



TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

**Biofármacos y nuevos horizontes
terapéuticos en el tratamiento de la
artritis reumatoide**

AUTOR: KEVIN CUERVO ESCRIBANO

TUTOR: Dra. CRISTINA ZARAGOZÁ ARNÁEZ

CURSO: 2015-2016

AUTORIZACIÓN E INFORME PARA LA DEFENSA PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO

D^a. Cristina Zaragoza Arnáez, Profesora del Departamento de Ciencias Biomédicas, como tutora del Trabajo de Fin de Grado en Farmacia de D. Kevin Cuervo Escribano

Titulado: Biofármacos y nuevos horizontes terapéuticos en el tratamiento de la artritis reumatoide

INFORMA: Que ha sido realizado y redactado por el alumno Kevin Cuervo Escribano bajo mi dirección, alcanzando los objetivos de aprendizaje y las competencias transversales previstas en la guía docente de la asignatura (artículo 10 de la presente Normativa).

Con esta fecha, considero APTO el mencionado trabajo, y autorizo a su presentación y defensa pública.

Alcalá de Henares, 1 de julio de 2016

Fdo.: Cristina Zaragoza Arnáez

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. OBJETIVOS	3
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	3
5. DESARROLLO Y RESULTADOS.....	4
5.1. Mecanismos fisiopatológicos en la AR	4
5.1.1. Cambios histológicos.....	4
5.1.2. Respuesta inmunitaria	5
5.1.3. Citoquinas proinflamatorias	6
5.1.3.1. Factor de necrosis tumoral alfa	7
5.1.3.2. Interleuquina 1	8
5.1.3.3. Interleuquina 6	8
5.2. Tratamiento farmacológico de la AR	8
5.2.1. Medicamentos convencionales	9
5.2.2. Medicamentos biológicos	10
5.2.2.1. ¿Qué es un medicamento biológico?	10
5.2.2.2. Estructura química y proceso de obtención.....	10
5.2.2.3. Inmunogenicidad.....	12
5.2.2.4. Anticuerpos monoclonales	12
5.2.2.5. Tipos de medicamentos biológicos utilizados en la AR	15
5.2.2.6. Medicamentos biosimilares	20
5.2.2.7. Biosimilares de anticuerpos monoclonales.....	21
5.2.2.8. Marco regulatorio europeo	22
5.2.2.9. Aspectos económicos	22
6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	24
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

1. RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmune que causa una progresiva destrucción articular, discapacidad funcional y disminución de la expectativa de vida. Sin embargo, durante las últimas décadas, se han desarrollado moléculas dirigidas a neutralizar diversas citoquinas proinflamatorias que se encuentran sobreexpresadas en el proceso inflamatorio de esta afección, como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleuquina 1 o la interleuquina 6, así como moduladores celulares de los linfocitos T y B. Estas moléculas son conocidas con el nombre de medicamentos biológicos o biofármacos, y han demostrado una efectividad clínica significativa y una alta seguridad en el tratamiento de esta patología.

En esta revisión se analizan, teniendo en cuenta los mecanismos fisiopatológicos e inmunitarios de la artritis reumatoide, las características más relevantes de estos agentes biotecnológicos, su mecanismo de acción y su repercusión en el ámbito clínico y terapéutico.

Palabras clave: biofármacos, artritis reumatoide, TNF- α , interleuquinas.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an autoimmune chronic inflammatory disease which causes a progressive joint destruction, functional disability and reduction of life expectancy. However, during the last decades, several molecules have been developed to neutralise different proinflammatory cytokines overexpressed in the inflammatory process of this affection, such as the tumoral necrosis factor alpha, interleukin 1 or interleukin 6; as well as cellular modulators of T and B lymphocytes. These molecules are known as biologics or biopharmaceutical drugs and they have proved significative clinical effects and high security in the treatment of this pathology.

In this review are analysed, taking into account physiopathological and immunological processes involved in rheumatoid arthritis, the most relevant characteristics of these biological agents, their mechanism of action and repercussion in clinical and therapeutic scope.

Key words: biologics, rheumatoid arthritis, TNF- α , interleukins.

2. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmune y etiología desconocida, caracterizada por la inflamación persistente de la membrana sinovial de las articulaciones periféricas de forma simétrica. La inflamación mantenida en el tiempo puede causar una destrucción progresiva del cartílago articular, erosiones óseas, y pérdida de la integridad de la articulación, por lo que se trata de una enfermedad con un gran potencial incapacitante y supone un elevado impacto socioeconómico a nivel del paciente^{1,2}.

Se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres (proporción 3:1) y afecta, aproximadamente, al 0.5-1% de la población mundial. Es una enfermedad altamente heterogénea, pudiendo presentar una amplia gama de manifestaciones articulares, como son dolor articular y rigidez matutina; y extraarticulares, dentro de las cuales destacan los nódulos reumatoides y la sinovitis^{1,2}.

Dentro del arsenal terapéutico destinado a tratar este tipo de afectación reumatológica, en las últimas décadas están adquiriendo especial relevancia los llamados **medicamentos biológicos**³, que son medicamentos que contienen uno o más principios activos sintetizados o derivados de una fuente biológica mediante métodos biotecnológicos. El tratamiento de la AR con estos agentes biológicos se focaliza, mayoritariamente, en la neutralización de diversas citoquinas proinflamatorias que se encuentran **sobreexpresadas** en el proceso fisiopatológico de la enfermedad. A su vez, dentro de este grupo de agentes biológicos, se encuentran los medicamentos **biosimilares**⁴, que contienen una versión similar, pero no idéntica, del principio activo del medicamento biológico de referencia, y ofrecen una nueva perspectiva en el ámbito reumatológico.

En definitiva, los fármacos biotecnológicos constituyen actualmente la punta de lanza en la innovación terapéutica farmacológica y, tomando como referencia los hallazgos fisiopatológicos de la AR, generan fundadas esperanzas para este grupo de pacientes que hasta ahora carecían de medicamentos lo suficientemente eficaces.

3. OBJETIVOS

Los objetivos planteados en la realización de esta revisión son:

- ✓ Analizar y ofrecer una visión actualizada de los aspectos más relevantes de los medicamentos biológicos utilizados en el tratamiento de la AR, teniendo en cuenta los mecanismos fisiopatológicos e inmunológicos de la enfermedad.
- ✓ Proporcionar información basada en la evidencia científica acerca de los nuevos horizontes terapéuticos que se abren con la utilización de los medicamentos biosimilares en el campo de la reumatología.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la consecución de este trabajo bibliográfico se utilizaron artículos de revisión originales, capítulos de libros y revistas, informes de agencias, catálogos de medicamentos y guías farmacoterapéuticas buscadas a través de portales de Internet de la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina y los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (PubMed), de las principales revistas de reumatología y de otras enfermedades autoinmunes a nivel internacional. Asimismo, se tuvieron en cuenta discursos orientados al ámbito farmacoterapéutico llevados a cabo por personal docente de la facultad de Farmacia de Universidad de Alcalá de Henares.

Una vez obtenido el material adecuado, se prosiguió con la clasificación por fecha de publicación y relevancia científica. Se analizaron en primera instancia los artículos de revisión y capítulos de libros, a partir de los cuales se obtuvieron nuevas fuentes bibliográficas, que comprenden los años 2004 a 2016. Los parámetros de búsqueda más ampliamente utilizados fueron *biologics*, *biopharmaceutical drugs*, *rheumatoid arthritis*, *proinflammatory cytokines*, *tumoral necrosis factor alpha*.

5. DESARROLLO Y RESULTADOS

5.1. Mecanismos fisiopatológicos en la AR

La característica inicial central en el proceso fisiopatológico de la AR es la inflamación de la membrana sinovial. Se trata de una fina capa de tejido conjuntivo que recubre gran parte de las estructuras óseas y cartilaginosas de la superficie articular. Se compone de dos tipos celulares que son los sinoviocitos tipo A (derivados de macrófagos) y los sinoviocitos tipo B (derivados de fibroblastos), siendo estos últimos los más abundantes y los productores de la mayoría de los compuestos estructurales de la articulación^{1,2}.

5.1.1. Cambios histológicos

El tejido sinovial muestra una hiperplasia celular, una angiogénesis pronunciada y una infiltración de células proinflamatorias, dando lugar al cambio histológico más característico de la AR: la formación de un tejido de granulación, localmente invasivo y altamente vascularizado, denominado *pannus* (Figura 1).

La AR está caracterizada por una destrucción progresiva del cartílago de la articulación; así como también del hueso adyacente. La destrucción de la matriz del cartílago resulta fundamentalmente de la acción de metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs), liberadas por el *pannus*. A su vez, tiene lugar una destrucción local del hueso adyacente a la articulación que conduce a una situación de osteoporosis e implica un mayor riesgo de fractura ósea. Esta destrucción ósea se debe a la persistente inflamación, ya que los mediadores proinflamatorios aumentan la formación, actividad y supervivencia de los osteoclastos, contribuyendo progresivamente a la degeneración articular^{1,2}.

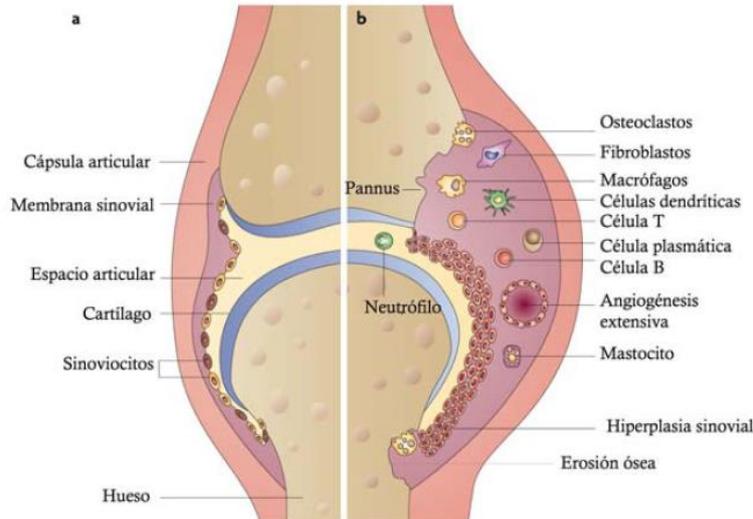


Figura 1. Esquema de una articulación sana (a) y una articulación afectada por AR (b). En la AR, la membrana sinovial sufre un proceso hiperplásico y se infiltra, de manera crónica, con células inflamatorias. Con la progresión de la enfermedad, la membrana sinovial se convierte en un tejido patológico denominado *pannus*, que provoca la destrucción del cartilago articular y el hueso adyacente.

5.1.2. Respuesta inmunitaria

En la AR se aplica el concepto de enfermedad multifactorial compleja, ya que se acepta que existe un papel importante de los factores genéticos que, en presencia de determinados factores ambientales, conducen a una alteración del sistema inmune, dando lugar a una respuesta inflamatoria sistémica mediada por citoquinas y su interacción con diversas células efectoras.

Basándose, mayoritariamente, en estudios con modelos murinos (en ratones), la AR ha sido considerada clásicamente como una enfermedad mediada por linfocitos T_H1 . Sin embargo, estudios recientes sugieren un nuevo modelo que implica células T productoras de IL-17, una subpoblación caracterizada como células T_H17 , como efectores cruciales en la AR. Los linfocitos T $CD4+$ se activan por intervención de células presentadoras de antígeno (APC), gracias a interacciones entre el receptor de linfocitos T (TCR) y las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II mediante coestimulación a través de la vía de CD28-CD80/86, así como también mediante estímulos provocados por *toll-like receptors* (TLRs) o receptores de citoquinas. Consecuentemente, los linfocitos T $CD4+$ se diferencian a linfocitos T_H1 y T_H17 , que ejercen funciones efectoras en la AR mediante la liberación de

citoquinas proinflamatorias. A su vez, los linfocitos T CD4+ activan los linfocitos B, que se diferencian en células plasmáticas productoras de autoanticuerpos, como el factor reumatoide (RF) y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (CCP), que pueden formarse dentro de la articulación, activar la vía del complemento y amplificar la inflamación.

Por otro lado, los linfocitos T CD4+ activados también estimulan a los macrófagos y fibroblastos sinoviales para secretar mediadores proinflamatorios, entre los que destacan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleuquina 1 (IL-1), la interleuquina 6 (IL-6), el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), y MMPs que actúan, a su vez, sobre condrocitos, osteoblastos, osteoclastos, monocitos, neutrófilos y adipocitos, promoviendo la progresiva destrucción articular y ósea característica de la enfermedad^{1,2} (Figura 2).

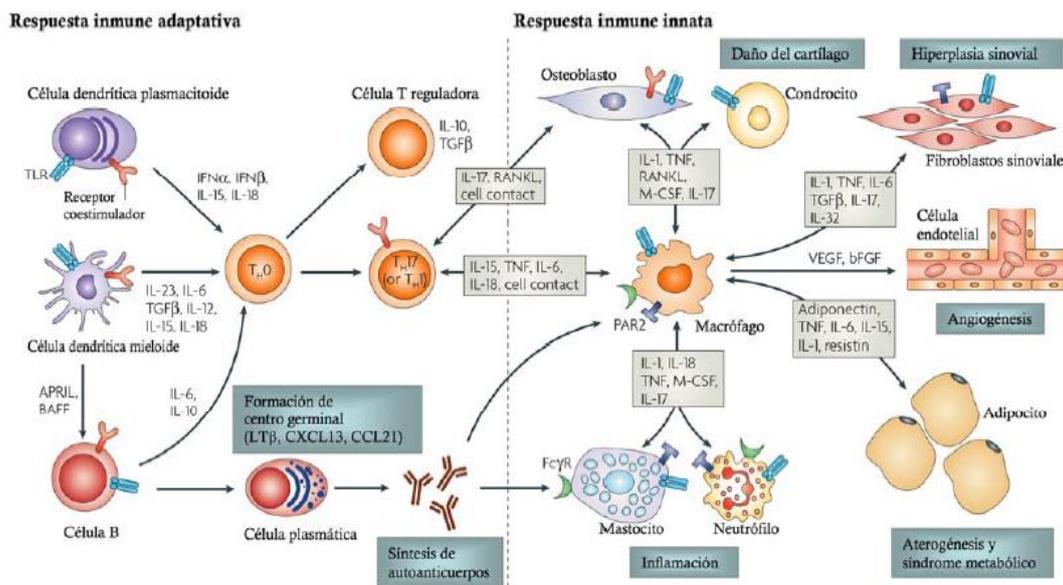


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos implicados en la respuesta autoinmune de la AR

5.1.3. Citoquinas proinflamatorias

Las citoquinas constituyen un grupo de proteínas y glucoproteínas producidas por diversos tipos celulares que actúan fundamentalmente como mediadores celulares de las respuestas inmunitaria e inflamatoria. Se trata de péptidos que, en la mayoría de los casos, están ligados a cadenas glucídicas con el fin de incrementar su estabilidad y solubilidad en el medio extracelular. Su

expresión está estrictamente regulada, y solamente se producen o liberan al espacio extracelular cuando existe un proceso de activación celular con el objetivo de actuar puntualmente en respuesta a situaciones específicas y sin que se requiera la síntesis de elevadas cantidades. Cabe realizar una distinción entre citoquinas antiinflamatorias y proinflamatorias, siendo estas últimas las que van a cobrar mayor relevancia en el proceso inflamatorio de la AR⁵.

5.1.3.1. Factor de necrosis tumoral alfa

El TNF participa en multitud de procesos biológicos, especialmente relacionados con las respuestas inmunitarias, como en la AR. El TNF- α es una potente citoquina proinflamatoria producida fundamentalmente por monocitos y macrófagos, aunque también puede ser producida por linfocitos T y B, células NK (*natural killer*), fibroblastos y mastocitos, de dos formas, una forma precursora unida a membrana, y otra forma soluble. Por su parte, el TNF- β o linfoxina es producido exclusivamente por linfocitos T activados, aunque se une a los mismos receptores e induce respuestas similares⁵.

El TNF- α señala a través de dos receptores triméricos de membrana: los receptores de TNF- α tipo 1 (TNFR1) y tipo 2 (TNFR2), también conocidos como p55 y p75, respectivamente. Aunque estos receptores comparten parte de su estructura proteica, el receptor p55 contiene un dominio de muerte celular que media la apoptosis a través de la vía de las caspasas, terminando con la activación del factor de transcripción NF- κ B, que se trasloca al núcleo y promueve la expresión de genes involucrados en la síntesis de proteínas relacionadas con la maduración de la respuesta inmune innata, la adaptativa, la inflamación y la autoinmunidad. Con fines terapéuticos, el TNF- α ha sido utilizado en su forma recombinante, tasonermina, en asociación con melfalán (mostaza nitrogenada), en cirugías tumorales⁵.

Numerosas evidencias experimentales muestran que el TNF- α se encuentra sobreexpresado en el líquido sinovial de pacientes con AR. Esta citoquina induce, a través de los receptores p55 y p75, la expresión de genes proinflamatorios como IL-1, IL-6, IL-8, e incluso el propio TNF- α , induciendo la activación de los fibroblastos sinoviales y de los osteoclastos, promoviendo la destrucción progresiva de cartílago y hueso⁵.

5.1.3.2. Interleuquina 1

La IL-1 es una citoquina proinflamatoria que, junto al TNF- α , se encuentra sobreexpresada en el proceso inflamatorio de la AR y comparten muchas de las acciones inflamatorias. La IL-1 se encuentra en el plasma y en el líquido sinovial de pacientes con AR y presenta dos receptores solubles: el receptor de IL-1 tipo I (IL-1RI) y tipo II (IL-1R2II). Se distinguen dos isoformas, la IL-1 α y la IL-1 β , encontrándose ambas sobreexpresadas en el proceso fisiopatológico de la AR.

Esta citoquina induce la destrucción del cartílago y tejidos adyacentes mediante la producción de MMPs por los fibroblastos sinoviales y condrocitos, y disminuye los procesos de reparación de la matriz extracelular. Además, también induce la estimulación directa de osteoclastos que promueven un aumento de la resorción ósea, con la consiguiente destrucción articular⁵.

5.1.3.3. Interleuquina 6

La IL-6 es una citoquina proinflamatoria que es secretada por una gran variedad de tipos celulares. Los efectos de esta citoquina se producen una vez que se une a un complejo formado por el receptor de IL-6 (IL-6R), que puede encontrarse inserto en la membrana plasmática o soluble, y el receptor gp 130 que actúa como señal transductora.

Una de las funciones relevantes de la IL-6 en la patogenia de la AR se relaciona con su capacidad para desencadenar procesos inflamatorios a nivel sistémico y promover la osteoclastogénesis y la resorción ósea, estimulando la expresión de moléculas como RANKL (*receptor activator for NF- κ B ligand*). Finalmente, se ha descrito que la IL-6 promueve la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas, que es un factor trófico para linfocitos T y que favorece la proliferación de fibroblastos sinoviales⁵.

5.2. Tratamiento farmacológico de la AR

La AR se trata de una enfermedad para la que no existe tratamiento curativo, pero que se ha conseguido cronificar gracias a la innovación farmacológica llevada a cabo durante las últimas décadas. Como consecuencia, el objetivo terapéutico consiste en mejorar, en la medida de lo posible, la sintomatología de la enfermedad, disminuyendo al mínimo el proceso

inflamatorio, evitando la progresión de la lesión estructural articular, disminuyendo el dolor y mejorando la expectativa y calidad de vida del paciente⁶.

5.2.1. Medicamentos convencionales

A lo largo de la historia se han utilizado distintos tratamientos para mejorar la sintomatología de la AR. A finales del siglo XIX se administraban sales de oro, todavía hoy comercializadas, a pacientes tuberculosos con síntomas reumáticos. La sulfasalazina se empezó a usar en los años 50 como antiinflamatorio, cuando aún se mantenía la hipótesis del origen infeccioso de la enfermedad, cayendo posteriormente en desuso, y siendo empleada actualmente para tratar casos leves de colitis ulcerosa. Algunos antipalúdicos como la cloroquina y la hidroxicloroquina, así como la ciclosporina, la azatioprina, la D-penicilamina, y la ciclofosfamida, son otros de los fármacos utilizados en el tratamiento de la AR y que igualmente conservan la indicación.

La mayoría de estos fármacos basan su actividad en la remisión del foco inflamatorio, mejorando la sintomatología, pero presentando un efecto a corto plazo y sin modificaciones del curso clínico de la enfermedad.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) continúan siendo los compuestos que cubren el mayor número de prescripciones en esta patología, al igual que los glucocorticoides debido a su potente efecto antiinflamatorio. Del mismo modo, corresponde mencionar la indicación del paracetamol como analgésico a una dosis excepcional de 4 gramos/día.

Asimismo, cabe destacar los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), pues no sólo evitan la progresión del daño estructural yendo más allá del mero control sintomático, sino que en ocasiones incluso inducen la remisión de la patología. Los utilizados con más frecuencia son el metotrexato (MTX) que actúa como citotóxico por ser un antimetabolito que impide la formación del ácido fólico, y la leflunomida por sus propiedades inmunosupresoras⁶.

Otros fármacos de síntesis química con gran aplicación terapéutica son tofacitinib y fostamatinib, inhibidores de quinasas⁷ que impiden el desarrollo de cascadas bioquímicas que generan factores proinflamatorios.

No obstante, en las últimas décadas, están adquiriendo cada vez más protagonismo los llamados medicamentos biotecnológicos para el tratamiento de

patologías autoinmunes, como es el caso de la AR, los cuales constituyen el punto central de esta revisión.

5.2.2. Medicamentos biológicos

El término biotecnología se utiliza por primera vez en 1919 para describir la interacción entre biología y tecnología humana con el objetivo de transformar materias primas en productos útiles para la sociedad. El empleo de plantas en la obtención de alimentos fue uno de los primeros ejemplos de biotecnología. Hacia 1940 tuvo lugar un gran desarrollo de medicamentos, concretamente antibióticos como la penicilina, gracias a los numerosos avances tecnológicos^{3,8}.

Sin embargo, el logro que sentó verdaderamente las bases de la biotecnología moderna fue el descubrimiento de la estructura del ADN por Watson y Crick en 1953. A partir de ese momento, los diversos avances biotecnológicos han dado lugar a la aparición de una nueva clase de medicamentos conocidos como medicamentos biológicos.

5.2.2.1. ¿Qué es un medicamento biológico?

Un medicamento biológico o biofármaco^{3,8} se define como aquel medicamento que ha sido elaborado a partir de productos de origen biológico, tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos de origen humano o animal, así como muchos otros de origen biotecnológico obtenidos a partir de una proteína o ácido nucleico por tecnología de ADN recombinante, y que son aplicables al diagnóstico, prevención o tratamiento de una enfermedad en seres humanos.

5.2.2.2. Estructura química y proceso de obtención

Los medicamentos de molécula pequeña o convencionales son obtenidos mediante procesos de síntesis química y están caracterizados por una estructura simple, pequeño tamaño y peso molecular. En cambio, los medicamentos biológicos, incluidos los medicamentos biosimilares, tienen su origen a partir de líneas celulares, en algunos casos modificadas genéticamente, sufriendo un largo proceso de producción y dando lugar a moléculas de complejidad estructural y alto peso molecular. De esta manera, resulta evidente que sólo los

organismos vivos son capaces de reproducir tal complejidad (figura 3). Aunque los medicamentos de origen biológico pueden ser de naturaleza química muy diversa, actualmente la mayor parte de estos productos están constituidos por moléculas peptídicas (proteínas o glicoproteínas) con un elevado número de aminoácidos de secuencia determinada.

Por otro lado, la obtención de los fármacos biotecnológicos es mucho más complicada que la de los medicamentos de síntesis, pero no sólo es difícil la producción, sino también los procesos de purificación y estabilidad que posteriormente tienen lugar. Asimismo, la elección de la forma galénica y el sistema de administración constituyen puntos que complican aún más todo este procedimiento.

Cada proceso biotecnológico arranca con la creación de una línea celular única para desarrollar el biofármaco deseado y en cada etapa de este proceso, el medicamento biológico adquiere una serie de propiedades que le hacen diferente al resto. Por lo tanto, debido a la gran diversidad de factores que pueden variar en el proceso de obtención de estos biofármacos, la actividad final *in vivo* puede resultar alterada, bien experimentando reducciones en el efecto terapéutico o bien por la aparición de inmunogenicidad^{3,8}.

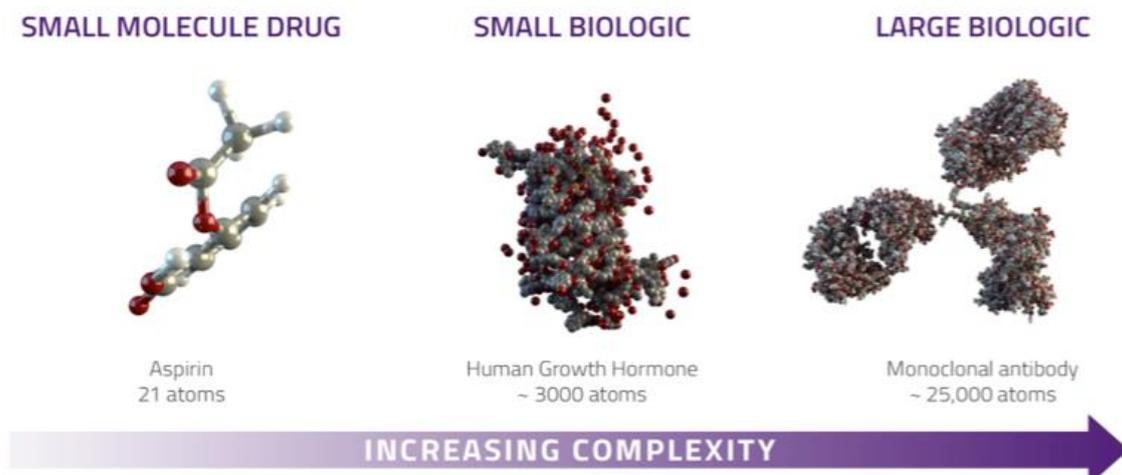


Figura 3. Diferencias estructurales entre los diferentes tipos de medicamentos

5.2.2.3. Inmunogenicidad

Los medicamentos biológicos presentan cierto potencial de ser reconocidos por el cuerpo como sustancias extrañas y, en consecuencia, tienen la capacidad inherente de inducir reacciones inmunes no deseadas debido a su composición y a su gran peso molecular. Una de las cuestiones más importantes en la aparición de las reacciones de inmunogenicidad es la posible variación en el patrón de glicosilación experimentada por este tipo de fármacos, que puede derivar en consecuencias clínicas imprevisibles. Este potencial de inducir inmunogenicidad es el arma de doble filo de los medicamentos biológicos, por lo que adquiere especial importancia tanto la farmacovigilancia como la trazabilidad de estos medicamentos, con el objetivo de asegurar y promover un uso seguro y racional de los mismos^{3,8}.

5.2.2.4. Anticuerpos monoclonales

Dentro de los diferentes tipos de medicamentos biológicos comercializados (vacunas, insulinas, factores de coagulación, citoquinas, antagonistas de citoquinas, análogos de receptores solubles, anticuerpos monoclonales, etc.), adquieren especial relevancia, en el tratamiento de la AR, los anticuerpos monoclonales^{9,10} (AcMo).

Los anticuerpos (Ac) son glucoproteínas pertenecientes al grupo de las inmunoglobulinas, secretadas por los linfocitos B y que participan en la respuesta inmune humoral gracias a su capacidad de identificar y neutralizar antígenos. Están constituidos por 4 cadenas de aminoácidos, 2 cadenas grandes o pesadas (H, *heavy*) y 2 cadenas más pequeñas o ligeras (L, *light*), idénticas entre sí y unidas mediante puentes disulfuro, formando una estructura espacial similar a una Y.

Aproximadamente, los cien primeros aminoácidos de cada cadena son distintos (de ahí el nombre de región variable o V), mientras que el resto de la cadena es idéntica en cada anticuerpo de una determinada clase (de ahí que reciba el apelativo de región constante o C). La región V determina la especificidad del Ac y constituye el sitio de unión al antígeno, y por su parte, la región C determina la clase del Ac y en ella residen las funciones efectoras (unión a células, activación del complemento). El extremo distal de estas últimas está

constituido por las regiones hipervariables (CDR), determinantes de la complementariedad con el antígeno que reconocen^{9,10}(Figura 4).

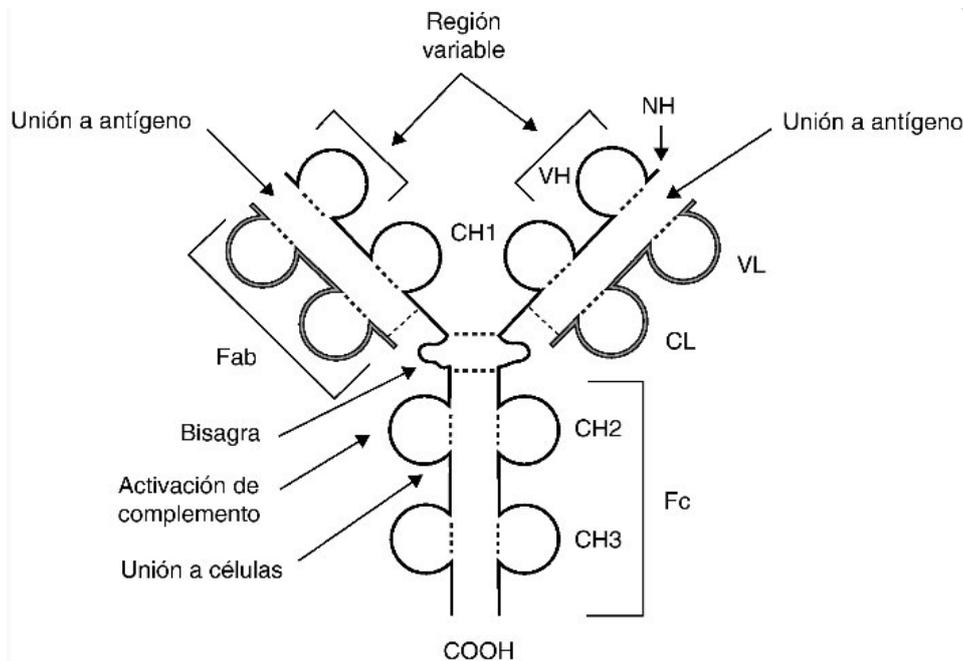


Figura 4. Esquema de la estructura de una molécula de inmunoglobulina. Las cadenas pesadas aparecen en negro y las ligeras en gris claro. CH: dominios de la región constante de la cadena pesada; CL: dominio constante de la cadena ligera; COOH: extremo carboxiterninal; Fab y Fc: fragmentos resultantes de proteólisis; NH: extremo aminoterminal; VH: dominio variable de la cadena pesada; VL: dominio variable de la cadena ligera; ...: puentes disulfuro.

Los AcMo constituyen actualmente el grupo de medicamentos biológicos más destacado en el ámbito clínico. Se trata de inmunoglobulinas con una especificidad definida derivadas de una línea celular monoclonal, que constituyen las moléculas efectoras de la rama humoral del sistema inmunitario adaptativo. Gracias a las investigaciones llevadas a cabo por George Köhler y César Milstein¹¹, en 1975 se desarrolló una técnica que permitía obtener una población homogénea de AcMo con la especificidad deseada y la disponibilidad de moléculas biológicas homogéneas específicas de epítopos individuales y en grandes cantidades, mediante hibridomas procedentes de la fusión de células tumorales de mieloma murino y linfocitos B provenientes de ganglios linfáticos o del bazo de ratones inmunizados repetida y eficazmente con el antígeno deseado (figura 5).

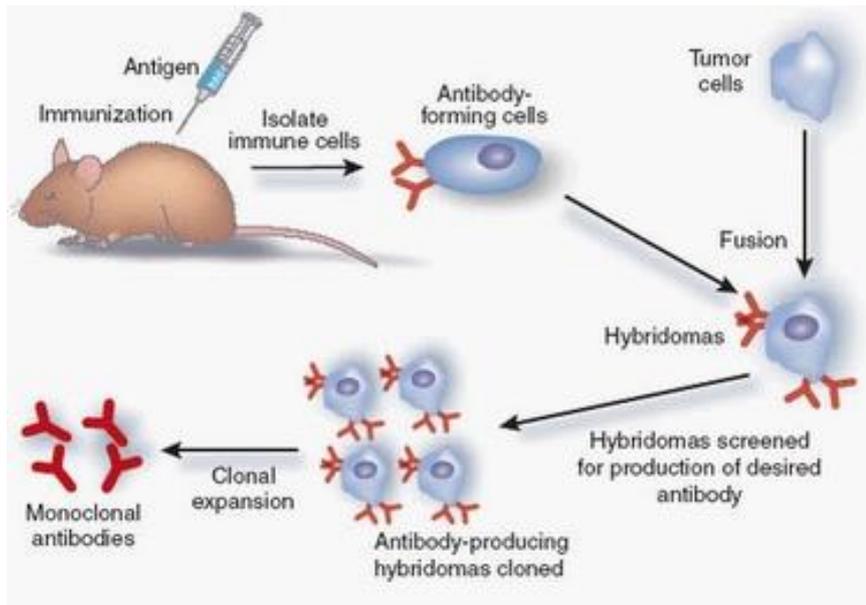


Figura 5. Tecnología del hibridoma para la producción de anticuerpos monoclonales con la especificidad deseada. Las células B procedentes de ganglios linfáticos o del bazo de ratones inmunizados con el antígeno deseado se fusionaban con las células tumorales de mieloma de ratón, dando lugar a hibridomas, los cuales se seleccionaban según la producción de AcMo deseados y, finalmente, se llevaba a cabo la expansión clonal de estos AcMo.

No obstante, los primeros AcMo utilizados en clínica, mayoritariamente de origen murino (terminación *-omab*) eran capaces de desencadenar respuestas de anticuerpos humanos anti-Ig murinas (HAMA), provocando la pérdida de eficacia o reacciones inmunitarias graves. Con el objetivo de solventar estos problemas surgen los anticuerpos recombinantes. Dentro de este grupo se incluyen, en primer lugar, los anticuerpos quiméricos (terminación *-ximab*), en alusión a “quimera”, ser mitológico cuyo cuerpo está configurado por tres partes procedentes de león, cabra y serpiente. Están basados en la unión de regiones variables de anticuerpos murinos a las regiones constantes de anticuerpos humanos, y buscan reducir la inmunogenicidad del anticuerpo murino, pero manteniendo su especificidad y afinidad. Sin embargo, estos objetivos se consiguen solo parcialmente, ya que no desaparece completamente la inmunogenicidad, pudiendo dar lugar a la inducción de respuestas de anticuerpos anti-Ig quiméricas (HACA), debido al reconocimiento de epítopos situados en las regiones variables. Como consecuencia, se desarrollaron los anticuerpos humanizados (terminación *-zumab*) o *human like*, obtenidos por transferencia de las regiones hipervariables de anticuerpos murinos a una

molécula de anticuerpo monoclonal humano. Por último, se desarrollaron anticuerpos totalmente humanos (terminación *-umab*) obtenidos por tecnología de recombinación genética utilizando bibliotecas de fagos con genes que codifican las regiones variables de inmunoglobulinas^{9,10}(figura 6).

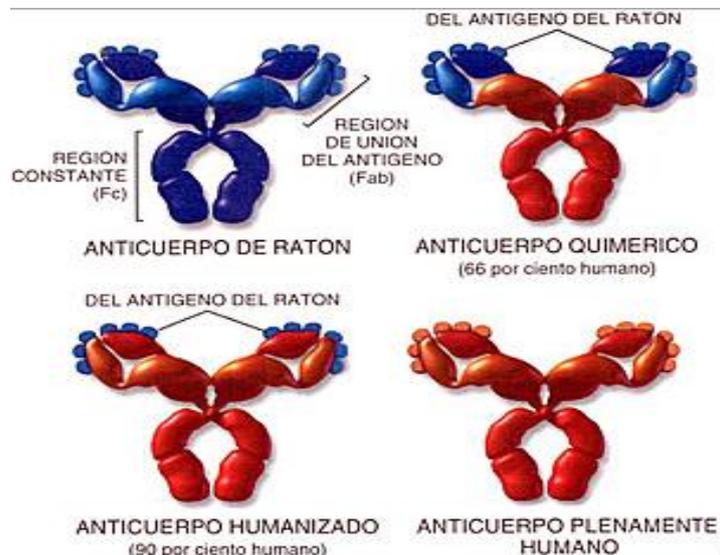


Figura 6. Evolución estructural de los anticuerpos monoclonales

La tecnología recombinante disponible permite, además de anticuerpos monoclonales propiamente dichos, la fabricación de fragmentos de anticuerpos (Fab, *fragment antigen-binding*) o proteínas de fusión (terminación *-cept*) que permiten solventar algunos de los problemas relacionados con la molécula completa del anticuerpo, mejorar la avidéz y facilitar la unión a determinadas dianas.

Se hace necesario destacar que, a pesar de que se desconoce la causa de la sobreexpresión de los mediadores celulares anteriormente comentados, se puede afirmar que este tipo de tratamiento interrumpe una cascada bioquímica de eventos patológicos, lo que les diferencia del resto de medicamentos biológicos. Sin embargo, podrían interceptar otras vías de señalización todavía poco conocidas, por lo que hay que guardar bastantes precauciones y continuar investigando más a fondo el mecanismo de acción de estos AcMo^{9,10}.

5.2.2.5. Tipos de medicamentos biológicos utilizados en la AR

Para el tratamiento de patologías con un componente inflamatorio autoinmune, como es el caso de la AR, resulta efectivo el bloqueo de diversas citoquinas proinflamatorias que se encuentran sobreexpresadas, mediante el

uso de diversos anticuerpos monoclonales, así como proteínas de fusión o moléculas quiméricas. Este es el caso de los inhibidores del TNF- α , que actúan anulando la actividad biológica de esta citoquina, que presenta un papel protagonista en la fisiopatología de la enfermedad. Los inhibidores de la IL-1 e IL-6 actúan bloqueando estas otras citoquinas, responsables también del proceso inflamatorio. Asimismo, también resulta eficaz bloquear diferentes antígenos presentes en la superficie de linfocitos B y T, con el objetivo de modular la respuesta de este tipo de células¹².

Tabla 1. Características más relevantes de los inhibidores del TNF- α

INHIBIDORES DEL TNF- α					
FÁRMACOS BIOLÓGICOS	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	REACCIONES ADVERSAS	OBSERVACIONES CLÍNICAS
Adalimumab^{12,13} (HUMIRA®)	Anticuerpo monoclonal humano recombinante IgG1 expresado en células de ovario de hámster chino (CHO), que se une específicamente al TNF- α neutralizando su función biológica al bloquear su interacción con los dos tipos de receptores del TNF- α (p55 y p75), tanto en su forma ligada a la membrana celular como en su forma soluble (figura 7).	<ul style="list-style-type: none"> ✓ AR activa y de moderada a grave, cuando la respuesta a FAME, incluyendo MTX, haya sido insuficiente. ✓ AR activa, grave y progresiva, que no hayan sido tratados previamente con MTX. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dosis: 40 mg ✓ Vía: subcutánea ✓ Frecuencia: cada 2 semanas en monoterapia o en combinación con MTX. 	Infecciones en el lugar de inyección, cefaleas, infecciones respiratorias y urinarias, herpes, diarrea, lupus eritematoso, tuberculosis, sepsias y citopenias.	Tras la administración de adalimumab, se aprecia una rápida disminución de los niveles de los componentes de fase aguda de inflamación (proteína C reactiva, PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG) y de las citoquinas plasmáticas (IL-6) en comparación con los valores basales en pacientes con AR. Los niveles plasmáticos de MMPs responsables de la destrucción del cartílago también disminuyeron tras la administración de adalimumab.
Infliximab^{12,13} (REMICADE®)	Anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la forma transmembrana del TNF- α . <i>In vivo</i> , infliximab forma rápidamente complejos estables con el TNF α humano, un proceso que es paralelo a la pérdida de bioactividad del TNF (figura 7).	En combinación con MTX en la reducción de los síntomas y signos en pacientes con AR activa cuando la respuesta a los FAME, incluyendo MTX, haya sido insuficiente o cuando no han sido tratados previamente con estos fármacos.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dosis (según peso corporal): 3 mg/kg. ✓ Vía: perfusión IV durante 2h. ✓ Frecuencia: tras primera dosis, otra a la 2 y a las 6 semanas. Posteriormente 1 cada 8 semanas. Debe administrarse junto con MTX. 	Reacción infusional, cefalea, infección respiratoria, herpes, diarrea, LES, tuberculosis, sepsis y citopenias.	El tratamiento con infliximab reduce la infiltración de células proinflamatorias en las áreas inflamadas de la articulación; así como la expresión de moléculas de adhesión celular, quimioatracción y degradación tisular. Después del tratamiento con infliximab, los pacientes muestran una disminución de los niveles de IL-6 sérica y PCR, y un aumento en los niveles de hemoglobina, en comparación con el valor basal.

Tabla 1. Características más relevantes de los inhibidores del TNF- α (continuación)

INHIBIDORES DEL TNF- α					
FÁRMACOS BIOLÓGICOS	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN	POSOLÓGÍA	REACCIONES ADVERSAS	OBSERVACIONES CLÍNICAS
Golimumab^{12, 13} (SIMPONI®)	Anticuerpo monoclonal humano IgG1 que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α , la soluble y la transmembrana, impidiendo así la unión del TNF- α a sus receptores (figura 7).	<ul style="list-style-type: none"> AR activa de moderada a grave con respuesta inadecuada a FAME, incluido MTX, en combinación con MTX. AR activa, grave y progresiva, que no hayan sido tratados previamente con MTX, en combinación con MTX. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dosis: 50 mg/mes ✓ Vía: subcutánea. ✓ Frecuencia: una vez al mes, el mismo día cada mes. 	Infección del tracto respiratorio superior, infecciones bacterianas, herpes, tuberculosis, reacciones alérgicas, cefalea, hipertensión, prurito, rash, dolor abdominal, reacción en la zona de inyección.	Se ha demostrado que la unión de golimumab al TNF- α humano neutraliza la expresión inducida por el TNF- α de diversas moléculas de adhesión endotelial y de adhesión intercelular de las células endoteliales humanas. In vitro, golimumab también inhibe la secreción inducida por el TNF de IL-6, IL-8, MMPs, GM-CSF y VEGF por parte de las células endoteliales humanas. Se ha observado una mejoría de la concentración de la PCR en comparación con los grupos placebo.
Etanercept^{12, 13} (ENBREL®)	Proteína humana de fusión compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino. Se piensa que el mecanismo de acción del etanercept es la inhibición competitiva de la unión del TNF al TNFR de la superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el TNF, provocando que éste sea biológicamente inactivo (figura 7).	<ul style="list-style-type: none"> AR activa de moderada a grave con respuesta inadecuada a FAME, incluido MTX, en combinación con MTX. AR activa, grave y progresiva, que no hayan sido tratados previamente con MTX, en combinación con MTX. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dosis: 25 mg ✓ Vía: subcutánea. ✓ Frecuencia: 2 veces/semana a (separadas 72h o juntas el mismo día) ✓ Alternativamente, 50 mg/semana. 	Infecciones (incluyendo infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infecciones cutáneas), reacciones alérgicas, formación de autoanticuerpos, prurito, fiebre.	Etanercept, solo o en combinación con MTX, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física, según criterios de la ACR.
Certolizumab pegol^{12,13} (CIMZIA®)	Fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra el TNF- α expresado en <i>Escherichia coli</i> y conjugado con polietilenglicol (PEG). Tiene la capacidad de unirse específicamente al TNF- α con una gran afinidad, impidiendo la unión de éste a su receptor de forma dosis-dependiente. Al carecer de la región Fc, presente en los anticuerpos monoclonales completos, el certolizumab pegol (CZP) no induce citotoxicidad mediada por anticuerpos ni por complemento. Además, su estructura pegilada le confiere una mayor semivida plasmática y le permite una mejor distribución en tejidos blandos (figura7).	<ul style="list-style-type: none"> AR activa de moderada a grave con respuesta inadecuada a FAME, incluido MTX, en combinación con MTX. AR activa, grave y progresiva, que no hayan sido tratados previamente con MTX, en combinación con MTX. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dosis inicial: 400 mg (2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una). ✓ Vía: subcutánea. ✓ Frecuencia: semanas 0, 2 y 4, en un día. ✓ Dosis mantenimiento: 200 mg/ 2 semanas. ✓ Si hay respuesta clínica, considerar mantenimiento o con 400 mg/4 semanas. 	Infecciones, trastornos eosinofílicos, leucopenia, cefalea, hipertensión, náuseas, hepatitis (incluyendo aumento de las enzimas hepáticas), exantema, pirexia, dolor, astenia, prurito y reacciones en el lugar de inyección.	Se ha demostrado mediante diversos ensayos clínicos aleatorizados que la administración de CZP inhibe la progresión del daño articular al impedir la progresión del proceso inflamatorio característico de la enfermedad, así como también demostró mejorías significativas en la calidad de vida y diversos parámetros que evalúan el grado de discapacidad del paciente.

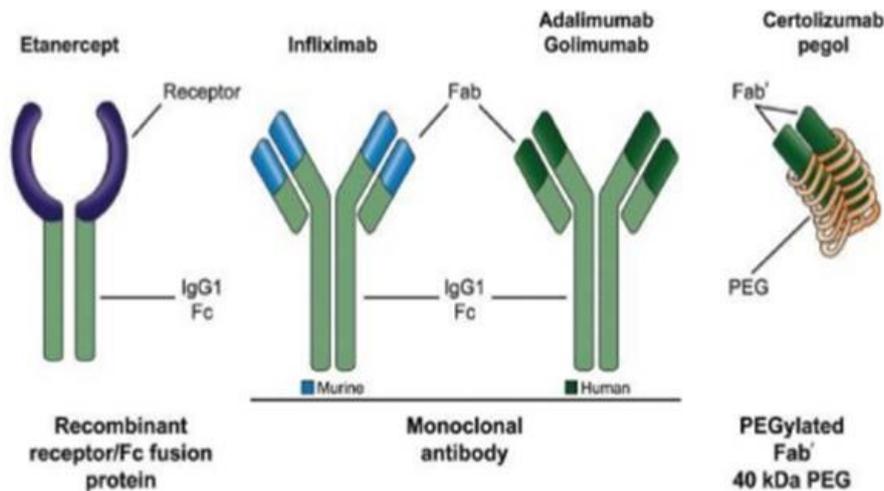


Figura 7. Diferencias estructurales entre los diferentes inhibidores del TNF- α

Tabla 2. Características más relevantes del inhibidor de IL-1

INHIBIDOR DE IL-1					
FÁRMACOS BIOLÓGICOS	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	REACCIONES ADVERSAS	OBSERVACIONES CLÍNICAS
Anakinra^{12,13} (KINERET®)	Análogo estructural no glicosilado del antagonista de los receptores de IL-1 (IL-1RA). Neutraliza la actividad biológica de la interleuquina-1 α (IL-1 α) e interleuquina-1 β (IL-1 β) inhibiendo competitivamente su unión al receptor de tipo I de la interleuquina-1.	Tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide en combinación con MTX, en aquellos pacientes que no hayan respondido bien a la administración de MTX solo.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dosis: 100 mg. ✓ Vía: subcutánea. ✓ Frecuencia: una vez al día. 	Reacción en el lugar de inyección, cefalea, neutropenia e infecciones graves.	Con la administración de anakinra se observan mejorías significativas en el dolor, en el recuento de articulaciones dolorosas, en la funcionalidad física (puntuación HAQ), en los reactantes de fase aguda y en las valoraciones globales del paciente y del médico.

Tabla 3. Características más relevantes del inhibidor de IL-6

INHIBIDOR DE IL-6					
FÁRMACOS BIOLÓGICOS	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	REACCIONES ADVERSAS	OBSERVACIONES CLÍNICAS
Tocilizumab^{12,13} (ROACTEMRA®)	Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se une al receptor de la IL-6, tanto en su forma soluble como de membrana, neutralizando su actividad biológica.	Tratamiento de la AR grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX. Tratamiento de la AR activa moderada a grave en adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a otros tratamientos con uno o más FAME o con anti TNF- α .	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dosis: 8 mg/kg. ✓ Vía: perfusión IV. ✓ Frecuencia: una vez/4 semanas. 	Infecciones de las vías respiratorias superiores, hipercolesterolemia, celulitis, neumonía, herpes, dolor abdominal, erupción, prurito, urticaria, cefalea, mareos, elevación de las transaminasas, aumento de peso, hipertensión, tos, disnea.	El tratamiento con tocilizumab se asocia a una reducción del recuento de plaquetas dentro del rango normal. Se observan aumentos de los niveles de hemoglobina, debidos a la reducción por tocilizumab de los efectos impulsados por la IL-6 sobre la producción de hepcidina para aumentar la disponibilidad del hierro. Asimismo, se observan disminuciones de los niveles de PCR dentro de los valores normales.

Tabla 4. Características más relevantes del modulador celular de linfocitos B

MODULADOR CELULAR DE LINFOCITOS B					
FÁRMACOS BIOLÓGICOS	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	REACCIONES ADVERSAS	OBSERVACIONES CLÍNICAS
Rituximab^{12,13} (MABTHERA®)	Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente al antígeno CD20, expresado en linfocitos pre-B y B maduros. El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de las células B mediante CDC y ADCC. También es capaz de inducir muerte celular por apoptosis.	En combinación con MTX para el tratamiento de pacientes adultos con AR activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME, incluyendo uno más tratamientos con anti TNF- α .	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dosis: ciclos de 2 perfusiones intravenosas de 1000 mg cada una. ✓ Vía: perfusión IV ✓ Frecuencia: la segunda perfusión se realiza dos semanas después de la primera. ✓ Se debe administrar premedicación con 100 mg de metilprednisolona IV 30 minutos antes de la perfusión para reducir la incidencia y la gravedad de las RRP. 	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, reacciones relacionadas con la perfusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sofoco, rinitis, rigidez, fatiga), cefalea, neutropenia, hipercolesterolemia, mareo, alopecia, depresión, ansiedad, reflujo y parestesias.	En pacientes con AR se observa una depleción inmediata de células B en sangre periférica después de las dos perfusiones de 1000 mg de rituximab, separadas por un intervalo de 14 días. Se advierte una mejora clínica y estadísticamente significativa de cada uno de los componentes de la respuesta ACR, evaluación general del paciente y del médico, puntuaciones de los índices de discapacidad (HAQ), evaluación del dolor y Proteína C Reactiva (mg/dL).

Tabla 5. Características más relevantes del modulador celular de linfocitos T

MODULADOR CELULAR DE LINFOCITOS T					
FÁRMACOS BIOLÓGICOS	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	REACCIONES ADVERSAS	OBSERVACIONES CLÍNICAS
Abatacept^{12,13} (ORENCIA®)	Proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico humano (CTLA-4) unido a un fragmento modificado Fc de la IgG1. Abatacept modula selectivamente una señal coestimuladora clave necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan el antígeno de superficie CD28. La activación completa de los linfocitos T requiere dos señales proporcionadas por las células presentadoras de antígeno: el reconocimiento de un antígeno específico por un receptor del linfocito T (señal 1) y una segunda señal coestimuladora. Esta vía de coestimulación implica la unión de moléculas CD80 y CD86, presentes en la superficie de la célula presentadora de antígeno, al antígeno CD28 en los linfocitos T (señal 2). Abatacept inhibe selectivamente esta vía de coestimulación mediante su unión específica a CD80 y CD86. (Figura 8).	Tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más FAME, incluyendo MTX o un inhibidor del TNF- α , en combinación con MTX.	Se administra como perfusión IV de 30 minutos, según el peso del paciente. Si el peso del paciente es < 60 kg, se administra una dosis de 500 mg; si el peso se encuentra entre 60 y 100 kg, se administra una dosis de 750 mg; y si el peso es >100 kg, se administra una dosis de 1000 mg.	Infección de las vías respiratorias superiores e inferiores, infección de las vías urinarias, herpes, leucopenia, cefaleas, mareos, parestesia, conjuntivitis, hipertensión, rubor, tos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, dispepsia, alteraciones hepáticas, erupción cutánea, dolor en las extremidades, fatiga y astenia.	Estudios <i>in vitro</i> y en modelos en animales han demostrado que abatacept modula las respuestas a anticuerpos dependientes de linfocitos T y la inflamación. Asimismo, abatacept atenúa la activación de los linfocitos T humanos medida por la disminución de la proliferación y la producción de citoquinas. Abatacept disminuye la producción de TNF α específico de antígeno, interferón- γ e interleucina 2 por los linfocitos T.

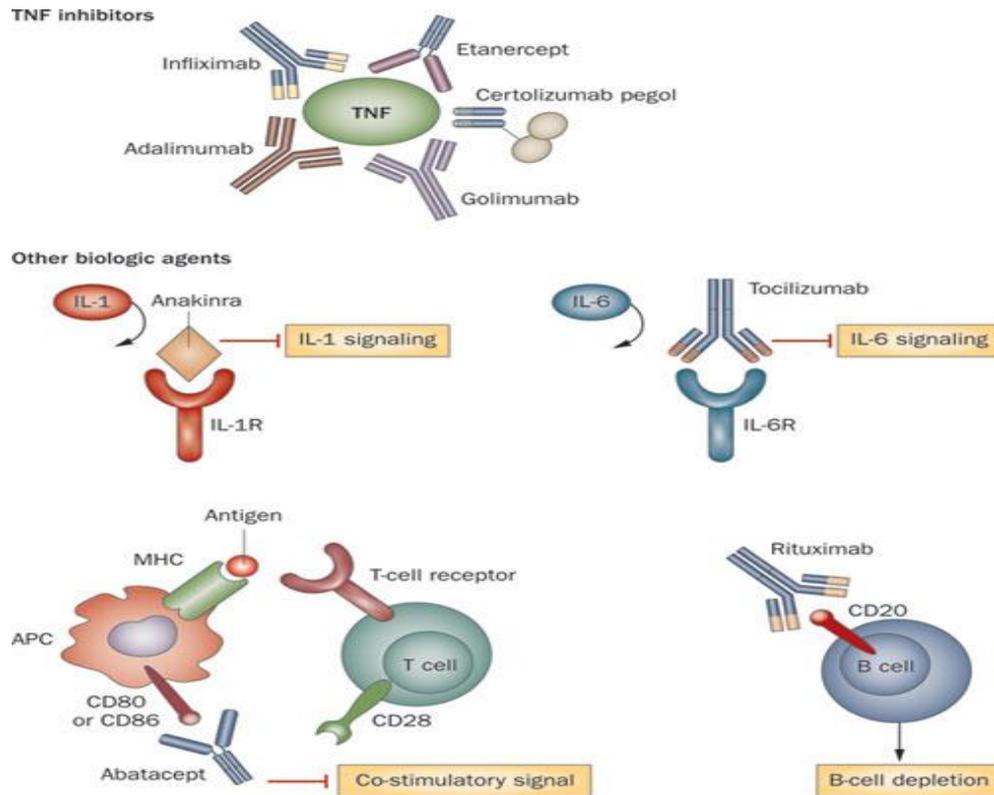


Figura 8. Representación esquemática de los diferentes mecanismos de acción de los medicamentos biológicos utilizados en el tratamiento de la AR

5.2.2.6. Medicamentos biosimilares

Puesto que los primeros medicamentos biotecnológicos se aprobaron en la década de los 80, muchos de ellos han visto expirar sus patentes. Como consecuencia de ello, se abrió una puerta a nuevas versiones de estos medicamentos, conocidos como medicamentos biosimilares¹⁴, dando lugar a un nuevo desafío para las agencias reguladoras de medicamentos.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), define los medicamentos biosimilares como productos biológicos “similares” a otros medicamentos biotecnológicos ya autorizados, producidos por un fabricante diferente del fármaco biológico de referencia, utilizando distintas líneas celulares, diferentes procesos y métodos analíticos. Hay que tener en cuenta que, aunque la sustancia biológica de un biosimilar y de su medicamento de referencia es esencialmente la misma, puede haber ciertas diferencias relacionadas con su naturaleza compleja y su método de elaboración. A un producto biológico similar y a su correspondiente medicamento de referencia se les presupone el mismo

perfil de eficacia y seguridad, y son generalmente utilizados como tratamiento en las mismas condiciones.

El paradigma “el proceso es el producto” es el más utilizado en el entorno de los medicamentos biológicos. Debido al complejo proceso, cientos de fases irreproducibles al que son sometidas las diferentes líneas celulares, es imposible garantizar la producción de productos biológicos completamente idénticos, por tanto, se puede afirmar que los “biogénicos” no existen¹⁴.

5.2.2.7. Biosimilares de anticuerpos monoclonales

En este contexto, basándose en el grado de complejidad de la molécula y su mecanismo de acción, se hace necesaria la diferenciación de biosimilares de biológicos “simples” (insulinas, factores de coagulación, eritropoyetinas, etc.) y biosimilares de AcMo, cuyos requisitos requeridos para su autorización son mucho más complejos que en el caso anterior, debido a la mayor complejidad estructural que presentan.

La implementación de modificaciones moleculares específicas de los actuales AcMo desarrollados por las empresas que producen AcMo innovadores, con el objetivo de mejorar su efectividad terapéutica y disminuir los efectos indeseados, introduce un mayor nivel de complejidad en el proceso de producción, que supone un obstáculo adicional para las compañías que intentan desarrollar biosimilares de estos productos originales. Como consecuencia, cada AcMo es único con diferencias estructurales que influyen significativamente en la funcionalidad y actividad biológica¹⁵.

Por último, cabe señalar que los primeros AcMo biosimilares están empezando a introducirse en el mercado y, en los próximos años, ejercerán un papel importante en el arsenal terapéutico. Actualmente, hay comercializados dos biosimilares de AcMo para el tratamiento de la artritis reumatoide, Inflectra® y Remsima®¹⁶, compartiendo, ambos, indicaciones con su medicamento de referencia: Remicade® (infliximab), anteriormente detalladas (tabla1). Fueron comercializados en el año 2013, y solamente Remsima® se encuentra autorizado en España.

5.2.2.8. Marco regulatorio europeo

El principio central que guía el desarrollo de los biosimilares es la comparabilidad entre el biosimilar y el biológico de referencia, es decir, el establecimiento de la similitud entre ambos. El objetivo final de la comparabilidad es excluir cualquier diferencia relevante entre el biosimilar y el medicamento de referencia. Se trata de un ejercicio exhaustivo en el que se ha de demostrar que es equiparable el perfil de calidad (características fisicoquímicas, actividad biológica, etc.), la eficacia y seguridad del biosimilar mediante una serie de estudios no clínicos y clínicos, en el que participan el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), la EMA y la Comisión Europea.

En base a lo expuesto a lo largo de esta revisión, es lógico pensar que exista una gran controversia relativa a la intercambiabilidad y/o sustitución terapéutica en especialidades biológicas, puesto que poco tiene que ver con la intercambiabilidad y/o sustitución de medicamentos de síntesis química. La EMA ha establecido un sistema de registro que obliga a demostrar que la eficacia y seguridad de los biosimilares es equiparable a la del producto de referencia.

Teniendo en cuenta la definición de equivalencia terapéutica, “conjunto de características de dos fármacos que permiten utilizarlos indistintamente y sustituirlos uno por otro porque se asume que los efectos son equivalentes”, se deduce claramente que no es aplicable a los fármacos biotecnológicos. Por ello, la Orden Ministerial de Sanidad y Consumo SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, establece que no podrán sustituirse automáticamente los medicamentos biosimilares (así como el resto de fármacos biológicos) en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor¹⁷.

5.2.2.9. Aspectos económicos

Actualmente, los medicamentos biotecnológicos constituyen una parte indispensable en el tratamiento terapéutico de un rango muy amplio de enfermedades autoinmunes, como es el caso de la AR. Las implicaciones presupuestarias de los medicamentos biológicos han ido aumentando con el paso de los años, y gestionar correctamente su uso es un objetivo cada vez de mayor importancia para los organismos pagadores.

Por lo general, los medicamentos biológicos suelen ser más difíciles y costosos de desarrollar que los medicamentos de molécula pequeña, por todo el

proceso de investigación clínica que conllevan, lo cual supone unos precios de mercado superiores. Al mismo tiempo, los medicamentos biosimilares suponen un mayor coste que los medicamentos genéricos, pero un menor coste que sus productos de referencia. Según los últimos informes, el campo de los biosimilares constituye un segmento pequeño del mercado farmacéutico, pero presenta tasas de crecimiento superiores a las de otros mercados (figura 9).

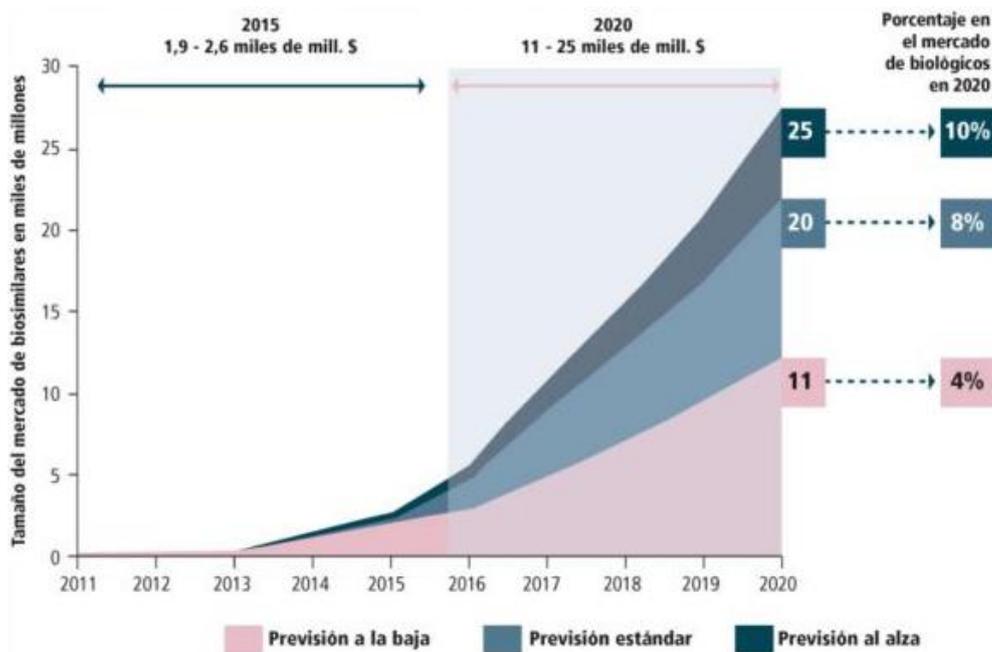


Figura 9. Evolución del mercado de biosimilares entre 2010-2020

A nivel global, la aparición de los biosimilares tendrá, sin lugar a dudas, un efecto beneficioso en aquellos países con economías débiles o emergentes, ya que su coste inferior permitirá tener acceso a los productos biotecnológicos a un mayor abanico de la población, a la vez que, paradójicamente, en países considerados del primer mundo, pero con una sanidad eminentemente privada, el menor coste de adquisición también permitirá que más población tenga acceso a estos medicamentos¹⁸.

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El panorama actual de los medicamentos biotecnológicos empleados en el tratamiento de la AR representa un fiel reflejo de los avances biotecnológicos producidos durante las últimas décadas y que han supuesto una auténtica revolución en el ámbito farmacoterapéutico de la AR.

Los medicamentos biológicos son aquellos medicamentos que contienen uno o más principios activos sintetizados o derivados de una fuente biológica mediante biotecnología, cuyos mecanismos de actuación son teóricamente infinitos. Dentro del campo de la AR, los AcMo son los biológicos de mayor relevancia y, al actuar bloqueando mediadores celulares que se encuentran sobreexpresados, proporcionan también una mayor efectividad en la remisión del proceso inflamatorio responsable de la AR. A su vez, a medida que los derechos de exclusividad de estos biofármacos van expirando, van apareciendo réplicas de estos fármacos, llamados biosimilares, que ofrecen un futuro terapéutico prometedor en la reumatología. Actualmente, se divisan nuevos horizontes terapéuticos que, sin duda alguna, proporcionarán aspectos innovadores en el ámbito clínico de la AR y otras enfermedades autoinmunes.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016 May 3.
- ² Shah A, St. Clair EW. Rheumatoid arthritis. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. Vol 2. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 2738-2752.
- ³ Piulats J. Introducción a la biotecnología farmacéutica. En: "Biotecnología y biofármacos", módulo 1. Plan Nacional de Formación Continuada. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2010; pp. 1-16.
- ⁴ Martos-Rosa A, Martínez-de la Plata JE, Morales-Molina JA, Fayet-Perez A, Acosta-Robles PJ. Biosimilars, the journey has begun. *Farm Hosp* 2015 Mar 1;39(2):114-117.
- ⁵ Kaneko S, Kondo Y, Yokosawa M, Sumida T. Rheumatoid arthritis and cytokines. *Nihon Rinsho* 2016 Jun;74(6):913-918.
- ⁶ Bays AM, Gardner G. Pharmacologic Therapies for Rheumatologic and Autoimmune Conditions. *Med Clin North Am* 2016 Jul;100(4):719-731.

- ⁷ Yazici Y, Steiger B. Kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2012;70(3):204-207.
- ⁸ Ruiz S, Sulleiro E, Calvo G. Medicamentos biotecnológicos; from dream to reality. *Farmacéuticos de Atención Primaria* 2011;9(3):85-88.
- ⁹ Sanz L, Alvarez-Vallina L. Anticuerpos monoclonales. En: *Biotecnología y biofármacos. Módulo 1. Plan Nacional de Formación Continuada. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos*. Madrid, 2010; pp. 143-72.
- ¹⁰ Garcia Merino A. Monoclonal antibodies. Basic features. *Neurologia* 2011 Jun;26(5):301-306.
- ¹¹ Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. 1975. *J Immunol* 2005 Mar 1;174(5):2453-2455.
- ¹² Wang D, Li Y, Liu Y, Shi G. The use of biologic therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Biotechnol* 2014;15(6):542-548.
- ¹³ Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Catálogo de medicamentos*. 2016.
- ¹⁴ Cuéllar S, Blanes A. Medicamentos biotecnológicos. Bioequivalencia. Bioterapia. En: *Biotecnología y biofármacos. Módulo 2. Plan Nacional de Formación Continuada. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos*. Madrid, 2010; pp. 93-110.
- ¹⁵ Schellekens H, Lietzan E, Faccin F, Venema J. Biosimilar monoclonal antibodies: the scientific basis for extrapolation. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15(11):1633-1646.
- ¹⁶ Neumaier J. First biosimilar infliximab approved. *MMW Fortschr Med* 2015 Mar 26;157 Suppl 1:88-015-2875-y.
- ¹⁷ Dorantes Calderón B. Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico. *Farmacia Hospitalaria* 2009 0;33(4):181-182.
- ¹⁸ Gulacsi L, Brodsky V, Baji P, Kim H, Kim SY, Cho YY, et al. Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11 Suppl 1: S43-52.