

# Biofármacos y biosimilares

**Pablo Matar**

Doctor en Bioquímica, Investigador Adjunto CONICET, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

## ¿Qué es un biofármaco?

Una definición clásica de biofármaco utilizada tanto en ámbitos académicos como en la industria es: “*producto medicinal, terapéutico, profiláctico, o de diagnóstico in vivo, cuyo principio activo es de naturaleza biológica y es producido por biotecnología*”. Los biofármacos pueden ser proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vectores de material genético, fragmentos de anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, vacunas, y otros. En la actualidad, uno de cada cuatro medicamentos disponibles en el mercado farmacéutico es un biofármaco, los cuales se utilizan en el tratamiento de diversas patologías, como cáncer, anemias, alteraciones de la hemostasia, enfermedades neurológicas, hematológicas, endocrinológicas y metabólicas, y también en trasplantes y enfermedades autoinmunes.

## Biofármacos en la terapia biológica de la artritis reumatoidea

Las opciones terapéuticas para la artritis reumatoidea se han incrementado enormemente en la última década con el desarrollo de diferentes biofármacos. Estos incluyen antagonistas de TNF- $\alpha$  (Infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico que neutraliza TNF- $\alpha$  tanto en su forma soluble como unida a membrana; Etanercept, una proteína de fusión quimérica soluble que reconoce también a TNF- $\beta$ ; y Adalimumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano), bloqueantes de señales co-estimuladoras para la activación de linfocitos T, como Abatacept (proteína de fusión soluble CTLA-4-Ig), y deplecionantes selectivos de linfocitos B, tal el caso de Rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20).

### Correspondencia

pmat@arnet.com.ar

El perfil de seguridad de los biofármacos utilizados para el tratamiento de la artritis reumatoidea ha mejorado con el avance de la tecnología empleada en su producción. Algunas de las nuevas plataformas tecnológicas incluyen la utilización de animales transgénicos, librería de fagos y linfocitos B humanos inmunizados *in vitro*. Un desafío adicional es el desarrollo de biofármacos dirigidos contra nuevos y diferentes blancos moleculares identificados por estudios genómicos y proteómicos, como el receptor de IL-6 (Tocilizumab, anticuerpo monoclonal humanizado), otras citoquinas implicadas en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias, como IL-12 e IL-15, y algunas quinasas intracelulares como JAK-3 y Syk.

## ¿Cómo se produce un biofármaco?

La producción de anticuerpos monoclonales por tecnología del hibridoma y sus modificaciones, y la de proteínas recombinantes por ingeniería genética, son procesos extraordinariamente complejos consistentes en numerosas etapas sometidas a estrictos controles de calidad. Los biofármacos son producidos a partir de sistemas biológicos vivos (bacterias, hongos, levaduras, células de mamíferos, tejidos de origen vegetal o animal, animales de laboratorio). El proceso completo incluye técnicas de biología molecular e ingeniería genética, complejos sistemas de producción industrial a gran escala, tecnología especializada en aislamiento, purificación y análisis de productos biológicos y formulación del producto para ser administrado en pacientes. Importantes características diferencian a los biofármacos de las tradicionales drogas químicas, como su elevado peso y tamaño molecular, estructura tridimensional compleja e inestable, micro-heterogeneidad, inestabilidad física y química, posibles impurezas de difícil caracterización, actividad biológica condicionada por el proceso de producción y características farmacocinéticas y farmacodinámicas particulares.

Cada etapa del proceso global de producción de un biofármaco es un área de permanente investigación y desarrollo. Cualquier cambio en algunas de estas etapas puede tener un profundo efecto sobre la actividad biológica y perfil de seguridad del producto final. Las consecuencias no deseadas más significativas de las modificaciones en algunas de las etapas del proceso de producción de un biofármaco son los cambios en eficacia, seguridad e inmunogenicidad. La singularidad de cada proceso de producción de un biofármaco en particular ha conducido a la afirmación de que “el producto es el proceso”.

### ¿Existen genéricos de biofármacos?

Algunas empresas de biotecnología están intentando desarrollar copias de biofármacos originales, a las que denominan “biosimilares”. Esta situación está motivando profundos debates en ámbitos científicos, asistenciales y en organismos de control. Los expertos en cada área coinciden en afirmar que un biosimilar no es igual a un genérico. Contrariamente a lo que sucede con los productos medicinales de síntesis química, para los cuales es posible obtener fórmulas similares (genéricos) capaces de ser comparadas por métodos físico-químicos y evaluadas a través de ensayos de bioequivalencia, los biofármacos son moléculas únicas, cuya formulación final es altamente dependiente del proceso global de producción, lo que hace prácticamente imposible obtener copias a la manera de los genéricos tradicionales. Cada biofármaco debe ser caracterizado mediante ensayos pre-clínicos y estudios clínicos apropiados para evaluar su actividad biológica y terapéutica, no siendo aplicables los principios de similitud y equivalencia de los clásicos medicamentos genéricos.

La consecuencia clínica más relevante de la utilización intercambiable de un biofármaco innovador por una copia que no ha sido sometida a ensayos clínicos apropiados, es la inmunogenicidad. No existe ningún sistema analítico de laboratorio capaz de predecir la inmunogenicidad de un biofármaco *in vitro*. En todos los casos se debe recurrir a ensayos clínicos que contemplen la evaluación de la respuesta inmune hacia un fármaco determinado. La utilización de biosimilares que no hayan cumplido con los exhaustivos controles de calidad pre-clínicos y clínicos a los cuales son sometidos los biofármacos originales, puede causar reacciones anafilácticas, neutralización del producto, alteraciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas por formación de complejos inmunes, e incluso falta de eficacia terapéutica.

### Marco regulatorio

Las agencias de control de medicamentos carecen hasta el momento de una legislación actualizada para el análisis de documentación tendiente a la aprobación de copias de biofármacos. Para llenar ese vacío, la Organización Mundial de la Salud está elaborando un documento definitivo que contendrá los lineamientos básicos e indispensables para la evaluación de los biosimilares. Este documento estará disponible antes de la finalización del año 2009 en <http://www.who.int/biologicals/en/>. En el mes de junio de 2009, se publicó en el mismo sitio un documento preliminar para su discusión pública. En este documento se destacan los principios básicos para la aprobación de productos biológicos similares o copias de biofármacos innovadores: 1) estricta evaluación de calidad, estudios pre-clínicos y clínicos respecto al biofármaco de referencia; 2) los productos biosimilares no son drogas genéricas, y por lo tanto los requisitos para la aprobación de genéricos no son aplicables a estos fármacos; 3) los biofármacos de referencia y los biosimilares requieren una regulación apropiada y efectiva para minimizar riesgos y maximizar sus beneficios; 4) la decisión de autorizar la sustitución automática de un biofármaco de referencia por una copia estará regulada exclusivamente por la legislación vigente en cada país y deberá estar fundamentada en datos científicos y evidencia clínica teniendo en cuenta el riesgo potencial de esta clase de fármacos.

### Presente y futuro

La complejidad de los biofármacos, su investigación, desarrollo industrial y el control de su utilización para el tratamiento de enfermedades humanas, requiere de una legislación particular y actualizada que contemple el cumplimiento de todos los requisitos necesarios para su aprobación por las agencias de control, siendo indispensables los datos aportados por ensayos clínicos diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de cada uno de ellos, así como también de las modificaciones en los procesos de elaboración que se puedan implementar.

### Bibliografía

1. Wurm FM. Manufacturing of biopharmaceuticals and implications for biosimilars. *Kidney Blood Press Res* 2007;30(suppl 1):6-8.
2. Weaver AL. The impact of new biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43(Suppl. 3):iii17-iii23.
3. Khraishi M. Comparative overview of safety of the biologicals in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36 Suppl 82:25-32.