



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS. ANTICUERPOS  
MONOCLONALES Y BIOSIMILARES**

**BIOTECHNOLOGICAL DRUGS. MONOCLONAL ANTIBODIES  
AND BIOSIMILARS.**

**Autor: Dña. Noelia García Castañeda**

**Director/es: Dña. Blanca Sánchez Santiago**

**Santander, Junio 2015**

## ÍNDICE

<b>Resumen</b>	3
<b>1. Introducción</b>	4
<b>2. Objetivos</b>	4
3.1. Historia	5
3.2. Generalidades	6
3.3. Tipos de productos biológicos	8
3.3.1. Productos sanguíneos	8
3.3.2. Proteínas	9
3.3.3. Vacunas	9
3.3.4. Productos alérgenos	10
3.3.5. Tejidos humanos y xenotrasplantes	10
3.4. Diferencias con los fármacos de síntesis química	11
<b>4. Anticuerpos monoclonales</b>	13
4.1. Estructura, nomenclatura y tipos de anticuerpos	14
4.1.1. Estructura del anticuerpo	14
4.1.2. Tipos de anticuerpos según su origen	15
4.1.3. Nomenclatura de los anticuerpos monoclonales	17
4.2. Principales dianas de los anticuerpos monoclonales	18
4.2.1. Anticuerpos frente a mediadores celulares	18
4.2.2. Anticuerpos frente a líneas celulares.	22
4.2.3. Otros	25
4.3. Efectos adversos de los anticuerpos monoclonales.	25
4.3.1. Reacciones secundarias a la administración de proteínas	25
4.3.2. Efectos derivados de la alteración del sistema inmune	27

<b>5. Biosimilares</b>	29
5.1. ¿Qué son los biosimilares y qué aportan?	29
5.2. Genéricos vs biosimilares	31
5.2.1. Síntesis biotecnológica vs síntesis química	31
5.2.2. Más allá de la bioequivalencia	32
5.3. Comparabilidad: innovador y biosimilar	34
5.3.1. Eficacia comparable	34
5.3.2. Seguridad comparable	35
5.3.3. ¿Son sustituibles? ¿Son intercambiables?	35
5.4. Regulación de los biosimilares	36
<b>6. Conclusiones</b>	37
Bibliografía	38

## Resumen

Los medicamentos biotecnológicos son aquellos obtenidos a partir de seres vivos tras la modificación genética mediante técnicas de laboratorio. Son fármacos de introducción relativamente reciente, que han revolucionado el tratamiento de numerosas enfermedades crónicas sistémicas, actuando sobre dianas muy específicas de las que tenemos conocimiento gracias al desarrollo de la biología molecular. De amplia aplicación en las enfermedades reumatológicas y en oncología, en los últimos años su campo de aplicación se ha extendido de forma exponencial, y no hay disciplina en la que estos medicamentos no estén en fase de investigación. Los anticuerpos monoclonales constituyen uno de los grupos de estos medicamentos más ampliamente desarrollados, son inmunoglobulinas dirigidas frente a mediadores y líneas celulares específicas, con un alto grado de eficacia cuando los fármacos convencionales han fracasado y con un perfil de seguridad bien conocido.

De precio muy elevado, por lo que fue necesario invertir en su desarrollo previo, no siempre están accesibles; así los biosimilares (“los genéricos” de los productos biológicos) podrían ser una alternativa a un precio más asequible, pero aún quedan puntos por aclarar en el manejo de estos fármacos.

Palabras clave: fármaco biológico, biotecnológico, anticuerpos monoclonales, biosimilares.

## Abstract

Biotechnological drugs are those which are obtained from living organisms by means of the genetic modification. They have been introduced recently. Besides, they have been revolutionizing the treatment of countless chronic systemic diseases, since they act on highly specific targets, the majority of them known thanks to the development of the molecular biology. These sort of drugs are widely applied among rheumatic and oncologic diseases and, lately, their use has been spread over every single field of the medicine. Monoclonal antibodies are the group of biotechnological drugs which have been more researched; they are immunoglobulins whose function consist of neutralizing specifically serological mediators and determined cell lines. They are more effective than the conventional drugs, and their safety profile is clearly established.

One of the drawbacks is their high price; therefore, it was necessary to invest a huge amount of money at the beginning, and that is the reason why there are not always available in all fields. Hence, biosimilar drugs (the generic ones from the biological products) could turn out to be a good and much more economical alternative, but it is still needed to clarify certain points of the management of these new drugs.

Key words: biological product, biotechnological drug, monoclonal antibodies, biosimilars.

## 1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de los conocimientos en Biología y en Medicina, así como el progreso de la Biotecnología que ha acontecido durante las últimas décadas, han propiciado la aparición de una nueva clase de fármacos, los fármacos biológicos y biotecnológicos, distintos de los clásicos fármacos de síntesis química.

Los medicamentos biológicos han tenido su máximo desarrollo durante las últimas dos décadas, con la síntesis de numerosos compuestos mediante técnicas de Ingeniería Genética, siendo un importante grupo de estos fármacos los anticuerpos monoclonales, por su amplio campo de aplicación en Medicina, y por aportar tratamientos generalmente más eficaces que los tratamientos clásicos, mejorando la calidad de vida de los enfermos y su supervivencia. Sin embargo, no hay que olvidar que no todos los productos biológicos son Biotecnológicos, es decir, que no todos requieren de las nuevas biotecnologías para su síntesis, si no que dentro de este grupo se encuentran también las transfusiones de sangre, llevadas a cabo por primera vez en el siglo XVII, por Richard Lower en Londres y por Jean-Baptiste Denis en París <sup>[1]</sup>.

## 2. OBJETIVOS

Conocer las diferencias entre los medicamentos de síntesis química y los biológicos. Clasificación y ámbitos de uso

Profundizar en el conocimiento de un subtipo de medicamentos biológicos: los anticuerpos monoclonales.

Conocer las diferencias entre medicamentos genéricos y biosimilares y las aportaciones de los biosimilares a la terapéutica actual.

## 3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS

Los biofármacos o fármacos biológicos, son definidos por la Food and Drug Administration (FDA) como aquellos virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, derivados o componentes sanguíneos, productos alergénicos, proteínas (a excepción de cualquier polipéptido químicamente sintetizado) o productos análogos, o asferamina o sus derivados (o cualquier otro compuesto orgánico trivalente de arsénico), utilizados para la prevención, tratamiento o curación de una enfermedad humana <sup>[2]</sup>.

Los medicamentos biotecnológicos son un subgrupo dentro de los medicamentos biológicos en cuya producción intervienen procedimientos de ingeniería genética mediante la modificación de un organismo vivo.

### 3.1. HISTORIA <sup>[3]</sup>

Los hitos en la Biotecnología médica que han propiciado el desarrollo de estos nuevos fármacos son:

- 1952. Dr. George Grey establece la primera línea celular inmortal a partir de células de un carcinoma de cuello uterino: células HeLa.
- 1953: Dr. James Watson y el Dr. Francis Crick descubren la estructura tridimensional del ADN: la doble hélice de ADN.
- 1955:
  - o Aislamiento de la ADN polimerasa
  - o Dr. Jonas Salk: primera vacuna contra la poliomielitis.
- 1958.
  - o Dr. Arthur Kornber: síntesis por primera vez de ADN en un tubo de ensayo
  - o Moore-Stein: primer secuenciador de proteínas
- 1980: Descubrimiento del ARN mensajero
- 1961: comprensión del código genético
- 1963: Síntesis por primera vez de insulina
- 1964: se predice la existencia de la transcriptasa inversa.
- 1972: vacuna triple vírica (1964: primera vacuna contra el sarampión; 1967: primera vacuna estadounidense contra la parotiditis; 1969: Primera vacuna contra la rubeola)
- 1970: Descubrimiento de las enzimas de restricción.
- 1972: utilización de la ADN ligasa y de la transcriptasa inversa por primera vez.
- 1973:
  - o Dr. Stanley Cohen y Dr. Herbert Boyer primer experimento con ADN recombinante.

- Desarrollo de la técnica de Southern.
- 1975: Dr. Cesar Milstein, Dr. Georges Kohler y Dr. Niels Jeme: primeros anticuerpos monoclonales.
- 1977: primera utilización de un gen recombinante sintético para clonar una proteína, la somatostatina.
- 1978: Producción de insulina sintética a partir del gen de la insulina humana, a través de E.coli.
- 1982: la FDA aprueba la primera droga biotecnológica: insulina humana recombinante.
- 1983: descubrimiento de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa).
- 1986: Aprobación por la FDA de:
  - el primer tratamiento con anticuerpos monoclonales para el rechazo del trasplante de riñón: muromomab. (anticuerpo monoclonal murino frente a CD3)<sup>(4)</sup>.
  - interferón para el tratamiento oncológico
  - primera vacuna recombinante de la hepatitis B
- 1997: aprobación por la FDA del primer anticuerpo monoclonal para el cáncer.

### 3.2. GENERALIDADES

Los fármacos biotecnológicos necesitan la participación de organismos vivos o sus extractos, requiriendo para su obtención el uso de las herramientas de la Biotecnología, es decir, de la combinación de los conocimientos en Biología, sobre todo Molecular, junto con las nuevas técnicas e instrumentos de laboratorio que permiten llevar a la práctica los conocimientos teóricos. Las herramientas principalmente utilizadas se resumen en la tabla 1 <sup>[5]</sup>.

Las nuevas técnicas de laboratorio son indispensables para el desarrollo de estos nuevos fármacos, pero lo que es sin duda más importante, es el conocimiento de la patogenia y fisiopatología de las enfermedades para la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.

**Tabla 1. HERRAMIENTAS DE LA BIOTECNOLOGÍA**

<b>Ingeniería Genética</b>	
<b>Enzimas de restricción</b>	<p>También denominadas endonucleasas.</p> <p>Corte del ADN en fragmentos, de una secuencia específica (lugar de restricción)</p> <p>Son específicas y reproducibles. La misma enzima corta siempre la misma secuencia de ADN.</p>
<b>ADN recombinante</b>	<p>Resultado del proceso de ligazón (mediante ligasas), es decir, sellado de dos fragmentos de ADN.</p> <p>Transformación: introducción del ADN recombinante en célula huésped (bacterias, levaduras, plantas, insectos o mamíferos) mediante un vector, como los plásmidos (unidad circular de ADN que transporta un gen) y los fagos (virus que inyecta ADN en bacterias).</p>
<b>Proteínas recombinantes</b>	<p>Proteínas obtenidas por la transcripción y posterior traducción de ADN recombinante en una célula huésped.</p>
<b>Microbiología</b>	
<b>Cultivo celular</b>	<p>Crecimiento celular en medios adecuados y bajo unas determinadas condiciones en el laboratorio.</p>
<b>Instrumentos de investigación</b>	
<b>Termociclador</b>	<p>Maquina utilizada para la amplificación de ADN por la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa.</p>
<b>Electroforesis en gel</b>	<p>Técnica utilizada para el fraccionamiento de proteínas. La separación de las proteínas en base, principalmente, a la densidad de su carga y a su migración por un campo eléctrico.</p>

Las dianas terapéuticas son moléculas implicadas directamente en la patogenia y mantenimiento de una determinada enfermedad. Pueden ser vías de señalización intracelular, moléculas secretadas, sus receptores o dianas celulares directamente. Estas dianas pueden estar implicadas en una determinada enfermedad o proceso, tanto por defecto como por exceso. Por ello, estos fármacos, en general, van dirigidos bien a suplir la falta de una determinada proteína o sustancia, o bien, a interferir o bloquear la acción de aquella sustancia cuya sobreproducción esté implicada en la patología a tratar.

Pese a que se ha avanzado enormemente en los últimos años en el estudio de las dianas terapéuticas, aún siguen siendo desconocidos muchos de los procesos implicados en el desarrollo de enfermedades, o cómo las alteraciones encontradas están implicadas en la enfermedad. Así mismo, es sabido que la mayoría de las enfermedades suelen deberse a alteraciones en múltiples procesos, no todos bien descritos por el momento.

### 3.3. TIPOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS <sup>[6]</sup>

No es objetivo de esta sección hacer una descripción exhaustiva de todos los productos biológicos, puesto que existen multitud de ellos, sino una breve descripción de los principales grupos de terapias biológicas deteniéndonos en alguno específico en caso de que sea considerado relevante o a modo de ejemplo.

#### 3.3.1. Productos sanguíneos <sup>[7]</sup>.

La sangre es un tejido conectivo líquido, compuesto por una fase sólida, los elementos formes o células, y una fase líquida, el plasma, que contiene disueltas numerosas sustancias. Como tejido humano que es y por las aplicaciones terapéuticas del uso de sus elementos, es incluido dentro del grupo de fármacos biológicos. De hecho, se puede decir que es una de las primeras terapias biológicas utilizadas, pues las transfusiones sanguíneas se incluirían en este grupo y, como se ha dicho, datan del siglo XVII.

Es necesario definir una serie de subgrupos dentro de los productos sanguíneos:

- Sangre total: como su nombre indica, el total del tejido sanguíneo, sin separar sus componentes y recogida en un contenedor adecuado, conservado con soluciones anticoagulantes y preservantes.
- Componente sanguíneo: por un lado se incluyen constituyentes sanguíneos separados de la sangre total como los concentrados de glóbulos rojos, la suspensión de glóbulos rojos, el plasma o los concentrados plaquetarios. Además, el plasma o plaquetas recolectadas por aféresis y los crioprecipitados (plasma congelado rico en Factor VIII y fibrinógeno) pertenecen a este grupo.
- Derivado plasmático: proteínas presentes en el plasma humano tales como la albúmina, los concentrados de factores de coagulación o inmunoglobulinas.

La albúmina es uno de los derivados plasmáticos más antiguo. La albúmina humana ha sido aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) desde el año 1968 para el restablecimiento y mantenimiento del volumen circulatorio, y su elección dependerá de la situación clínica del paciente.

### 3.3.2. Proteínas <sup>[8]</sup>

Las proteínas constituyen un importante grupo dentro de los productos biológicos, ya que siendo estrictos, algunos de los compuestos englobados en otros apartados, son también proteínas. Dentro de este grupo cabe destacar los anticuerpos monoclonales, que por su desarrollo y su importante implicación en el tratamiento de numerosas enfermedades se les ha dedicado un capítulo aparte en este trabajo.

### 3.3.3. Vacunas <sup>[9], [10]</sup>.

Las vacunas son capaces de inducir una inmunidad específica y activa, sobre todo de tipo humoral, frente a un microorganismo, antígeno o toxina, mediante la administración de preparaciones que contienen estos antígenos.

Las vacunas pueden clasificarse según el tipo de antígeno que contengan en:

- **Vacunas de bacterias muertas o atenuadas.** Están compuestas por microorganismos no patogénicos, es decir, que no son capaces de producir enfermedad, pero que si mantienen su capacidad inmunogénica. Producen una respuesta inmunitaria al igual que lo haría el microorganismo vivo sin modificar. La vacuna frente al cólera está compuesta por la bacteria inactivada y se administra vía oral.
- **Vacunas con virus vivos atenuados.** Se trata de vacunas con virus que han sido modificados para que pierdan su capacidad patógena. Dentro de este grupo se incluyen las vacunas para la poliomielitis, el sarampión, la fiebre amarilla y la gripe.
- **Vacunas de subunidades o antígenos.** Son vacunas compuestas por antígenos purificados o por toxinas de microorganismos. En este grupo encontramos las vacunas frente al tétanos y difteria.
- **Vacunas conjugadas.** Son vacunas de antígenos polisacáridos bacterianos unidos a una proteína que ayuda a incrementar su efecto inmunógeno. Las vacunas frente a neumococo, meningococo y *H.influenzae* son ejemplos de este tipo de vacunas.

- **Vacunas sintéticas.** Consisten en antígenos microbianos sintetizados mediante ingeniería genética. Dentro de este grupo se encuentran las vacunas para el virus de la hepatitis, el virus del papiloma humano o el rotavirus. Frente al virus del papiloma humano existen actualmente comercializadas en España dos vacunas, por un lado una que contiene proteínas recombinantes de las cepas víricas 6 y 11 (Gardasil<sup>®</sup>) y por otro, la que contiene proteínas de las cepas 16 y 18 (Cervarix<sup>®</sup>), implicadas en el cáncer de cuello uterino, por lo que además de ser una vacuna antivírica, es una vacuna preventiva del cáncer.
- **Vacunas de ADN.** Consisten en la introducción de ADN plasmídico que codifica proteínas antigénicas. Se inyecta en la musculatura estriada, y allí se expresa la proteína en su forma natural, activándose la respuesta inmune, tanto humoral como celular.

### 3.3.4. Productos alérgicos <sup>[11]</sup>

Dentro de este grupo de biológicos encontramos los extractos alérgicos, los test de alergias de contacto.

- Extractos alérgicos: son utilizados para el diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades alérgicas como la rinitis alérgica, la sinusitis alérgica o alergias alimentarias. Existen dos tipos de extractos alérgicos: inyectados y sublinguales.
- Test de alergia de contacto: aplicados en la piel, son usados para identificar la posible causa de una dermatitis de contacto.
- Pruebas cutáneas. Consisten en la inyección cutánea de un determinado antígeno y se utilizan para el diagnóstico de contacto o infección con un determinado patógeno. En este grupo se incluye el test de la tuberculina o Mantoux.

### 3.3.5. Tejidos humanos y xenotrasplantes <sup>[12]</sup>

En este grupo se incluyen aquellos tejidos u órganos para su trasplante o implante en un receptor. El origen del tejido determina el tipo de trasplante, habiendo así autotrasplantes o autoinjertos, en los que el donante y el receptor son la misma persona, los isotrasplantes, en los que el donante y el receptor son gemelos genéticamente idénticos, homotrasplantes o alotrasplantes, en los que el donante y el receptor son de la misma raza y/o sexo pero genéticamente distintos, y finalmente, los xenotrasplantes o heterotrasplantes, donde el donante es de otra especie.

### 3.4. DIFERENCIAS CON LOS FÁRMACOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Los fármacos biológicos constituyen un grupo distinto de medicamentos por sus numerosas diferencias con los fármacos de síntesis química. Estas diferencias no sólo son en estructura y tamaño, sino también en la forma de síntesis y obtención, así como en el perfil de inmunogenicidad.

#### - Estructura y tamaño

Los fármacos biológicos son moléculas de alto peso molecular, mientras que los fármacos de síntesis química suelen serlo de bajo peso. Así por ejemplo, fármacos de síntesis química como la aspirina con un peso molecular de unos 180 Dalton (Da) o el linezolid, de 237 Da, contrastan con fármacos biológicos como el interferón- $\beta$  cuyo peso es de unos 19.000 Da o el factor VIII recombinante de la coagulación, de unos 264.000Da. Los fármacos biológicos son generalmente de naturaleza proteica, con un número elevado de aminoácidos, y por ello unas complejas estructuras tridimensionales <sup>[13], [14]</sup>.

Debido a su estructura, son difíciles de caracterizar, dada la falta de herramientas en investigación que permitan de forma sencilla determinar la estructura de grandes proteínas. En cambio, los fármacos químicos, tienen una estructura unidimensional que suele ser fácil de caracterizar mediante distintas técnicas como la espectroscopía.

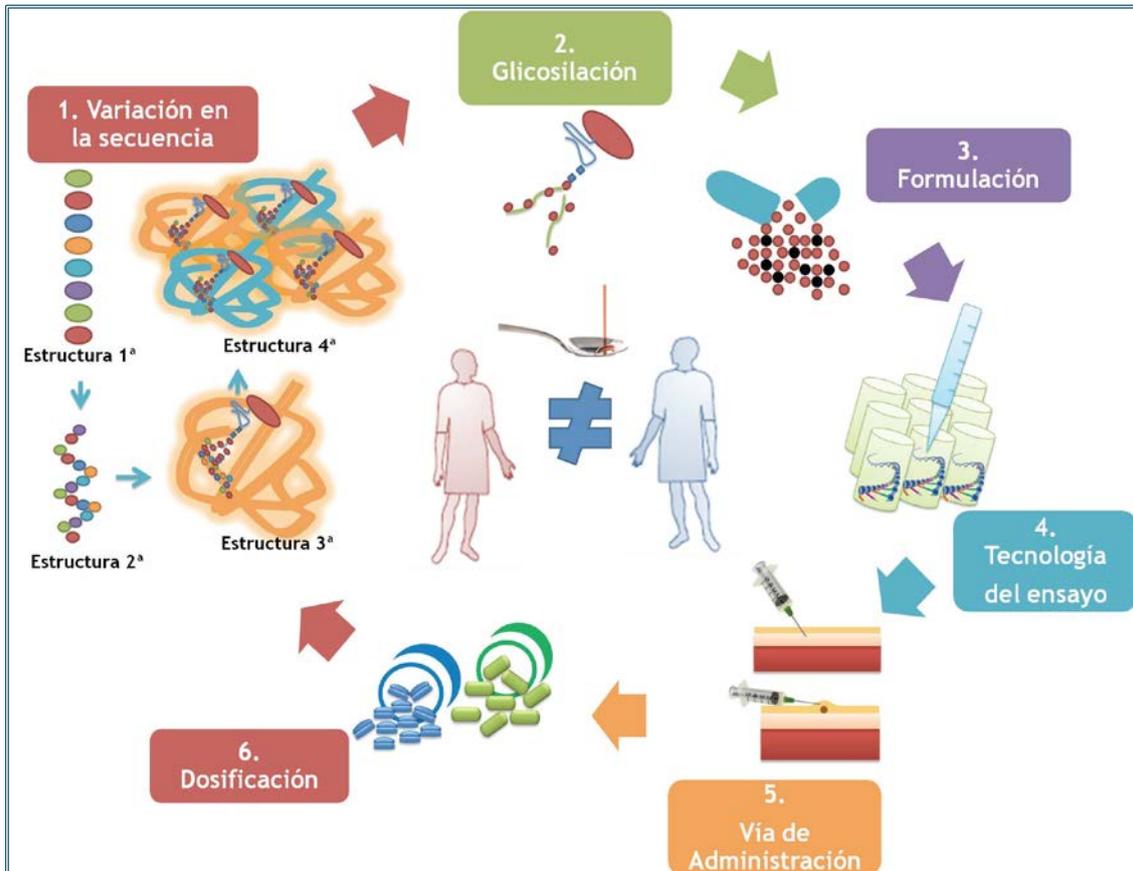
#### - Síntesis

La síntesis de fármacos biotecnológicos requiere la participación de organismos vivos. Esto condiciona múltiples diferencias con los fármacos de síntesis química. El proceso de síntesis requiere controles muy rigurosos, ya que mínimas alteraciones en las condiciones del medio de cultivo como la temperatura, la oxigenación o la presión, pueden producir heterogenicidad en los productos. Además es importante la selección de la línea celular en la que se vaya a producir la proteína, puesto que cada célula tiene distintos mecanismos que puedan alterar la composición y/o estructura del producto final. Además, existe el riesgo de contaminación inherente a la manipulación de células y organismos vivos. Es por todo ello, que existen numerosos pasos críticos que requieren unos controles de calidad estrictos <sup>[14]</sup>.

#### - Inmunogenicidad.

Debido a su naturaleza proteica, los biológicos pueden actuar como antígenos y desencadenar una respuesta inmunológica en el paciente. Los fármacos de síntesis química no suelen presentar este problema.

La producción de inmunogenicidad se ve influida por distintos factores como la naturaleza exógena del fármaco, la vía de administración (suele ser más inmunogénica la vía subcutánea), la glicosilación de las proteínas o la duración del tratamiento.



**Ilustración 1. Factores que influyen en la inmunogenicidad.** La variación en la secuencia, la glicosilación, la formulación, la tecnología del ensayo, la vía de administración y la dosificación son los principales factores que afectan a la inmunogenicidad de los fármacos biológicos. Tomado de [15].

Resulta difícil de predecir la generación de inmunogenicidad por estos fármacos, y es necesario hacer un seguimiento clínico de estos pacientes, pues los ensayos preclínicos son insuficientes para demostrar la seguridad inmunogénica.

**Tabla 2. Principales diferencias entre biológicos y fármacos químicos**

Fármacos de síntesis química	Biológicos
Bajo peso molecular	Elevado peso molecular
Síntesis orgánica o química	Obtenidos de células u organismos vivos
Estructura bien caracterizadas	Más difícil de caracterizar
Pocos pasos críticos en su producción	Muchos procesos críticos en su producción
Homogenicidad en el producto	Heterogenicidad
Normalmente no inmunogénicos	A menudo inmunogénicos

#### 4. ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales terapéuticos son un importante grupo de fármacos biotecnológicos, con un gran desarrollo en su producción y un amplio abanico de aplicaciones terapéuticas.

Los anticuerpos son proteínas, concretamente glicoproteínas, producidas por los linfocitos B de los animales en respuesta a una sustancia externa o patógeno, para su posterior eliminación, mediante su reconocimiento y unión al mismo, para a continuación activar diversos mecanismos del sistema inmune. Los anticuerpos monoclonales son aquellos que reconocen un epítipo específico, es decir, una región concreta de un antígeno, y que son producidos por un único clon de células B <sup>[16], [17]</sup>.

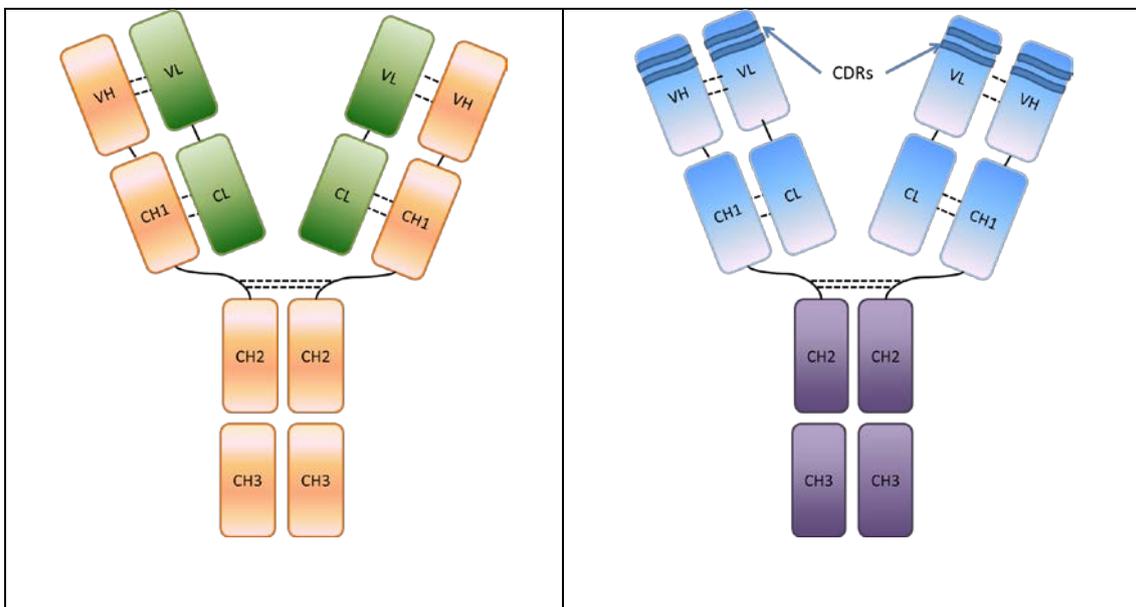
Las principales dianas terapéuticas hacia las cuales están dirigidos estos anticuerpos monoclonales terapéuticos se engloban en tres grupos: anticuerpos frente a células o moléculas de activación de las mismas, fundamentalmente hacia células del sistema inmune como los linfocitos B o T; anticuerpos dirigidos frente a mediadores inflamatorios (citocinas, quimiocinas, moléculas de la vía del complemento, enzimas...), dentro de los que se incluye el gran grupo de los anticuerpos frente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), los “anti-TNF”; y, finalmente, aquellos dirigidos frente a receptores de superficie de mediadores de la respuesta inmune <sup>[8], [17], [18]</sup>.

Las proteínas de fusión constituyen otro grupo de fármacos biológicos, distintos a los anticuerpos monoclonales, pero que por su similitud en cuanto a dianas y efectos terapéuticos, serán también mencionados en este apartado. Están constituidos por el dominio extracelular de proteínas unido a otra molécula. Esta molécula generalmente es la fracción Fc de una inmunoglobulina humana, pudiendo tener o no un papel funcional. El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en la inhibición de la unión de un ligando con su receptor, inhibiendo por tanto la respuesta consiguiente a dicha unión <sup>[17]</sup>.

## 4.1. ESTRUCTURA, TIPOS Y NOMENCLATURA DE LOS ANTICUERPOS

### 4.1.1. Estructura del anticuerpo <sup>[10], [16]</sup>

Su estructura consiste en dos cadenas pesadas o cadenas H, y dos cadenas ligeras o cadenas L, unidas mediante enlaces covalentes. A su vez, estas cadenas constan de regiones variables, que son diferentes en unos anticuerpos y otros, y regiones constantes, que no varían mucho entre los anticuerpos de la misma clase. Las cadenas ligeras presentan una región variable (VL) y una constante (CL), mientras que las pesadas, presentan una región variable (HV) y tres regiones constantes (CH1, CH2, CH3), como se representa en la figura 2.



**Figura 2. Partes de un anticuerpo.** En la imagen de la derecha, esquema de la división estructural de un anticuerpo. En naranja están representadas las cadenas pesadas, en verde, las cadenas ligeras. El esquema de la izquierda representa las partes funcionales del anticuerpo. En azul se ha representado la región Fab y en morado la región Fc. Las flechas señalan las CDRs.

Funcionalmente tienen dos partes, la región Fab (*antigen binding fragment*), implicada en el reconocimiento y unión del antígeno, y la región Fc (*Crystallizable fragment*) encargada de las funciones de los anticuerpos y su vida media en sangre. La región Fab está formada por cada una de las cadenas ligeras, y por la región variable (HV) y una de las regiones constantes (CH1) de cada una de las cadenas pesadas (Figura 2). Las regiones encargadas del reconocimiento del epítopo son las regiones determinantes de complementariedad, CDR (*complementary determining regions*), que están situadas en los dominios variables del anticuerpo, tanto en las cadenas ligeras como en las pesadas.

#### **4.1.2. Tipos de anticuerpos monoclonales según su origen** <sup>[16], [17], [18], [19]</sup>

Los anticuerpos monoclonales, al igual que el resto de terapias biológicas, requieren la participación de organismos vivos para su síntesis mediante hibridomas o técnicas de Ingeniería Genética. Según el origen del anticuerpo, se distingue entre anticuerpos murinos, quiméricos, humanizados o humanos.

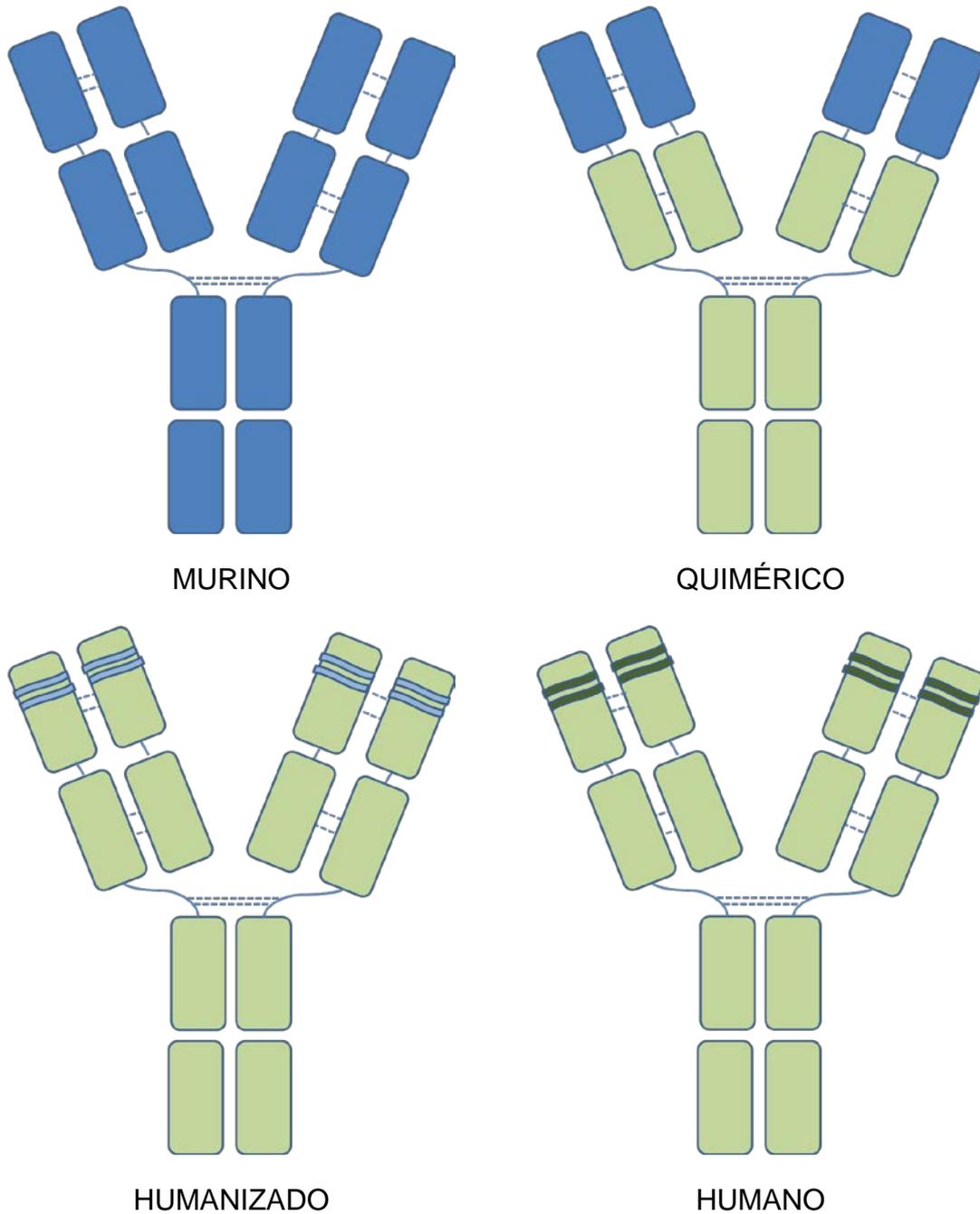
Los anticuerpos murinos proceden en su totalidad del ratón. Fueron los primeros en producirse mediante la técnica de generación de hibridomas en 1975, por George Köhler y Cesar Milstein. Su principal problema es precisamente su origen, puesto que al ser totalmente murino, el cuerpo humano lo reconoce como extraño, y puede activar su sistema inmune produciendo anticuerpos frente al anticuerpo monoclonal.

Los anticuerpos quiméricos tienen componentes tanto humano como animal. Las regiones constantes son de origen humano, y las regiones variables de origen murino. Son creados por técnicas de Ingeniería Genética, mediante cambios en el código de ADN, reemplazando las regiones constantes murinas por regiones constantes humanas.

Los anticuerpos humanizados solamente conservan las regiones determinantes de complementariedad murinas, siendo el resto de la estructura humana.

Finalmente, los anticuerpos humanos, son aquellos cuya estructura es 100% humana.

El proceso de humanización de los anticuerpos supone una importante reducción en la inmunogenicidad, lo cual supone una estrategia de mejora de la eficacia del fármaco, dado que reduce el fracaso terapéutico. Esto ha sido gracias al desarrollo de las técnicas de Ingeniería Genética. La tendencia es a que todos los anticuerpos monoclonales utilizados sean de origen humano, siendo ya los todos los últimos anticuerpos monoclonales aprobados humanizados.



**Ilustración 3. Tipos de anticuerpos monoclonales.** Esquema de los anticuerpos murinos, quiméricos, humanizados y humanos, en función de su composición murina y/o humana. En color azul se han representado las porciones de origen murino, y en color verde, las de origen humano.

#### 4.1.3. Nomenclatura de los anticuerpos monoclonales <sup>[20]</sup>

Los anticuerpos monoclonales tienen una denominación común internacional, de forma que puedan ser reconocidos mundialmente. La OMS, hace más de medio siglo, estableció el “International Nonproprietary Name Expert Group” para la asignación de denominaciones comunes a los fármacos. Así, se establecieron una serie de pautas generales para la denominación tanto de los anticuerpos monoclonales como para el resto de fármacos biológicos. Estas pautas atienden al origen, la diana terapéutica y tipo de molécula del que se trata.

La Denominación Común Internacional o International Nonproprietary Name (INN) para los anticuerpos monoclonales está compuesta de un prefijo, dos infijos y un sufijo. El prefijo es aleatorio, y es lo que distingue unos de otros. El primer infijo indica la diana terapéutica, y el segundo, el origen del anticuerpo. Finalmente, el sufijo es siempre *-mab*, y hace referencia al tipo de molécula, es decir, a anticuerpo monoclonal. Los infijos se recogen en la tabla 2.

**Tabla 2. Infijos para la nomenclatura de los anticuerpos monoclonales.**

Diana	Origen
- <i>b(a)</i> -: bacteria	- <i>a</i> -: rata
- <i>c(i)</i> -: cardiovascular	- <i>axo</i> -: rata/ratón
- <i>f(u)</i> -: hongo	- <i>e</i> -: hámster
- <i>k(i)</i> -: interleucina	- <i>i</i> -: primate
- <i>l(i)</i> -: Sistema inmune	- <i>o</i> -: ratón
- <i>n(e)</i> -: neural	- <i>u</i> -: humano
- <i>s(o)</i> -: hueso	- <i>xi</i> -: quimérico
- <i>tox(a)</i> -: toxina	- <i>xizu</i> -: quimérico-humanizado
- <i>t(u)</i> -: tumor	- <i>zu</i> -: humanizado
- <i>v(i)</i> -: viral	

Modificado de [20].

## 4.2. PRINCIPALES DIANAS DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los grandes avances en el conocimiento y entendimiento de la patogenia de numerosas enfermedades, fundamentalmente autoinmunes, neoplásicas y hematológicas, hasta hace unos años desconocida, junto con el progreso en la Biotecnología, han permitido la producción de anticuerpos dirigidos contra dianas implicadas directamente o de forma más específica en la patogenia de estas enfermedades.

Las principales dianas de los anticuerpos monoclonales, como se ha dicho, pueden dividirse en: líneas celulares, mediadores celulares y receptores de dichos mediadores.

### 4.2.1. Anticuerpos monoclonales frente a mediadores celulares <sup>[17]</sup>

Los anticuerpos dirigidos frente a mediadores celulares pueden inhibir su acción mediante neutralización de dichos mediadores o mediante el bloqueo de sus receptores. Entre los mediadores inflamatorios frente a los que están dirigidos estos anticuerpos, los principales son el TNF- $\alpha$  y las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6). Además de los mediadores inflamatorios, también son dianas algunos factores de crecimiento o sus receptores, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

#### ***Agentes inhibidores del TNF- $\alpha$*** <sup>[8], [17], [21]</sup>

El TNF- $\alpha$  es una citoquina pro-inflamatoria producida por los macrófagos, aunque también por otras células del sistema inmune (neutrófilos, linfocitos, células NK, células endoteliales o mastocitos) en respuesta a daño tisular o infección. Su producción está aumentada en numerosas enfermedades inflamatorias crónicas, perpetuando la inflamación y los efectos negativos sobre diversos órganos y tejidos. Es por ello, que las principales aplicaciones de este grupo de fármacos sean en varias enfermedades reumatológicas, como la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil, la artropatía psoriásica o la espondilitis anquilosante, así como en la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

Existen cuatro anticuerpos monoclonales anti-TNF aprobados para su uso en reumatología y en la enfermedad inflamatoria intestinal: un quimérico, Infliximab; dos humanizados, Adalimumab y Golimumab; y uno completamente humano, Certolizumab. Su acción es similar, ya que al unirse selectivamente al TNF- $\alpha$ , tanto soluble como unido a membrana, impiden la unión de éste a sus receptores, y por tanto, la consiguiente respuesta inflamatoria. Además, encontramos también etanercept, que es una proteína de fusión.

Infliximab es un anticuerpo quimérico de clase IgG1 que fue aprobado en 1998 por la FDA, con el nombre comercial de Remicade<sup>®</sup>. Se administra de

forma intravenosa, a una dosis aproximada de 3-10mg/Kg cada entre 4 y 8 semanas y tiene una vida media de entre 8 y 9,5 días. Sus principales aplicaciones son la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, además de en la enfermedad inflamatoria intestinal, tanto enfermedad de Crohn como colitis ulcerosa <sup>[22]</sup>. Actualmente se dispone en el mercado de dos biosimilares.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG humana, aprobado en 2002 con el nombre comercial de Humira<sup>®</sup>. A diferencia del Infliximab, la vía de administración es subcutánea, y a una dosis de 40 mg/kg cada dos semanas. Las indicaciones son similares a las de Infliximab, a excepción de la colitis ulcerosa. Además está indicado también en la artritis idiopática juvenil <sup>[23]</sup>.

Golimumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 humano, aprobado como Simponi<sup>®</sup> en el año 2009. Su administración es vía subcutánea y a una dosis de entre 50-100 mg. Está aprobado para el uso en artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y colitis ulcerosa <sup>[24]</sup>.

Certolizumab está formado por el fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal murino humanizado conjugado con polietilenglicol, aprobado en 2009 como Cimzia<sup>®</sup>. Se administra vía subcutánea, a una dosis de 400mg, bien distribuido en dos dosis de 200mg separadas 2 semanas, o bien en una única dosis mensual, sobre todo una vez alcanzada la respuesta clínica. Está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante <sup>[25]</sup>. La PEGilación resuelve el problema de que los fragmentos de anticuerpo tienen una mayor eliminación renal que los anticuerpos completos, ya que aumenta su tamaño y por tanto su vida media, lo que se pone una mejora de la efectividad terapéutica. Además es más soluble y menos inmunogénico <sup>[16]</sup>.

Además de estos anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF- $\alpha$ , existe también una proteína de fusión frente a esta citoquina. Esta proteína es el etanercept (Enbrel<sup>®</sup>) y está constituida por el dominio extracelular del receptor para el TNF- $\alpha$  de tipo 2 (TNFR-2 o p75) unido al dominio Fc de una IgG1 humana. Aprobado desde el año 2002 por la EMA, tiene sus indicaciones en artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartropatía axial no radiográfica y psoriasis en placas. Además, en pediatría está indicada en la artritis idiopática juvenil a partir de los 2 años de edad, en la psoriasis pediátrica desde los 6 años, y tanto en artritis psoriásica como artritis asociada a entesitis, en los adolescentes mayores de 12 años. Se administra vía subcutánea, a una dosis semanal de 50 mg semanales, bien en una única dosis, o en dos dosis de 25 mg <sup>[26]</sup>.

### ***Inhibidores de la IL-1***

La interleucina 1 es otra citocina proinflamatoria, liberada junto TNF- $\alpha$  e IL-6 por los macrófagos, que ha de activarse enzimáticamente. Produce una

variedad de efectos inflamatorios, implicados en múltiples enfermedades reumatológicas, desempeñando un papel central en los conocidos como síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS). IL-1 Ra es un competidor natural de IL-1, pues se une a su receptor sin activar la cascada de señales posterior. Es un reactante de fase agudo producido por diferentes tipos celulares como monocitos, neutrófilos o hepatocitos <sup>[27]</sup>. Dentro del grupo de los inhibidores de esta citoquina encontramos el canakinumab y una proteína de fusión, el riloncept. Además, aunque no se trata de un anticuerpo monoclonal ni de una proteína de fusión, cabe mencionar en este apartado otro antagonista importante de la IL-1, anakinra.

Canakinumab (Ilaris®) es un anticuerpo monoclonal totalmente humano frente a IL-1 autorizado en el año 2009. Se administra vía subcutánea a una dosis de 150 mg cada 8 semanas. Está aprobado para el tratamiento de los CAPS (Síndrome de Muckle-Wells, Enfermedad Neonatal Multisistémica Inflamatoria, Síndrome Infantil Neurológico Cutáneo y Articular Crónico, Síndrome Autoinflamatorio Familiar inducido por el frío, Urticaria Familiar Fría), artritis idiopática juvenil a partir de los 2 años de edad y artritis gotosa <sup>[28]</sup>.

Riloncept es una proteína de fusión constituida por dominio extracelular de la proteína accesoria de IL-1 y el receptor tipo I de IL-1 (ambos dominios de unión al IL-1 de los dos componentes del receptor de la IL-1) unido a la porción Fc de una inmunoglobulina IgG1 humana <sup>[8]</sup>.

Anakinra (Kineret®) es una forma recombinante de IL-1 Ra que solo difiere de la forma endógena en un aminoácido terminal. Fue aprobado en 2002 para el tratamiento de la artritis reumatoide. Se administra de forma subcutánea a una dosis de 100 mg al día <sup>[29]</sup>.

### ***Inhibidores de la IL-6***

La interleucina 6 es otra citocina proinflamatoria, al igual que IL-1 y TNF- $\alpha$  implicada en diversos procesos inflamatorios. Tiene numerosos efectos, entre lo que se encuentra la activación de osteoclastos, fibroblastos sinoviales y endotelio vascular, favoreciendo la migración de los leucocitos al sitio de inflamación, así como la inducción de la proliferación de precursores de células plasmáticas. Además está implicado en la maduración de los linfocitos TH17 <sup>[27]</sup>. Tocilizumab (RoActemra®) es un anticuerpo monoclonal humanizado frente al receptor de la IL-6, tanto en su forma soluble como en su forma transmembrana. Se administra por infusión intravenosa a una dosis recomendada de 8 mg/kg. Aprobado desde 2009 para el tratamiento de artritis reumatoide y algunas formas de artritis idiopática juvenil <sup>[30]</sup>.

### ***Inhibidor de RANKL***

La activación y diferenciación de los osteoclastos está mediada por el ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL, *receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand*), su receptor (RANK) y la osteoprotegerina. RANKL es expresado en múltiples células, principalmente osteoblásticas, aunque también en linfocitos T, células endoteliales, fibroblastos sinoviales y algunas células tumorales. Al interactuar con su receptor RANK produce un aumento de la actividad y número de osteoclastos, produciendo un aumento de la resorción ósea. La osteoprotegerina es un antagonista de esta interacción, evitando una pérdida ósea excesiva, aunque permitiendo un remodelado óseo adecuado <sup>[17]</sup>.

Denosumab (Prolia<sup>®</sup>) es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG2 contra RANKL. Aprobado desde el año 2010, está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en varones con elevado riesgo de fracturas, produciendo en las primeras una reducción del riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Además, está indicado en varones con cáncer de próstata sometidos a supresión hormonal, produciendo una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales. Denosumab se administra de forma subcutánea cada 6 meses, a una dosis recomendada de 60 mg <sup>[31]</sup>.

### ***Anti factor de crecimiento endotelial***

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es uno de los activadores más importantes de la formación de nuevos vasos sanguíneos o angiogénesis. Este proceso es determinante en el desarrollo de numerosos tumores, por lo que el bloqueo de VEGF es una de las dianas de los fármacos antineoplásicos.

Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al VEGF, uniéndose a todas su isoformas, e impidiendo su unión al receptor, inhibiendo por ello la angiogénesis. Está aprobado por la EMA desde el año 2005 y sus indicaciones, en combinación o no con otros antineoplásicos, incluyen diferentes neoplasias como el carcinoma metastásico de mama, colon o recto, cáncer de pulmón no microcítico avanzado irresecable, cáncer de células renales o neoplasias ginecológicas. Se administra por perfusión intravenosa, a dosis que oscilan entre los 5-10 mg/kg cada 2 semanas o 15mg/kg cada 3 semanas, según el tipo de neoplasia a tratar <sup>[32]</sup>.

### ***Anti factor de crecimiento epidérmico***

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) es otro mediador celular que con actividad mitogénica sobre diversas células, interviniendo por ejemplo en la cicatrización de heridas. Su sobreexpresión se ha visto implicada en la génesis de diversos tumores como el colorrectal o cánceres de cabeza y cuello <sup>[4]</sup>.

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG1 dirigido frente Her-1, uno de los miembros de los receptores del EFG (EGFR). Fue aprobado por la EMA y autorizado para su uso en España en el año 2007 con el nombre de Erbitux<sup>®</sup>. Sus indicaciones indican el cáncer colorrectal metastásico y el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello en combinación o no con otros tratamientos oncológicos <sup>[33]</sup>.

#### 4.2.2. Anticuerpos dirigidos frente a líneas celulares <sup>[8], [17]</sup>

Otros anticuerpos monoclonales están dirigidos frente a líneas celulares concretas o moléculas de activación de las mismas. Estos agentes inhiben la actividad de estas células mediante la inhibición directa de las mismas causando su depleción, o mediante la inhibición de su activación o migración al lugar de acción. Las líneas celulares diana son fundamentalmente los linfocitos T y los linfocitos B. Así, existen algunos anticuerpos que inhiben a los linfocitos T, entre los que se encuentran basilixumab, ustekinumab o natalizumab. Entre los anticuerpos monoclonales dirigidos contra las células B o su activación, se encuentran rituximab y belimumab.

#### *Agentes que inhiben la acción de los linfocitos T*

- **Inhibición de señales coestimuladoras**

La activación de los linfocitos T requiere, por un lado, de la interacción del receptor antigénico con el correspondiente antígeno, y por otro, de señales coestimuladoras. Las señales coestimuladoras o segunda señal, se producen por la interacción bien de CD28, o bien del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), también denominado CD125, ambos presentes en el linfocito T, con sus ligandos CD80 y CD86 presentes en la células presentadoras de antígeno. La CD28 se une con mayor afinidad a CD80 y CD86 y tiene un efecto estimulante, mientras que la unión de CTLA-4 tiene un efecto inhibitorio en la activación del linfocito T <sup>[10]</sup>.

Abatacept es una proteína de fusión consistente en el dominio extracelular de CTLA-4 unido a la porción Fc de una IgG1 humana. Abatacept se une con sus ligandos CD80 y CD86, de forma que impide la unión de CD28, y por lo tanto su acción estimuladora. Abatacept fue aprobado en 2007 como Orencia<sup>®</sup> para el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil. Se administra vía intravenosa, a una dosis de entre 500 y 100 mg según peso (a unos 10 mg/kg de peso aproximadamente) cada 4 semanas <sup>[35]</sup>.

- **Inhibición de la activación o diferenciación del linfocito T**

Basiliximab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente CD25, componente del receptor para IL-2 en los linfocitos T, de forma que inhiben la unión de esta citoquina al mismo. Es un anticuerpo quimérico autorizado en 1999 y comercializado como Simultec<sup>®</sup>. Su indicación es la profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal alogénico de novo, tanto en adultos como en niños. Se utiliza con otros inmunosupresores simultáneamente [35].

Otra forma de modular la actividad de los linfocitos T es la utilización como dianas de los anticuerpos citoquinas implicadas en el desarrollo de ciertos tipos de linfocitos T. Así, IL-12 es una citoquina implicada en el desarrollo de los linfocitos TH1 e IL-23 en el de los linfocitos TH17, las cuales tienen en común la subunidad p40. Ustekinumab (Stelara<sup>®</sup>) es un anticuerpo totalmente humano de tipo IgG1 frente p40, por tanto, frente IL-22 como de IL-23 aprobado por la EMA en 2009. Sus indicaciones son la psoriasis en placas y la artritis psoriásica. Se administra vía subcutánea, a una dosis de 45 mg a la semana 0, después a la semana 4 y posteriormente cada 12 semanas [37].

- **Inhibición de la adhesión y/o migración**

Además, existen también anticuerpos que inhiben la adhesión y/o la migración linfocitaria, inhibiendo de forma indirecta sus efectos. Dentro de este grupo encontramos Natalizumab y Efalizumab.

Los linfocitos T, al ser activados, migran al lugar de la inflamación, así como al tejido linfático para ejercer sus funciones. Esta migración requiere de la interacción entre moléculas de adhesión de estas células, incluyendo las integrinas, con sus ligandos en las células del endotelio.

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4, cuya diana es la integrina  $\alpha_4\beta_1$ , presente en todos los leucocitos, salvo en neutrófilos. Esta integrina se une a la molécula de adhesión vascular VCAM-1 presente en las células endoteliales. Esta interacción está implicada en la patogenia de la esclerosis múltiple, permitiendo la migración leucocitaria al sistema nervioso central. Natalizumab impide esta migración, así como también induce la apoptosis de células T y previene la unión de las células T con la osteopontina y la fibronectina, con lo que disminuye la inflamación mediada por linfocitos T.

Natalizumab fue aprobado en 2004 para el tratamiento de la esclerosis múltiple, aunque restringido a aquellos casos con fallo terapéutico con otros tratamientos o casos con una evolución rápida y progresiva de la enfermedad. Esta restricción se debe a la aparición de varios casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva que aparecieron en pacientes en tratamiento con este fármaco, aunque su papel en el desarrollo de esta patología es desconocido.

Efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 frente a la molécula de adhesión celular CD11a, que es una subunidad de una molécula de adhesión de las células T, que se une a la molécula de adhesión celular 1 (ICAM-1) de las células presentadoras de antígeno. Mediante la inhibición de esta interacción, Efalizumab inhibe la activación de los linfocitos T, además de su migración a la piel. Por ello fue aprobado en 2003 para el tratamiento de la psoriasis, aunque en 2009 fue suspendido del mercado, por el desarrollo de una complicación muy severa, la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

### **Agentes que inhiben la acción de los linfocitos B**

- **Anti CD-20**

El antígeno CD20 está presente en los linfocitos B, desde su forma inmadura a su forma madura, pero está ausente en los linfocitos B activados. Rituximab (MabThera®) es un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG1 frente a CD20. Se piensa que produce lisis de los linfocitos B CD20+ por varios mecanismos, que incluyen la activación del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos e inducción de apoptosis <sup>[8]</sup>. Aprobado por la EMA en 1998, está indicado para el tratamiento de enfermedades hematológicas como el linfoma no Hodgkin y la leucemia linfática crónica, así como enfermedades reumatológicas, como artritis reumatoide y la Granulomatosis con poliangéititis (clásicamente Granulomatosis de Wegener) y la poliangéititis microscópica <sup>[38]</sup>.

- **Inhibición de la estimulación**

El factor estimulador del linfocito B (BLyS, *B lymphocyte stimulator*), también conocido como factor activador del linfocito B (BAFF), es una proteína de superficie de la familia del TNF implicado en la selección y supervivencia de los linfocitos B. Es expresado en numerosas células inflamatorias, incluyendo monocitos, neutrófilos activados y linfocitos T. Es ligando de tres receptores: receptor BLyS 3 (BR3 o BAFF-R), TACI (*transmembrane activator-1 and calcium modulator and cyclophilin ligand-interactor*) y El antígeno de maduración de células B (BCMA). La unión al primer receptor estimula la generación y mantenimiento de los linfocitos B; la interacción con el segundo, produce la estimulación independiente del linfocito T, el cambio de clase de inmunoglobulinas y la homeostasis de los linfocitos B; y la unión al tercero es importante para la diferenciación de las células plasmáticas. BlyS está elevado de forma frecuente en los pacientes con lupus eritematoso sistémico, y podría jugar un papel en su patogenia <sup>[38]</sup>.

Belimumab (Benlysta®) es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1 dirigido frente a BlyS aprobado en el año 2011 para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. Se administra vía intravenosa, y se recomienda una dosis de 10 mg/kg en una administración mensual, con dos dosis iniciales cada dos semanas <sup>[39]</sup>.

### 4.2.3. Otros

Omalizumab (Xolair<sup>®</sup>) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente a la IgE, disminuyendo sus niveles y su interacción con su receptor. Está aprobado para el uso en el asma alérgico grave, mediado por IgE. Se administra de forma subcutánea una vez al mes, y la dosis es dependiente de los niveles de IgE del paciente <sup>[40]</sup>.

Her-2, conocido también como neu o ErbB2 es un protooncogén que codifica para un receptor de membrana y que está amplificado en la cuarta parte de todos los cánceres de mama aproximadamente. Está asociado a un mayor índice de recidivas y mayor agresividad tumoral. Existe un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1, Trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>), dirigido contra el dominio extracelular del receptor codificado por este protooncogén. Aprobado desde el año 2000 tiene sus indicaciones en el cáncer de mama metastásico, cáncer de mama precoz y cáncer gástrico metastásico que expresen Her-2 <sup>[42]</sup>.

## 4.3. EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

El tratamiento con anticuerpos monoclonales, al igual que cualquier otro tipo de terapia, no está exento de efectos secundarios. Dada la naturaleza proteica de estos fármacos, pueden producir cuadros de hipersensibilidad en el paciente. Además, existe otro grupo de efectos adversos derivados de la propia acción del anticuerpo, que es en la mayoría de los casos una disminución o alteración de la respuesta inmune, lo que conlleva un mayor riesgo de infecciones, ya sean adquiridas en la comunidad u oportunistas. Por otro lado, dado que el desarrollo de neoplasias es muy dependiente del sistema inmune, estos anticuerpos también pueden aumentar, al menos teóricamente, el riesgo de desarrollo de algunos tumores.

### 4.3.1. Reacciones secundarias a la administración de proteínas

Los efectos secundarios a su naturaleza proteica son fundamentalmente reacciones a la infusión parenteral del anticuerpo, que incluyen el síndrome de liberación masiva de citocinas y reacción de hipersensibilidad, además de la producción de anticuerpos neutralizantes contra el anticuerpo monoclonal. Estas reacciones son producidas por la inmunogenicidad de estas moléculas, que pueden activar la respuesta inmune, mediante una reacción inflamatoria o la producción anticuerpos.

- ***Síndrome de liberación masiva de citocinas o reacción aguda a la infusión.***

El mecanismo de esta reacción no es bien conocido, aunque puede ser debido a que la interacción del anticuerpo monoclonal con sus dianas en células circulando por el torrente sanguíneo, produciendo una liberación masiva de citoquinas. Estas citoquinas, pueden producir una gran variedad de síntomas sistémicos de distinta gravedad, que pueden clasificarse según el momento de aparición en tres fases. Los síntomas de fase 1, entre los 60-90 minutos de la infusión, como cefalea, mialgias, síntomas gastrointestinales, rigidez, eritema y vasodilatación. La fase 2, a las 4 horas, incluye síntomas más graves como hipotensión, taquicardia seguida de fiebre, linfopenia o neutropenia. Finalmente, los efectos más graves son a las 16-20 horas de la infusión, fase 3, con fallo multiorgánico y coagulación intravascular diseminada. El manejo de este tipo de reacciones puede requerir desde la simple interrupción de la infusión a hospitalización y medidas de soporte vital <sup>[43]</sup>.

Debido a que la reacción es dependiente de citoquinas y no de anticuerpos, no requiere sensibilización previa, y por tanto, puede ocurrir desde la primera infusión. Es por ello, que sobre todo en las primeras infusiones intravenosas de estos anticuerpos, requieran unas horas de observación en el hospital donde sean administradas.

- ***Reacciones de hipersensibilidad***

La infusión del anticuerpo monoclonal también dar lugar a una respuesta de hipersensibilidad mediada por IgE (hipersensibilidad de tipo I). Este tipo de reacción se produce por la producción de IgE específica contra el anticuerpo monoclonal, que sería su antígeno, en una primera exposición, y que al unirse esta IgE a los mastocitos y basófilos produciría una sensibilización de los mismos, con la consiguiente liberación de mediadores inflamatorios, como histamina, leucotrienos y prostaglandinas en las siguientes exposiciones al antígeno. Es por ello que en la primera infusión no aparece sintomatología, pues se requiere la previa sensibilización, y por tanto, la reacción sólo aparece en infusiones posteriores. La reacción consiste en urticaria, rash, angioedema, broncoespasmo e hipotensión. La forma más grave de reacción mediada por IgE es la anafilaxia, que aparece a los minutos de empezar la infusión y que se caracteriza por distrés respiratorio, edema laríngeo y broncoespasmo severo, lo que puede comprometer la vida del paciente <sup>[43]</sup>.

- ***Producción de anticuerpos***

Los anticuerpos monoclonales al comportarse como antígeno pueden inducir la producción de anticuerpos frente a ellos. Estos anticuerpos pueden unirse al monoclonal alterando su farmacocinética y/o farmacodinámica, o bien,

neutralizar su acción, disminuyendo sus efectos farmacológicos, resultando en ambos casos en una disminución de la eficacia del fármaco.

Sin embargo, resulta complicada la determinación de este problema, ya que no hay un método estandarizado para la detección de estos anticuerpos mediante técnicas fiables y reproducibles. Algunas de las técnicas disponibles para su detección son el enzoinmunoensayo (ELISA) y la radioinmunoprecipitación (RIA), además de procedimientos más costosos como el “Surface plasmon resonance” y los bioensayos <sup>[45]</sup>.

#### **4.3.2. Efectos derivados de la alteración del sistema inmune**

La mayor parte de las dianas terapéuticas son constituyentes del sistema inmune, por lo que la supresión o modulación de determinadas respuestas inflamatorias, además de tener su efecto terapéutico, pueden producir una serie de efectos no deseados. Estos efectos incluyen un aumento de la incidencia de infecciones, desarrollo de tumores y fenómenos autoinmunes. Este riesgo, se ve aumentado además, con el tratamiento concomitante con otros inmunosupresores que suelen tener muchas de las enfermedades para las que están indicados este tipo de tratamiento.

##### **- *Riesgo de infecciones***

La inmunosupresión causada por el monoclonal produce un aumento del riesgo de infecciones tanto comunes como oportunistas. Entre las infecciones no oportunistas se incluyen la neumonía adquirida en la comunidad, infecciones por bacterias encapsuladas como las bacterias del grupo *Streptococcus*, *Neisseria meningitidis* o *haemophilus*, así como infecciones víricas del tracto respiratorio superior, por adenovirus y virus respiratorio sincitial, y sepsis urinaria <sup>[45]</sup>. Se recomienda por ello la vacunación frente al neumococo, así como para la gripe, en los pacientes en tratamiento con terapia biológica <sup>[46]</sup>.

Además, pueden producir la reactivación de una tuberculosis latente o de una hepatitis por virus B. Se ha llegado a describir un aumento del riesgo de tuberculosis en pacientes que reciben terapia anti-TNF-alfa de hasta 25 veces. Las estrategias de prevención de infección tuberculosa latente en pacientes que van a recibir tratamiento con biológicos puede disminuir de forma efectiva y segura la probabilidad de reactivación de la tuberculosis en estos pacientes. Estas estrategias, además de una anamnesis adecuada sobre antecedentes de infección o exposición a la misma, incluyen la realización de la prueba del Mantoux y/o Quantiferon, además de una radiografía de tórax. Aquellos con contacto reciente con enfermedad tuberculosa, antecedentes de tuberculosis no tratada adecuadamente, Mantoux o Quantiferon positivos, o lesiones pulmonares residuales en la radiografía de tórax necesitarán tratamiento profiláctico con tuberculostáticos, generalmente con isoniazida durante 9

meses. Los pacientes con antecedentes de infección tuberculosa tratada, no necesitarán profilaxis, aunque sí una vigilancia estrecha. No está claro el momento en el que ha de iniciarse la terapia biológica en los pacientes que han de recibir quimioprofilaxis, aunque se recomienda unas semanas después de haberla finalizado. En el caso de que un paciente desarrolle enfermedad tuberculosa durante su tratamiento con el anti-TNF, éste ha de ser suspendido, pudiendo ser reintroducido dos meses después de haber finalizado el tratamiento de la tuberculosis, con una respuesta adecuada al mismo <sup>[46], [47]</sup>.

Por otra parte, los anticuerpos monoclonales pueden producir también infecciones oportunistas, siendo de gran importancia la infección por el virus varicela-zoster y virus JC. Otras infecciones oportunistas incluyen la toxoplasmosis, infección por citomegalovirus o la neumonía por *Pneumocistis carinii*.

Se han descrito con el tratamiento con Natalizumab infecciones por el virus varicela-zoster, con distintos niveles de gravedad. Por un lado infecciones varicela-zoster que han requerido tratamiento específico pero no han supuesto indicación para la retirada del monoclonal, y por otro, infección potencialmente mortal. Además, se ha descrito también un caso de encefalitis herpética mortal. <sup>[45]</sup>.

El virus JC produce una infección de elevada mortalidad, denominada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Se ha visto un aumento de la frecuencia de este virus en pacientes tratados con natalizumab, aunque también con rituximab y otros monoclonales. El motivo de este aumento se desconoce, y lleva a mantener un control estrecho de los pacientes tratados con cualquier monoclonal. La aparición de casos mortales de LMP fue motivo de suspensión del mercado de efalizumab.

#### - **Riesgo de neoplasias** <sup>[45]</sup>

El aumento del riesgo de neoplasias en los pacientes en tratamiento con anticuerpos monoclonales es un tema no bien establecido. El sistema inmune juega un papel importante en controlar el desarrollo de los tumores.

No se ha demostrado un incremento en general de riesgo de tumores en pacientes con artritis reumatoide tratados con anti-TNF, aunque sí un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma.

Otro ejemplo de posible relación de desarrollo de neoplasias y tratamiento con anticuerpos monoclonales es el de natalizumab, que en ensayo clínico se encontró un aumento de la incidencia de neoplasias, y se han descrito dos casos de melanoma en pacientes en tratamiento con este anticuerpo monoclonal. Otras neoplasias que podrían relacionarse con este fármaco son la de pulmón, vejiga y colon.

Por ello no está claro si existe un real aumento de la incidencia de neoplasias en general en los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales, aunque por su potencial posibilidad y relativa reciente introducción de estos tratamientos, son necesarios más estudios de seguridad y seguimiento de estos pacientes.

#### - **Fenómenos autoinmunes**

La aparición de fenómenos autoinmunes en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales es otro de los efectos derivados de su acción inmunomoduladora. Algunos de estos procesos autoinmunes son la púrpura trombocitopénica autoinmune, la tiroiditis autoinmune y el síndrome de esclerosis múltiple “like”.

La púrpura trombocitopénica autoinmune es una trombopenia producida por anticuerpos frente a las plaquetas. Se manifiesta por sangrado, ya sea interno, en forma de equimosis, petequias o hematoma, o como sangrado externo, tal como gingivorragias, epistaxis o metrorragia. Es un fenómeno que puede ser mortal. Este fenómeno se ha encontrado en pacientes tratados con efalizumab, rituximab, Infliximab y alemtuzumab <sup>[45]</sup>.

La tiroiditis autoinmune es debida a la producción de anticuerpos frente al tiroides. Es una reacción adversa observada en el 22% de los pacientes tratados con alemtuzumab, desarrollando algunos de ellos alteraciones tiroides graves e hipertiroidismo <sup>[45]</sup>.

El síndrome esclerosis múltiple “like” es un proceso de desmielinización del sistema nervioso central, similar al producido en la esclerosis múltiple, atribuido al uso de terapias anti-TNF. Los anti-TNF-alfa, pueden producir un síndrome “lupus-like”, dado que se ha relacionado el uso de este tipo de terapias con producción de anticuerpos antinucleares y anti-DNA de doble cadena, típicos del lupus eritematoso sistémico. Se ha postulado que este síndrome esclerosis like pudiese ser una manifestación más del síndrome “lupus-like”, o efecto directo de la terapia anti-TNF <sup>[45]</sup>.

## 5. BIOSIMILARES

### 5.1. ¿QUÉ SON LOS FÁRMACOS BIOSIMILARES Y QUÉ APORTAN?

El término de fármaco biológico biosimilar, o biosimilar, hace referencia a aquellos productos biológicos que son versiones subsecuentes a un producto biológico original o innovador una vez expirada su patente. La EMA define

biosimilar como: *“un medicamento que contiene una versión del principio activo de un producto original autorizado (producto de referencia). Un biosimilar ha de haber evidenciado similaridad con el producto de referencia en calidad, en actividad biológica, en seguridad y en eficacia, basándose en un exhaustivo ejercicio de comparación”*<sup>[48]</sup>.

El término biosimilar supone que el este fármaco es muy parecido al producto de referencia, pese a mínimas diferencias en componentes clínicamente inactivos, y que no hay diferencias clínicamente significativas en términos de seguridad, pureza y potencia del producto. Aunque pueden parecer los equivalentes a los genéricos para los fármacos de síntesis química, difieren en numerosos aspectos, como la estructura o los procesos de producción y aprobación.

El desarrollo de los fármacos biosimilares se debe principalmente a la expiración de la patente de numerosos fármacos biológicos originales. En la tabla 3 se recogen varios biológicos cuya patente ha expirado tanto en la Unión Europea como en los Estados Unidos.

**Tabla 3. Patentes expiradas de fármacos biológicos**

Biológico (principio activo)	Indicaciones	UE	EEUU
Nutropin (somatotropina)	Trastornos del crecimiento	Expirada	Expirada
Abbokinasa (uroqkinasa)	Eventos isquémicos	Expirada	Expirada
Humulina (Insulina recombinante)	Diabetes	Expirada	Expirada
Ceredasa (Alglucerasa)	Enfermedad de Gaucher	Expirada	Expirada
Streptasa (Estreptoquinasa)	Eventos isquémicos	Expirada	Expirada
Intron ATM (IFN- $\alpha$ -2b)	Hepatitis B y C	Expirada	Expirada
Serotim (Somatotropina)	SIDA	No aprobada	Expirada
Humatrope (Somatotropina)	Trastornos del crecimiento	No aprobada	Expirada
Epogen, Procrit, Epres (EPO)	Anemia	Expirada	Expirada
Neorecormon (EPO)	Anemia	Expirada	No aprobada
TNKasa (tenecteplasa)	IAM	Expirada	Expirada
Actimmune (IFN- $\gamma$ -1b)	Granulomatosis crónica	Expirada	Expirada
Alteplasa (tPA)	IAM	Expirada	Expirada
Proleukin (IL-2)	VIH	Expirada	Expirada
Neupogen (filgrastina G-CSF)	Anemia, leucemia, neutropenia	Expirada	Expirada

IFN: interferón; EPO: eritropoyetina; IAM: infarto agudo de miocardio; tPA: activador del plasminógeno tisular; G-CSF: factor estimulador de colonias granulocíticas.

Modificado de [49].

La introducción de los biosimilares aporta, por un lado, el desarrollo de nuevas moléculas, y por otro, una importante contención del gasto sanitario. Los fármacos biológicos tienen un precio muy elevado, en general, mucho mayor al de los fármacos de síntesis química. El desarrollo de biosimilares permite introducir condiciones de competencia en el mercado y romper el monopolio de los innovadores, con su alto impacto económico, tras la expiración de sus patentes. Esto supone una bajada significativa de los precios de adquisición, y paralelamente un aumento del acceso a las mismas <sup>[50]</sup>.

## 5.2. BIOSIMILARES Y GENÉRICOS.

### 5.2.1. Síntesis biológica vs síntesis química

Las principales diferencias entre los fármacos biosimilares y los genéricos radican en la imposibilidad de producir copias idénticas a los biológicos originales. A través de procesos químicos de síntesis bien definidos es posible la producción de copias idénticas a la sustancia activa de los fármacos convencionales; sin embargo, la producción de fármacos biológicos biosimilares, debido a su naturaleza y complejidad, requieren múltiples procesos de producción adicionales y distintos, lo que resulta en una heterogeneidad en la estructura de la molécula final.

El proceso de producción de fármacos biológicos requiere múltiples pasos, y por ello muchos puntos de control riguroso y la adherencia a procesos de calidad. En primer lugar, es necesaria la selección de la adecuada secuencia genética que codifique para la proteína requerida, así como un vector para su clonación. En segundo lugar, ha de seleccionarse un sistema celular adecuado para la expresión, optimizando las condiciones para el crecimiento de la línea celular, así como procesos de purificación. Parámetros fundamentales como la temperatura, el pH o el tipo de recipientes usados, son factores básicos que pueden influir en la estructura final del producto <sup>[51]</sup>.

Cada uno de los pasos es fundamental de forma que mínimos cambios pueden producir alteraciones en el producto final que resulte en la aparición o ausencia de características del mismo.

El tipo de línea celular que expresa el producto determina la estructura final de la proteína, afectando a la glicosilación y otras modificaciones postranscripcionales, por lo que el tipo de línea celular que se elija es fundamental. Por ejemplo, el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) se expresa en forma de proteína glicosilada si se usan células ováricas de hámster, mientras que si se usa *Escherichia coli*, se expresa en forma no glicosilada <sup>[52]</sup>.

El producto final es a menudo una mezcla de diferentes isoformas o variantes estructurales del principio activo. Esta mezcla, a diferencia de lo que sucede con los fármacos convencionales, donde es homogénea, en los productos biológicos es muy heterogénea. Por ser moléculas complejas en

cuanto a su estructura tridimensional, resulta complicado determinar que variantes son las óptimas y cuales son impurezas, así como la influencia de estas variaciones sobre el perfil de eficacia, seguridad e inmunogenicidad del producto final <sup>[51], [52]</sup>.

### 5.2.2. Más allá de la bioequivalencia <sup>[51], [52], [53]</sup>

La bioequivalencia entre dos fármacos requiere cumplir dos criterios: por un lado, la equivalencia farmacéutica, es decir, han de tener el mismo principio activo en la misma forma farmacéutica; y por otro lado, una equivalencia farmacocinética. La equivalencia farmacocinética consiste en una alta similitud en la velocidad de absorción y en la fracción de absorción, de forma que se pueda asumir que tienen una seguridad y eficacia similares. El estudio de la bioequivalencia se utiliza en la práctica como método para demostrar la equivalencia terapéutica entre dos fármacos, evitando así la repetición de los ensayos clínicos de eficacia y seguridad.



Ilustración 4. Requisitos para la bioequivalencia de fármacos.

El estudio de la bioequivalencia de un fármaco genérico con su referente, requiere por tanto de dos pasos. En primer lugar, demostrar una composición química igual a la de su fármaco de referencia, mediante el uso de técnicas de espectrometría de masa y/o resonancia magnética nuclear. En segundo lugar, es necesaria la realización de estudios de equivalencia farmacocinética mediante la administración de los dos preparados de forma aleatoria y cruzada a un grupo de sujetos, y medición del área bajo la curva (concentración plasmática del fármaco-tiempo), así como la concentración máxima ( $C_{máx}$ ) y el tiempo en el que se alcanza la  $C_{máx}$ . Estos valores no deben diferir en más del 20% de los valores de fármaco de referencia, y se calculan con un intervalo de confianza del 90% generalmente <sup>[54]</sup>.

En contraste, estos estudios de bioequivalencia no son suficientes en el caso de los biosimilares, ya que, debido a su complejidad intrínseca, no está clara la relación entre los parámetros farmacocinéticos y su efecto en la seguridad y eficacia, algo que por lo general se asume en el caso de los genéricos. La aprobación de biosimilares requiere estudios comparados de calidad, estudios preclínicos y sobre todo clínicos. Estos suelen incluir estudios de equivalencia farmacocinética, farmacodinámica, y además de seguridad y eficacia, para poder determinar posibles efectos secundarios a mínimas diferencias estructurales que puedan existir. Por lo tanto, los fármacos

biosimilares necesitan prácticamente tantos estudios como un fármaco biológico innovador. Además, requieren estudios tras su comercialización diferentes a los genéricos, necesitando farmacovigilancia post-comercialización, cuyo objetivo es la detección de riesgos o reacciones adversas relacionadas con el fármaco, aunque de baja frecuencia.

## Biosimilares aprobados

Son numerosos los biosimilares ya aprobados en la Unión Europea. La mayoría de ellos son versiones subsecuentes de proteínas como la filgastrina, la somatotropina y la epoetina.

El único anticuerpo monoclonal con biosimilares aprobados es infliximab. Remsina<sup>®</sup> e Inflectra<sup>®</sup> son los dos biosimilares de infliximab aprobados por la EMA, y también autorizados en España muy recientemente, en el año 2014. Están autorizados con las mismas indicaciones que el infliximab original, Remicade<sup>®</sup> [55], [56].

Tabla 4. Biosimilares aprobados por la EMA.		
Nombre	Principio activo	Fecha
Abasaglar <sup>®</sup>	Insulina glargina	09/09/2014
Abseamed <sup>®</sup>	Epoetin alfa	28/08/2007
Accofil <sup>®</sup>	Filgrastina	18/09/2014
Bemfola <sup>®</sup>	Follitropina alfa	27/03/2014
Binocrit <sup>®</sup>	Epoetina alfa	28/08/2007
Biograstim <sup>®</sup>	Filgastrina	15/09/2008
Epoetin Alfa Hexal <sup>®</sup>	Epoetina alfa	28/08/2007
Filgastrim Hexal <sup>®</sup>	Filgastrina	06/02/2009
Grastofil <sup>®</sup>	Filgastrina	18/20/2013
Inflectra <sup>®</sup>	Infliximab	10/09/2013
Nivestim <sup>®</sup>	Filgrastina	08/06/2010
Omnitrope <sup>®</sup>	Somatotropina	12/04/2006
Oveleap <sup>®</sup>	Follitropina alfa	27/09/2013
Ratiogastrim <sup>®</sup>	Filgastrina	15/09/2008
Remsina <sup>®</sup>	Infliximab	10/09/2013
Retacrit <sup>®</sup>	Epoetina zeta	18/12/2007
Silapo <sup>®</sup>	Epoetina zeta	18/12/2007
Tevagrastrim <sup>®</sup>	Filgastrina	15/09/2008
Zarzio <sup>®</sup>	Filgastrina	06/02/2009

Modificado de [57].

### 5.3. COMPARABILIDAD: INNOVADOR Y BIOSIMILAR [8], [50], [51], [52], [53]

Los fármacos biosimilares han de tener unos perfiles de eficacia y seguridad similar al de sus fármacos de referencia. Sin embargo, dada su heterogenicidad en el producto final, resulta difícil predecir las repercusiones de su estructura sobre el efecto en estas dos variables, seguridad y eficacia. Por ello se requieren, como se ha dicho en el anterior apartado, estudios adicionales para establecer los perfiles de eficacia y seguridad.

Las cuestiones que se plantean en relación a la eficacia y seguridad, una vez aprobados los biosimilares, son varias. Por un lado, la posibilidad de extrapolación a otras indicaciones; esto es, que una vez comprobada la eficacia y la seguridad del biosimilar para una de las indicaciones de su referente, se pueda utilizar dicho fármaco para otras indicaciones para las que está aprobado el innovador.

Además, otra cuestión es la posibilidad de sustitución, es decir, el cambio automático de un fármaco por otro con el mismo principio activo en el momento de la dispensación farmacéutica, como sucede con la mayoría de los fármacos de síntesis química. Los biológicos, y por lo tanto, también los biosimilares, son fármacos no sustituibles dadas sus complejas características ya comentadas. La sustitución automática podría disminuir la eficacia y seguridad de los mismos; además, supondría una mayor dificultad para los estudios de farmacovigilancia, ya que no estarían controlando qué fármaco está tomando el paciente, si el prescrito por el médico o un “sustituto” con el mismo principio activo, y en caso de aparecer una reacción adversa, no podría ser atribuida al fármaco prescrito con certeza.

Por último, otro problema que se plantea es la intercambiabilidad, que consiste en la posibilidad de elegir entre distintos fármacos destinados a la misma indicación terapéutica. Es aquí donde tiene importancia el concepto de equivalente terapéutico. La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria lo define como “*fármaco diferente en su estructura química del original, pero del que se espera un efecto terapéutico y un perfil de efectos adversos similares cuando se administre a un paciente a dosis equivalentes*” [58].

#### 5.3.1. Eficacia comparable

Los biosimilares requieren estudios de eficacia independientes de los estudios de bioequivalencia con su fármaco referente. Como se ha dicho, se desconocen o son difíciles de predecir, las repercusiones de los mínimos cambios en la estructura del producto final sobre su efecto terapéutico.

Algunos estudios han demostrado diferencias en cuanto a actividad biológica entre biosimilares y el innovador. Por ejemplo, en un estudio se compararon 11 productos de alfa-epoetina, procedente de 4 países distintos, y se observó que había diferentes isoformas entre esos productos y diferencias en los estudios de actividad *in vivo* de estos productos [59]. En la mayor parte de

los casos, en función del tipo de enfermedad y de la repercusión terapéutica de las mínimas diferencias, resulta inaceptable asumir el riesgo de variabilidad en el efecto terapéutico, ya que además, son medicamentos que suelen usarse en enfermedades con una importante repercusión sistémica y funcional.

### **5.3.2. Seguridad comparable**

El principal problema de seguridad con los fármacos biosimilares es la inmunogenicidad. Del mismo modo que mínimos cambios pueden producir una disminución de la eficacia, también pueden producir cambios en el perfil de seguridad. La medida en que estos cambios influyen es impredecible, y por ello requieren estudios de farmacovigilancia postcomercialización.

La aprobación del biosimilar, una vez superados todos los estudios preclínicos y clínicos, no garantiza una seguridad similar a la del fármaco innovador, por la variabilidad en el producto final ya mencionada.

### **5.3.3. ¿Son sustituibles? ¿Son intercambiables?**

En primer lugar, conviene aclarar la diferencia entre intercambiabilidad de dos biológicos equivalentemente terapéuticos y la sustitución del biológico innovador por un biosimilar, o viceversa. La equivalencia terapéutica hace referencia a fármacos de distinta estructura pero del mismo grupo farmacológico, por lo que los fármacos son distintos en cuanto a composición, como sucede con los distintos anti-TNF, y que por lo tanto, no tienen por qué estar sometidos a estudios de comparabilidad.

Los fármacos biológicos pueden estar sujetos a intercambio terapéutico según la situación clínica y bajo criterio médico. Sin embargo, en la práctica existe un consenso general sobre el mantenimiento del tratamiento con un biológico siempre que éste tenga éxito en el tratamiento de la enfermedad, y evitar así efectos no deseados al cambiar por otro biológico de la misma familia.

Por otro lado, la sustitución automática de un innovador por un biosimilar o viceversa no está autorizada, del mismo modo que no está autorizada la sustitución de ningún biológico<sup>[60]</sup>.

Por ello, resulta paradójico, que esté permitido el intercambio entre fármacos biológicos de la misma familia, pero no esté autorizada la sustitución de un biológico innovador por su biosimilar. Los biosimilares son más que equivalentes terapéuticos de los biológicos innovadores, ya que además de tener las mismas indicaciones terapéuticas y prácticamente la misma estructura, están sometidos a numerosos estudios de comparabilidad con su referente. La posible variabilidad entre los biosimilares con sus referentes, se podría asumir, de la misma forma que se asume la variabilidad en las isoformas

entre lotes de un mismo producto innovador. Esto es, siempre y cuando las diferencias entre las variantes del biosimilar con el de referencia, no sean significativamente mayores a las que haya entre las variantes del propio innovador.

La paradoja pues, consiste en que está autorizado, aunque no se lleve a cabo, el intercambio de biológicos, de distinta estructura y con una heterogeneidad mayor, mientras que no se pueda sustituir un innovador por su biosimilar, aunque éstos tengan una estructura altamente similar y hayan sido sometidos estudios de comparabilidad para su aprobación.

#### 5.4. REGULACIÓN

La importancia de los medicamentos biotecnológicos en la práctica clínica habitual es indiscutible y sin embargo pese a la rapidez de su desarrollo e irrupción en el mercado el ordenamiento jurídico nacional y comunitario aún no se ha adaptado a estos cambios.

En general la normativa sobre medicamentos biológicos es escasa, se encuentra dispersa y en normas de muy diverso rango.

Las diferencias que se han ido presentando en los apartados previos hacen que la regulación de los medicamentos biológicos y biosimilares no sea ni pueda ser idéntica a la de los medicamentos de síntesis química y sus medicamentos genéricos.

Para ser autorizados, los medicamentos biológicos como cualquier otro medicamento en la UE, deben ser aprobados por el procedimiento centralizado que se recoge en el Reglamento CE 726/2004, por el que se establecen los procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la EMA <sup>[61]</sup>.

En lo que se refiere a la aprobación de los medicamentos biosimilares, la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, al regular los datos a aportar en el marco del procedimiento de autorización de los medicamentos biológicos, establece que: “Cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamentos genéricos, debido en particular a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia, deberán aportarse los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados relativos a dichas condiciones”<sup>[62]</sup>.

La EMA ha emitido una Guía sobre Medicamentos Biológicos Similares <sup>[63]</sup> y un documento de Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares, multitud de guías que aclaran cuestiones técnicas y procedimentales relativas a su fabricación y control de calidad, así como a los estudios preclínicos y clínicos necesarios para demostrar la comparabilidad en

cuestiones de calidad, seguridad y eficacia terapéutica con respecto al medicamento de referencia. Sin embargo, en otros aspectos la normativa vigente no ha contemplado las diferencias entre los medicamentos de síntesis química y los medicamentos biológicos (y, por tanto, entre los medicamentos genéricos y los biosimilares). Un ejemplo es la inclusión de los medicamentos biológicos en el sistema de precios de referencia español. El hecho de que se forme un conjunto de precios de referencia con la aparición de un genérico no es comparable a la creación de un conjunto con la aparición de un biosimilar. Para el desarrollo de un medicamento genérico se requieren entre dos y tres años y una inversión de uno a tres millones de euros, para un biosimilar se necesitan de 100 a 300 millones de euros y entre cinco y ocho años. Además el proceso para la autorización de comercialización de un biosimilar es mucho más complicado que para un genérico; como ya se ha comentado los medicamentos genéricos no necesitan de estudios preclínicos ni ensayos clínicos, sino que basta con que su bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad.

Aún queda un largo camino que recorrer para armonizar la legislación en este campo.

## 6. CONCLUSIONES

Los fármacos biotecnológicos, con especial mención a los anticuerpos monoclonales por su amplio desarrollo, suponen una importante herramienta en la Medicina del presente, y probablemente del futuro. Son fuertes armas terapéuticas cuya aparición ha supuesto un impacto importante en el tratamiento de muchas enfermedades. La investigación de nuevas dianas y nuevos fármacos supondrá un importante progreso, y quizá, en el futuro, estos fármacos tan especializados en sus dianas terapéuticas sean el tratamiento definitivo y/o curativo de un número mucho mayor de procesos y enfermedades.

La reciente aparición de biosimilares proporciona nuevas alternativas terapéuticas además de una importante contención del gasto sanitario, dado el importante coste de los fármacos biológicos. El uso de estos fármacos requiere aún experiencia para poder aclarar y regular todos los asuntos aún no bien establecidos en cuanto a su uso en relación con los innovadores. Se necesitan aun bases reguladoras que basadas en la evidencia, permitan un uso adecuado, garantizando siempre la eficacia y seguridad del fármaco.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Izaguirre R, De Micheli A. En torno a la historia de las transfusiones sanguíneas. Rev Invest Clin. 2002. 54(6):552-558
2. FDA. Regulation of Biological Products. Section 351. Public Health Service. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/ucm149278.htm#>
3. Amgen España. <http://www.amgen.es/profesionales/biotecnologia/hitos>
4. Ribatti D. From the discovery of monoclonal antibodies to their therapeutic application: An historical reappraisal. Immunol Lett. 2014; 161:96-99.
5. Amgen España. <http://www.amgen.es/profesionales/biotecnologia/tecnologia>
6. FDA. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/default.htm>
7. OMS. El uso clínico de la sangre en Medicina General, Obstetricia, Pediatría y Neonatología, Cirugía y Anestesia, Trauma y Quemaduras. 2001. Disponible en: [http://www.who.int/bloodsafety/clinical\\_use/en/Manual\\_S.pdf](http://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Manual_S.pdf)
8. Lee S, Chinen J, Kavanaugh. Immunomodulator therapy: Monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines, and immunoglobulins. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125:314-323.
9. Richard A. Goldsby, Thomas J. Kindt, Barbara A. Osborne, Janis Kuby. Inmunología. 5ª edición. 2004. Mc Graw Hill. Capítulo 18. Vacunas
10. Abul K. Abbas, Andrew H. Litchman. Inmunología celular y molecular. 8ª edición. 2015. Elsevier. Capítulo 5. Anticuerpos y antígenos
11. FDA. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Allergenic/default.htm>
12. Arnaiz-Villena A, Regueiro JR, López C. Inmunología. 1ª Edición. 1997. Ed Complutense.
13. Misra M. Biosimilars: Current perspectives and future implications. Indian J Pharmacol. 2012; 44(1): 12-14.
14. Honorato J, Ruiz S, Cajaraville G, Madruga M, Cuéllar S, Carrato A et al. Equivalencias terapéuticas de los medicamentos biotecnológicos. INESME; enero 2009.
15. Tejerina T, Medina U. Fármacos Biotecnológicos, Biosimilares, Bioequivalentes. Actualidad en Farmacología y Terapéutica. 201; 10:233-238.
16. Ruiz G, Moreno M, López M, Vega M. Anticuerpos monoclonales terapéuticos. Informe de vigilancia Tecnológica. Genoma España/FUAM. 2007.

17. Ugarte-Gil M, Acevedo Vásquez E, Alarcón A. Terapia biológica en enfermedades reumatológicas. Rev Med Hered. 2013. 24:141-155
18. Fernández-Cruz E, Alecsandru, Rodriguez-Sáinz C. Introducción a los fármacos biológicos. Actas Dermosifilofr. 2008; 99 (4):2-6.
19. Jick S, Park Y, Hong HJ. Antibody Engineering for de Development of Therapeutic Antibodies. Mol Cells. 2005; 20(1):17-29.
20. World Health Organization. International Nonproprietary Names for the biological and biotechnological substances (a review). World Health Organization, 2011.
21. Xixi M, Shengqian X. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis. Biomedical reports. 2012. 1:177-185.
22. Ficha técnica Remicade<sup>®</sup>.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)
23. Ficha técnica Humira<sup>®</sup>.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)
24. Ficha técnica Simponi<sup>®</sup>.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf)
25. Ficha técnica Cimzia<sup>®</sup>.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001037/WC500069763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf)
26. Ficha técnica Enbrel<sup>®</sup>.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf)
27. De Cos MA, Merino J. Farmacología de la respuesta inmunitaria, En Flórez J. Farmacología humana. 6º ed. Barcelona; 2014. Elsevier. P375-404.
28. Ficha técnica Ilaris<sup>®</sup>.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001109/WC500031680.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001109/WC500031680.pdf)
29. Ficha técnica Kineret<sup>®</sup>.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000363/WC500042310.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf)
30. Ficha técnica RoActemra<sup>®</sup>.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000955/WC500054890.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf)

31. Ficha técnica Prolia<sup>®</sup>.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001120/WC500093526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf)
32. Ficha técnica Avastin<sup>®</sup>.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf)
33. Ficha técnica Erbitux<sup>®</sup>.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000558/WC500029119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf)
34. Ficha técnica Orencia<sup>®</sup>.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000701/WC500048935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf)
35. Ficha técnica Simulect<sup>®</sup>.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000207/WC500053543.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000207/WC500053543.pdf)
36. Ficha técnica Stelara<sup>®</sup>.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf)
37. Ficha técnica MabThera<sup>®</sup>.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf)
38. Cancro MP, D´Cruz D, Khamashta M. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. J. Clin. Invest. 2009; 119:166-1073.
39. Ficha técnica Benlysta<sup>®</sup>.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002015/WC500110150.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002015/WC500110150.pdf)
40. Ficha técnica Xolair<sup>®</sup>.  
[http://www.emeuropa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.emeuropa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf)
41. Coma MJ, Frutos M. HER2/Neu y Trastuzumab. Rev Electron Biomed 2006; 2:3-4.
42. Ficha técnica Herceptin<sup>®</sup>.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf)
43. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. Oncologist. 2008; 13:725-732.

44. Valor L, de la Torre I. Comprender el concepto de inmunogenicidad. *Reumatol Clin.* 2013; 9(1): 1-4.
45. Casanova B. Perfil de seguridad y aspectos prácticos a tener en cuenta en la administración de anticuerpos monoclonales. *Neurología.* 2013; 28(3): 169-178.
46. Reino JG, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.* 2011. doi:10.1016/j.reuma.2011.05.002
47. Solovic I, Sester M, Comez-Reino Jj, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Sys Rev.* 2011:CD008794.
48. EMA. Guidline on Similar Biological Medical Products (borrador). CHMP/437/04 Rev 1, 2013  
([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/05/WC500142978.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500142978.pdf))
49. Kumar R, Singh J. Biosimilar drugs. *Int J App Basic Med Res* 2014; 4:63-6
50. Calvo G, Sáez J. Introducción. Cara y cruz del progreso biotecnológico. En: *El libro blanco de los medicamentos biosimilares.* 2014.
51. Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the “next generation”. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(4): 31-36.
52. Müller R, Renner C, Gabay C, Cassata G, Lohri A, Halser A. The advent of biosimilars: callenges and risks. *Swiss Med Wkly.* 2014; w13980.
53. Mora F. Medicamento Biosimilar: ¿Qué es y qué no es? En: *El libro Blanco de los medicamentos biosimilares.* 2014.
54. Armijo JA. Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos. En: Flórez J. *Farmacología humana.* 6º ed. Barcelona; 2014. Elsevier. P46-71.
55. Ficha técnica Remsina®.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002576/WC500150871.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf)
56. Ficha técnica Inflectra®.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002778/WC500151489.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf)

57. EMA. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomy-Path=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomy-Path=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit)
58. Sociedad Española de farmacia Hospitalaria ([http://www.selfh.es/normas/intercambio\\_terapeutico.pdf](http://www.selfh.es/normas/intercambio_terapeutico.pdf)).
59. Schellekens H. Biosimilarepoetins: How similar are they? Eur J Hops Pharm. 2005; 3:43-7.
60. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre. BOE» núm. 239, de 5 de octubre de 2007, páginas 40495 a 40496  
<http://www.boe.es/boe/dias/2007/10/05/pdfs/A40495-40496.pdf>
61. Reglamento CE 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004. <http://www.boe.es/doue/2004/136/L00001-00033.pdf>.
62. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)
63. CHMP. Guideline in similar biological medicinal product. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf)