de los biotecnológicos, es poco probable que las grandes diferencias de precio encontradas en los productos genéricos de fármacos de síntesis química sean alcanzadas.

INTERCAMBIO Y SUSTITUCIÓN DE LOS PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS

Un punto de discusión interesante es lo relativo al intercambio y sustitución de los productos biotecnológicos. Debido a que la tecnología actual no permite una comparación precisa de productos biotecnológicos complejos, no existen datos que apoyen la seguridad de la sustitución de este tipo de productos. De esta manera, el tema debe ser abordado con precaución.

El concepto de «sustitución» se refiere a una política nacional que permita dispensar a un paciente un producto diferente al que le ha recetado su médico tratante, siempre y cuando éste tenga la misma calidad, seguridad y eficacia. La sustitución se produce normalmente en la farmacia.

Las políticas de sustitución son específicas de cada país. En algunos países está completamente prohibida la sustitución de cualquier producto biológico. Es el caso de Francia, Alemania, los Países Bajos, Noruega y Suecia entre otros. También en España, la Orden SCO/2874/2007 del 28 de septiembre, que contiene la lista de los medicamentos no sustituibles en la dispensación por las oficinas de farmacia, incluye a los medicamentos biotecnológicos.

La sustitución entre productos biológicos puede tener consecuencias clínicas para el paciente y puede causar problemas de salud. Además, la sustitución automática de estos productos dificulta el monitoreo de los perfiles de seguridad de los diferentes productos. Por ejemplo, a causa de una sustitución automática, un paciente podría recibir una marca de producto diferente al que ha recibido previamente, sin el conocimiento o el consentimiento del paciente o de su médico.

En Venezuela la Ley de Medicamentos en su Artículo 40 establece que cuando no se disponga del

medicamento prescrito, el farmacéutico, previa consulta al prescriptor e información al paciente, puede sustituir el medicamento por otro que posea igual composición, forma farmacéutica y dosificación, de acuerdo al listado que el Ministerio de Salud y Desarrollo Social haya publicado a tal efecto. Por otra parte, el prescriptor, cuando así lo dicte su juicio profesional, podrá colocar en el recípe la palabra «insustituible» al medicamento que así lo considere (República Bolivariana de Venezuela; 2000).

DENOMINACIÓN DE LOS PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS

Es importante cuidar muy bien el detalle de la denominación de productos provenientes de diferentes fabricantes a fin de evitar sustituciones involuntarias con posibles consecuencias para los pacientes. Se ha propuesto que cada producto tenga una Denominación Común Internacional (DCI) única y un nombre de marca único para reducir el riesgo de sustituciones inapropiadas. Es probable que, en el caso de una sustitución automática que traiga como consecuencia un evento adverso, la trazabilidad del producto involucrado sea muy difícil. De igual manera, los argumentos acerca de la trazabilidad de los productos biosimilares son extensibles a todos los medicamentos biológicos.

CONCLUSIONES IMPORTANTES SOBRE EL FARMACÉUTICO Y EL USO DE LOS PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS

El farmacéutico es el profesional que tiene como responsabilidad el uso racional de los medicamentos, para lo cual debe identificar, prevenir y resolver los problemas relacionados con la farmacoterapia de sus pacientes. Esto le permitirá evaluar cada uno de los medicamentos que el paciente usa y determinar si un producto es indicado, efectivo, seguro y conveniente para ese paciente. Como se ha señalado, esta responsabilidad comprende todos y cada uno de los medicamentos que el paciente usa, pero es aún mayor con los productos bioterapéuticos. Debido a la complejidad de estos productos, existen múltiples elementos que el farmacéutico debe tener en cuenta cuando presta asesoramiento para la compra, prescripción o utilización de estos productos.

Adicionalmente, el farmacéutico juega un papel importante en el suministro de información relacionada con los perfiles del paciente y con la exposición al fármaco, a través de la participación en programas de farmacovigilancia y en el reporte de eventos adversos (Krämer y Vulto, 2008). También tiene la responsabilidad de garantizar que el producto originalmente prescrito sea dispensado al paciente hasta que el tratamiento sea completado.

Los farmacéuticos pueden hacer contribuciones valiosas al plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia, ya que ellos están involucrados en la selección, el almacenamiento y la distribución de los productos dentro de la institución, y están en capacidad de dar información acerca de la exposición de los pacientes a estos productos. Tal información puede ayudar a colocar los eventos adversos en contexto y a complementar los datos limitados provenientes de los ensayos clínicos, los cuales con frecuencia aportan la información mínima necesaria para la autorización de los productos.

Los fabricantes son responsables del almacenamiento correcto de los productos, desde su producción hasta que llegan a su destino. Es imprescindible disponer de sistemas que garanticen que las condiciones requeridas sean mantenidas durante el transporte. Luego, dentro del hospital o de la farmacia, el farmacéutico es el responsable del correcto almacenamiento y transporte de los productos biotecnológicos y del asesoramiento a los pacientes para su uso adecuado (Fernández y col., 2009).

Las decisiones para la inclusión de un producto, en particular en el formulario de un hospital, no deben estar únicamente fundamentadas en consideraciones de tipo económico. Éstas deben tomar en cuenta las evidencias disponibles de calidad, seguridad y eficacia, por lo cual la formación y experiencia del farmacéutico tienen un gran valor. En este aspecto, Krämer y Vulto (2008) proporcionan un lista de coitejo que recomendamos consultar como apoyo para la toma de tales decisiones.

Referencias bibliográficas

- Dorante Calderón B. 2009. Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico. *Farm Hosp* 33(4): 181-182.
- European Medicines Agency. 2006 Questions and answers on recommendation for refusal of marketing application for Alpheon. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/opinion/19089606en.pdf> Consultado el 22 de agosto de 2011
- European Medicines Agency. 2007a Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins. EMEA/CHMP/BMWP/ 14327/2006, December 2007. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf. Consultado el 15 de septiembre de 2011.
- European Medicines Agency. 2007 Withdrawal Assessment Report for Insulin Human Rapid Marvel; 2007. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/insulinhumanrapidmarvel/31777807en.pdf>. Consultado el 15 septiembre de 2011.
- European Medicines Agency. 2008a. Withdrawal Assessment Report for Insulin Human 30/70 Mix Marvel. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/insulinhumanrapidmarvel/701790en.pdf>. Consultado el 15 de septiembre de 2011.
- European Medicines Agency. 2008b. Withdrawal Assessment Report for Insulin Human Long Marvel. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/insulinhumanrapidmarvel/7034908en.pdf>. Consultado el 15 de septiembre de 2011.
- European Medicines Agency. 2011. EMA website. www.ema.europa.eu. Consultado el 15 septiembre de 2011.
- Fernández C, Wiecek A, Locatelli F. 2009. Biosimilars: what pharmacists need to know *Eur J Hosp Pharm* 15: (2) 41-45.
- Ibarz MT. 2011. La regulación de medicamentos biotecnológicos. Conferencia presentada en el Simposio sobre regulación de medicamentos biotecnológicos. Instituto Nacional de Higiene «Rafael Rangel» 27 de abril de 2011.
- Krämer I, Vulto AG. 2008. Points to consider in the evaluation of biopharmaceuticals *EJHP Practice* 14:73-76.
- Kuhlmann M, Covic A. 2006. The protein science of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant* 21(suppl 5):v4-v8.
- Kuhlmann M, Marre M. 2010 Lessons learned from biosimilar epoetins and insulins *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 10: 90-97.
- Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Instituto de Higiene Rafael Rangel. Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, 1993. Boletín N° 27.
- Pombo ML, Di Fabio JL, Cortes M. 2009. Review of regulation of biological and biotechnological products in Latin American and Caribbean countries *Biologicals* 37: 271-276.
- Prugnaud JL. 2007. Similarity of biotechnology-derived medicinal products: specific problems and new regulatory framework. *Br J Clin Pharmacol* 65: 619-620.
- República Bolivariana de Venezuela. 2000. Gaceta Oficial N° 37006 del 3 de agosto de 2000. Ley de Medicamentos.
- Schellekens H. 2004. Erythropoietic proteins and antibody-mediated pure cell aplasia: a potential role for micelles. *Nephrol. Dial. Transplant* 19:2422.
- Schellekens H. 2005. Immunologic mechanisms of EPO-associated pure red cell aplasia. *Best Practices Clinical Haematol* 18:473-480.
- World Health Organization. 2009a. Biosimilar medicines and safety: new challenges for pharmacovigilance *WHO Drug Information* 23 (2):87-94.
- World Health Organization. 2009b. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22ABRIL2010.pdf Consultado el 30 de septiembre de 2011.